REPUBLIQUE DE COTE D'IVOIRE
Union – Discipline – Travail

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE FELIX HOUPHOUET BOIGNY **UFR SCIENCES MEDICALES ABIDJAN**

THESE

Année : 2021-2022 **N° 7344/22**

Pour l'obtention du
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLÔME D'ETAT)

RÉSULTATS DU TRAITEMENT DES TUMEURS GLIALES INTRACRÂNIENNES DE HAUT GRADE EN CÔTE D'IVOIRE: A PROPOS DE 19 CAS COLLIGÉS DE MARS 2019 À JUIN 2021

Présentée et soutenue publiquement le 03 Août 2022

Par

DIABY RAISSA ABIBATOU YASMINA

Interne des Hôpitaux

Née le 29/11/1996 à Cocody

COMPOSITION DU JURY:

Président : Monsieur **DOMINIQUE N'DRI OKA,** ***Professeur Titulaire***

Directeur de thèse : Monsieur **YVAN ZUNON-KIPRE,** ***Maitre de Conférences Agrégé***

Assesseurs : Monsieur **CAMILLE ASSOUAN,** ***Maitre de Conférences Agrégé***

Monsieur **YAPI FRANCIS N'GUESSAN,** ***Maitre de Conférences Agrégé***

DEDICACES

A ALLAH Tout Puissant pour son infinie bonté.

Al-Malik, c'est Toi qui a permis hier, qui permet aujourd'hui, et qui permettra demain.

Al-Wahhab, c'est Toi qui nous donne immensément alors que nous ne méritons rien.

Que serions-nous sans Toi ? Que serais-je sans Toi ?

A ma Mère, GUEYE DIAKHOU

Mounette, je t'écris ces quelques mots avec des larmes aux yeux.

Assurément, après Dieu, Papa et toi êtes mes seuls repères dans cette vie. Quand je ris, tu es heureuse pour moi. Quand je suis triste, tu l'es deux fois plus. Malgré tes difficultés, tu trouves toujours la force de m'apaiser et de me soutenir quand je crie à toi. Ce travail est le tien, car tu as essuyé chacune de mes craintes, de mes interrogations et de mes stagnations qui y étaient liées. Merci de me donner la force de continuer et de me battre quand l'idée de faiblir me traverse l'esprit. Puisse ALLAH nous donner une longue vie, afin que je puisse enfin t'élever et t'apaiser comme tu le mérites. Les moments de tristesse seront bientôt derrière nous, je puis te l'assurer.

Je t'aime ma Lionne.

A mon Père, DIABY MAMADOU

Papounet, je me souviens encore de cette conversation dans la voiture, alors que nous venions d'apprendre que j'avais été acceptée à l'INPHB, option Mines, Pétrole et Géologie. Je me souviens encore plus de cette phrase qui m'a guidé durant tout mon cursus universitaire : « Ma fille, je veux que tu fasses médecine ; tu es jeune et tu as les capacités pour y arriver ». Dès lors, je foulais les marches de l'Université Nangui Abrogoua, déterminée à rendre coute que coute mon père fier. Une fois cette étape passée, c'est encore toi qui m'as conduit vers la voie de l'Internat, que j'ai emprunté avec détermination. Tu m'as appris à rechercher l'excellence dans les plus petits faits et gestes, et je t'en serai éternellement reconnaissante. J'espère que ce travail qui vous est dédié à Maman et à toi sera à la hauteur de la confiance et répondra aux espoirs placés en moi. Merci d'être la figure paternelle par excellence, je t'aime.

A mon frère ainé chéri, GUEYE FRANTZ

A toi mon Frantzo, le supporter number one de sa petite sœur. Je suis heureuse de te dédier ce travail. Merci d'avoir toujours cru en moi, et d'avoir participé à mon éducation. Ton petit génie comme tu aimes affectueusement m'appeler est désormais Docteur d'Etat en médecine et portera ce titre fièrement. Belle et longue vie à nous. Love you to the moon and back.

A ma Tante chérie, DIOP FATOU

Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir toujours prodigué de sages conseils. Ce travail t'est dédié. Puisse le Seigneur te préserver de tout mal.

A mes oncles et tantes

Nul mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le profond respect que j'ai pour vous. Rien au monde ne pourrait compenser tout ce que vous avez fait pour moi. Je saisis cette occasion et je vous dédie ce travail qui traduit ma gratitude et mes sincères remerciements pour votre bienveillance. Que Dieu vous en rétribue abondamment.

A mes cousins et cousines

Je vous serai éternellement reconnaissante pour votre sympathie, votre gentillesse et votre aide. Puisse Dieu vous garder en bonne santé.

A mes très chers amis

Olahan Sonia, Tanon Olivia, Koffi Jacques Fabrice, Yapo Paule-Denise, Kéita Cheickna, Lah Bi Régis…Merci d'avoir été présents aux moments clés de ma vie. Vous êtes la seconde famille que le Seigneur a bien voulu me donner. Puisse Dieu garder chacun d'entre vous. Nous avons encore de belles aventures à passer ensemble, j'en suis sure.

REMERCIEMENTS

Au Professeur KAKOU MEDARD, Professeur Titulaire d'Anatomie-Neurochirurgie, Directeur du Laboratoire d'Anatomie Normale, de Chirurgie Expérimentale et de Biomécanique (LANCEB)

Maitre, nous ne saurions présenter ce travail sans vous témoigner le profond respect et l'admiration que nous avons à votre égard. Depuis notre entrée au sein du LANCEB, vous avez été et continuez d'être un modèle d'abnégation et de réussite pour nous. Nous sommes honorés de faire partie de cette belle aventure et de vous avoir comme mentor. Merci pour vos enseignements, ils ne tombent pas dans les oreilles d'une sourde. Nous sommes résolument décidés à travailler d'arrache-pied pour maintenir la confiance placée en nous et pour faire briller le LANCEB.

Au Professeur YVAN ZUNON-KIPRE, Maitre de Conférences Agrégé d'Anatomie-Neurochirurgie, sous-directeur du LANCEB

Tel un père, vous m'avez porté depuis les Cliniques. Vous avez été, avec mon père, les personnes qui m'ont motivé à me présenter aux concours de Monitorat en Anatomie et d'Internat. Tous les jours, vos enseignements et vos conseils me forgent et me construisent. Nous avons une chance incroyable de vous avoir et d'avoir votre expérience en partage. Infiniment merci d'avoir accepté de défendre ce travail Maitre. Puisse le Seigneur vous garder en bonne santé.

Au Professeur N'DRI OKA DOMINIQUE, Professeur Titulaire de Neurochirurgie, Chef du Service de Neurochirurgie

Cher Maitre, merci pour votre accueil dans votre service, pour votre disponibilité et pour vos enseignements. Veuillez trouver dans ce travail l'assurance de notre sincère gratitude et de notre profond respect. Le chemin est long, mais nous ferons tout pour y arriver.

Au Professeur DROGBA LANDRY, Maitre de Conférences agrégé en Neurochirurgie

Maitre, nous sommes infiniment reconnaissants pour toutes les valeurs ajoutées à notre savoir. Chaque ligne de ce travail a été écrite dans le but de retranscrire au mieux les enseignements que vous nous avez donnés. Nous espérons que vous en serez fier.

A mes Maitres,

Dr OUATTARA DJIBRIL, Dr CHATIGRE RICHARD, Dr OUATTARA FATOU, Dr KONAN LANDRY, Dr KAMISSOKO YAYA

La qualité scientifique de votre enseignement a été et continue d'être notre boussole. Sans votre disponibilité et vos conseils, nous n'aurions pas acquis toutes les aptitudes dont nous disposons aujourd'hui. La route est longue et semée d'embuches mais votre présence continue à nos côtés nous rassure. Puisse le Seigneur bénir chacun d'entre vous et vos familles respectives.

Au Dr OKAMON MARCEL, Assistant Chef de Clinique en Neurochirurgie

Merci pour votre aide et vos explications. Elles m'ont guidé pour la rédaction de ce travail.

A ma grande sœur d'Amour, Dr DJONDE GRACE

Merci à la vie pour cette magnifique rencontre. Merci d'impacter ma vie si positivement. Ton ouverture d'esprit, ta franchise, et ta gentillesse sont rares de nos jours. Je te souhaite tout le bonheur du monde, car tu le mérites amplement.

A KALOGA SEKOU, COULIBALY ALLASSANE, BELE HERMANN, AKA MOREL, Moniteurs du LANCEB

Vous avez participé à cette réussite. Ce travail est le vôtre. Je nous souhaite de longues et belles années ensemble.

Aux petites mains du LANCEB, YODE ISABELLE, DOGBO PATRICE, DRO ANDERSON

Merci pour tous ces moments partagés ensemble. Que Dieu vous garde tous.

Aux Drs KOUAKOU ARISTIDE, DJEKOURI CHRISTIAN, AKA EVRARD

Rien n'aurait été pareil sans vous. Merci d'avoir transformé mes pas hésitants du début d'internat en pas assurés. Best is yet to come. Thank you.

A GNEBLE WILFRIED ANGE, our "superman"

Merci de me prouver encore que la famille est bien au-delà des liens du sang. Merci de veiller sur Maman et sur moi. Dieu ne t'a assurément pas envoyé par hasard dans nos vies. Merci, merci, merci Willy.

A tous les personnels des services dans lesquels j'ai eu la chance de passer et qui ont eu des pensées positives à mon égard

A tous les internes

A KEFA

A la 48ème promotion de l'UFR des Sciences Médicales Abidjan

A ma Promotion d'Internat, les Natio'20

A tous les DES de Neurochirurgie, en particulier à ceux de ma promotion

A tous ceux que j'ai rencontrés dans le cadre de ma profession

A toutes mes connaissances

A tous ceux que j'ai omis involontairement

Je vous remercie et vous dédie ce travail en guise de reconnaissance.

A NOS MAITRES ET JUGES

A NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Titulaire

DOMINIQUE N'DRI OKA

- Professeur Titulaire de Neurochirurgie, spécialiste en Biomécanique et de la Chirurgie du rachis ;
- Spécialiste en Management des Organisations ;
- Chef de Service de Neurochirurgie du CHU de Yopougon / Abidjan ;
- Membre de la Société Ivoirienne de Neurochirurgie ;

Cher Maître,

C'est un grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce jury, malgré vos multiples occupations.

Votre disponibilité, votre grande culture scientifique, vos qualités de bon enseignant, votre amour du travail bien fait, expliquent l'estime que vous portent tous les étudiants de la Faculté de médecine.

Veuillez accepter cher Maître, l'expression de notre grande admiration et notre profonde gratitude.

Que DIEU vous procure toujours la Santé et bénisse l'ouvrage de vos mains.

A NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR DE THESE
Monsieur le Maître de Conférences Agrégé
YVAN ZUNON-KIPRE

- Maitre de Conférences Agrégé d'Anatomie- Neurochirurgie
- Docteur en Neurosciences option Anatomie de l'UFR Biosciences de l'Université Félix Houphouët Boigny Cocody-Abidjan
- Ancien Secrétaire général de la Société Ivoirienne de Neurochirurgie (SINC)
- Membre de la Société Ivoirienne de Morphologie (SIMORPHO)
- Membre de la Société Africaine de Morphologie (SAMO)
- Membre de l'African Neurosurgical Society Association (ANSA)
- Member of Continental Association of African Neurosurgical Society (CAANS)
- Membre de l'Association des Morphologistes (France)
- Membre de la Société Française de NeuroRadiologie (SFNR)

Cher Maitre,

Nous vous remercions une fois de plus de l'honneur que vous nous faites en dirigeant ce travail. Votre humanisme, votre modestie, votre compréhension ainsi que vos qualités professionnelles ne peuvent que susciter notre grande admiration et notre respect. Merci pour la confiance placée en notre personne. Veuillez trouver, dans ce travail, l'expression de notre plus haute considération.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE
Monsieur le Maître de Conférences Agrégé
CAMILLE ASSOUAN

- Maitre de Conférences Agrégé de Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
- Diplômé en Droit Médical
- Titulaire d'un Diplôme Universitaire de Microchirurgie à l'Université de Caen Normandie en France
- Diplomé en Pédagogie Médicale (Société de Formation et d'Education Continue au Canada)
- Chargé des stages du D.E.S de chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
- Membre de la Société Africaine Francophone de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale, Chirurgie Orale (SFSCMFCO)
- Membre de l'Association Ivoirienne de Chirurgie (AIC)
- Membre du Collège d'Odontostomatologie Africain et de Chirurgie Maxillo-Faciale (COSA-CMF)

Cher Maître,

Veuillez trouver en ces quelques lignes l'expression de notre profonde gratitude pour avoir accepté de corriger ce travail.

Que DIEU vous assiste et vous préserve de tout mal.

A NOTRE MAÎTRE ET JUGE
Monsieur le Maître de Conférences Agrégé
YAPI FRANCIS N'GUESSAN

- Maitre de Conférences Agrégé d'Anesthésie-Réanimation
- Chef de service adjoint du service d'Anesthésie-Réanimation du CHU d'Angré
- Diplôme de Formation Médicale Spécialisée Approfondie d'Anesthésie-Réanimation
- Diplôme Inter Universitaire d'Anesthésie pédiatrique
- Diplôme Universitaire de recherche clinique
- Diplôme Universitaire d'Ethique de la recherche médicale
- Diplôme Inter Universitaire de la pédagogie médicale
- Secrétaire général adjoint de la Société Ivoirienne d'Anesthésie-Réanimation (SIAR)
- Commissaire aux Comptes adjoint de la Société d'Anesthésie-Réanimation d'Afrique Francophone (SARAF)
- Membre de la Société Française d'Anesthésie-Réanimation
- Membre de la Société Ivoirienne de Vénérologie
- Membre de la Société des Anesthésistes-Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française (ADARPEF)

Cher Maître,

Vous êtes un Homme plein d'empathie et de générosité. C'est un véritable honneur de pouvoir travailler avec vous sur ce travail. Soyez assurés de notre profond respect à votre égard et de notre reconnaissance éternelle.

LISTE DES ABREVIATIONS

ARNm	:	Acide RiboNucléique messager
ATRX	:	Alpha Thalassemia Retardation syndrome X-linked (ATRX)
CHO	:	Choline
cIMPACT-NOW	:	Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy-Not Official WHO
CPA	:	Cellule Présentatrice d'Antigène
Créat	:	Créatinine
FAMMM	:	Familial Atypical Multiple Mole Melanoma
FISH	:	Hybridation In Situ Fluorescente
HTIC	:	Hypertension Intracrânienne
IDH	:	Isocitrate Déshydrogénase
IHC	:	Immunohistochimie
IRM	:	Imagerie par Résonance Magnétique
LCS	:	Liquide Cérébro-Spinal
MDM	:	Mouse Double Minute
NAA	:	N-acétyl aspartate
PAF	:	Platelet Aggregating Factor
PCV	:	Procarbazine, Lomustine, Vincristine
PIC	:	Pression Intracrânienne
RCC	:	RadioChimiothérapie Concomitante
RCP	:	Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RTH	:	Radiothérapie
RX	:	Rayonnements X
SNC	:	Système Nerveux Central
TERT	:	Telomerase Reverse Transcriptase
UFR	:	Unité de Formation et de Recherche
VEGF	:	Vascular Endothelial Growth Factor

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Représentation schématique des principales cellules du tissu de soutien du SNC (13) 8

Figure 2: Déséquilibre entre oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs (14) 10

Figure 3 : Schéma simplifié des grandes voies de l'oncogenèse de tumeurs gliales de haut grade (OMS 2016). GBL : glioblastome ; EGFR : epidermal growth factor receptor. (11) 15

Figure 4: Anatomie cérébrale et fonctions motrices et cognitives associées(29) 29

Figure 5 : Astrocytome de grade 3. Scanner cérébral avec injection de contraste (32) 34

Figure 6: Oligodendrogliome anaplasique calcifié à la TDM (33) 35

Figure 7: IRM cérébrale chez une patiente de 67 ans présentant des céphalées et des troubles phasiques d'installation rapide. (34) 38

Figure 8: Images IRM d'un patient avec un glioblastome dans le lobe temporal droit (35) 39

Figure 9: Deux images de PET Scan: en haut aspect normal, en bas apparence d'un astrocytome anaplasique. (36) 42

Figure 10: Répartition des patients selon le sexe 62

Figure 11 : Répartition des patients selon l'âge 63

Figure 12: Répartition des patients selon le secteur professionnel 64

Figure 13: Répartition des patients en fonction de l'assurance maladie 65

Figure 14: Répartition selon les antécédents médicaux 66

Figure 15: Répartition des patients selon les antécédents chirurgicaux 67

Figure 16 : Répartition des patients selon le mode de vie 68

Figure 17 : Répartition des patients en fonction du délai de consultation 69

Figure 18: Répartition des patients selon la symptomatologie clinique 71

Figure 19: Répartition des patients selon le sous-type de syndrome neurologique déficitaire..... 72

Figure 20: Répartition des patients selon le score OMS initial..... 73

Figure 21: Répartition des patients selon l'Index de Karnofsky initial 74

Figure 22: Délai entre la consultation et l'imagerie..... 75

Figure 23 : Répartition des patients en fonction de l'imagerie diagnostique 76

Figure 24: Répartition des patients selon le type d'IRM réalisée..... 78

Figure 25: Répartition des patients selon le nombre de lésions..... 79

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I**:** Gènes, molécules, voies et/ou combinaisons diagnostiques clés dans les tumeurs gliales (20) 16

Tableau II: Classification OMS 2016 des tumeurs du SNC (24) 20

Tableau III: Classification OMS 2021 des Tumeurs gliales (20) 22

Tableau IV: principaux signes déficitaires en fonction de la localisation tumorale (12) 30

Tableau V: Processus tumoraux et imagerie 43

Tableau VI: Biomarqueurs nécessaires aux diagnostics histomoléculaires selon la classification des tumeurs du SNC de l'OMS 2021 (20) 46

Tableau VII: Index de Karnofsky 48

Tableau VIII : Voies et modalités d'administration des molécules de chimiothérapie et de thérapie ciblée utilisées dans le traitement des gliomes (31) 52

Tableau IX: Répartition des patients selon le motif de consultation 70

Tableau X: Répartition des patients selon les lésions retrouvées à la TDM 77

Tableau XI: Répartition selon la localisation tumorale à l'imagerie 80

Tableau XII: Répartition selon la localisation tumorale à l'imagerie 81

Tableau XIII: Répartition des patients selon la réalisation ou non d'une IHC 84

Tableau XIV: Répartition des patients selon le traitement médical adjuvant reçu 92

Tableau XV: Répartition des patients en fonction du schéma thérapeutique 93

SOMMAIRE

DEDICACES ..... **I**
REMERCIEMENTS ..... **VII**
A NOS MAITRES ET JUGES ..... **XII**
LISTE DES ABREVIATIONS ..... **XVII**
LISTE DES FIGURES ..... **XIX**
LISTE DES TABLEAUX ..... **XXII**
SOMMAIRE ..... **XXIV**
INTRODUCTION **1**
GENERALITES **5**

I. PHYSIOPATHOLOGIE DES TUMEURS GLIALES DE HAUT GRADE **6**
I-1. Physiologie du tissu nerveux 6
I-2. Pathogénie des gliomes de haut grade 9
I-2.1. Oncogenèse 9
I-2.1.1. Les oncogènes 11
I-2.1.2. Les gènes suppresseurs de tumeurs 11
1. Le gène TP53 11
2. Les Isocitrate Déshydrogénase 1 et 2 (1,6) 12
a. Les délétions d'ADN sur les chromosomes 1p/19q (1,17) 12
b. L'hyperméthylation du promoteur du gène MGMT (6,18) 13
c. L'inactivation du gène PTEN 13
d. La mutation des gènes des histones H3 13
I-2.2. Angiogenèse (6) 17
I-2.3. Migration et invasion cellulaire (6,12,21,22) 17
I-3. Classifications des tumeurs gliales 18
I-3.1. Historique des classifications (4,18,23,24) 18
I-3.2. Classification de l'OMS 2021: Référentiel mondial pour la prise en charge (20) 21

II. EPIDÉMIOLOGIE DES GLIOMES MALINS **24**
II-1. Incidence et Fréquence (12,25) 24
II-2. Age et sexe (15,26) 24
II-3. Localisation (4,27) 25
II-4. Facteurs de risque 25
II-4.1. L'existence d'une prédisposition génétique (1) 25
II-4.2. Le risque de carcinogénèse chimique (11) 27
II-4.3. L'existence d'une irradiation ionisante (8) 27

III. DIAGNOSTIC DES GLIOMES DE HAUT GRADE 27
III-1. Clinique (28) 27
III-1.1. Signes cérébraux irritatifs (18) 28
III-1.2. Signes déficitaires 28
III-1.3. Signes d'hypertension intracrânienne 31
III-1.4. Signes de dysfonctionnement général (11) 32
III-2. Imagerie (30) 32
III-2.1. La Tomodensitométrie (31) 32
III-2.2. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) (11,30) 36
II-2.3. L'imagerie métabolique 40
II-2.3.1. L'imagerie métabolique par émission de photon isolé (SPECT) 40
II-2.3.2. La tomographie par émission de positons 40
III-3. L'examen neuropathologique 44
III-3.1. Aspect macroscopique 44
III-3.2. Aspect microscopique 44
III-3.2.1. Place de l'immunohistochimie et des colorations spéciales 45
III-3.2.2. Biologie moléculaire et cytogénétique 45

IV- PRONOSTIC ET PRISE EN CHARGE 47
IV-1. Pronostic 47
IV-2. Prise en charge 49
IV-2.1. Moyens 49
IV-2.1.1. Moyens thérapeutiques 49
IV-2.1.2. Moyens adjuvants 53
IV-2.1.3. Soins de support 53
IV-2.2. Stratégies thérapeutiques (8,39,40) 54
NOTRE ETUDE 55
METHODOLOGIE 56

I- Cadre de l'étude 57

II- Population d'étude 57

III- Type d'étude 58

IV- Période d'étude 58

V- Échantillon et échantillonnage 58

VI- Technique de collecte des données 58

VII- Variables de l'étude 59

VIII- Analyse des données 59

IX- Considérations éthiques et réglementaires 60

X- Limites de l'étude 60

RESULTATS 61

I- Données épidémiologiques 62

1- Sexe 62

2- Age 63

3- Situation professionnelle 64

4- Assurance maladie 65

5- Antécédents personnels médicaux 66

6- Antécédents personnels chirurgicaux 67

7- Mode de vie 68

II- Données cliniques 69

1- Délai de consultation 69

2- Motif de consultation 70

3- Symptomatologie clinique 71

4- Score OMS 73

5- Index de KARNOFSKY 74

6- Imagerie diagnostique 75

III- Données neuropathologiques 83

IV- Données thérapeutiques 92

V- Evolution/ Survie 95

DISCUSSION 100

I- Limites et contraintes de l'étude 101

II- Aspects épidémiologiques 101

III- Aspects cliniques 104

IV- Aspects paracliniques 105

1- La Tomodensitométrie 105

2- L'Imagerie par Résonance Magnétique 106

3- Gliomes de haut grade et topographie 106

V- Aspects neuropathologiques 107

VI- Aspects thérapeutiques 108
1- La chirurgie 108
2- Le traitement complémentaire 109
3- Le traitement adjuvant et le suivi psychologique 110

VII- Aspects évolutifs/ Survie 111
CONCLUSION 112
RECOMMANDATIONS 114
REFERENCES 116
ANNEXES 125

INTRODUCTION

Les tumeurs gliales, également appelées gliomes, représentent l'ensemble des tumeurs du système nerveux central (encéphale et moelle épinière) développées au dépend du tissu de soutien neuroépithélial (la glie) (1,2). Elles sont considérées comme les tumeurs les plus fréquentes du SNC.

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les gliomes sont classés en différents sous-types histologiques selon la cellule gliale d'origine (ex : astrocyte, oligodendrocytes et en 4 grades de malignité (de 1 à 4) selon le degré d'atypie cellulaire (3). Ainsi, plus de 50 % de ces tumeurs sont des tumeurs malignes (4), dites gliomes de haut grade, représentées par les Grade 3 et Grade 4 OMS, et caractérisées par leur haute agressivité et leur pronostic très péjoratif.

Le devenir des patients atteints de gliomes de haut grade est jugé extrêmement précaire (1,3,5), avec une médiane de survie n'excédant pas en moyenne 2 ans pour les formes les plus graves (6,7).

Les promesses de l'immunothérapie et des thérapies géniques, en cours d'exploration, ouvrent le champ à des modalités thérapeutiques prometteuses qui pourraient considérablement améliorer le pronostic des patients. Pour l'heure, le traitement de référence dans la prise en charge de cette affection est défini par une résection chirurgicale la plus maximale possible associée au protocole de radiochimiothérapie de Stupp (6–8).

L'inaccessibilité de ce protocole thérapeutique, notamment la radiothérapie, a longtemps influencé la prise en charge des patients atteints de ces tumeurs dans notre pays. En effet, l'attitude était majoritairement abstentionniste face à l'habitude d'un échec ou à des résultats très peu encourageants.

Cependant, depuis la mise à disposition dès Janvier 2018 de la radiothérapie aux praticiens par le biais du Centre National d'Oncologie Médicale et de Radiothérapie Alassane Ouattara de Cocody-Abidjan (CNRAO), un protocole thérapeutique adapté à chaque patient est indiqué après Réunion de Concertation

Pluridisciplinaire (RCP). Ce staff est composé de neuro-oncologues, de radiologues, de neuro-pathologistes, de radiothérapeutes et de neurochirurgiens, dans le but d'une mutualisation des idées (8).

Depuis l'étude, en 2001, de N'Dri O. et al. sur la prise en charge des méningiomes intracrâniens (9), aucune étude récente n'a été effectuée dans notre contexte de travail actuel pour s'assurer de l'effectivité thérapeutique, et pour étudier les résultats, notamment la réponse au traitement et le taux de survie, des patients soumis à ces nouvelles modalités thérapeutiques. En effet, depuis l'avènement de la radio-chimiothérapie, une légère amélioration de la survie est observée dans de nombreuses études à travers le monde (10) et pousse donc à s'interroger sur les résultats qui pourraient être observés à notre niveau.

Nous avons donc voulu répondre à une question : Quelle est la morbi-mortalité des patients traités pour tumeur gliale de haut grade à Abidjan ? Cette question suggérera d'autres interrogations :

- Quels sont les schémas thérapeutiques qui leur sont appliqués ?
- Sont-ils vraiment appliqués dans notre contexte ?
- Quel est le devenir des patients y ayant accès ?
- Leur survie en est-elle améliorée ?

Telles sont les questions suscitées qui justifient l'intérêt de ce travail.

Objectif général :

Évaluer la morbi-mortalité des patients traités pour tumeurs gliales de haut grade en Côte d'Ivoire.

Objectifs spécifiques :

- Décrire l'épidémiologie des gliomes de haut grade ;
- Identifier les caractéristiques cliniques et paracliniques pré-thérapeutiques des patients souffrant de tumeurs gliales de haut grade ;
- Déterminer les modalités de traitement de ces tumeurs ;
- Estimer le délai de survie des patients en réponse au traitement.

GENERALITES

I. PHYSIOPATHOLOGIE DES TUMEURS GLIALES DE HAUT GRADE

Les gliomes de haut grade constituent un groupe de tumeurs partageant à la fois de grandes caractéristiques communes, notamment d'oncogenèse, et un grand polymorphisme d'oncobiologie, de pronostic, et de réponse thérapeutique d'avec les autres tumeurs en général et les tumeurs du SNC en particulier (11,12).

Plus que des pathologies d'organe, les gliomes sont des lésions qui ont un impact sur l'entité même du sujet, son autonomie physique mais aussi mentale.

I-1. Physiologie du tissu nerveux

Le tissu nerveux, matrice du système nerveux, comporte deux types de cellules ayant chacune des fonctions précises (6):

Les cellules nerveuses (neurones): unité fonctionnelle élémentaire du cerveau; jouent un rôle prépondérant dans le traitement et la transmission du message nerveux au reste de l'organisme. Une fois matures, les neurones sont incapables de se diviser et ne peuvent donc pas être à l'origine d'une prolifération tumorale.

Les cellules gliales encore appelées névroglie ou neuroglie représentant le tissu de soutien du SNC. Elles occupent les espaces entre les neurones et se composent de quatre types cellulaires :

- **Les astrocytes**, volumineuses cellules macrogliales assurant un rôle de support mécanique du tissu nerveux. Leurs nombreux prolongements cytoplasmiques leur confèrent une forme étoilée. Leur rôle est d'autant plus important qu'elles possèdent une capacité de stockage du glucose sous forme de glycogène. Ce sont également les principales cellules intervenant dans la cicatrisation cérébrale.
- **Les oligodendrocytes**, appartenant également à la famille des macroglies. Ce sont des cellules plus petites que les astrocytes d'un point de vue

structural. Ils participent à la formation et à l'entretien de la gaine de myéline dans la substance blanche (oligodendrocytes interfasciculaires)

- **Les épendymocytes,** cellules macrogliales assurant la formation et la circulation du LCS dans les ventricules cérébraux
- **Les cellules microgliales** appartenant à la famille des monocytes-macrophages. La microglie a une fonction cruciale dans l'homéostasie du SNC car elle constitue le premier niveau de défense contre les pathogènes, contribuant aux réponses immunes (rôle de Cellule Présentatrice d'Antigène et rôle de phagocytose), et est aussi impliquée dans la réparation tissulaire.
- La névroglie représente près de la moitié de la masse totale du SNC. Elle est 5 à 50 fois plus nombreuse que la population neuronale et constitue le support histologique des gliomes.

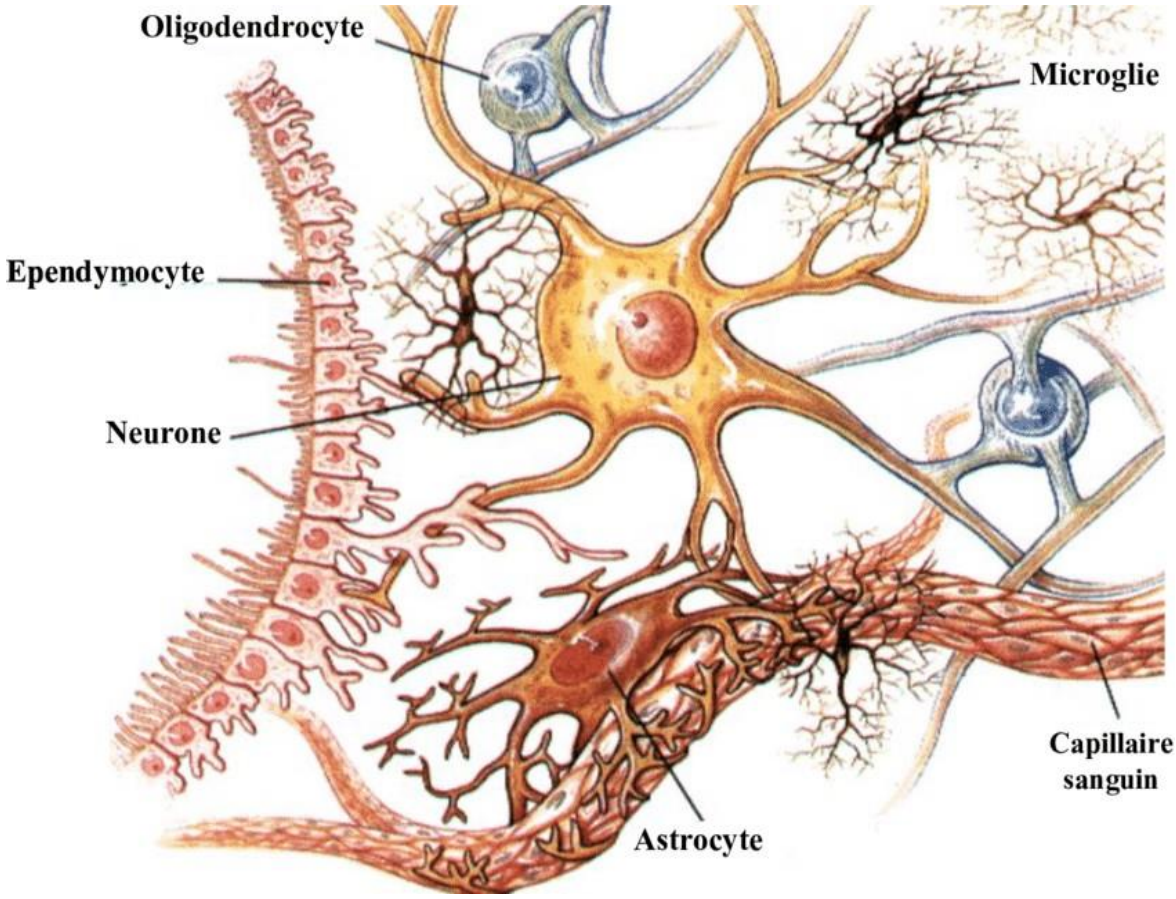


Figure 1: Représentation schématique des principales cellules du tissu de soutien du SNC (13)

I-2. Pathogénie des gliomes de haut grade

I-2.1. Oncogenèse

L'oncogenèse des tumeurs du SNC ne se différencie pas des modèles de carcinologie générale. Les spécificités concernant les tumeurs gliales de haut grade ne portent que sur l'identification des gènes concernés, à savoir (11):

- les **oncogènes** dominants, qui subissent une amplification ou une surexpression (expansion clonale)
- les **gènes suppresseurs** de tumeurs, qui subissent une mutation ou une délétion par l'intermédiaire de bras chromosomiques

La croissance tumorale résulte en grande partie du déséquilibre entre ces deux mécanismes. Les altérations génétiques des gliomes malins, telles que visualisées par la cytogénétique, sont extrêmement complexes et diverses. Au cours de la dernière décennie, les altérations les plus fréquentes et les plus marquantes ont été recensées et sont à la base des techniques de biologie moléculaire et d'immunohistochimie ainsi que des réaménagements dans les différentes classifications.

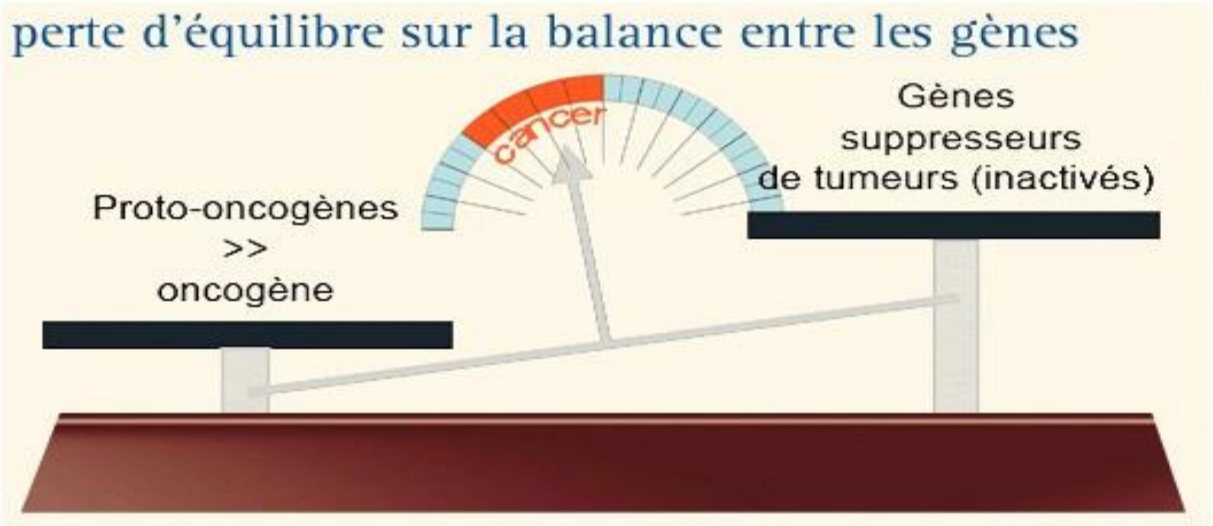


Figure 2: Déséquilibre entre oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs (14)

I-2.1.1. Les oncogènes

Les oncogènes codent pour des effecteurs du cycle cellulaire: facteurs de croissance, récepteurs des facteurs de croissance ou toute autre molécule qui va transmettre au noyau de la cellule un signal mitotique.

Dans les gliomes de haut grade, surtout dans le glioblastome et dans le gliome diffus de la ligne médiane (grades 4 OMS 2021), le principal oncogène est l'EGFR (5,12). Récepteur transmembranaire d'une tyrosine-kinase, il permet son codage. Une fois activé, l'EGFR propage un signal prolifératif à travers deux voies principales, entraînant une augmentation de la synthèse de l'ADN et donc de la prolifération cellulaire avec inhibition de l'apoptose et stimulation de la signalisation pro-angiogénique. Plusieurs nouvelles stratégies thérapeutiques visent à bloquer le signal prolifératif EGFR, notamment par l'utilisation d'anticorps monoclonaux (15)**.**

I-2.1.2. Les gènes suppresseurs de tumeurs

Les gènes suppresseurs de tumeurs, ou anti oncogènes, codent pour des protéines qui contrôlent le cycle cellulaire, l'apoptose, la stabilité du génome (réparation) ainsi que les interactions avec la matrice extracellulaire ou avec les autres cellules.

De nombreux gènes suppresseurs de tumeurs subissent une mutation ou une délétion avec une spécificité de certains gènes pour des types histologiques précis.

1. Le gène TP53

La protéine 53, localisée sur le bras court du chromosome 17, est considérée comme étant l'un des gardiens du bon fonctionnement du cycle cellulaire. C'est un régulateur transcriptionnel. TP53 est un gène suppresseur de tumeur qui intègre les signaux intrinsèques et/ou extrinsèques de stress tels que les dommages de

l'ADN, l'hypoxie, l'inflammation et favorise l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose pour empêcher la propagation des cellules endommagées (16).

Son inactivation, en général par mutation, ou par amplification des gènes MDM2/MDM4, est responsable d'une prolifération cellulaire oncogène incontrôlée pouvant aboutir à une transformation maligne. L'altération de la voie P53 peut être également corrélée à une perte du chromosome 17p ou à une mutation des gènes CDK1A et 2A. Dans les gliomes, les mutations de P53 sont considérées comme des lésions évolutives de gliomes diffus de bas grade vers les gliomes malins. En outre, il existe une forte expression de TP53 dans les gliomes diffus hémisphériques avec mutation H3G34 (grade 4 OMS 2021).

2. Les Isocitrate Déshydrogénase 1 et 2 (1,6)

Les IDH1 et 2 sont des enzymes clés du cycle énergétique de Krebs. Elles catalysent la décarboxylation de l'isocitrate en α-cétoglutarate et libèrent un cofacteur d'oxydoréduction: le NADH.

Dans la plupart des gliomes de haut grade, les IDH mutés (le plus souvent IDH1) transforment l'isocitrate en β hydroxyglutarate (2HG), marqueur tumoral induisant une inhibition des enzymes impliquées dans la régulation épigenique. Cela favorise la perte de fonction de gènes suppresseurs de tumeur ou au contraire permet l'activation des oncogènes. Ces mutations, pouvant être absentes dans certains gliomes de haut grade (portant donc le trait d'IDH non muté) sont corrélées avec un meilleur pronostic de survie. Elles sont retrouvées dans 70% des gliomes de grade 2-3 et dans 12% des glioblastomes, et constituent un gène clé dans la mise en évidence des gliomes diffus de l'adulte.

a. Les délétions d'ADN sur les chromosomes 1p/19q (1,17)

La codélétion 1p/19q résulte d'un échec dans la translocation des bras chromosomiques aboutissant à une perte complète de 1p et/oude 19q. Elle est

présente dans 23 à 46% des tumeurs oligodendrogliales et dans 10 à 15% des astrocytomes. La présence de cette délétion est désormais nécessaire pour établir un diagnostic formel d'oligodendriogliome**.**

b. L'hyperméthylation du promoteur du gène MGMT (6,18)

La O6 -methylguanine transférase (MGMT) est une enzyme de réparation de l'ADN, notamment des dommages induits par les agents alkylants tels que le témozolomide. La méthylation du promoteur de cette enzyme entraîne son inactivation et par voie de conséquence une meilleure efficacité de la chimiothérapie par une absence de réparation des cassures de l'ADN. Elle représente ainsi un bon marqueur prédictif à la réponse aux agents alkylants des *glioblastomes*. Elle est présente dans environ 40 à 75% des cas. Pour les gliomes de grade 3, la méthylation du promoteur MGMT est en général corrélée à la présence du phénotype d'hyperméthylation induit par les mutations IDH et représente donc plutôt un marqueur pronostique.

c. L'inactivation du gène PTEN

La protéine homologue de la tensine et de la phosphatase (PTEN) est un inhibiteur codant pour une enzyme à activité phosphatase. Cette enzyme, située sur le bras long du chromosome 10, joue un rôle primordial dans la transduction du signal intra-cellulaire. 80% des *glioblastomes* présentent une perte du bras long du chromosome 10 (6) inactivant ainsi le gène PTEN. Cette inactivation est à l'origine d'une inhibition de l'apoptose, d'une dérégulation du cycle cellulaire, ainsi que d'une augmentation des capacités invasives de la cellule (12).

d. La mutation des gènes des histones H3

Il s'agit de mutations spécifiques et mutuellement exclusives des gènes H3F3A et HIST1H3B codant respectivement pour les histones H3.3 et H3.1 et surtout observées dans les *gliomes de la ligne médiane H3K27-altéré* (gliomes grade 4 OMS 2021). Ces gènes sont responsables de la stabilité de la chromatine. La

mutation de l'histone H3.3 ou H3.1 entraîne une perte de la triméthylation en position 27 (H3K27me3) et de son expression qui peut être visualisée par méthode d'Immunohistochimie.

D'autres gènes sont impliqués dans les processus d'oncogenèse, notamment le rétinoblastome (RB), le gène ATRX, le gène TERT. Une analyse de séquençage approfondi a identifié les mutations du promoteur IDH1, TERT, et la codélétion 1p/19q ou les mutations IDH1, TP53 et ATRX comme des événements tronculaires, suggérant ainsi que ces combinaisons sont nécessaires pour promouvoir la gliomagénèse (19).

Le tableau 1 résume les principaux gènes nécessaires aux diagnostics histomoléculaires.

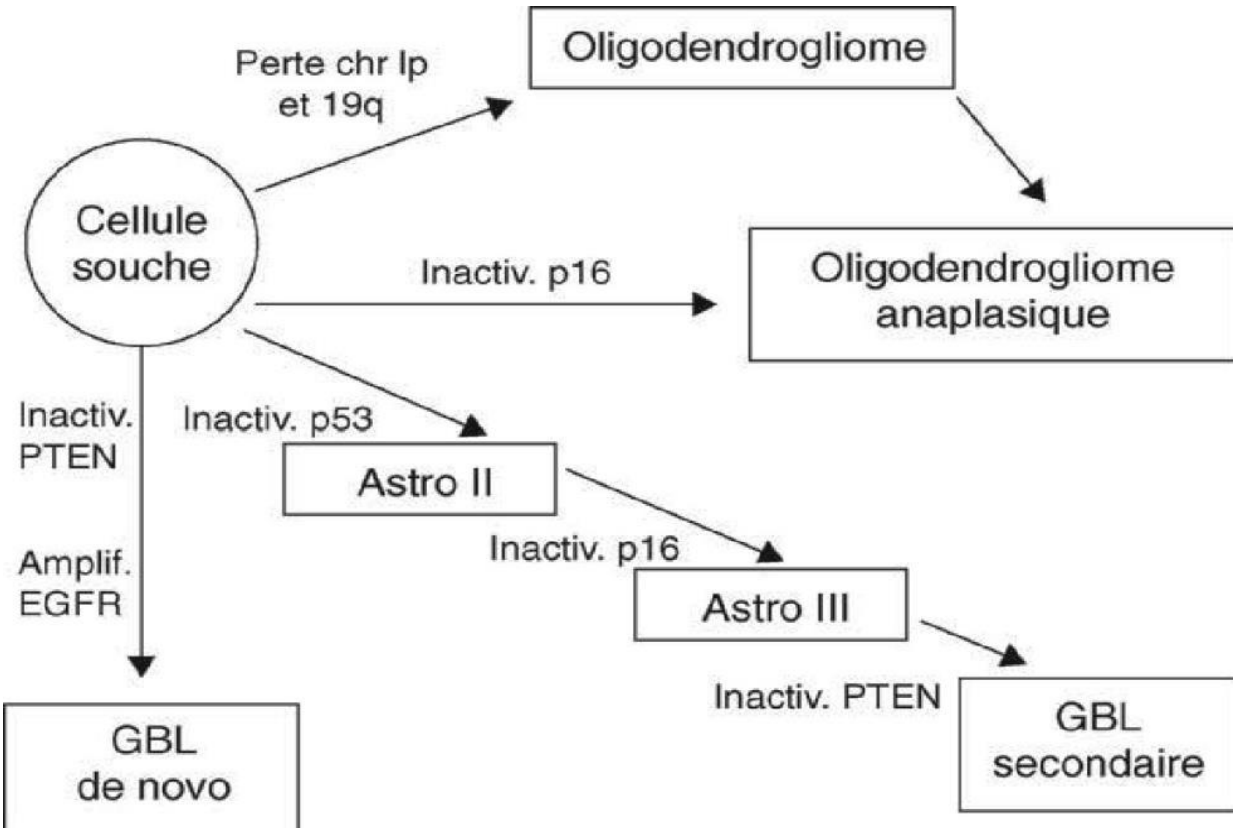


Figure 3 : Schéma simplifié des grandes voies de l'oncogenèse de tumeurs gliales de haut grade (OMS 2016). GBL : glioblastome ; EGFR : epidermal growth factor receptor. (11)

Tableau I: Gènes, molécules, voies et/ou combinaisons diagnostiques clés dans les tumeurs gliales (20)

Tumor Type	Genes/Molecular Profiles Characteristically Altered[a]
Astrocytoma, IDH-mutant	*IDH1, IDH2, ATRX, TP53, CDKN2A/B*
Oligodendroglioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted	*IDH1, IDH2*, 1p/19q, *TERT* promoter, *CIC, FUBP1, NOTCH1*
Glioblastoma, IDH-wildtype	IDH-wildtype, *TERT* promoter, chromosomes 7/10, *EGFR*
Diffuse astrocytoma, *MYB*- or *MYBL1*-altered	*MYB, MYBL1*
Angiocentric glioma	*MYB*
Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young	*BRAF*, FGFR family
Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered	*FGFR1, BRAF*
Diffuse midline glioma, H3 K27-altered	H3 K27, *TP53, ACVR1, PDGFRA, EGFR, EZHIP*
Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant	H3 G34, *TP53, ATRX*
Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype, and IDH-wildtype	IDH-wildtype, H3-wildtype, *PDGFRA, MYCN, EGFR* (methylome)
Infant-type hemispheric glioma	NTRK family, *ALK, ROS, MET*
Pilocytic astrocytoma	*KIAA1549-BRAF, BRAF, NF1*
High-grade astrocytoma with piloid features	*BRAF, NF1, ATRX, CDKN2A/B* (methylome)
Pleomorphic xanthoastrocytoma	*BRAF, CDKN2A/B*

I-2.2. Angiogenèse (6)

La néo-angiogenèse est un processus capital à la prolifération et à la survie tumorale. Les cellules gliales, après avoir acquis leurs propriétés oncogéniques, prolifèrent de façon anarchique et incontrôlée. Ainsi les apports sanguins ne sont plus suffisants pour approvisionner toute la tumeur. Il se crée un environnement hypoxique au milieu duquel les cellules vont sécréter des cytokines à action pro-angiogénique, les plus connues étant le VEGF (vascular endothelial growth factor) et le FGF (fibroblast growth factor): c'est l'angiogénèse fonctionnelle.

A côté de ces facteurs angiogéniques vrais, les cellules activent une voie de prolifération vasculaire secondaire n'impliquant pas le VEGF mais d'autres facteurs de croissance tels que le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et le FGF.

Certaines protéases, libérées par les cellules tumorales, dégradent la matrice extracellulaire facilitant la migration des cellules endothéliales via les intégrines et les cadhérines permettant ainsi la constitution d'une vascularisation intra tumorale.

Récemment, un nouveau peptide, l'adrénomédulline, a été découvert comme molécule impliquée dans la croissance cellulaire et dans l'angiogénèse. Une forte expression de l'ARNm de l'adrénomédulline a été mise en évidence dans les *glioblastomes* ainsi que dans d'autres néoplasmes, et pourrait être expliquée par l'induction hypoxique.

I-2.3. Migration et invasion cellulaire (6,12,21,22)

Du fait de leur comportement invasif et infiltrant, les gliomes de haut grade sont des tumeurs particulièrement difficiles à traiter. L'invasion des cellules de gliome est stimulée par des facteurs autocrines et paracrines qui agissent sur un large éventail de récepteurs liés à la surface cellulaire.

Ainsi:

- les cadhérines, protéines liant les cellules entre elles, sont lysées
- la matrice extracellulaire est remodelée et sert de substrat sur lequel la cellule peut exercer les forces nécessaires à sa motilité; favorisant ainsi les déplacements cellulaires
- le cytosquelette d'actine est réorganisé pour permettre un bord d'attaque protrusif et un bord de fuite contractile

Cette capacité à infiltrer le tissu cérébral, caractéristique essentielle des gliomes de haut grade et plus particulièrement des glioblastomes, diffère toutefois de l'invasion de la plupart des autres tumeurs malignes humaines par l'absence d'un potentiel métastatique.

I-3. Classifications des tumeurs gliales

I-3.1. Historique des classifications (4,18,23,24)

La première classification histologique de référence des tumeurs primitives du système nerveux central est celle de *Bailey* et *Cushing*. Elle reposait sur la théorie des reliquats embryonnaires, faisant dériver les cellules tumorales d'une anomalie de développement. La deuxième en date est celle de *Roussy* et *Oberling*, reprise par *Kernohan*. Ces deux classifications font appel à un concept différent, celui de la transformation anaplasique des cellules gliales différenciées matures. Les grades de malignité croissante s'établissent en fonction du degré d'anaplasie. Il s'agit d'évaluer la perte des critères de différenciation morpho fonctionnelle des cellules en comparant tissu normal et tissu pathologique.

Pour permettre une meilleure comparaison des observations des praticiens et faciliter un travail en collaboration, l'OMS pose en 1979 les bases d'une classification histologique élaborée à partir d'un consensus entre les tenants de l'école britannique et ceux de l'école germanique. Cette classification qui sera

revue à de multiples reprises (1993, 2000, 2007, 2017, 2021) est, jusqu'en 2007 basée sur un concept histogénétique. Elle s'attelle à définir le type histologique selon le type cellulaire originel probable qu'elle doit situer sur une échelle de malignité de I à IV (WHO grading) en fonction à la fois du degré de malignité et de l'aspect différencié et/ou anaplasique de la tumeur.

La classification OMS 2007 propose donc principalement sept types de gliomes distincts, chacun avec un pronostic et une prise en charge thérapeutique qui lui est propre, d'où l'importance de classer correctement ces tumeurs. Cependant, elle est à l'origine d'une variabilité inter-observateur considérable et une variation substantielle de la survie au sein des grades.

En 2016, suite aux avancées majeures dans le domaine de la génétique des tumeurs, l'OMS intègre, en plus des paramètres histologiques de la classification précédente, des paramètres moléculaires pour définir de nombreuses entités tumorales. Son but est d'établir des groupes tumoraux homogènes en termes de pronostic et de réponse au traitement puisque les données de la littérature montrent que la classification moléculaire est mieux corrélée avec l'évolution clinique que celle histologique.

Ainsi, la définition du grade histopronostique des tumeurs est modifiée, mais pas celle des gliomes diffus qui reste basée sur des notions de cellularité, nombre de mitoses, présence de vaisseaux anormaux et de foyers de nécrose.

Cette classification 2016 des gliomes comprend 05 sous-types et sépare les tumeurs diffuses astrocytaires et oligodendrogliales et les autres tumeurs astrocytaires. En plus, elle ajoute des néoplasmes reconnus récemment, et efface quelques néoplasmes qui ne sont plus diagnostiqués et/ou pertinents biologiquement (gliomes mixtes ou oligoastrocytomes).

Tableau II: Classification OMS 2016 des tumeurs du SNC (24)

Grades	Tumeurs diffuses astrocytaires et oligodendrogliales
II	Astrocytome diffus, *IDH*-muté Astrocytome gémistocytique, *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, H3 K27M-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*
	Autres tumeurs astrocytaires
I	Astrocytome pilocytique Astrocytome pilomyxoïde
I	Astrocytome subépendymaire à cellules géantes
II	Xanthoastrocytome pléomorphe
III	Xanthoastrocytome pléomorphe anaplasique
	Tumeurs épendymaires
I	Subépendymome
I	Ependymome myxopapillaire
I	Ependymome Ependymome papillaire Ependymome à cellules claires Ependymome tanacytique
II ou III	Ependymome, *RELA* fusion-positif
III	Ependymome anaplasique
	Autres gliomes
II	Gliome chordoïde du 3e ventricule
I	Gliome angiocentrique
–	Astroblastome

I-3.2. Classification de l'OMS 2021: Référentiel mondial pour la prise en charge (20)

La croissance exponentielle des données générées et l'avènement de nouvelles technologies telles que le méthylome ont imposé, ces dernières années, des mises à jour régulières (cIMPACT-NOW) de la classification des tumeurs du SNC jusqu'à la publication en 2021 de la cinquième édition de la classification OMS.

Cette classification, caractérisée par des changements substantiels, fait progresser le rôle du diagnostic moléculaire tout en restant enracinée dans certaines approches établies de caractérisation des tumeurs, notamment l'histologie et l'immunohistochimie. La reconnaissance des gliomes diffus « de sous-type pédiatrique » (de bas ou haut grade) représente une amélioration majeure de la classification. Par ailleurs, la nomenclature est simplifiée et harmonisée avec celle des autres pathologies d'organes. La place des anomalies génétiques et épigénétiques dans le diagnostic intégré des tumeurs est sans surprise plus importante par rapport à l'édition 2016. Cette cinquième édition, tant attendue, devrait permettre une meilleure prise en charge des patients.

Tableau III: Classification OMS 2021 des Tumeurs gliales (20)

Table 1 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. Provisional Entities are in Italics

World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System, fifth edition
Gliomas, glioneuronal tumors, and neuronal tumors
Adult-type diffuse gliomas
Astrocytoma, IDH-mutant
Oligodendroglioma, IDH-mutant, and 1p/19q-codeleted
Glioblastoma, IDH-wildtype
Pediatric-type diffuse low-grade gliomas
Diffuse astrocytoma, *MYB*- or *MYBL1*-altered
Angiocentric glioma
Polymorphous low-grade neuroepithelial tumor of the young
Diffuse low-grade glioma, MAPK pathway-altered
Pediatric-type diffuse high-grade gliomas
Diffuse midline glioma, H3 K27-altered
Diffuse hemispheric glioma, H3 G34-mutant
Diffuse pediatric-type high-grade glioma, H3-wildtype and IDH-wildtype
Infant-type hemispheric glioma
Circumscribed astrocytic gliomas
Pilocytic astrocytoma
High-grade astrocytoma with piloid features
Pleomorphic xanthoastrocytoma
Subependymal giant cell astrocytoma
Chordoid glioma
Astroblastoma, *MN1*-altered

POUR RESUMER: CLASSIFICATION HISTO-MOLECULAIRE DES GLIOMES (OMS 2021)

Gliomes de bas grade

- Astrocytome pilocytique
- Astrocytome IDH muté (grade 2)
- Oligodendrogliome IDH muté et codélétion 1p19q (grade 2)

Pédiatriques

- Astrocytome diffus avec altération MYB ou MYBL1
- Gliome angiocentrique
- PLNTY (grade 1)
- Gliome diffus de bas grade avec altérations de la voie des MAP Kinases (FGFR1, BRAF)

Gliomes de haut grade ou malins

Adultes

- -Astrocytome IDH muté (grade 3)
- **-Oligodendrogliome IDH muté et codélétion 1p19q (grade 3)**
- -Astrocytome IDH muté (grade 4)
- **-Glioblastome IDH non muté (grade 4)**

Pédiatriques

- -Gliome diffus de type pédiatrique, H3- et IDH- non mutés
- **-Gliome hémisphérique infantile**
- -Gliome diffus de la ligne médiane, H3 K27-altéré (grade 4)
- **-Gliome diffus hémisphérique, H3 G34 muté (grade 4**)

II. EPIDÉMIOLOGIE DES GLIOMES MALINS

II-1. Incidence et Fréquence (12,25)

Les tumeurs cérébrales malignes représentent 1% de l'ensemble des cancers. L'incidence des tumeurs gliales en général et celle des gliomes de haut grade en particulier augmente avec l'âge. L'incidence moyenne du glioblastome est estimée à 3,19 nouveaux cas pour 100 000 habitants. C'est la tumeur gliale la plus répandue; elle est suivie par l'astrocytome de grade 2 (0,56 cas pour 100000 Habitants).

Les études épidémiologiques en Occident sont nombreuses mais difficiles à analyser (séries neurochirurgicales ou neuropathologiques, variabilité des critères d'analyse…) tandis que sous nos tropiques, elles sont rares (absence de registres nationaux), donc difficiles à rapporter. De façon globale, les études dénotent pratiquement toutes une augmentation de l'incidence des tumeurs cérébrales primitives, et donc des gliomes de haut grade, ces dernières décennies.

II-2. Age et sexe (15,26)

Les gliomes malins peuvent se manifester à tout âge, y compris durant la période congénitale. Chez les enfants, ils représentent 6,5% de tous les néoplasmes intracrâniens infantiles nouvellement diagnostiqués. Ils sont souvent diagnostiqués dans le cadre primaire,mais comme chez les adultes, ils peuvent survenir à la suite de la transformation d'une tumeur de bas grade, avec cependant une fréquence limitée.

L'incidence maximale est retrouvée chez les adultes de plus de 40ans, avec un pic de fréquence chez les quinquagénaires et les sexagénaires. La prédominance est masculine avec un sex-ratio hommes/femmes de 1,6 pour les *astrocytomes*, 1,7 pour les oligodendrogliomes et 1,1 pour les glioblastomes. La population caucasienne est la plus touchée.

II-3. Localisation (4,27)

Les tumeurs gliales sont les tumeurs sus-tentorielles les plus fréquentes chez l'adulte. En fonction de sa topographie, chaque sous-type de gliome de haut grade imprimera des signes neurologiques spécifiques. On distinguera principalement les tumeurs des noyaux gris centraux, de la région motrice, de la ligne médiane, du carrefour ventriculaire, et des lobes frontaux, temporaux, pariétaux et occipitaux.

Ainsi, les divers types de gliomes se localisent de façon préférentielle dans certaines zones cérébrales, cependant sans exclusivité : les oligodendrogliomes en jonction cortico-sous-corticale, les glioblastomes en région hémisphérique profonde, les astrocytomes anaplasiques en pleine substance blanche. Le caractère infiltrant de ces tumeurs est responsable d'une extension controlatérale par le corps calleux (tumeurs en "aile de papillon") ou de part et d'autre de la vallée sylvienne, en envahissant l'insula. Il existe des localisations multiples, témoignant dans la majorité des cas du caractère malin du gliome et posant le problème de diagnostic différentiel d'avec une métastase cérébrale.

II-4. Facteurs de risque

A l'heure actuelle, très peu de facteurs de risques ont été identifiés dans la survenue des gliomes. Cependant, 03 facteurs de risque sont établis avec certitude et sont communs aux autres gliomes.

II-4.1. L'existence d'une prédisposition génétique (1)

Alors que la majorité des gliomes surviennent sporadiquement sans trouble familial sous-jacent, une forte association existe entre les gliomes et plusieurs syndromes héréditaires rares.

Le diagnostic d'un gliome en général et d'un gliome de haut grade en particulier doit faire suspecter une prédisposition génétique sous-jacente et conduire à la réalisation au moins d'un arbre généalogique de la famille. Un certain nombre d'anomalies génétiques ont été identifiées:

Le Syndrome de Li Fraumeni

- Maladie rare à transmission autosomique dominante causée par une mutation du chromosome P53. Les patients atteints de ce syndrome ont un risque accru de développer un large éventail de tumeurs, y compris le glioblastome. 50% de ces patients développeront une tumeur avant l'âge de 30 ans. Quant aux tumeurs cérébrales, elles surviennent aux alentours de 25 ans avec environ 14% des patients atteints.

Le Syndrome de Lynch

- Maladie autosomique dominante pour laquelle les individus atteints ont un haut risque de développer un cancer. Les sujets atteints ont un risque multiplié par 4 de tumeurs cérébrales. Celles-ci surviennent généralement avant l'âge de 30 ans.

La Neurofibromatose de type 1

- Représente le syndrome familial le plus souvent associé aux tumeurs du SNC. Les tumeurs gliales des voies optiques Le Syndrome de Turcot affectent 15% à 20% des personnes atteintes de NF1 et représentent 65% à 75% de toutes les tumeurs du SNC dans l'enfance.

Il s'agit d'un syndrome à transmission autosomique dominante, caractérisé par l'association de polypes, d'une polypose ou d'un adénocarcinome colique et d'une tumeur cérébrale maligne. Le syndrome de Turcot de type 1 associe glioblastome et polypose colique sans caractère familial.

Autres affections: le syndrome de Maffucci, la maladie de Both Ollier, le FAMMM.

II-4.2. Le risque de carcinogénèse chimique (11)

Il est lié à l'environnement professionnel : les ouvriers du caoutchouc, ceux des industries utilisant le plomb, les travailleurs agricoles ayant une exposition fréquente aux pesticides ont été ciblés lors d'études conduites dans ces secteurs professionnels, comme des facteurs à prendre en compte, mais pour un cas donné, aucun lien de causalité directe ne peut être affirmé.

II-4.3. L'existence d'une irradiation ionisante (8)

Il s'agit d'un facteur de risque établi car documenté par de nombreuses observations, beaucoup plus pertinent dans la population adulte. L'exposition à des doses modérées ou élevées de substances ionisantes médicales et/ou environnementales est responsable de la survenue de tumeurs cérébrales, pouvant être des gliomes ou des méningiomes. Pour affirmer ce diagnostic, il faut, outre le délai d'apparition, que la tumeur soit dans le champ d'irradiation et que son histologie soit différente de la lésion initiale dans le cas d'une irradiation iatrogène.

On pense que d'autres facteurs peuvent être associés à un risque accru de gliome, mais les éléments probants sont contradictoires. C'est le cas, entre autres, de l'exposition au téléphone cellulaire, du style de vie, des habitudes alimentaires ou de l'existence d'un traumatisme crânien.

III. DIAGNOSTIC DES GLIOMES DE HAUT GRADE

III-1. Clinique (28)

Le mode d'expression des tumeurs gliales malignes est celui de tout processus expansif intracrânien du système nerveux central qui agit par deux mécanismes

physiopathologiques : soit souffrance directe de structures cérébrales donnant lieu à une expression clinique lésionnelle, soit syndrome expansif secondaire au volume tumoral lui-même, à l'œdème qu'il induit, aux compressions vasculaires veineuses ou au blocage des voies du LCR.

Trois grands ordres de signes annoncent la présence d'une tumeur intracrânienne: des signes cérébraux irritatifs, des signes déficitaires, et des signes d'hypertension intracrânienne. La clinique (délai entre la survenue des signes et le diagnostic) est en général courte (moins de trois mois) sauf en cas d'évolution secondaire d'un gliome préexistant.

III-1.1. Signes cérébraux irritatifs (18)

Représentent souvent les symptômes les plus pénibles des gliomes. Environ 45% des tumeurs cérébrales se manifestent par une crise comitiale inaugurale. Cette crise est une crise focale, partielle, secondairement généralisée dans 65% des cas. Plus la tumeur sera localisée dans une zone épileptogène, et plus la crise révélatrice sera précoce.

III-1.2. Signes déficitaires

Ceux-ci dépendent largement du ou des lobes du cerveau qui sont affectés. Le patient présente un déficit dont il ne peut souvent pas fixer la date de début. Il peut s'agir d'un déficit moteur et/ou sensitif hémiplégique, d'un déficit cérébelleux; le déficit peut être neuropsychologique, touchant les fonctions supérieures: ralentissement idéomoteur, perte d'initiative, désorientation, confusion, détérioration mentale, indifférence affective, hyperémotivité, dépression, irritabilité, désinhibition.

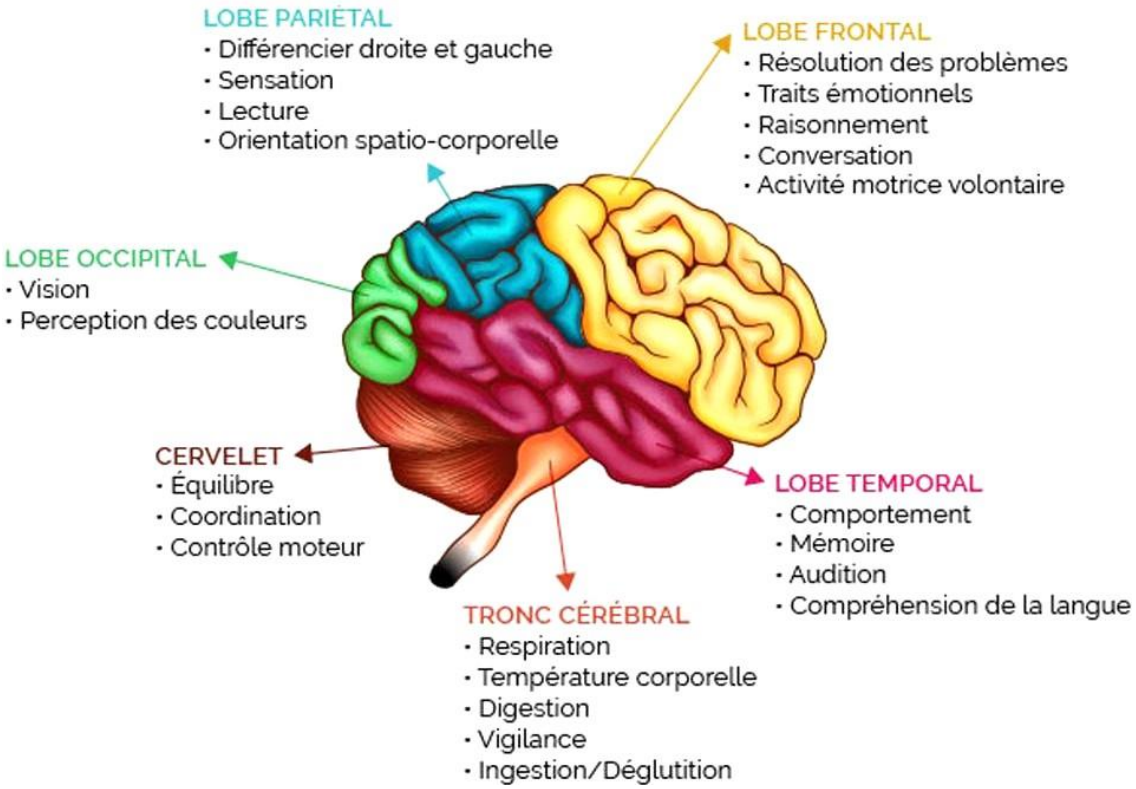


Figure 4: Anatomie cérébrale et fonctions motrices et cognitives associées(29)

Tableau IV: principaux signes déficitaires en fonction de la localisation tumorale (12)

Localisation tumorale	Signes cliniques
Frontale	Syndrome frontal avec désinhibition, troubles de l'attention, grasping, amnésie rétrograde
Pariétale	Hémi hypoesthésie, hémiasomatognosie, quadranopsie inférieure contro-latérale, aphasieet apraxie (hémisphère dominant)
Temporale	Aphasie (hémisphère dominant), troubles mnésiques, quadranopsie supérieure controlatérale
Occipitale	Syndrome d'hypertension intra crânienne isolé
Chiasmatique	Hémianopsie latérale homonyme controlatérale
Noyaux gris et capsule interne	Déficit sensitivo-moteur controlatéral, Hémiparésie proportionnelle
Cérébelleuse	Syndrome cérébelleux statique (vermis), ou cinétique (hémisphères cérébelleux)
Tronc cerebral	Atteinte des paires crâniennes (nystagmus, tétraparésie, hypoesthésie, dysarthrie, troubles de déglutition…

III-1.3. Signes d'hypertension intracrânienne

Parfois sous la dépendance de plusieurs mécanismes pathogéniques associés, l'hypertension intracrânienne peut se manifester avec une intensité variable:

- soit simple tableau céphalalgique focal prédominant dans une zone proche du processus lésionnel et dont le mécanisme implique l'étirement d'éléments vasculaires, arachnoïdiens ou méningés ;
- soit syndrome plus complet associant céphalées et vomissements. Les céphalées sont souvent à prédominance matinale, bilatérales, lancinantes avec renforcements paroxystiques lors des changements de position, des efforts de toux ou d'éternuement. Les vomissements, fréquents chez l'enfant, sont plus rares chez l'adulte mais une tendance nauséeuse ou l'association céphalées avec tendance nauséeuse évoluant de façon subaiguë ou chronique doit conduire à évoquer le tableau d'hypertension intracrânienne. Le fond d'œil, s'il était pratiqué, pourrait révéler une stase veineuse ou un œdème papillaire, mais la symptomatologie subjective de baisse d'acuité visuelle est rare sauf chez l'enfant et seulement dans les formes avancées. Les blocages ventriculaires au niveau du trou de Monro, de l'aqueduc de Sylvius et du foramen de Magendie peuvent être à l'origine d'accès d'hypertension intracrânienne aiguë qui comportent un haut risque d'engagement de la circonvolution cingulaire sous la faux du cerveau ou de la 5ème circonvolution temporale interne au niveau du grand foramen ou des amygdales cérébelleuses au niveau du trou occipital.

Chez les nourrissons avec des sutures crâniennes ouvertes, les tumeurs peuvent atteindre une très grande taille et augmenter progressivement la circonférence de la tête sans provoquer de symptômes d'augmentation de la PIC. La survenue de symptômes subtils tels que l'irritabilité, un changement du mode d'alimentation et

le retard de croissance doivent donc être étroitement surveillés et évalués chez les nourrissons.

III-1.4. Signes de dysfonctionnement général (11)

Représentés par l'asthénie notable, la perte de l'élan vital, des difficultés à poursuivre des tâches nécessitant une concentration prolongée, une diminution de la libido, et l'apparition de réactions anxieuses exagérées devant toute action à entreprendre, même sans difficulté réelle. Ces symptômes sont le plus souvent notés par l'entourage que par le patient lui-même.

III-2. Imagerie (30)

L'imagerie médicale occupe une place capitale dans la prise en charge du gliome de haut grade. Elle a plusieurs objectifs:

- détection précoce du processus tumoral devant les premiers symptômes cliniques
- détermination de la topographie de la lésion et corrélation entre le tableau clinique et les données de l'imagerie
- définition de la nature tumorale de la lésion
- apport des informations morphologiques, métaboliques et fonctionnelles utiles à la décision thérapeutique et à la surveillance du processus tumoral.

Trois types d'imagerie sont disponibles: la tomodensitométrie, l'imagerie par résonance magnétique et les imageries nucléaires.

III-2.1. La Tomodensitométrie (31)

Pour des questions de rapidité d'accès, la tomodensitométrie reste souvent la première étape du diagnostic. Ses modalités pratiques, sans et avec injection de produit de contraste iodé, permettent d'aller assez loin dans le diagnostic. D'ailleurs la tomodensitométrie révèle mieux qu'aucun autre moyen l'existence

de calcifications, soit discrètes, diffuses, largement distribuées au sein du tissu tumoral, soit au contraire plus massives, gyriformes.

L'injection du produit de contraste est un temps d'exploration déterminant car la prise de contraste traduit une rupture de barrière hémato-encéphalique et donc l'existence de facteurs de type VEGF. Le scanner injecté permettra de mettre en évidence une nécrose intra tumorale, une image en cocarde.

Certains cas, rares, posent le problème de diagnostic différentiel entre un processus glial de haut grade, une lésion métastatique ou un abcès. Souvent, le contexte est différent et le recours à l'IRM s'impose pour assurer le diagnostic différentiel.

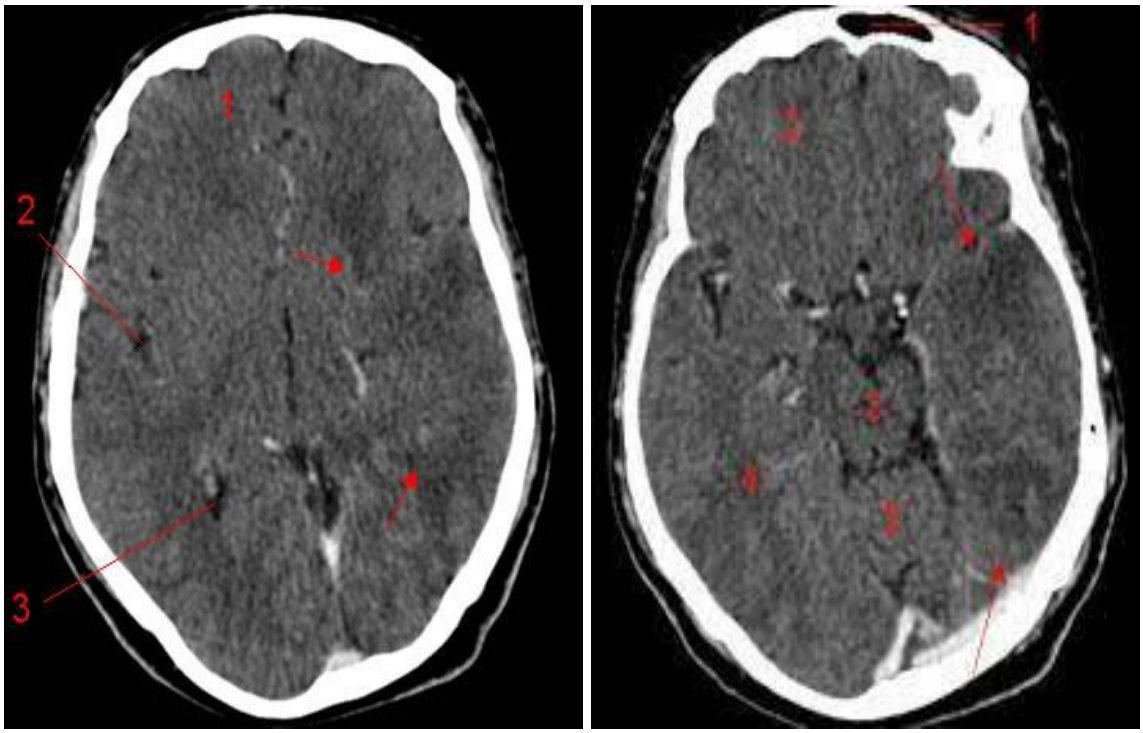


Figure 5 : Astrocytome de grade 3. Scanner cérébral avec injection de contraste (32)

1, Sinus frontal. 2, Lobe frontal (droit). 3, Artère cérébrale moyenne(A)/ Mésencéphale (B). 4, Lobe temporal droit. 5, Vermis. Flèche, Astrocytomede grade 3 (lobe temporal gauche).



Figure 6: Oligodendrogliome anaplasique calcifié à la TDM (33)

III-2.2. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) (11,30)

C'est l'examen de référence pour le diagnostic d'imagerie. Elle fournit une image tridimensionnelle d'une grande précision anatomique et offre une plus grande sensibilité que le scanner, proche de 100% pour le dépistage des tumeurs cérébrales symptomatiques. C'est aussi l'examen de choix dans le repérage stéréotaxique pour l'exérèse tumorale ou la radiothérapie. Plusieurs modes d'acquisitions sont utilisés:

- Sur les images pondérées en T1, les tumeurs correspondent à un signal hypo-intense. La pondération en T1 apporte une information structurale brute
- Sur les images pondérées en T2, un signal hyper-intense évoque une tumeur et apporte des informations biologiques sur la tumeur (présence d'œdème, infiltration et prolifération vasculaire)
- Les images T1 rehaussées par un agent de contraste le Gadolinium (T1-GD) présentent un hypersignal corrélé à la rupture de la barrière hématoencéphalique (BHE). Les zones de nécroses peuvent être identifiées grâce à un signal hypo-intense central entouré de zone d'angiogenèse; un signal hyperintense en T1-GD est synonyme de malignité et d'agressivité

Malgré toutes les performances de l'IRM conventionnelle, il reste difficile d'estimer l'importance et le rôle de la substance grise qui entoure la tumeur et l'importance des fonctions physiques pouvant être altérées en cas de progression de la tumeur ou d'acte chirurgical. Ainsi, l'IRM fonctionnelle, en exploitant les propriétés magnétiques de l'hémoglobine, permet d'établir une véritable cartographie fonctionnelle préopératoire (correspondance anatomie-fonction) et donc de compléter le diagnostic.

La spectrographie par résonance magnétique (RM), destinée à obtenir une analyse du profil métabolique de la lésion, apporte souvent des informations

complémentaires permettant d'orienter le diagnostic histologique, sans qu'une totale certitude ne puisse jamais être obtenue sur ces seules données. L'augmentation des ratios CHO/NAA et CHO/Créat ainsi que la présence de lactates, de Myoinositol et de lipides libres permettent de conclure à une tumeur gliale de haut grade de malignité.

D'autres techniques d'IRM existent:

- L'IRM de diffusion (calcul des coefficients de diffusion moléculaire) : est basée sur la diffusion anisotropique des molécules d'eau le long des fibres blanches. A un intérêt dans le diagnostic différentiel
- L'IRM de perfusion: donne une estimation du débit sanguin irriguant le cerveau et la tumeur. Cette technique permet d'explorer la microcirculation et donc la perfusion tissulaire augmentée de la tumeur.

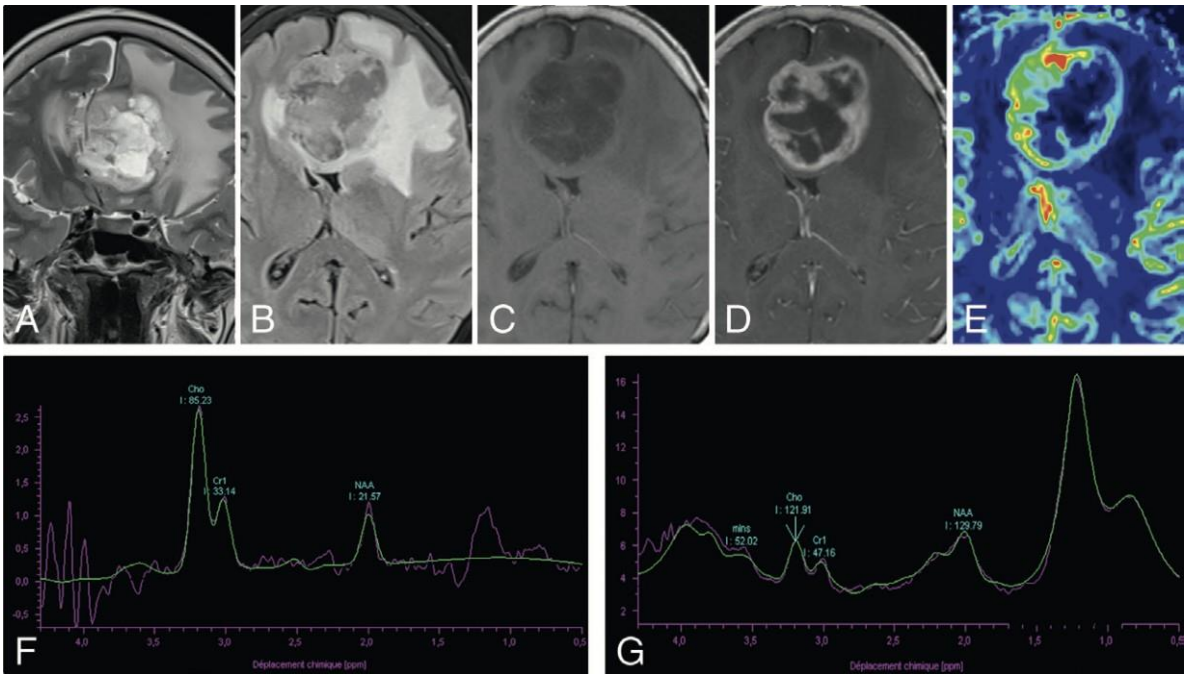


Figure 7: IRM cérébrale chez une patiente de 67 ans présentant des céphalées et des troubles phasiques d'installation rapide. (34)

Lésion bi-fronto-calleuse en hypersignal hétérogène T2 (A), en signal hétérogène FLAIR et œdème péri-lésionnel important (B), en hyposignal T1 (C), avec rehaussement périphérique hétérogène et centre nécrotique (D), des signes francs de néoangiogenèse : rCBV à 3,6 (E), et un spectre tumoral : rapport choline/créatine (Cho/Cr) et choline/N-acétyl-aspartate (Cho/NAA) augmenté, présence de lipides et lactates (F, G)

A. T2, coupe coronale. B. FLAIR, coupe axiale. C. T1, coupe axiale. D. T1 avecinjection de gadolinium, coupe axiale. E. Séquence de perfusion. F, G. Spectroscopie par résonance magnétique. Disponible sur

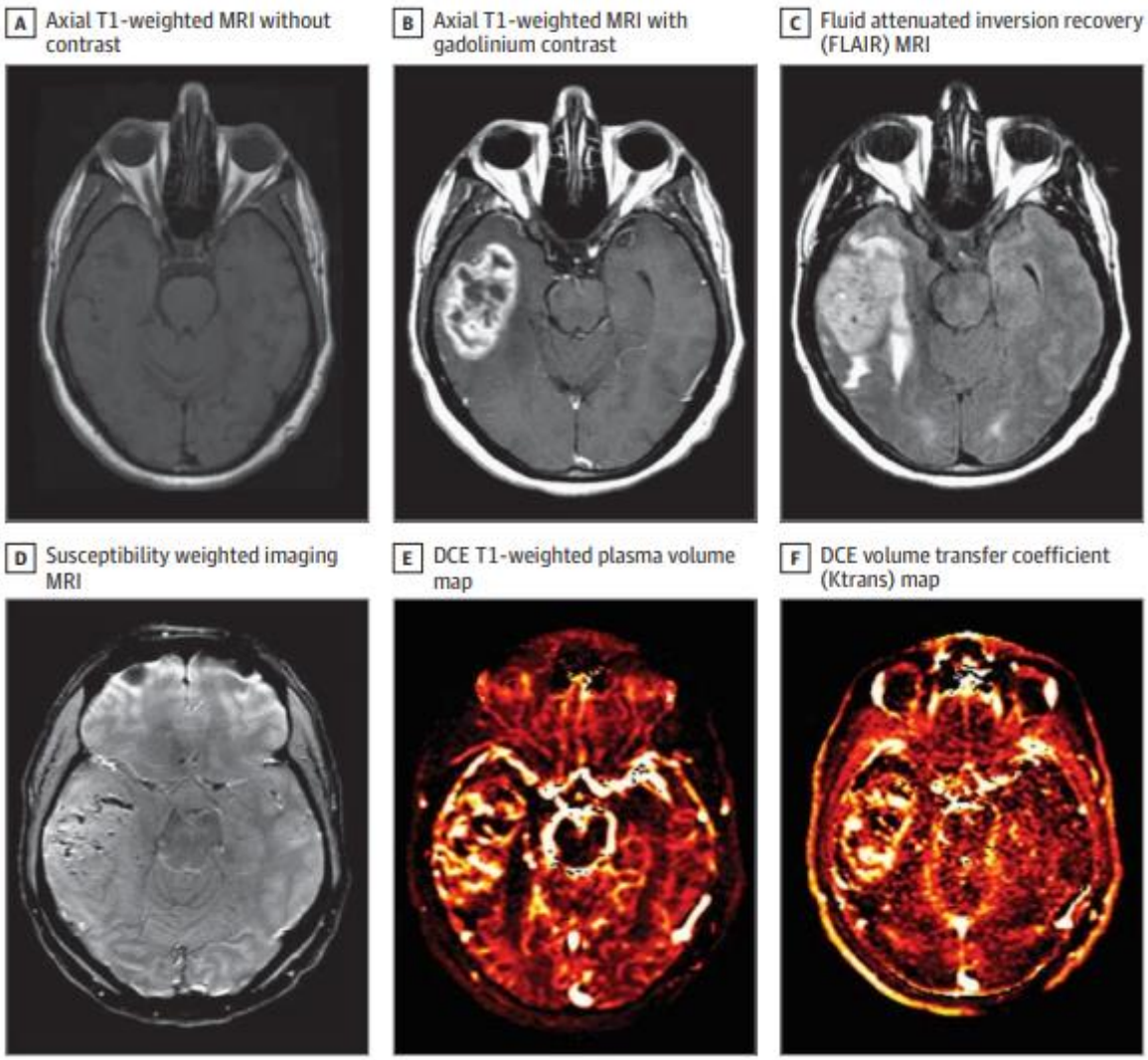


Figure 8: Images IRM d'un patient avec un glioblastome dans le lobe temporal droit (35)

II-2.3. L'imagerie métabolique

Deux imageries isotopiques sont actuellement disponibles en pratique et en complément au diagnostic radiologique conventionnel: l'imagerie métabolique par émission de photon isolé (SPECT) et la tomodensitométrie par émission de positrons (TEP).

II-2.3.1. L'imagerie métabolique par émission de photon isolé (SPECT)

Elle se base sur l'émission monophotonique de marqueurs radioactifs. Elle mesure les métabolites cellulaires. Plusieurs types de marqueurs sont utilisés :

- Marqueurs de flux intra parenchymateux: Hexamethyl-propylène-amine oxime (HMPAO) et Ethyl-cystéinate-dimer (ECD)
- Marqueurs de l'activité métabolique : Thallium 201 et 99mTc-méthoxy-isobutyl-isonitril (MIBI)
- La captation des acides aminés par 123I-alpha-methyltyrosine(IMT).

L'examen au MIBI permet de différencier une radionécrose d'une récidive tumorale avec une spécificité de 92% et une sensibilité de 88%.

II-2.3.2. La tomographie par émission de positons

La TEP repose sur le suivi et l'analyse de médicaments radiopharmaceutiques (MRP). C'est une technique d'imagerie fonctionnelle adaptée au diagnostic des tumeurs cérébrales. Elle fournit des informations en temps réel sur le comportement métabolique du MRP, sur la physiopathologie de la tumeur, et permet de distinguer une zone active d'une zone de nécrose.

Trois indications cliniques praticiennes peuvent être retenues comme établies :

- le ciblage d'un geste biopsique stéréotaxique d'une lésion étendue dont la prise de contraste est incertaine
- le diagnostic de radionécrose évolutive alors que toutes les imageries TDM, IRM ou SPECT n'ont pas permis de conclure entre récidive et radionécrose
- le diagnostic différentiel entre astrocytome de bas grade et oligodendrogliome

Les MRP les plus souvent utilisés sont le D-Fluoroglucose (FDG) et les acides aminés radiomarqués. Chaque information fournie par l'imagerie est extrêmement utile notamment pour la planification de la biopsie et du traitement.

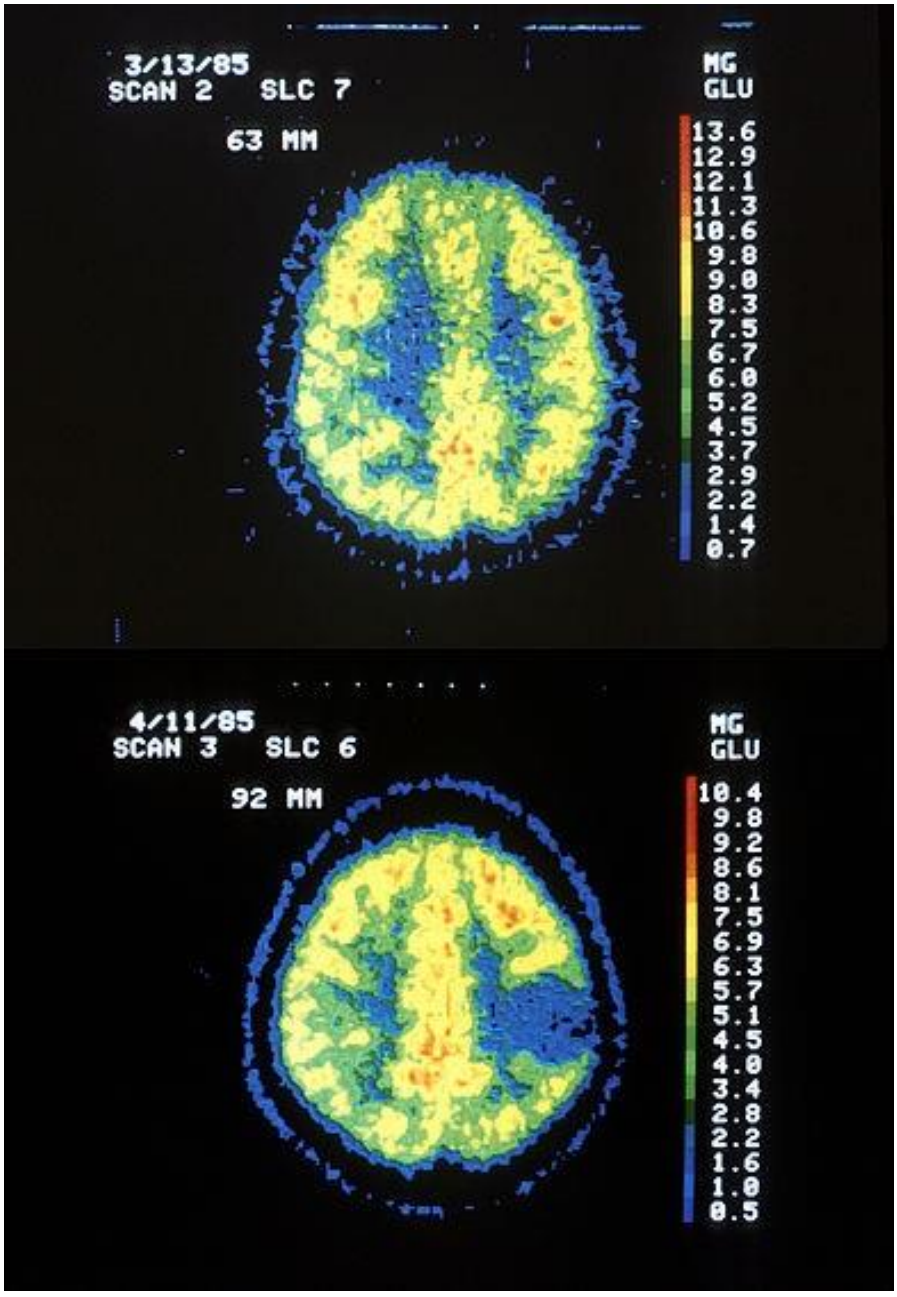


Figure 9: Deux images de PET Scan: en haut aspect normal, en bas apparence d'un astrocytome anaplasique. (36)

Tableau V: Processus tumoraux et imagerie

	Prolifération	Néoangiogenèse Perfusion tumorale	Infiltration	Hypoxie	Nécrose
IRM T1		X			
IRM T2	X				
IRM T1 Gd					X
IRM de perf		X			X
IRM de diffusion	X		X	X	
Spectrométrie	X		X	X	X
TEP	X				X

III-3. L'examen neuropathologique

Examen capital. C'est la technique de référence pour poser un diagnostic de certitude. Il peut être pratiqué sur des tumeurs retirées par chirurgie (fragments, pièces opératoires) ou prélevées par biopsies réalisées par procédure stéréotaxique (fragments tumoraux). En Occident, 40% des diagnostics sont établis par biopsie stéréotaxique. La biopsie stéréotaxique permet de réduire le risque de faux négatifs.

III-3.1. Aspect macroscopique

Les gliomes malins sont caractérisés par de fortes variations macroscopiques. Certains sont circonscrits, d'autres diffus, d'autres polycycliques, polylobés: certains oligodendrogliomes tendent à être bien limités, au moins sur une majeure partie de la lésion. Les astrocytomes, infiltrants, ont des limites floues ; ils empruntent les grands faisceaux de substance blanche-capsule interne, corps calleux, faisceau arqué temporo frontal. Des régions fermes et blanches côtoient des plages de nécrose jaunes et des zones kystiques gélatineuses. Des hémorragies multifocales apparaissent et la prolifération des cellules endothéliales vasculaires forme des structures glomérulоïdes.

III-3.2. Aspect microscopique

Il est fonction du type de gliome de haut grade mais reste quand bien même variable pour un type histologique précis: hypercellularité avec anaplasie, mitoses, prolifération endothéliale, polymorphisme cellulaire constitué de zones de tumeurs de bas et de haut grade censées refléter la progression à partir d'un précurseur tumoral de grade inférieur, polymorphisme architectural, prolifération endothéliocapillaire (PEC) ou microvasculaire pouvant aller jusqu'à la nécrose pseudo-palissadique en cocarde en cas de glioblastome.

III-3.2.1. Place de l'immunohistochimie et des colorations spéciales

L'immunohistochimie est réalisée quand elle est utile pour le diagnostic positif ou différentiel. Durant la dernière décennie, les nouvelles techniques moléculaires ont montré leur intérêt dans la recherche des altérations moléculaires associées à un type tumoral donné. L'anticorps anti protéine gliofibrillaire acide (GFAP) est le marqueur de choix pour la mise en évidence des cellules astrocytaires.

La détection de l'index de prolifération avec l'anticorps anti-Ki67 ou MIB1 est recommandée à visée pronostique. La détection immunohistochimique par anticorps de la P53 ou de l'EGFR peut être réalisée à des fins de recherche.

III-3.2.2. Biologie moléculaire et cytogénétique

L'analyse moléculaire et génomique des échantillons permet de définir quelles mutations altèrent le patrimoine génétique des cellules tumorales et de peaufiner ainsi le grading de la tumeur (cf. classifications OMS 2016 et 2021). Pour certains centres de pathologie, la nécessité d'une adaptation technique ou d'une mise à niveau des techniques de biologie moléculaire se pose.

Heureusement, un certain nombre de paramètres génétiques inclus dans cette classification peuvent être évalués par méthode IHC ou FISH, techniques assez couramment répandues.

Tableau VI: Biomarqueurs nécessaires aux diagnostics histomoléculaires selon la classification des tumeurs du SNC de l'OMS 2021 (20)

	BIOMARQUEURS nécessaires à la classification des tumeurs cérébrales 2021			
	IHC	FISH	Autres techniques moléculaires	Indications
ATRX	X		X	Gliome diffus de l'adulte ; HGAP ; gliome diffus hémisphérique, H3G34-muté
BAP1	X		X	Méningiome
BRAF V600E	X		X	Tumeurs glio-neuronales ; glioblastome épithélioïde ; xanthoastrocytome pléomorphe ; craniopharyngiome papillaire ; histiocytoses
BRAF fusion		X	X	GG ; AP ; HGAP ; PLNTY ; gliome diffus de type pédiatrique avec altération MAPK
BCOR	X		X	Tumeurs du SNC, avec BCOR ITD
CTNNB1	X		X	Médulloblastome, WNT-activé ; craniopharyngiome adamantin
Chr1/19q		X	X	Oligodendrogliome ; DLGNT ; neuroblastome du SNC avec activation FOXR2
Chr 7/10		X	X	Glioblastome, IDH-non muté
Chr 14		X	X	DGONC
CDKN2A/B		X	X	Gliome diffus IDH-muté ; HGAP ; méningiome anaplasique ; GG ; PXA
C19MC	LIN28A		X	ETMR
DICER1			X	Pinéaloblastome ; ETMR ; sarcome intracranien primitif RMS-like ; blastome de l'hypophyse
EGFR amplification		X	X	Gliome diffus de la ligne médiane, EGFR-muté ; glioblastome IDH-non muté
EGFR mutation			X	Gliome diffus de la ligne médiane, EGFR muté
EZHIP	X		X	Gliome diffus de la ligne médiane, avec surexpression d'EZHIP ; EPN-PFA
FET-CREB		X	X	Tumeur mésenchymateuse intracrânienne, avec fusion FET-CREB
FGFR1/2/3 mutations et fusions	X	X	X	DNET ; DLGNT ; AP ; PLNTY ; RGNT ; neurocytome extraventriculaire ; gliome diffus de l'adulte, IDH-non muté
FOXR2			X	Neuroblastome du SNC, avec activation de FOXR2
hTERT			X	Glioblastome IDH-non muté ; méningiome anaplasique
IDH1/2	X		X	Gliome diffus de l'adulte
Histones H3	X		X	Gliome diffus de la ligne médiane, H3K27-altéré ; EPN-PF ; gliome diffus hémisphérique, H3G34-muté
KBTB4			X	PPTID
MAPK	BRAFV600E	X	X	Tumeurs glio-neuronales ; HGAP ; histiocytoses ; sarcome histiocytaire
MYC/MYCN		X	X	Médulloblastome tous types ; EPN spinal ; HGG-MYCN
MGMT			X	Glioblastome de l'adulte, IDH-non muté ; HGAP
MN1		X	X	Astroblastome
MYB/MYBL1		X	X	Gliome angiocentrique ; astrocytome diffus avec altération MYB/MYBL1
NUT	X	X	X	Sarcome avec rearrangement de CIC
PRKCA		X fusion	X	PGNT ; gliome chordoïde
PDGFRA			X	Tumeur glio-neuronale myxoïde
PIK3CA			X	RGNT
P53			X	Médulloblastome, SHH-activé ; gliome diffus de l'adulte ; gliome diffus hémisphérique, H3G34-muté ; carcinome des plexus choroïdes
SHH	OTX2, YAP1, filamine, GAB1		X	Médulloblastome
STAT6	X		X	TFS
SMARCE1	X		X	Méningiomes à cellules claires

IV- PRONOSTIC ET PRISE EN CHARGE

IV-1. Pronostic

Lorsque le diagnostic de gliome malin est posé, le pronostic de survie est généralement très mauvais. Cependant, certains critères peuvent améliorer ou empirer la prédiction de la survie. Le pronostic est déterminé par un ensemble de paramètres relatifs à la tumeur (type,taille, opérabilité, anomalies moléculaires) et de paramètres démographiques et cliniques du patient (âge, état cognitif, indice de Karnofsky).

Paramètres démographiques et cliniques:

- Âge: il est inversement corrélé à la médiane de survie. En effet, les jeunes patients (<50 ans) ont un meilleur pronostic de survie
- Indice de Karnofsky: score de référence d'évaluation de l'état fonctionnel clinique du patient par rapport à la normale (tableau VII)
- Présence ou non de troubles cognitifs: constitue un facteur pronostique majeur

Paramètres relatifs à la tumeur: Certaines anomalies génétiques et résultats d'imagerie ont été corrélés avec la survie.

Ainsi,

- Un VSCR faible et une IDH mutée sont des valeurs positives de pronostic et sont corrélées avec une meilleure survie globale.
- un EGFR ou un promoteur TERT muté ainsi qu'une absorption rapide du traceur Fluoroglucose sont corrélés à un mauvais pronostic.

Tableau VII: Index de Karnofsky

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

IV-2. Prise en charge

La prise en charge des gliomes malins, du fait de sa complexité, doit être pluridisciplinaire et réalisée par une équipe spécialisée dès la suspicion diagnostique.

Elle inclut la neurochirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie. Elle est définie en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) et a pour objectif d'améliorer le pronostic, mais également l'état fonctionnel du patient. Cette prise en charge se fait en accord avec le patient, ou la personne de confiance le cas échéant, sur la base de l'avis rendu en RCP.

IV-2.1. Moyens

IV-2.1.1. Moyens thérapeutiques

- **La chirurgie** (31)

La chirurgie a pour objectif de réduire le volume tumoral. Dans un certain nombre de cas, pour des raisons topographiques, fonctionnelles ou encore liées à l'état général du patient ou à son refus, une chirurgie d'exérèse n'est pas réalisable et seule une biopsie sera proposée afin de confirmer et/ou de typer la pathologie tumorale. L'exérèse chirurgicale doit contribuer à la qualité et à la durée de la survie, selon la localisation de la tumeur et les facteurs cliniques du patient. Une chirurgie maximaliste ne doit pas aggraver l'état fonctionnel du patient. Elle n'est donc proposée qu'à condition de préserver sa qualité de vie. La chirurgie éveillée a pour objectif de préserver la fonctionnalité. Schématiquement, une résection chirurgicale sera choisie en présence d'un foyer circonscrit dans un lobe cérébral. Si la lésion est profonde, la tumeur ne sera pas résécable et une biopsie seule sera

retenue. Pour un gliome de haut grade, l'exérèse sera préférée lorsqu'elle est possible.

La qualité de la résection est évaluée dans les 24 à 72 heures suivant la chirurgie par la réalisation d'une IRM post-opératoire, ou à défaut d'une TDM sans et avec injection. L'exérèse est considérée totale en l'absence de résidu tumoral visible. Elle est dite subtotale si le résidu tumoral post-opératoire est inférieur à 1,5 cm3 et incomplète si le résidu tumoral est supérieur à 1,5 cm3.

- **La radiothérapie** (30)

La radiothérapie fait partie du traitement standard de tout gliome malin. Il s'agit d'une radiothérapie externe, qui utilise principalement les photons des accélérateurs linéaires.

La radiothérapie post-chirurgicale est débutée dans les 6 semaines suivant l'intervention chirurgicale (sous réserve de cicatrisation du scalp). Elle peut être débutée plus rapidement dès 2 semaines en cas de simple biopsie. Elle est focale (dirigée sur le volume tumoral avec une marge), conformationnelle (conforme à l'image), en 3 dimensions (utilise l'imagerie (IRM, TDM) pour délimiter les volumes). Son but est de traiter la tumeur tout en limitant au maximum l'irradiation des tissus sains. Cela est relativement facile en cas de tumeurs gliales malignes peu infiltrantes, plus difficile dans les astrocytomes diffus devenus anaplasiques.

- **La chimiothérapie**

La chimiothérapie est fréquemment utilisée. Elle est le plus souvent administrée par voie systémique (orale ou IV), et parfois par voie locale (implant intra-cavitaire dans le temps opératoire). 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.

- Le témozolomide (Temodal®) est un agent alkylant, traitement standard des gliomes malins, astrocytomes et oligodendrogliomes de grades 3 et 4. Cette molécule présente une excellente pénétration dans le tissu cérébral et le liquide cérébrospinal.
- La lomustine (Belustine®), la carmustine (BICNU® ou GLIADEL®) et la fotémustine (Muphoran®) sont des antinéoplasiques cytostatiques alkylants appartenant au groupe des nitroso-urées. Leur grande solubilité dans les graisses favorise leur passage à travers la barrière hémato-encéphalique.
- Le bévacizumab (Avastin®) est un anticorps monoclonal anti-VEGF, visant à inhiber l'angiogenèse.

Tableau VIII : Voies et modalités d'administration des molécules de chimiothérapie et de thérapie ciblée utilisées dans le traitement des gliomes (31)

Molécules(DCI)	**Spécialité**	**Classe de la molécule**	**Voie d'administration**	**Modalités d'administration**
Témozolomide	Temodal® Témodar®	Agent alkylant	Voie orale	En continu (7j/7) pendant la radiothérapie ou en discontinu (5j tous les 28j)
Lomustine	Belustine®	Agent alkylant cytostatique (groupe des nitroso-urée)		En discontinu
Carmustine	BICNU® GLIADEL®		Voie intraveineuse	En discontinu
			Implant intracavitaire	Unique, peropératoire
Fotémustine	Muphoran®			En discontinu
Protocole PCV (Procarbazine, Lumostine, vincristine)	Natulan® Belustine® Oncovin®	Association	Mixte selon les molécules	En discontinu
Bévacizumab[a]	Avastin®	Thérapie ciblée : anticorps monoclonal anti-angiogénique	Voie intraveineuse	En discontinu

- **Les thérapies ciblées** (37,38)

Le traitement des gliomes reste décevant malgré les progrès significatifs de la chirurgie, de la radiothérapie et des chimiothérapies cytotoxiques. Ainsi, outre la triade : neurochirurgie radiothérapie chimiothérapie qui constitue la stratégie «conventionnelle », plusieurs nouvelles approches dérivées de la cancérologie générale permettent d'envisager le traitement des gliomes de haut grade de façon dynamique et entreprenante. Ces investigations thérapeutiques relèvent de quatre secteurs, très riches en études innovantes de phase II :

- les agents intervenant sur/dans les boucles auto- et paracrines et la cascade du signal (inhibiteurs des récepteurs transmembranaires à activité tyrosine kinase) ;
- les agents anti néoangiogenèse ;
- les immunothérapies (pembrolizumab, nivolumab)
- les thérapies géniques.

IV-2.1.2. Moyens adjuvants

- Antalgiques
- Antiémétiques
- Antibioprophylaxie par voie orale

IV-2.1.3. Soins de support

- Soutien psychologique
- Prise en charge sociale
- Suivi nutritionnel
- Rééducation

IV-2.2. Stratégies thérapeutiques (8,39,40)

Fonction de la clinique du patient et des facteurs pronostiques.

Traitement de première ligne

- Le traitement de référence pour la prise en charge des gliomes de grade 3 et 4 est une exérèse chirurgicale la plus large possible, suivie d'une radiochimiothérapie post-opératoire en délivrant une dose de 60Gy associée à du Témozolomide (75mg/m2/j en 6 semaines sans interruption) suivie de 6 cures adjuvantes de Témozolomide (150 à 200 mg/m2/j pendant 5 j tous les 28 j) (protocole Stupp).Ce protocole permet une amélioration significative de la probabilité de survie au prix d'une majoration minimale de la toxicité immédiate, loin d'être un aboutissement.
- Le traitement des patients âgés et peu performants mérite une discussion particulière. Il existe un quasi consensus sur le fait que les patients âgés (> 70 ans) et les patients peu performants ont plus de difficulté à tolérer la radiothérapie standard que les patients plus jeunes. De plus, les patients âgés et peu performants manifestent le plus souvent une signature moléculaire défavorable qui reflète en partie une mauvaise réponse au traitement. Le Témodal seul, en particulier chez ceux qui ont le gène promoteur MGMT méthylé, est une option pour les patients âgés présentant des performances médiocres.

Traitement de la récidive

- Dans les gliomes qui progressent après le traitement initial, il n'y a pas de traitement standard et les options sont limitées. La résection peut être utile chez certains patients, cependant, le bénéfice en termes de survie n'a pas été prouvé.

NOTRE ETUDE

METHODOLOGIE

I- Cadre de l'étude

Il s'agissait d'une étude multicentrique intéressant les structures /centres hospitaliers disposant d'un plateau technique permettant de diagnostiquer et/ou de prendre en charge (traitement chirurgical et/ou traitement complémentaire) la pathologie tumorale intracrânienne.

Ainsi, étaient concernés le :

- Service de Neurochirurgie du CHU de Yopougon, établissement sanitaire spécialement conçu pour l'enseignement et la recherche médicale, temporairement délocalisé au sein de l'Hôpital Général de Treichville ;
- Laboratoire d'Anatomopathologie de l'UFR Sciences Médicales ;
- Centre National de Radiothérapie et d'Oncologie Médicale Alassane Ouattara, centre disposant du traitement complémentaire de prise en charge tumorale.

II- Population d'étude

Notre étude concernait les patients atteints de gliome intracrânien de haut grade, sans distinction d'âge ni de sexe, et ce, vivants ou décédés.

- Critères d'inclusion :

Tout patient chez qui le diagnostic de tumeur gliale de haut grade a été posé histologiquement et ayant reçu un traitement complémentaire dont le dossier est complet

- Critères de non-inclusion :

Tout patient atteint de tumeur cérébrale sans preuve histologique formelle de tumeur gliale de haut grade

III- Type d'étude

Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective de cas de gliomes malins intracrâniens.

IV- Période d'étude

Cette étude a été menée sur une période de 27 mois (cas de gliomes malins suivis de Mars 2019 à Juin 2021).

V- Échantillon et échantillonnage

La taille de l'échantillon correspondait au nombre total de cas colligés sur la période d'étude et qui obéissait à la définition de la population et aux critères d'inclusion.

Ainsi, sur cette base, nous avons inclus 19 dossiers de patients.

VI- Technique de collecte des données

Nos observations ont été collectées à partir des sources suivantes :

- Registres de RCP dénommées *staffs de neuro-oncologie*. Il s'agit d'une rencontre des différentes spécialités utiles à la prise en charge des néoplasies du système nerveux (cf. introduction). C'est la première réunion de ce genre organisée en Afrique subsaharienne. Elle se tient depuis Mars 2019, toutes les deux semaines, le mercredi après-midi ;
- Registres de compte-rendu opératoire ;
- Registres de compte-rendu d'examens neuropathologiques et immunohistochimiques ;

- Registres de suivi des patients au CNRAO.

A cet effet, nous avons établi une fiche de recueil des données (voir annexe).

VII- Variables de l'étude

Les variables étudiées étaient :

- **Épidémiologiques** : âge, sexe, profession, antécédents.
- **Cliniques** : délai et motif de consultation, score OMS / Karnofsky, score MMS, troubles moteurs, troubles des fonctions supérieures.
- **Paraclinique** : imagerie diagnostique.
- **Thérapeutiques** : délai de prise en charge chirurgicale, type de chirurgie réalisée, degré d'exérèse, délai de prise en charge radio-chimiothérapeutique, type de chimiothérapie et/ou radiothérapie proposée, qualité du traitement complémentaire (complet/ incomplet).
- **Évolutifs** : imagerie post-opératoire, existence d'une poursuite évolutive tumorale, survenue d'une récidive, délai entre la consultation et le décès, la cause du décès.

VIII- Analyse des données

La saisie des données a été effectuée à partir d'un tableur (Excel).

Les données recueillies par l'intermédiaire d'une fiche d'enquête, ont été contrôlées et analysées avec le logiciel EXCEL de la version 9.4 du logiciel SAS.

Le tableau croisé dynamique, qui est une des applications du tableur EXCEL, a permis de faire une étude descriptive. La fonction N.B S.I du tableur a permis de faire le dépouillement des questions à choix multiple (QCM), ainsi que le calcul des fréquences.

La description de l'échantillon a donc porté sur les variables quantitatives pour lesquelles nous avons déterminé les paramètres centraux (moyennes, modes, médiane) et les paramètres de dispersion (écart-type).

Pour les variables qualitatives, leur présentation s'est faite en pourcentage, associé à leur variance.

Les taux de survie ont été évalués à partir de la méthode de Kaplan Meier.

IX- Considérations éthiques et réglementaires

Des dispositions ont été prises afin que l'enquête soit menée dans des conditions d'éthique.

Toutes les fiches de collecte ont été anonymes (sans identifiant personnel) et les données n'ont été utilisées que dans l'intérêt de l'étude.

Le démarrage de l'enquête s'est fait après autorisation des Chefs de Service de Neurochirurgie, du Laboratoire d'Anatomopathologie et de la Directrice du CNRAO.

X- Limites de l'étude

Notre étude, malgré son intérêt, présentera les limites suivantes :

- portant probablement sur la faible taille de l'échantillon, du fait :
  - de la rareté de l'affection ;
  - du faible niveau socio-économique des populations ;
  - des limites de nos registres locaux ;
  - de la présence de malades "perdus de vue" ;
  - du caractère rétrospectif de l'étude sujet à de nombreux biais.

RESULTATS

Nous avons colligé 19 patients atteints d'une tumeur gliale de haut grade et répondant aux critères d'inclusion précités.

I- Données épidémiologiques

1- Sexe

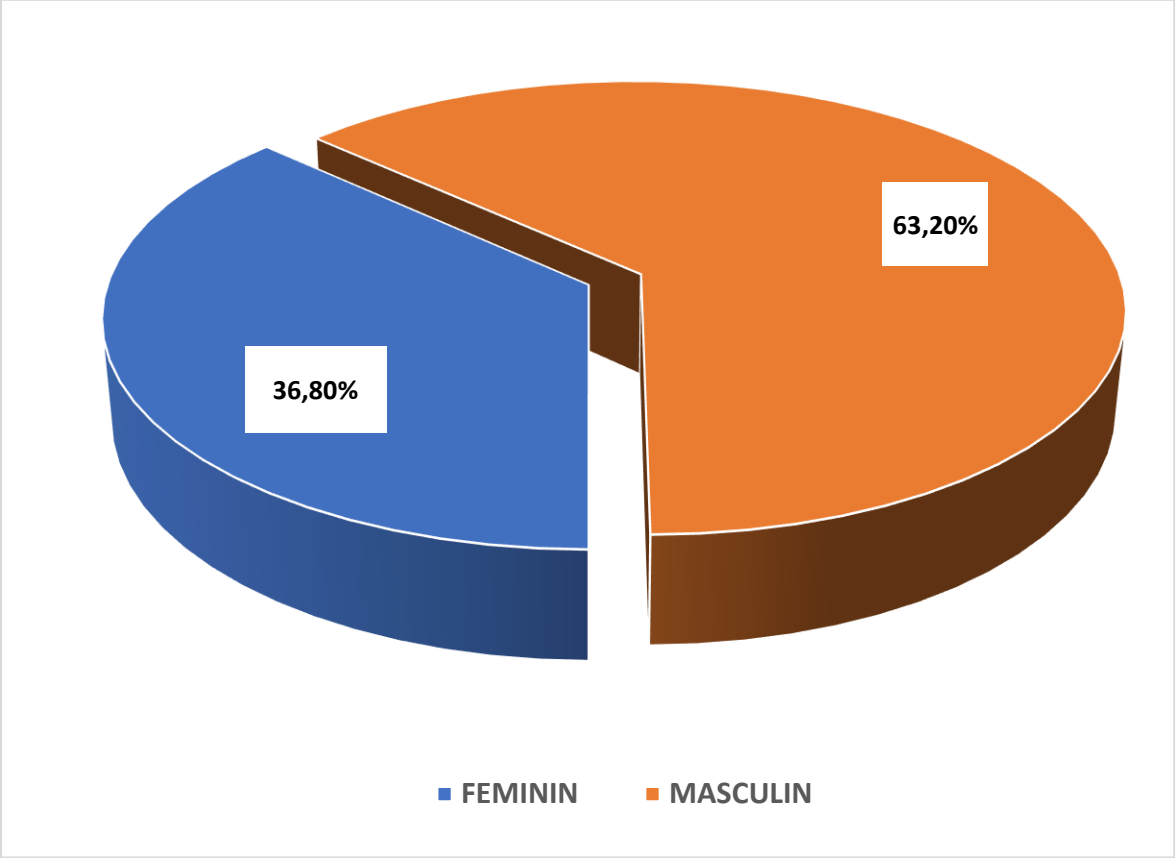


Figure 10: Répartition des patients selon le sexe

Il s'agissait de 12 hommes et de 7 femmes. Le sex-ratio était de 1,71.

2- Age

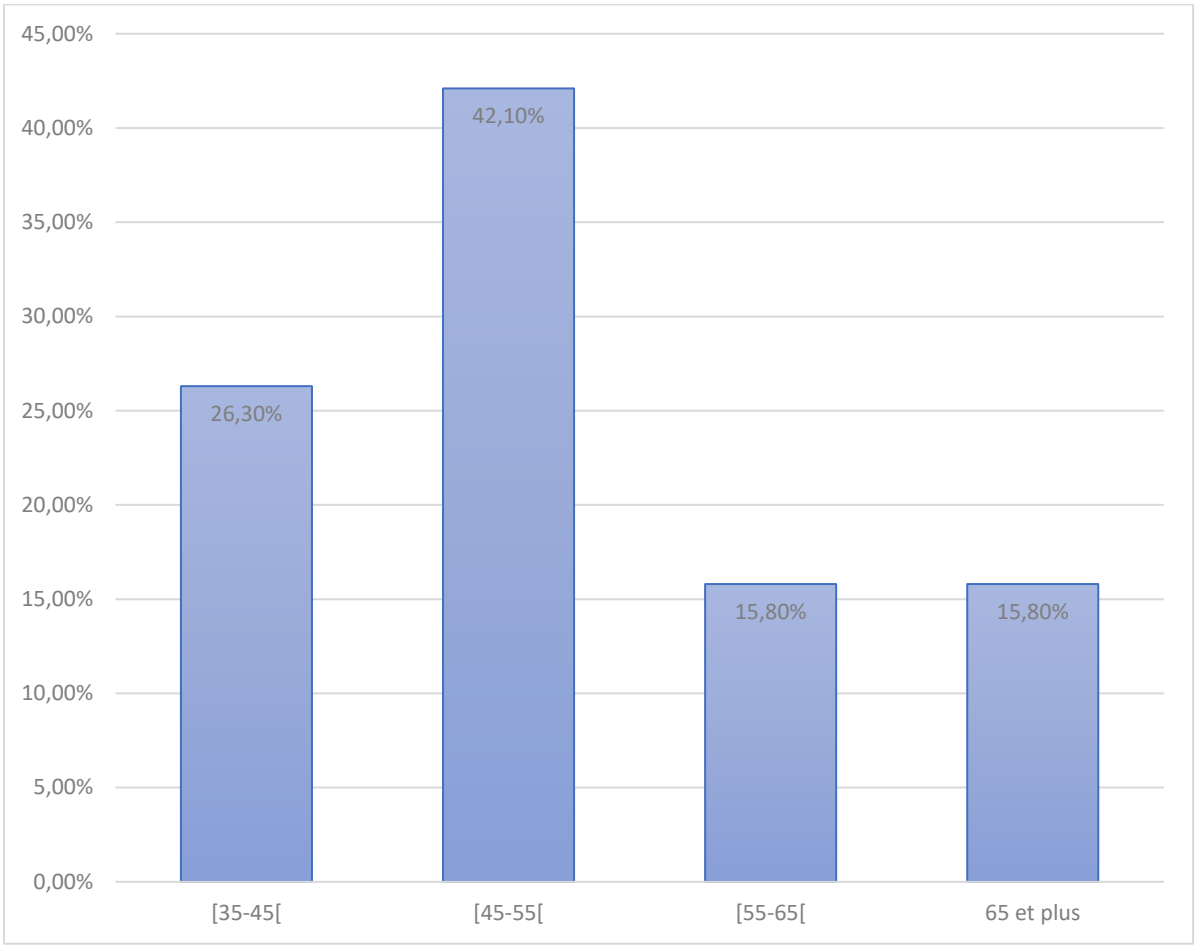


Figure 11 : Répartition des patients selon l'âge

La moyenne d'âge était de 52,58 ans ± 11,15 avec un minimum de 35 ans et un maximum de 76 ans.

3- Situation professionnelle

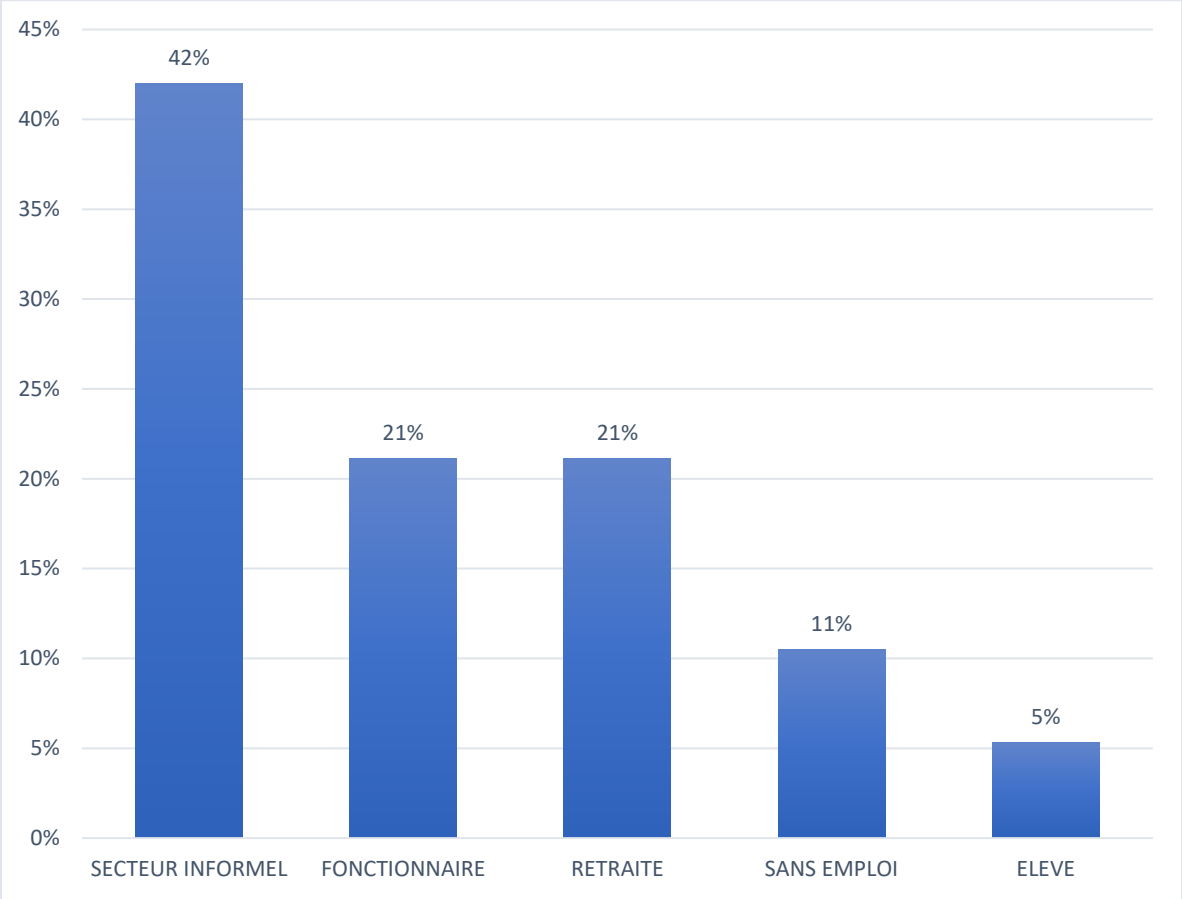


Figure 12: Répartition des patients selon le secteur professionnel

La majorité des patients provenaient du secteur informel avec un taux de 42%.

4- Assurance maladie

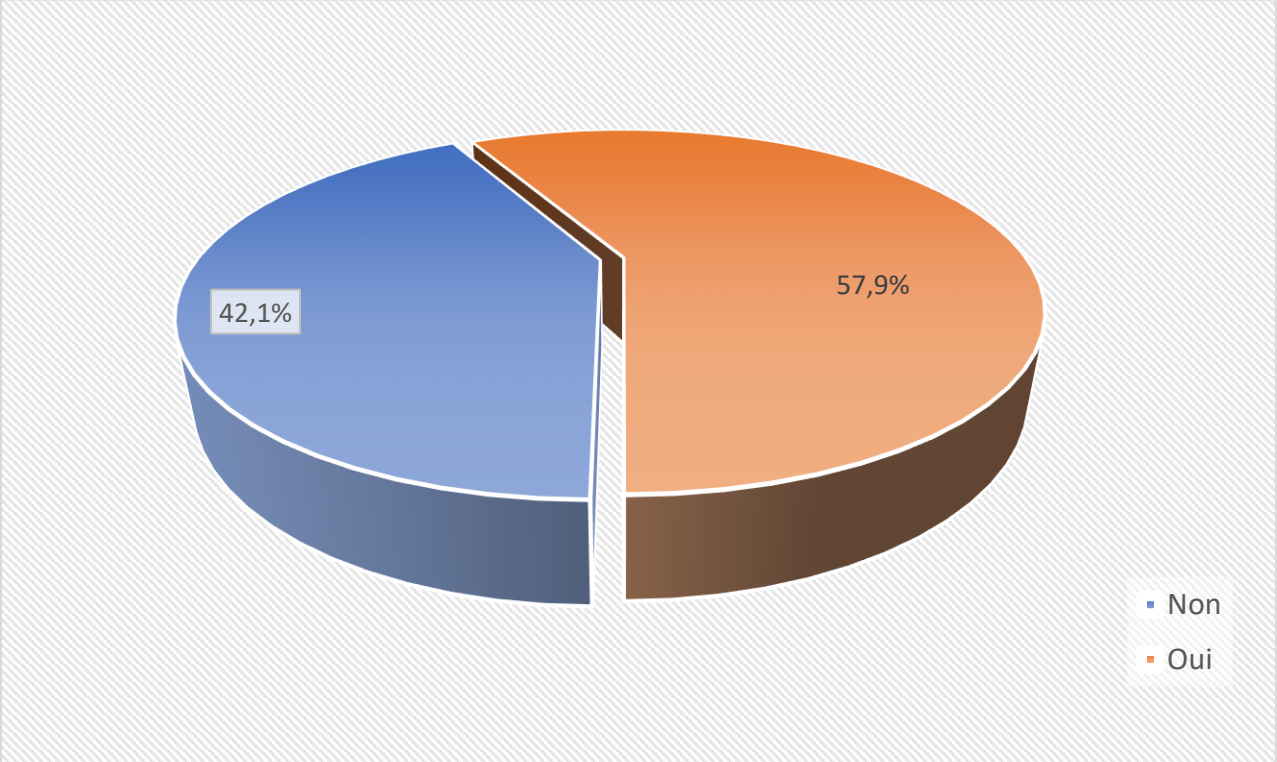


Figure 13: Répartition des patients en fonction de l'assurance maladie

La majorité des patients disposaient d'une assurance maladie (57,9%).

5- Antécédents personnels médicaux

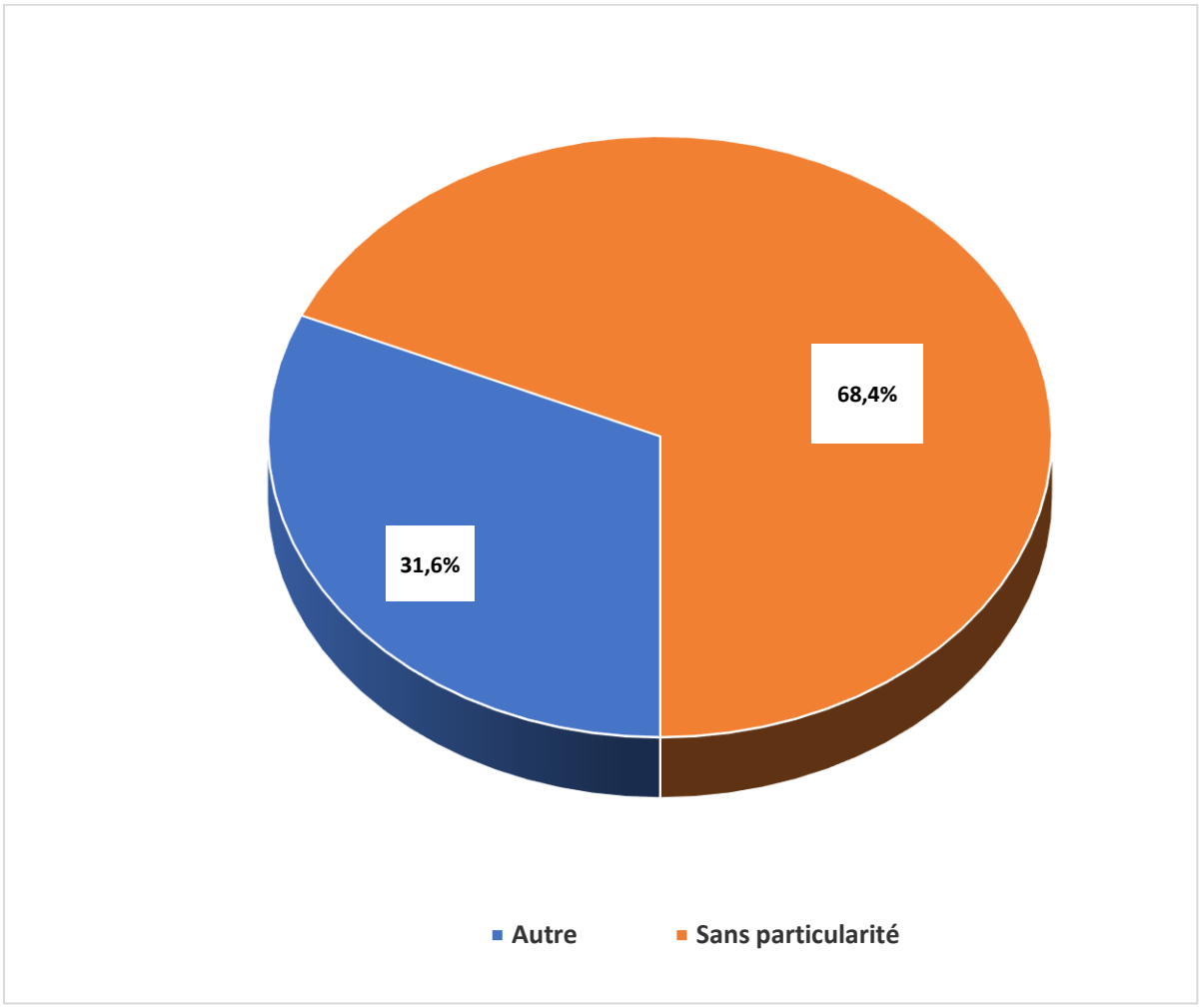


Figure 14: Répartition selon les antécédents médicaux

31,6% des patients rapportaient des antécédents d'hypertension artérielle et de diabète.

6- Antécédents personnels chirurgicaux

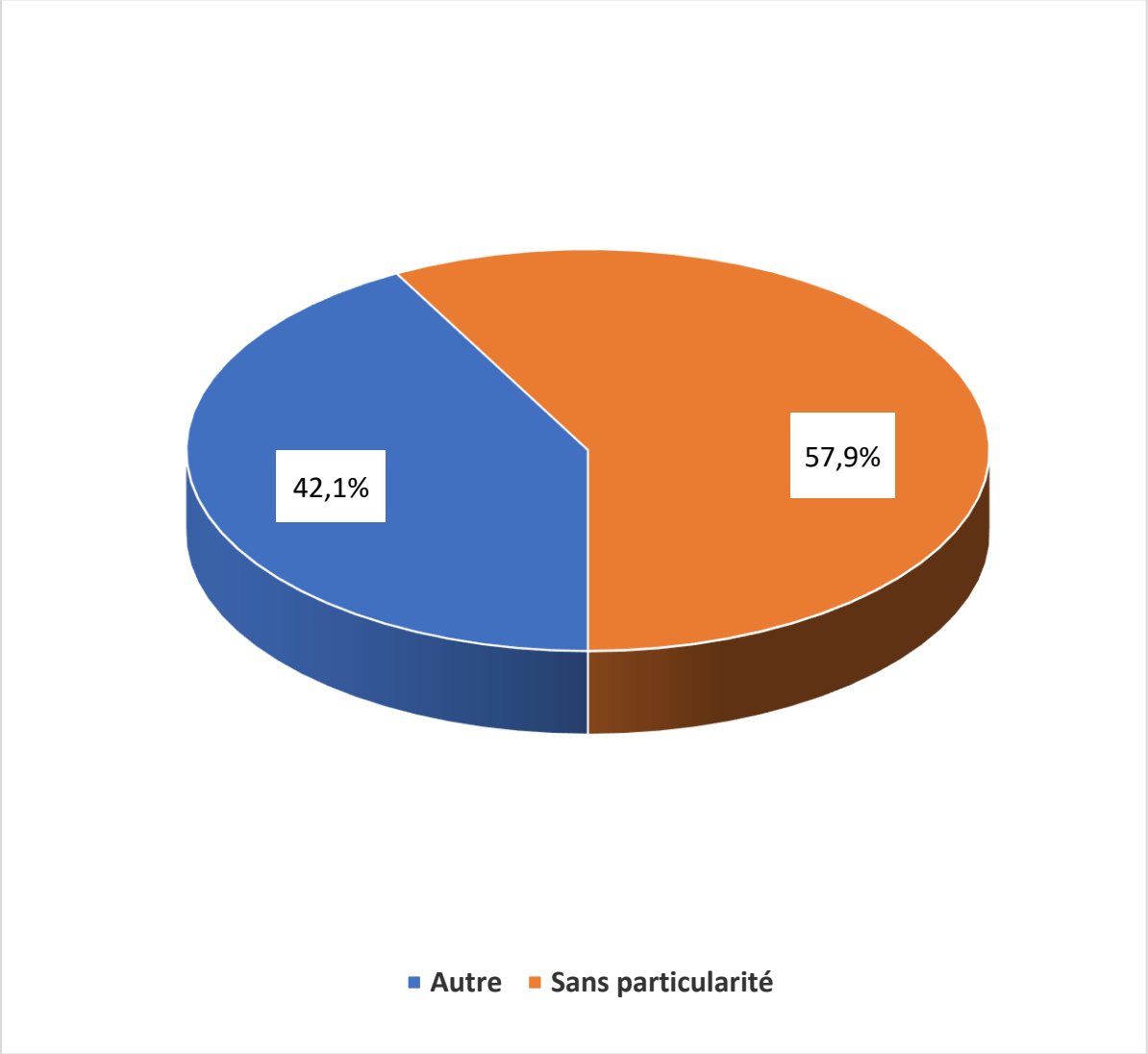


Figure 15: Répartition des patients selon les antécédents chirurgicaux

Dans 42,1% des cas, un antécédent d'intervention chirurgicale (autre qu'une exérèse tumorale) était notifié.

7- Mode de vie

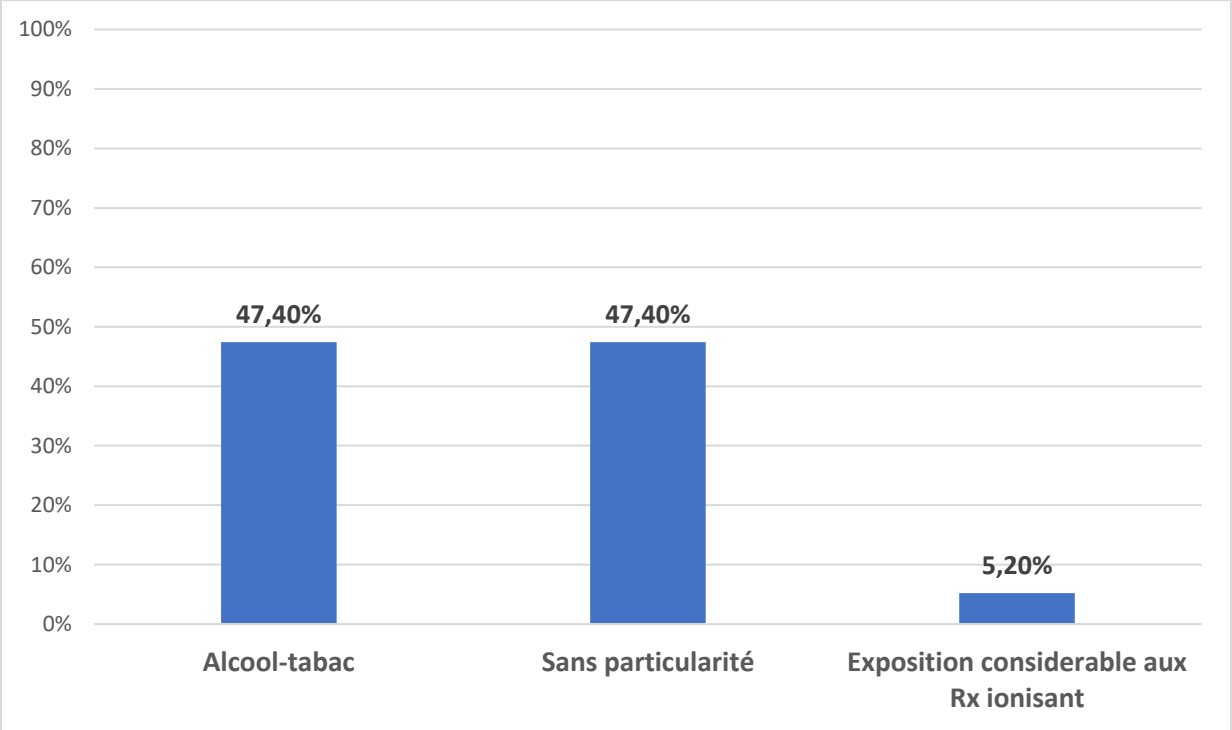


Figure 16 : Répartition des patients selon le mode de vie

Un cas d'exposition aux RX a été noté.

II- Données cliniques

1- Délai de consultation

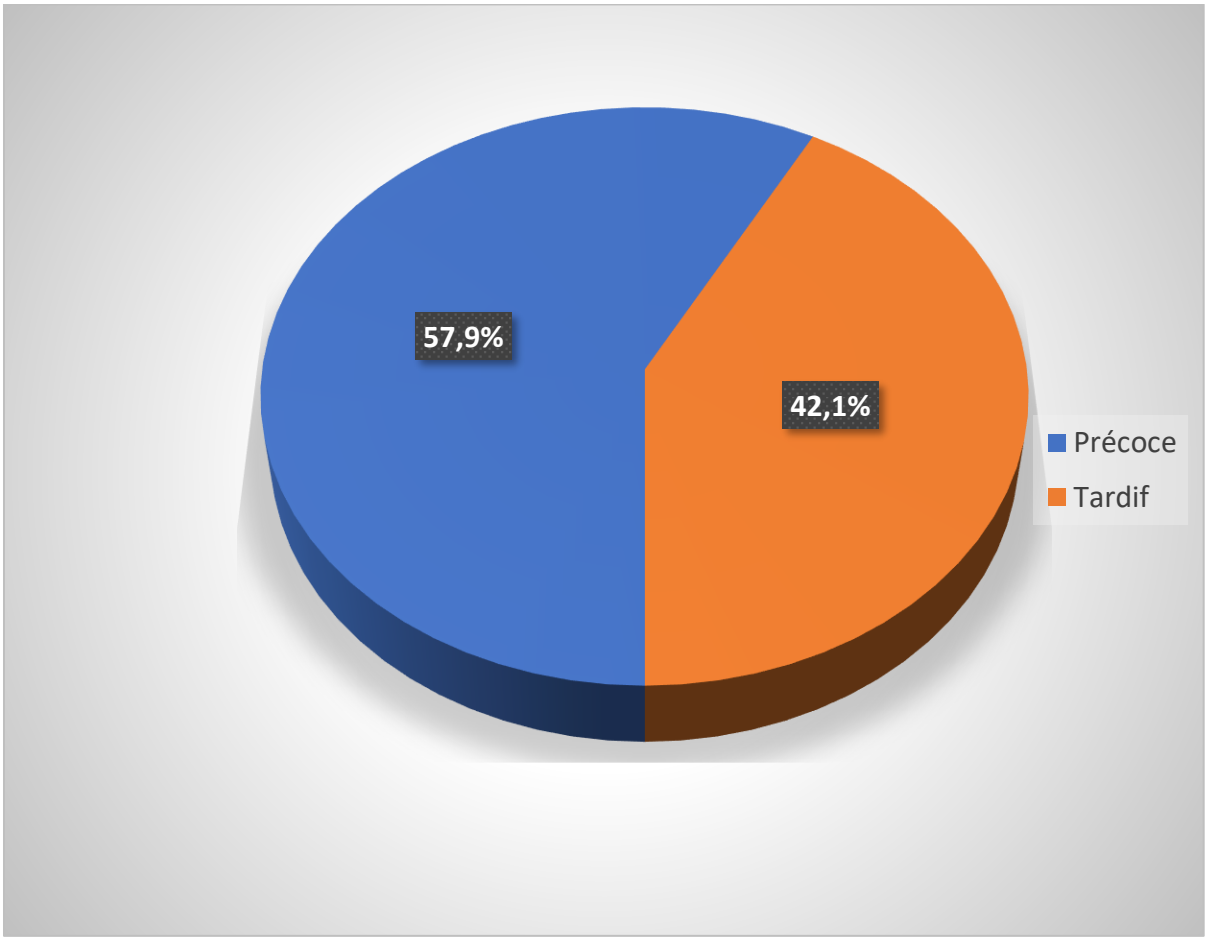


Figure 17 : Répartition des patients en fonction du délai de consultation

57,9% des patients consultaient dans un délai de 03 mois à partir de la survenue des premiers symptômes.

2- Motif de consultation

Tableau IX: Répartition des patients selon le motif de consultation

MOTIF DE CONSULTATION	Fréquence	Pourcentage
Céphalées	12	42
Hémiparésie	4	14
Amnésie antérograde	3	10
Crises convulsives	2	7
Troubles de la marche	2	7
Agitation psychomotrice	1	4
Propos incohérents	1	4
Vomissements	1	4
Baisse de l'acuité visuelle	1	4
Perte de connaissance	1	4
	29	100

3- Symptomatologie clinique

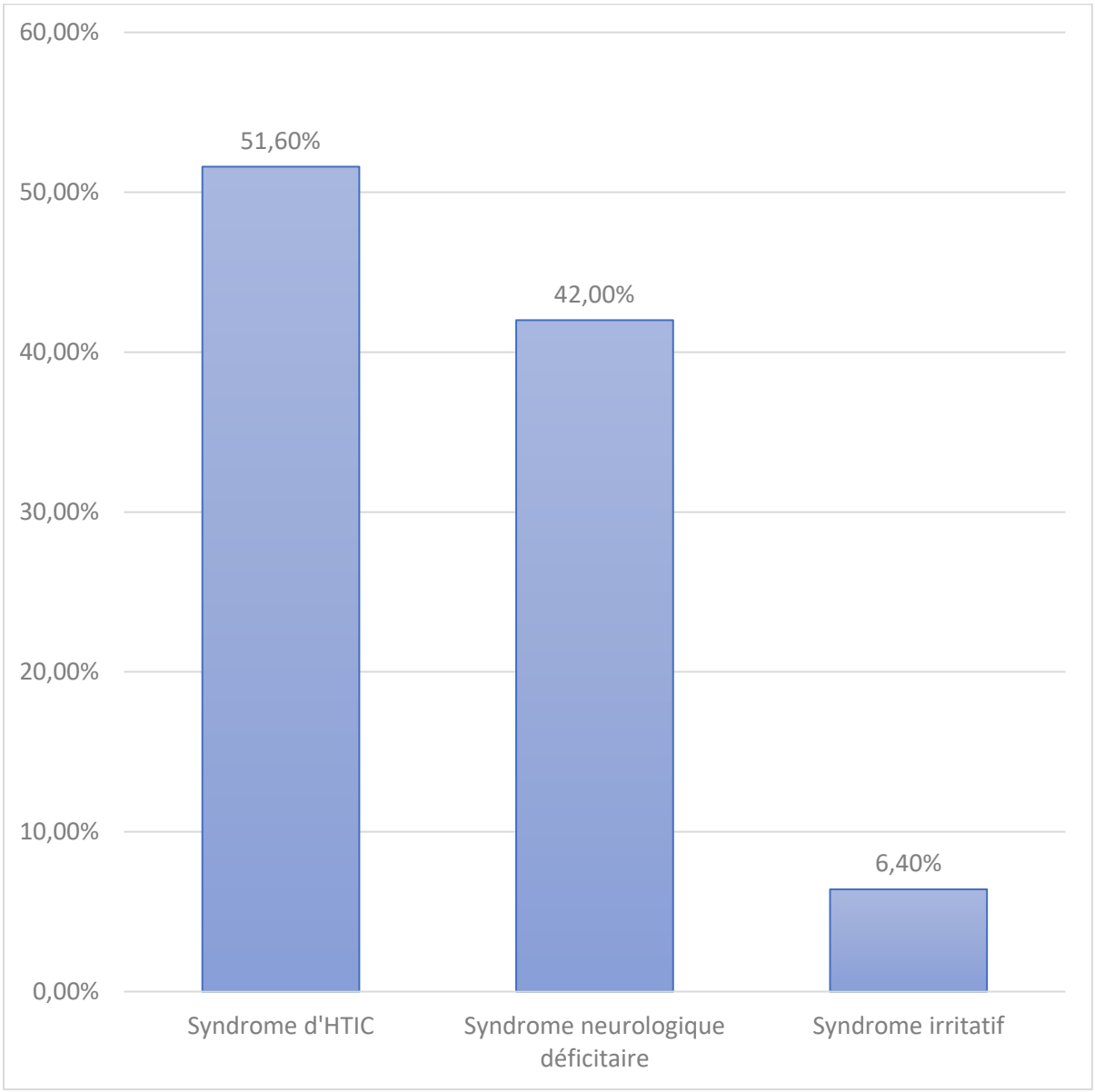


Figure 18: Répartition des patients selon la symptomatologie clinique

Symptomatologie clinique

- Syndrome neurologique déficitaire

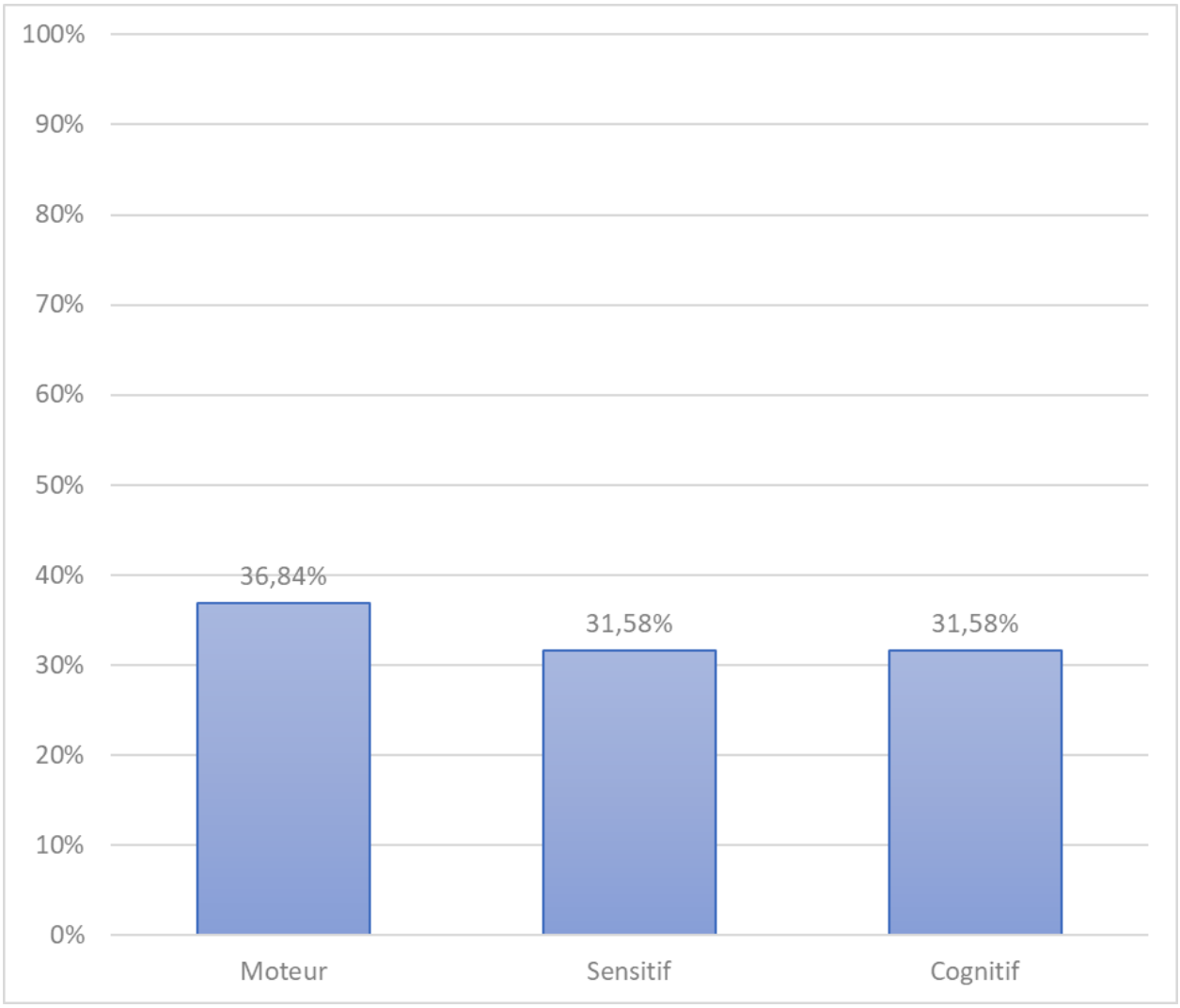


Figure 19: Répartition des patients selon le sous-type de syndrome neurologique déficitaire

Le syndrome neurologique déficitaire était moteur chez la majorité des patients concernés (36,84%)

4- Score OMS

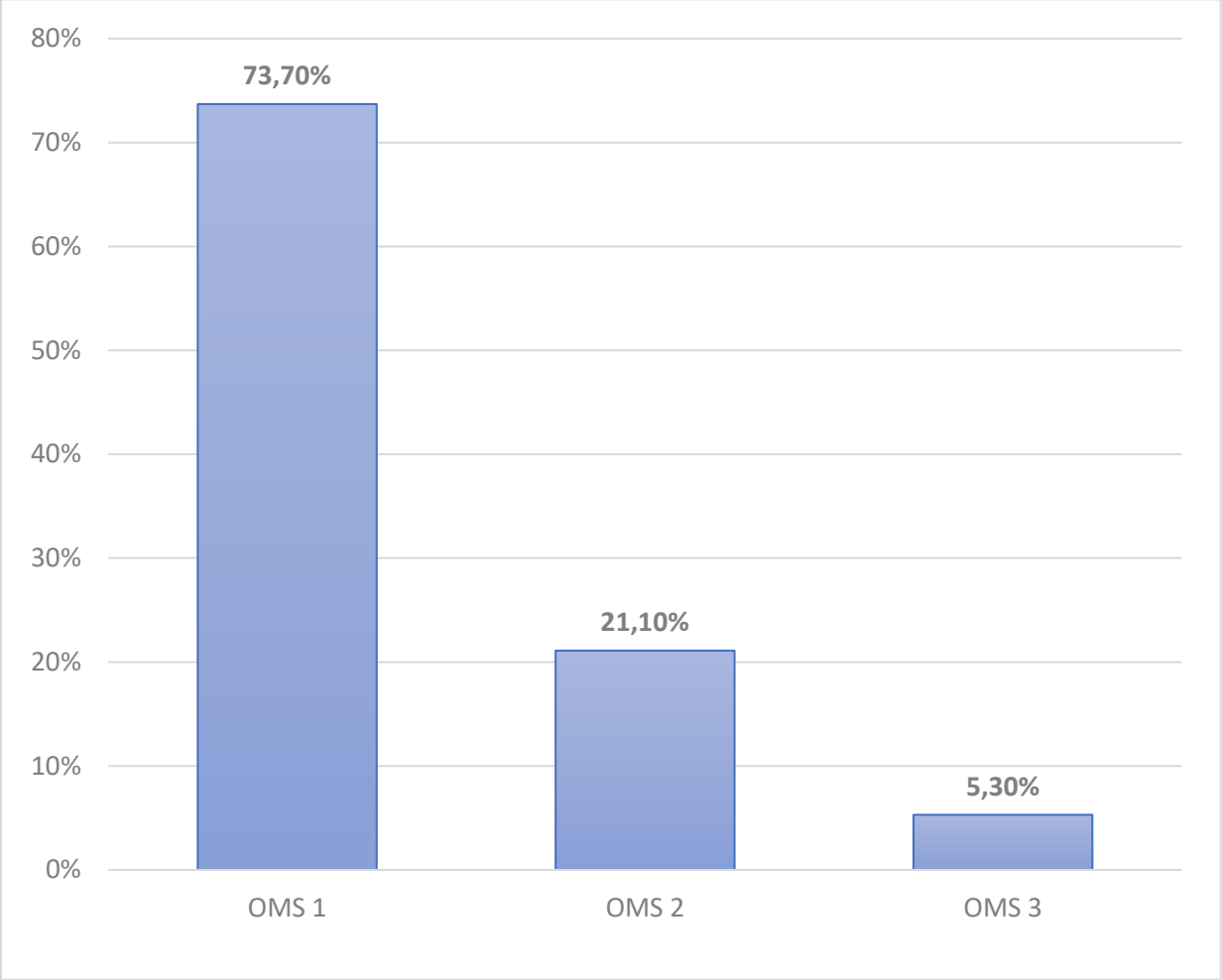


Figure 20: Répartition des patients selon le score OMS initial

La majorité des patients avaient un score OMS à 1.

5- Index de KARNOFSKY

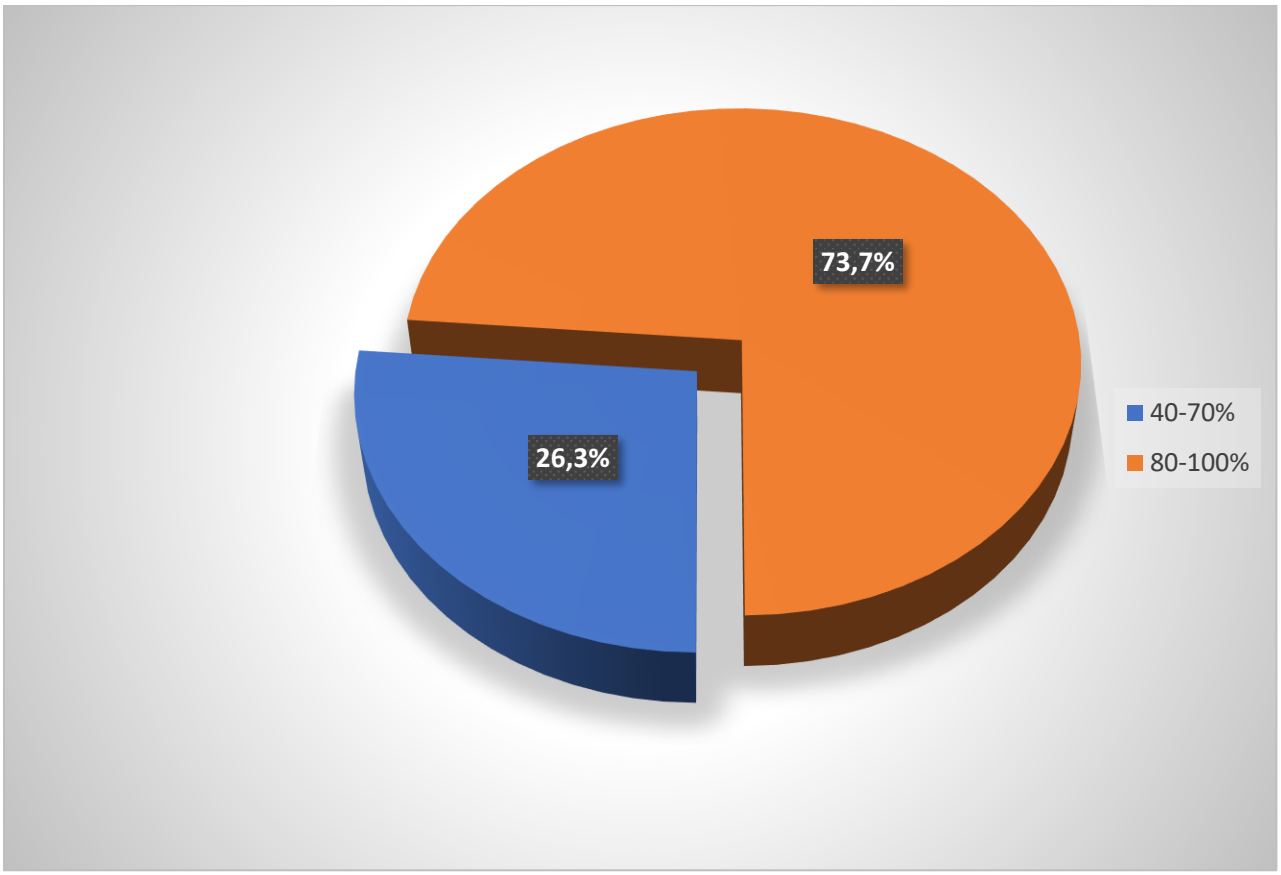


Figure 21: Répartition des patients selon l'Index de Karnofsky initial

6- Imagerie diagnostique

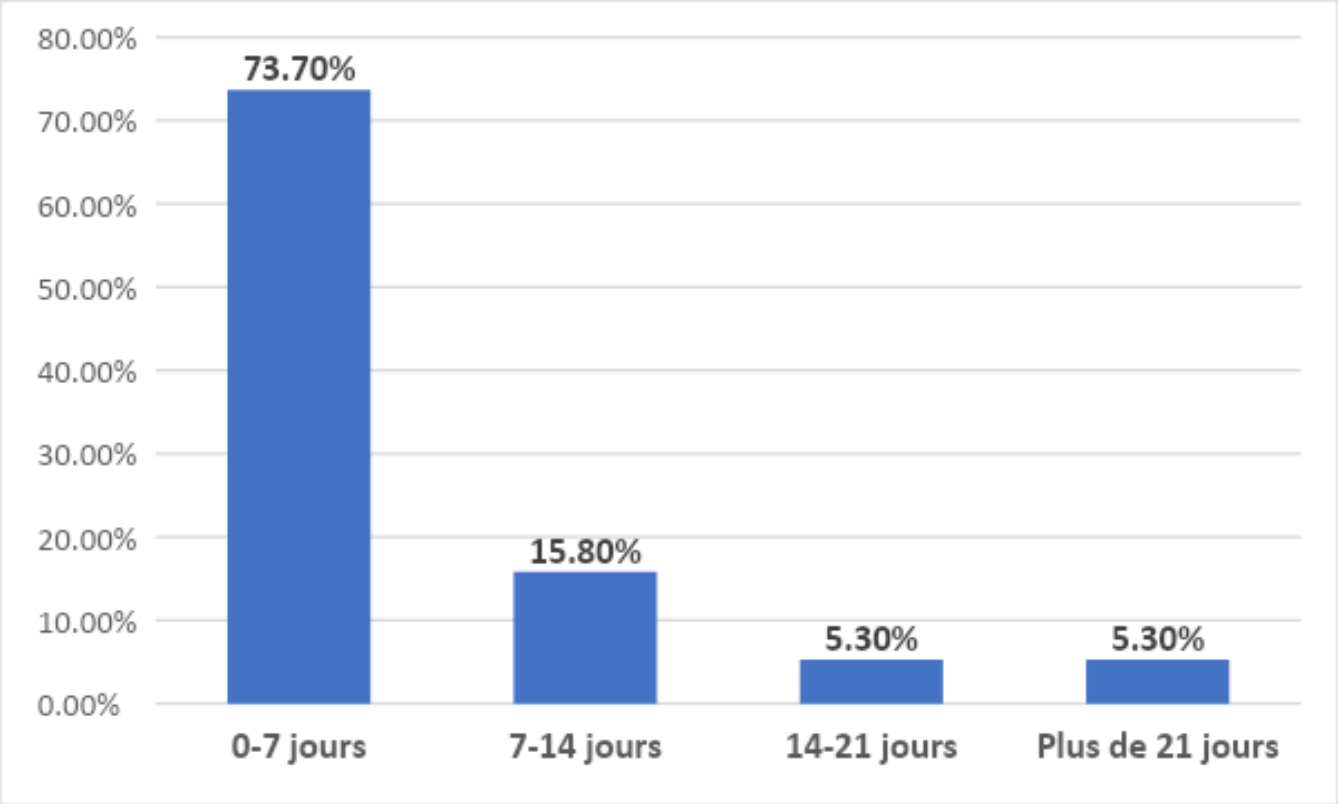


Figure 22: Délai entre la consultation et l'imagerie

Dans 73,70%, il était mis en moyenne 7 jours entre la consultation et la réalisation de l'imagerie.

Imagerie diagnostique

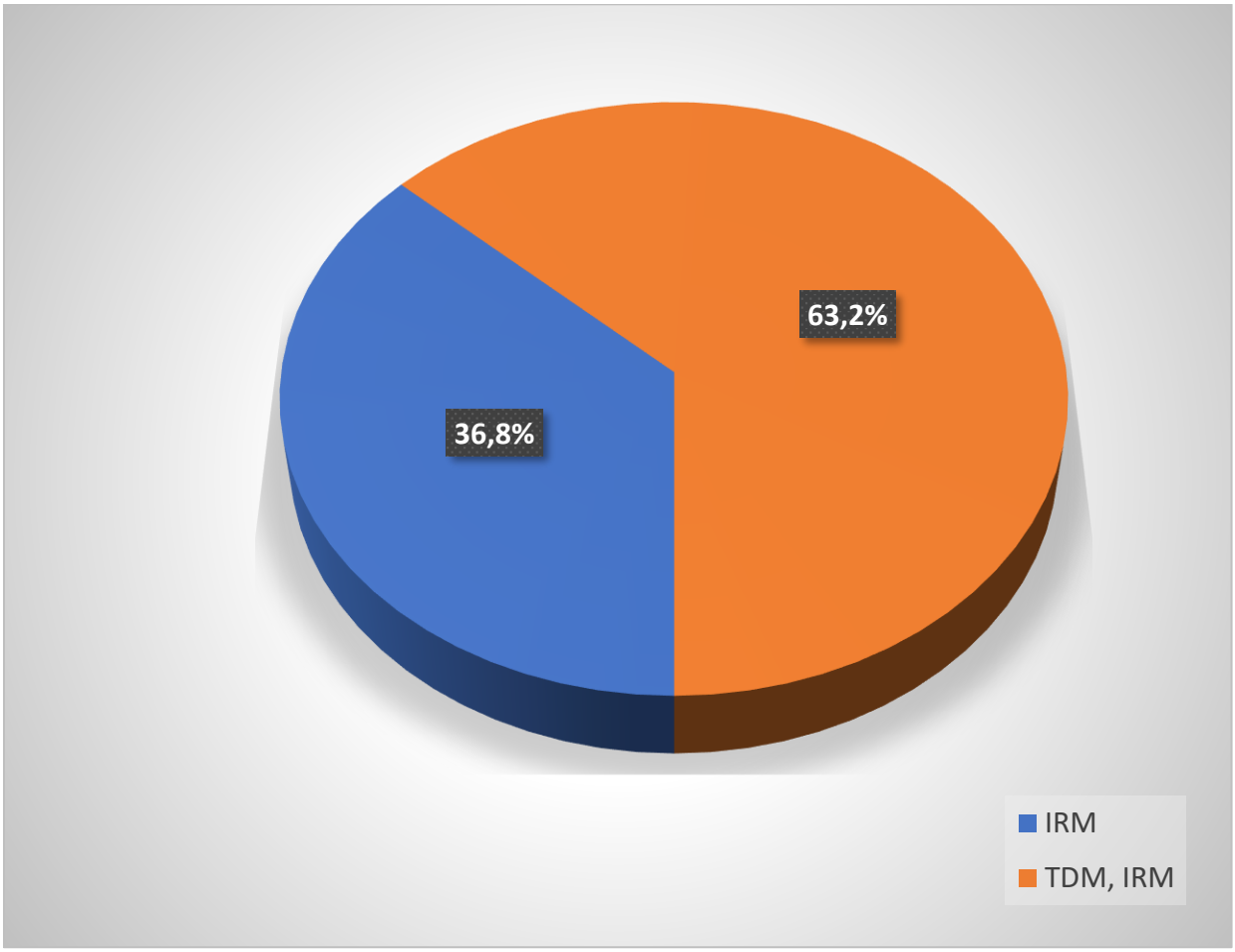


Figure 23 : Répartition des patients en fonction de l'imagerie diagnostique

Une IRM était réalisée chez l'ensemble des patients. Chez 63,2% d'entre eux elle était précédée par une tomodensitométrie.

Imagerie diagnostique

- **TDM cérébrale**

Tableau X: Répartition des patients selon les lésions retrouvées à la TDM

Lésion à la TDM encéphale		
	Fréquence	Pourcentage
Effet de masse	12	41,38
Œdème péri-lésionnel	8	27,59
Tumeur	9	31,03
Total	29	100

L'effet de masse a été le principal signe retrouvé sur les clichés à notre disposition (41,37%).

- **IRM cérébrale**

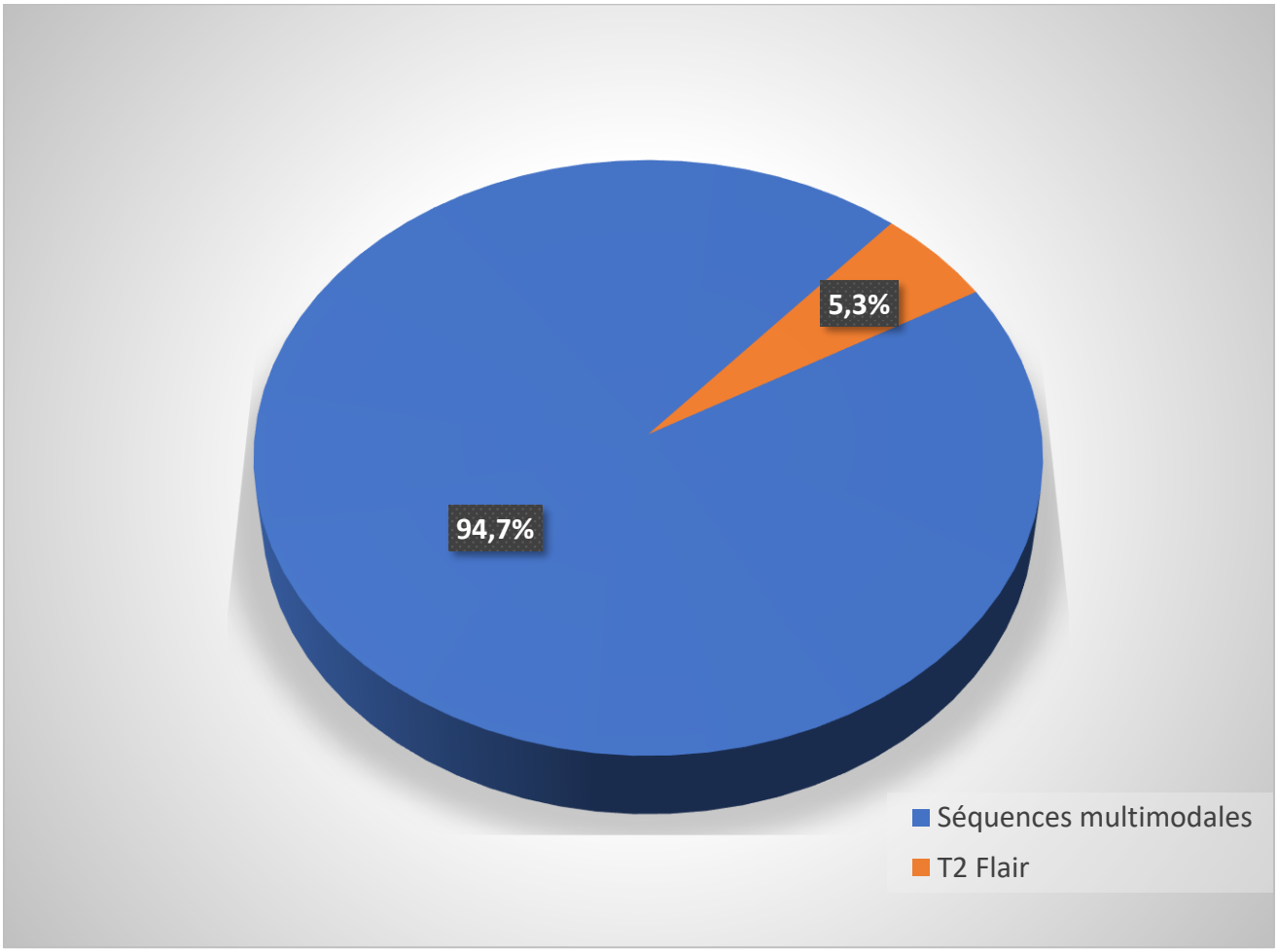


Figure 24: Répartition des patients selon le type d'IRM réalisée

- **Siège et localisation**

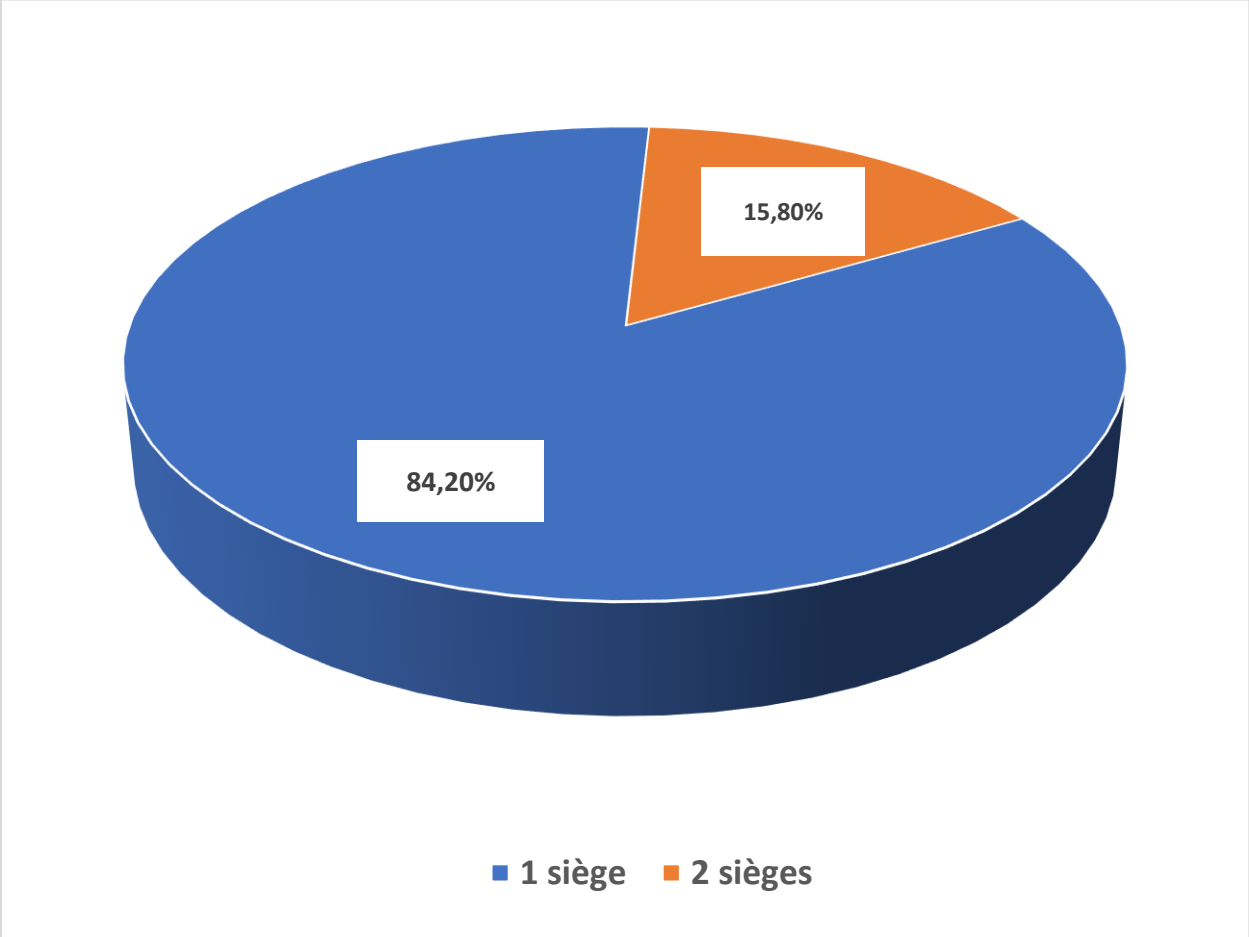


Figure 25: Répartition des patients selon le nombre de lésions

Dans 84,2% des cas, la lésion tumorale était unique.

- **Siège et Localisation**

Tableau XI: Répartition selon la localisation tumorale à l'imagerie

Siege tumeur localisation

	Fréquence	Pourcentage
Temporal	5	25
Frontal	4	20
Fronto-pariétal	4	20
Thalamique	3	15
Temporo-pariétal	2	10
Pariétal	1	5
Occipital	1	5
Total	20	100

Les lésions prédominaient en régions frontale et pariétale à hauteur de 40%.

- **Siège et Localisation**

Tableau XII: Répartition selon la localisation tumorale à l'imagerie

Siege tumeur		
	Fréquence	Pourcentage
Supra-tentoriel	19	100

- **Siège et Localisation**

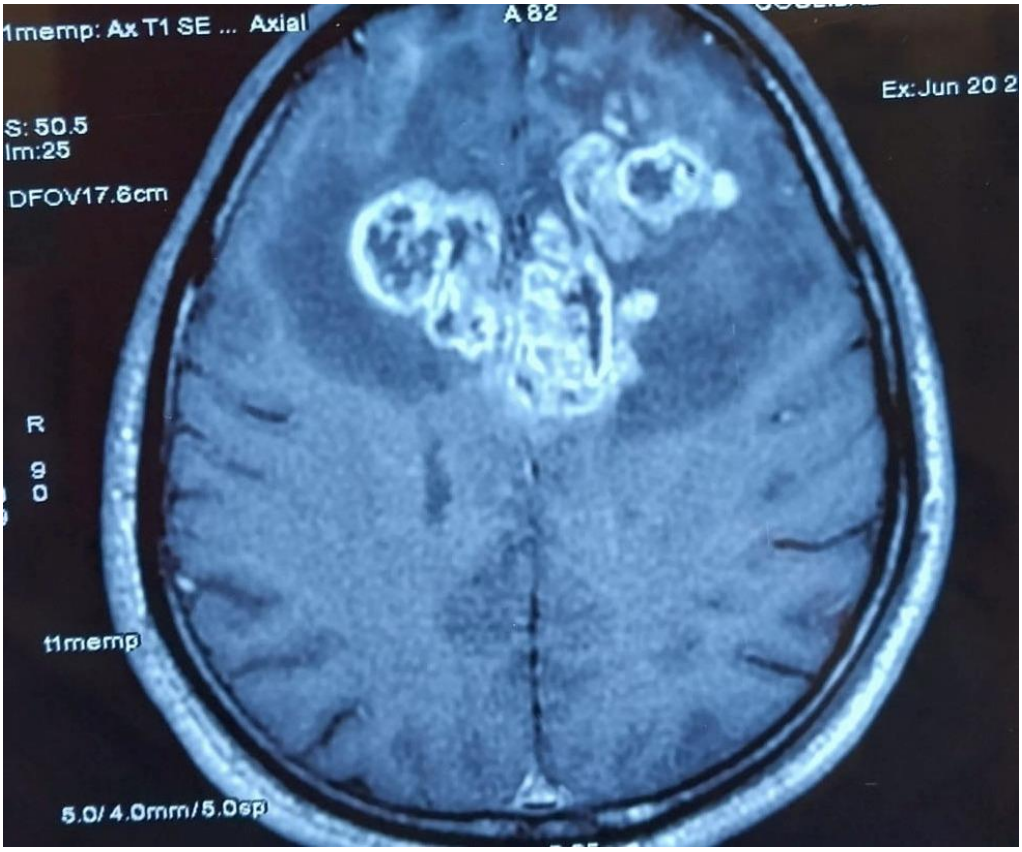


Figure 26 : Glioblastome bi frontal avec œdème péri-lésionnel. IRM Spin Echo T1

III- Données neuropathologiques

- **Type de prélèvement**

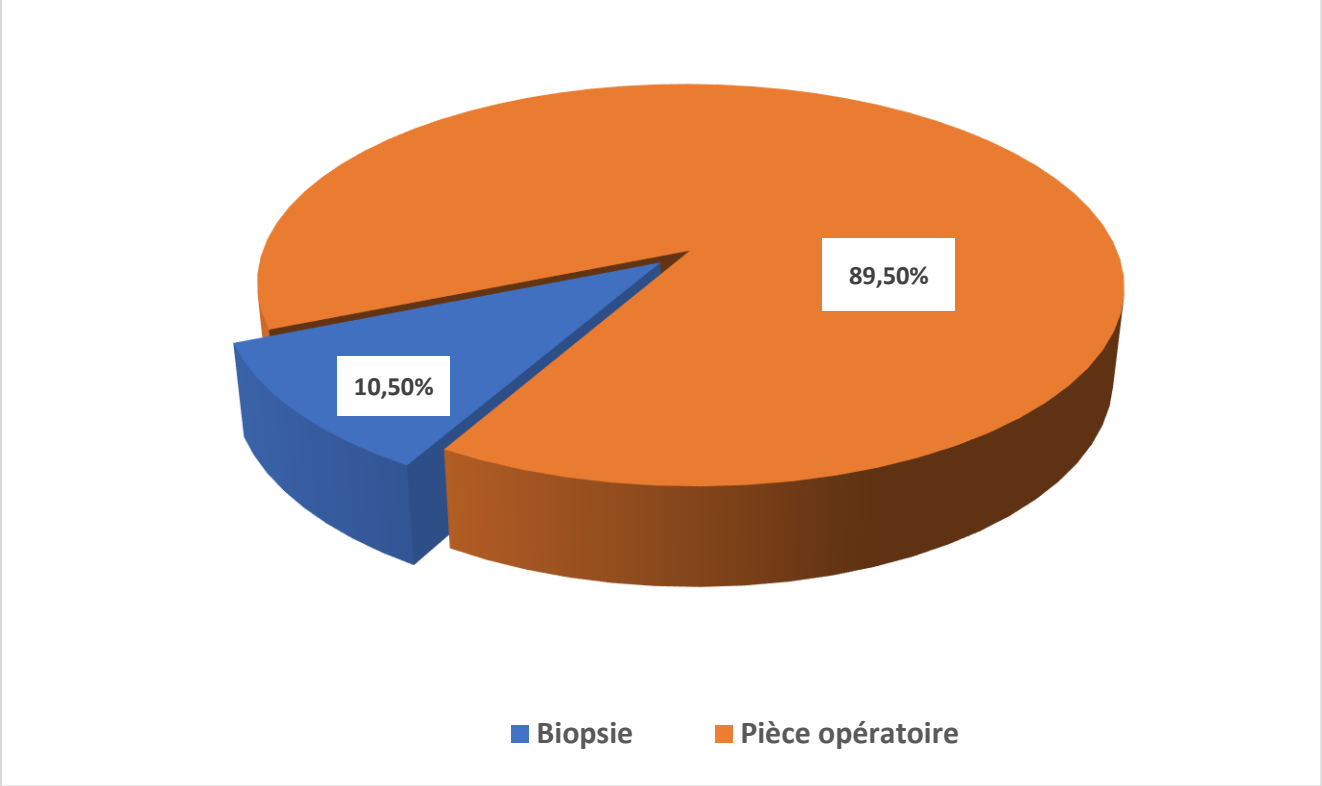


Figure 27: Répartition des patients selon le type de prélèvement anatomopathologique

L'examen neuropathologique était toujours réalisé dans notre série.

- **Immunohistochimie**

Tableau XIII: Répartition des patients selon la réalisation ou non d'une IHC

Examen d'Immunohistochimie		
	Fréquence	Pourcentage
Non	15	78,9
Oui	4	21,1
Total	19	100

L'examen anatomopathologique était complété par une Immunohistochimie dans seulement 21,1% des cas.

- **Diagnostic retenu**

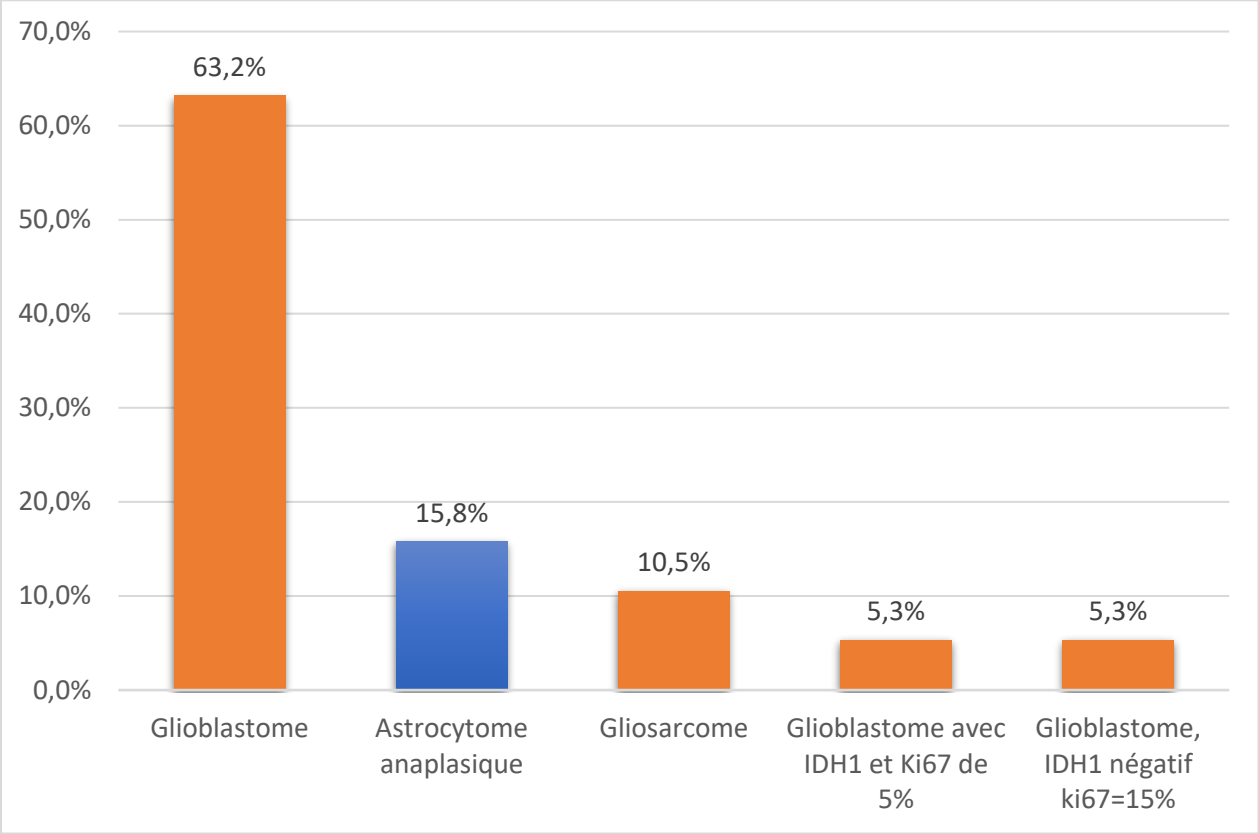


Figure 28: Répartition des patients selon le diagnostic anatomopathologique

Le gliome de grade 4 était le principal diagnostic retenu (84,3%). Dans ce groupe, le glioblastome prédominait avec 73,8%.

- **Chirurgie**

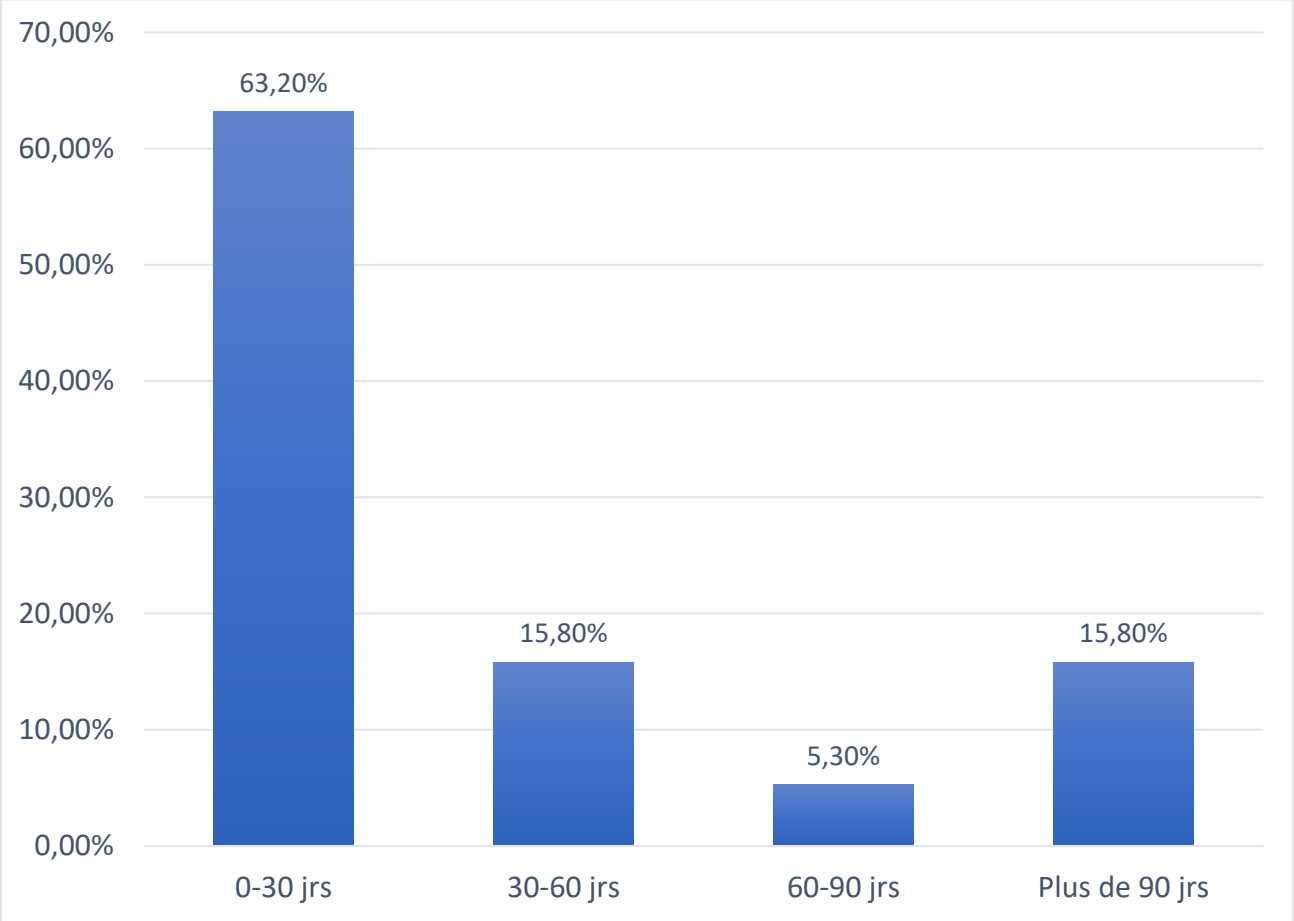


Figure 29: Délai moyen de réalisation de l'acte chirurgical après l'imagerie diagnostique

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'une chirurgie. L'acte chirurgical était majoritairement réalisé dans les 30 jours suivant l'imagerie à 63,2%.

- **Chirurgie**

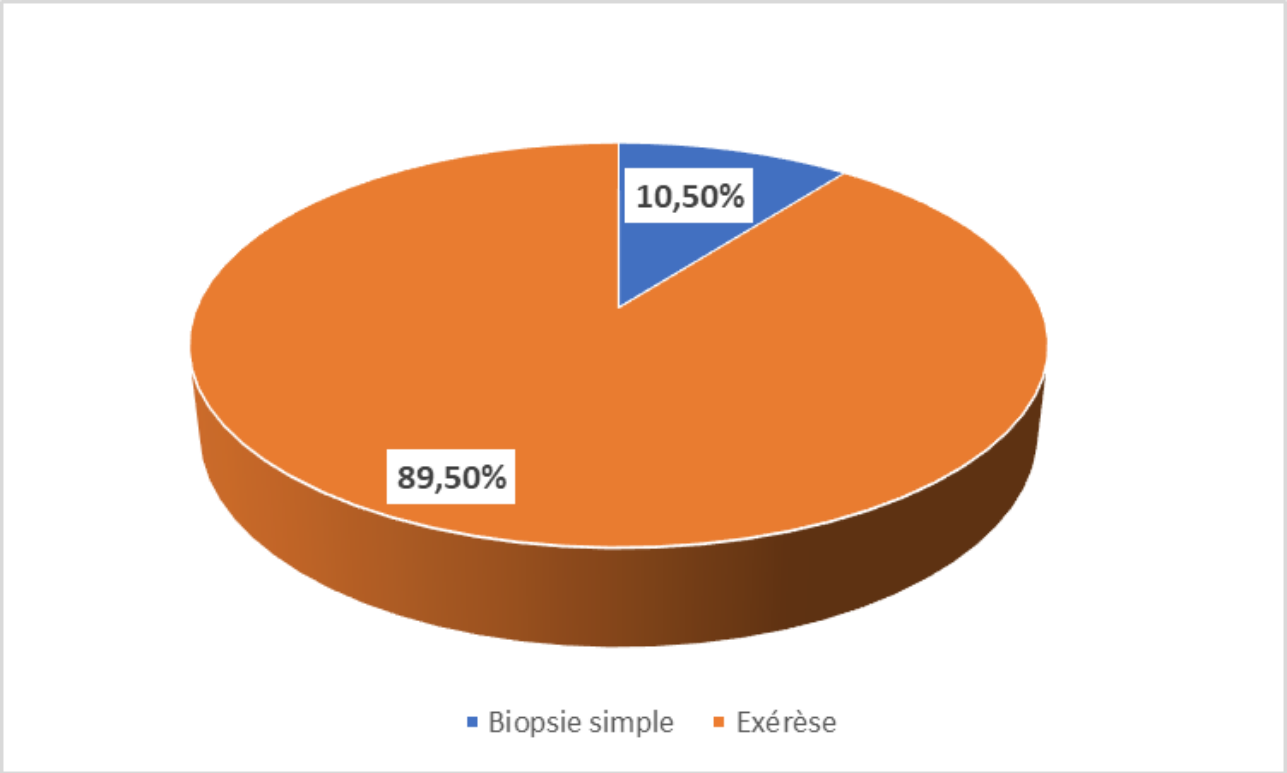


Figure 30: Répartition des patients en fonction de l'acte chirurgical

La chirurgie était réalisée chez l'ensemble de nos patients. Chez 17 d'entre eux (89,5%), elle consistait en une exérèse tandis qu'elle se limitait à une biopsie chez les 2 autres.

- **Chirurgie**

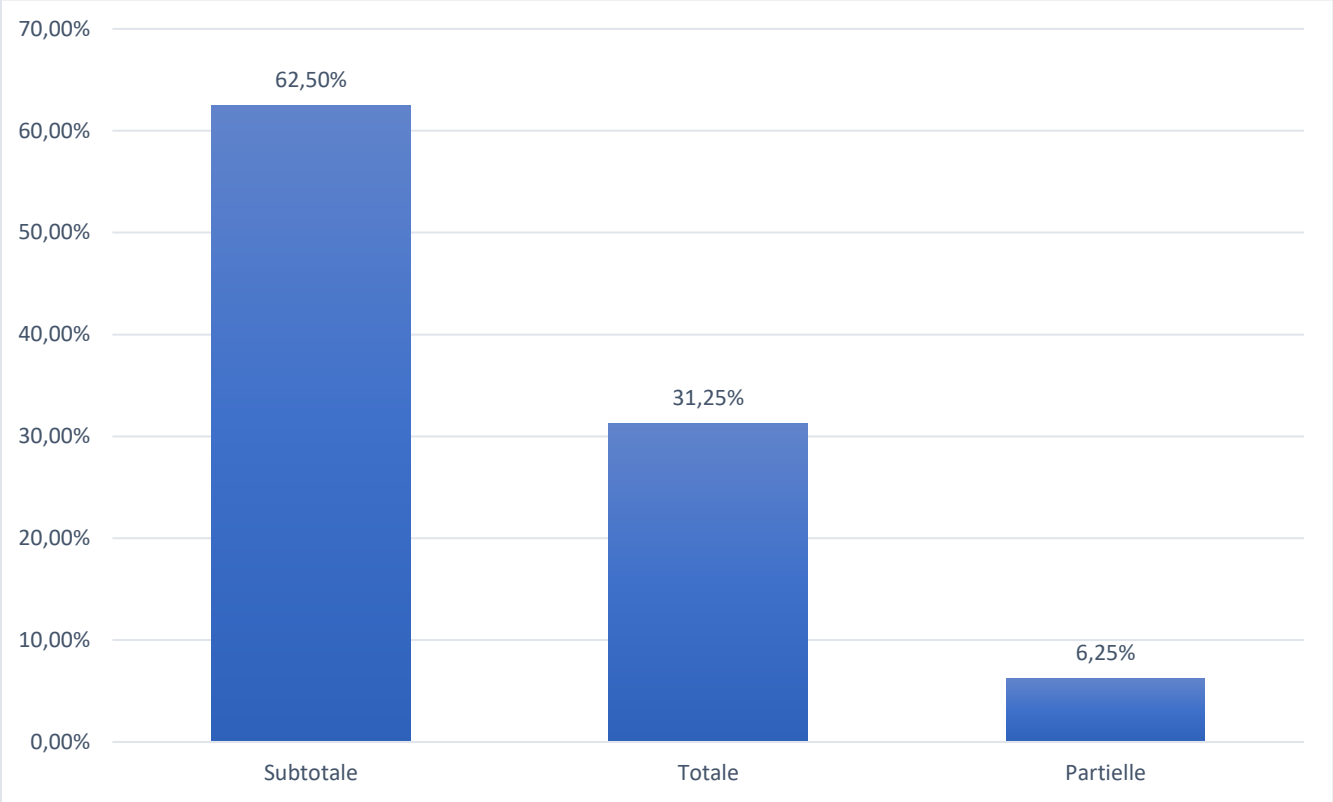


Figure 31 : Répartition des patients en fonction du degré d'exérèse chirurgicale

L'exérèse était majoritairement subtotale à 62,5%.

- **Traitement complémentaire**
  - **Radiothérapie**

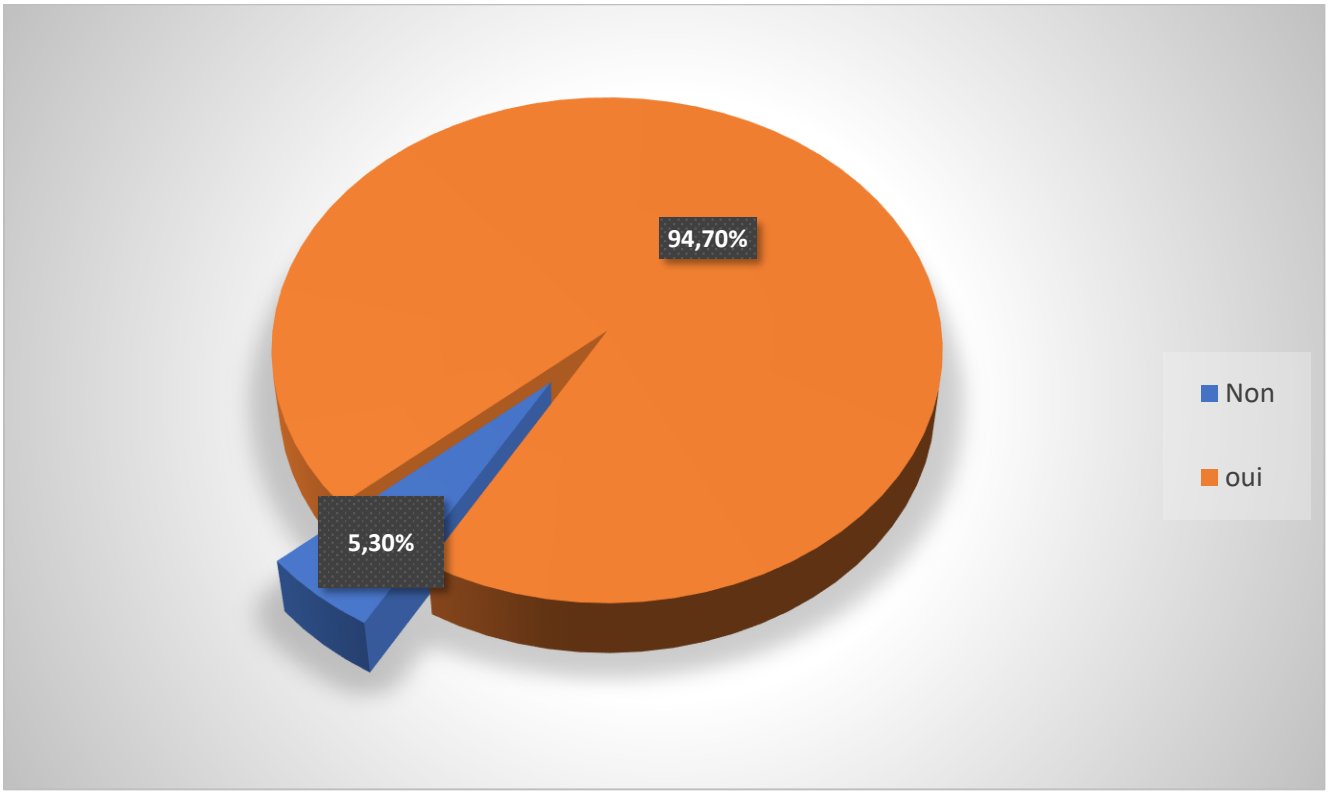


Figure 32: Répartition des patients selon la radiothérapie

Il a été mis en moyenne 2 à 3 mois entre la chirurgie et le début du traitement complémentaire.

- **Traitement complémentaire**
  - **Radiothérapie**

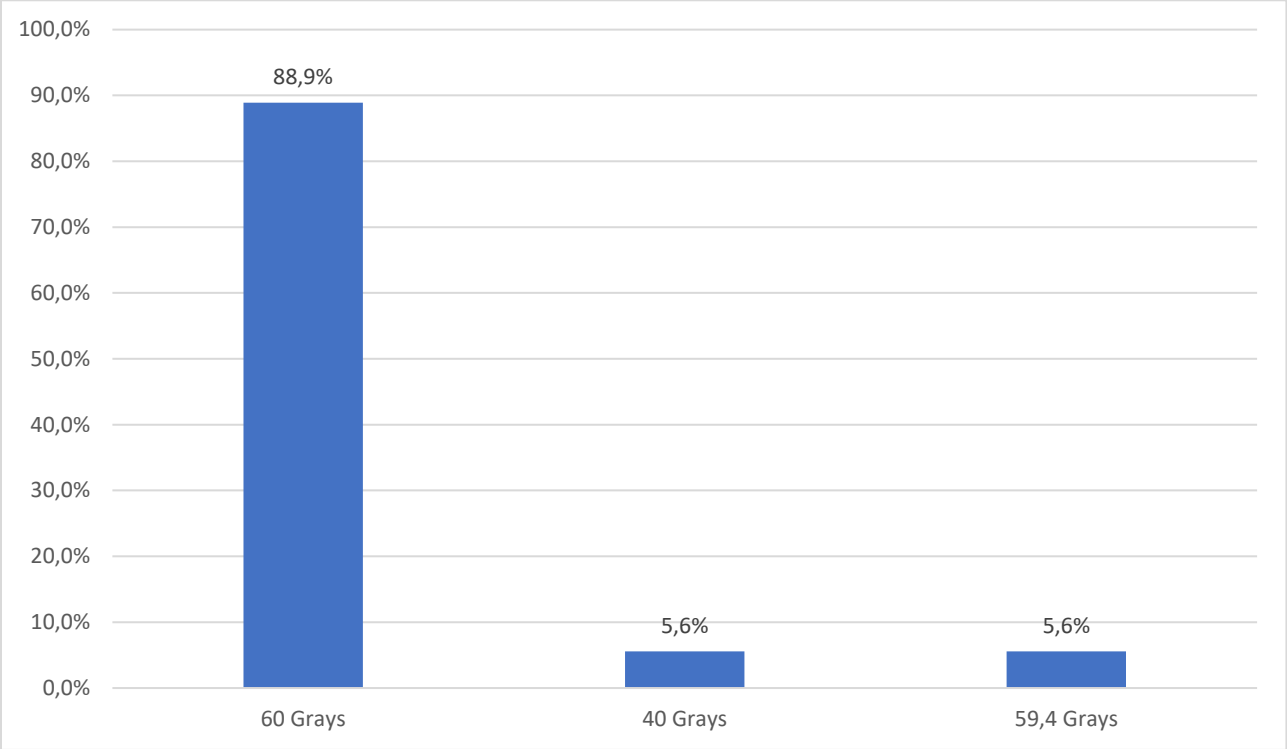


Figure 33 : Répartition des patients en fonction de la dose totale reçue

- **Traitement complémentaire**
  - **Chimiothérapie**

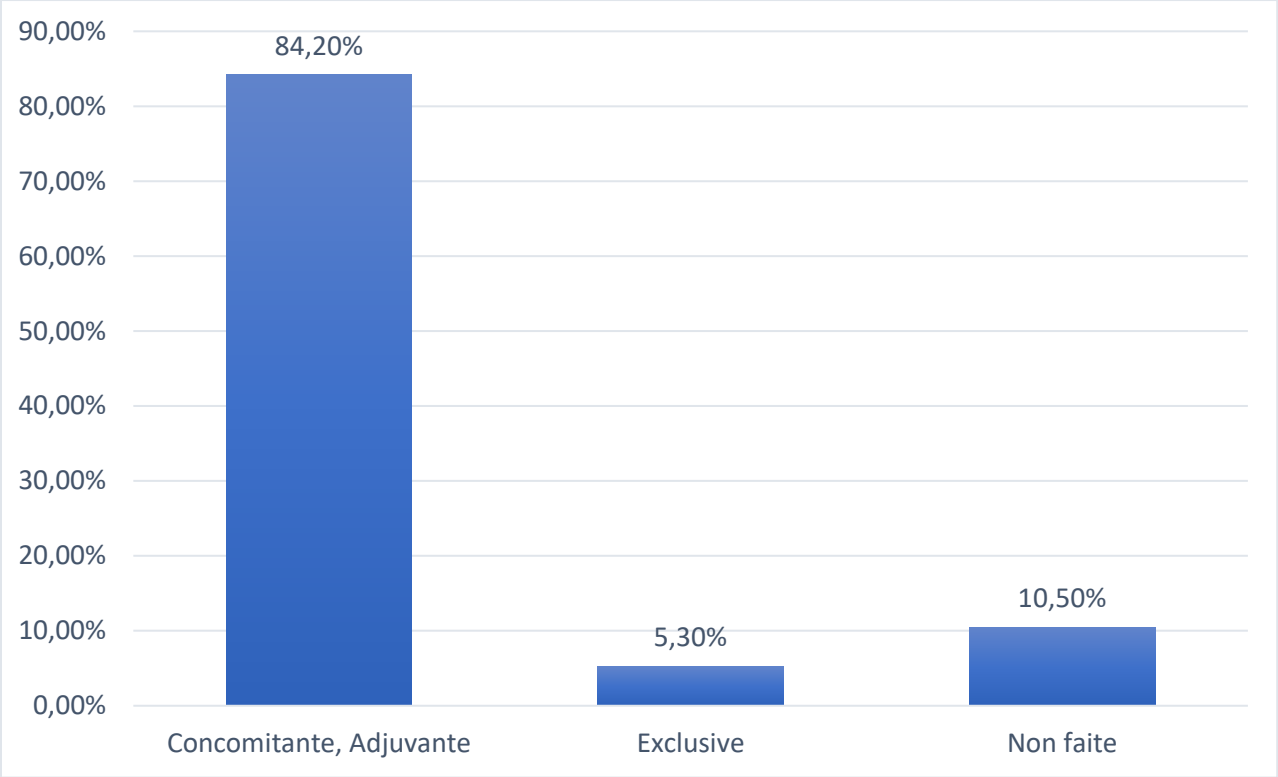


Figure 34: Répartition des patients en fonction de la chimiothérapie

La radiothérapie était associée à une chimiothérapie concomitante et adjuvante dans 84,20% des cas. Elle n'a pas été réalisée dans 2 cas. Dans un cas, elle était exclusive.

Le Témozolomide était la molécule utilisée chez l'ensemble des patients.

IV- Données thérapeutiques

- **Traitement adjuvant**

Tableau XIV: Répartition des patients selon le traitement médical adjuvant reçu

Traitement médical adjuvant		
	Fréquence	Pourcentage
Antalgiques	4	13,8
Antiulcéreux	5	17,24
Corticoïdes	14	48,28
Anticoagulant	3	10,34
Antiépileptiques	3	10,34
Total	29	100

- **Schéma thérapeutique**

Tableau XV: Répartition des patients en fonction du schéma thérapeutique

Schéma thérapeutique		
	Fréquence	Pourcentage
Complet, Référentiel	8	42,1
Incomplet, Hors référentiel	3	15,8
Incomplet, Référentiel	8	42,1
Total	19	100,0

Le schéma thérapeutique était complet et référentiel chez 42,1% des patients. Chez 42,1% autres, il était référentiel, mais incomplet.

- **Soutien psychologique**

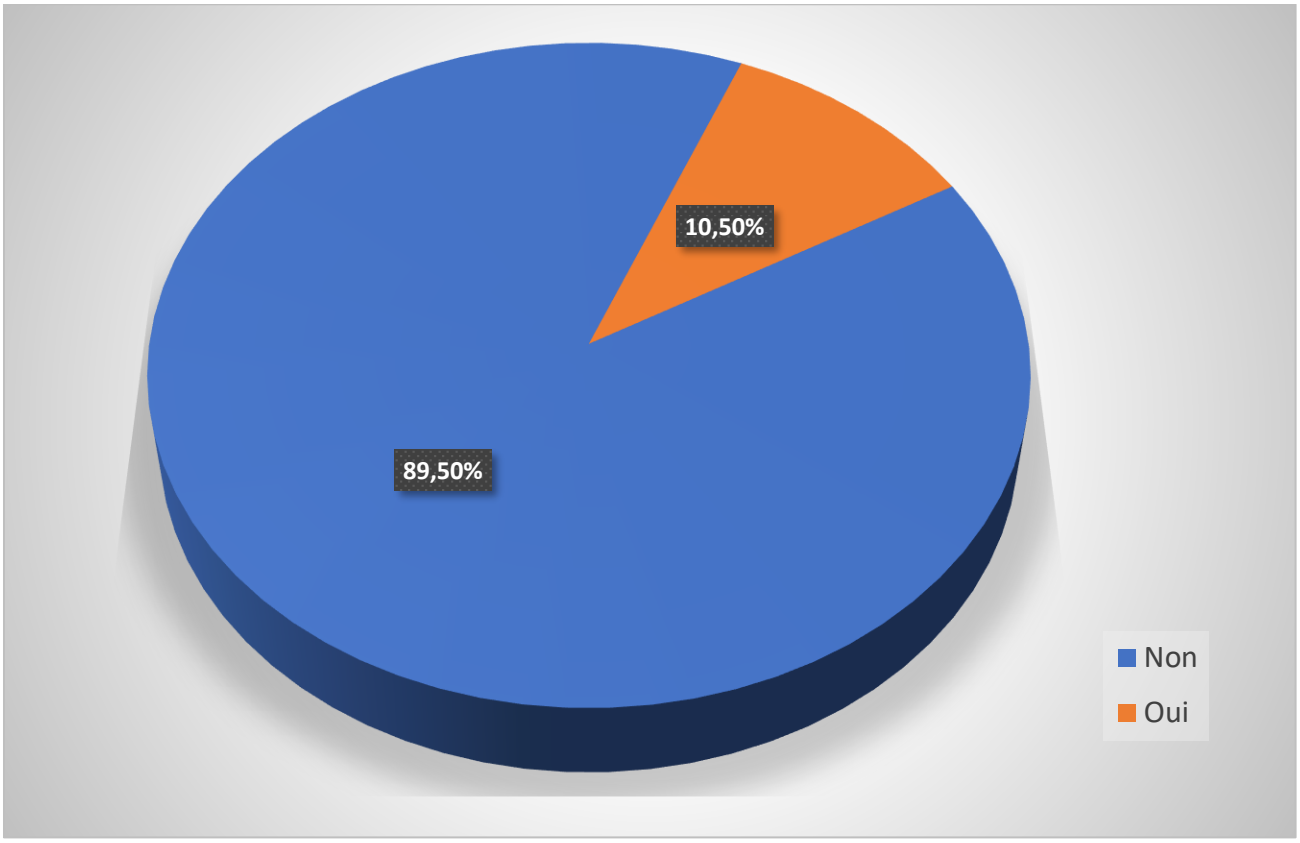


Figure 35: Répartition des patients en fonction de la réception ou non d'un soutien psychologique

V- Evolution/ Survie

- **Evolution en fin de Radiochimiothérapie concomitante**

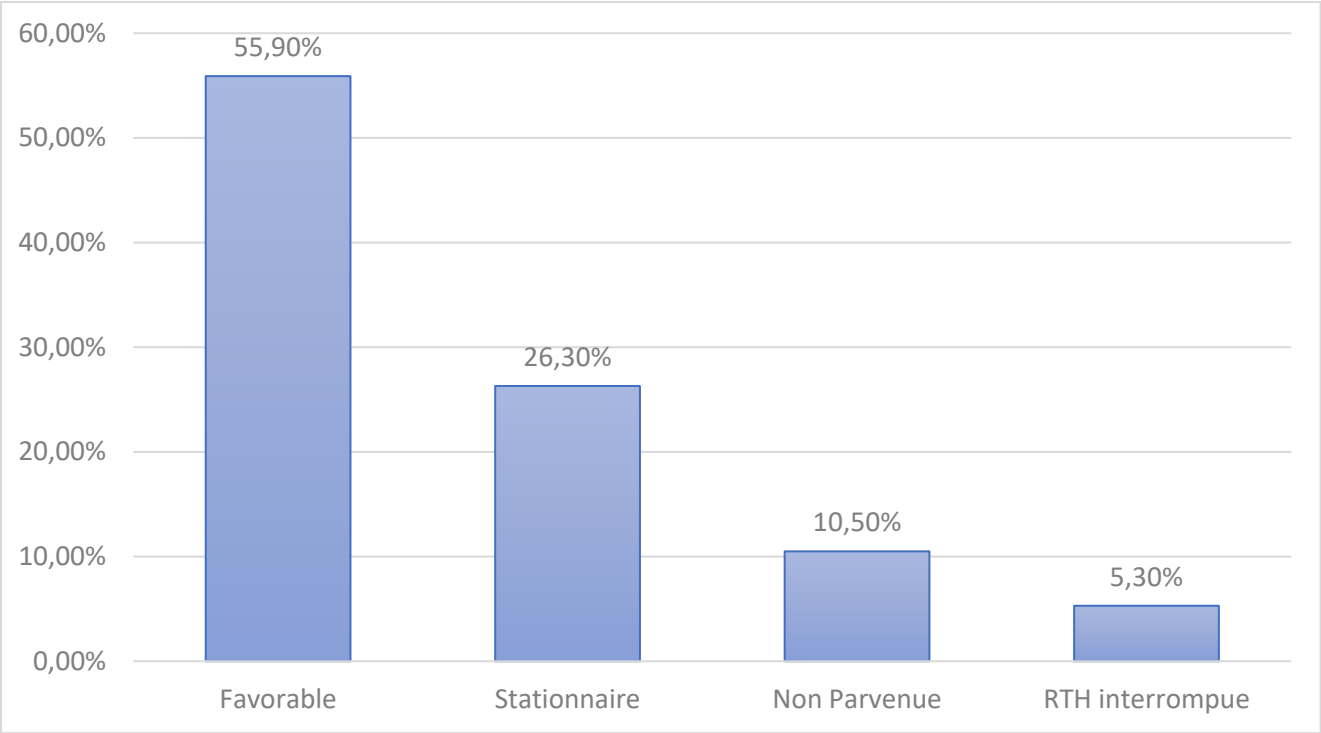


Figure 36: Répartition des patients en fonction de l'évolution post-RCC

55,9% des patients présentaient une amélioration des signes cliniques initiaux.

- **Complications**

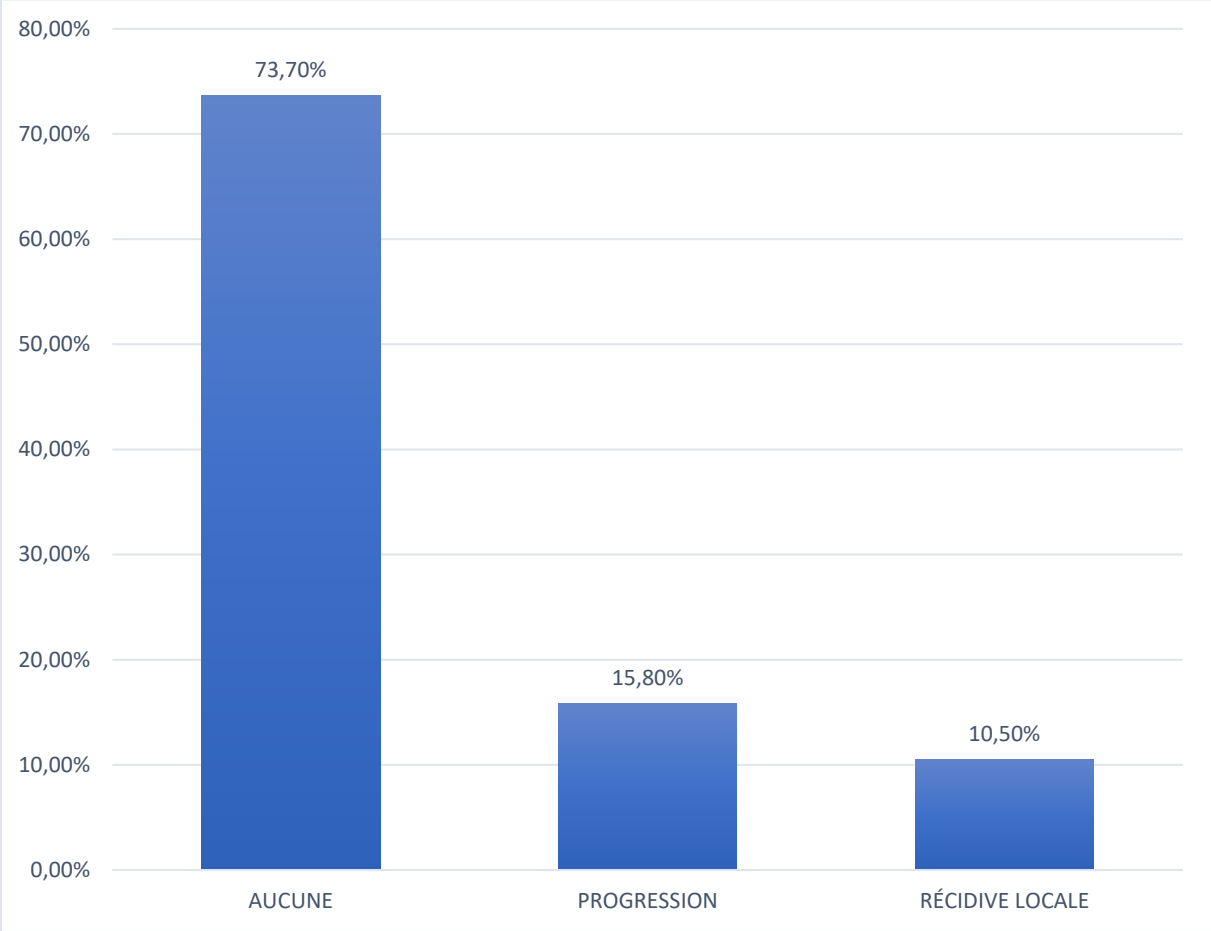


Figure 37: Répartition des patients en fonction de la survenue des complications

- **Complications**

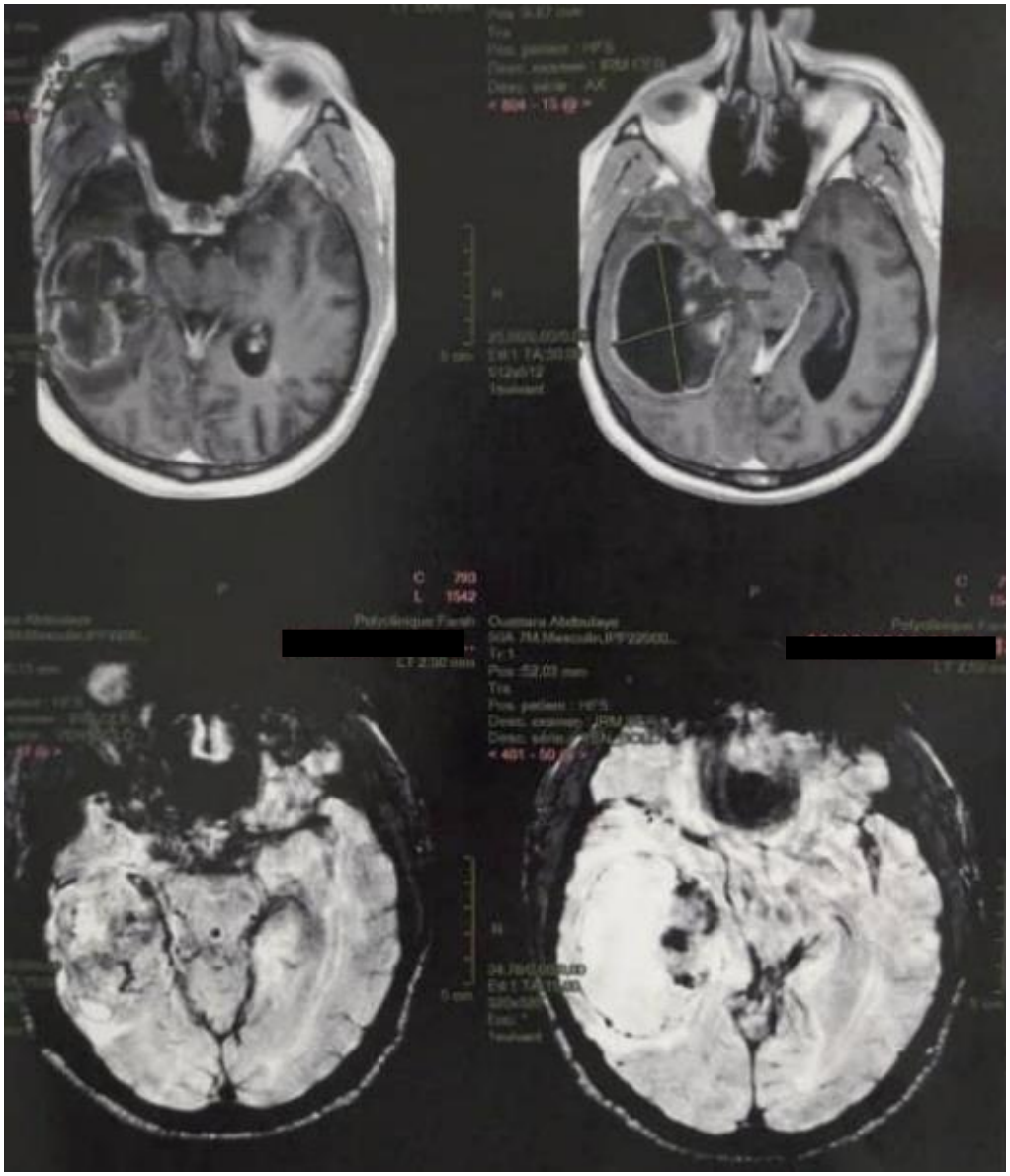


Figure 38 : Récidive locale importante d'un glioblastome à 03 mois post-opératoire

- **Evolution à la fin de la cohorte**

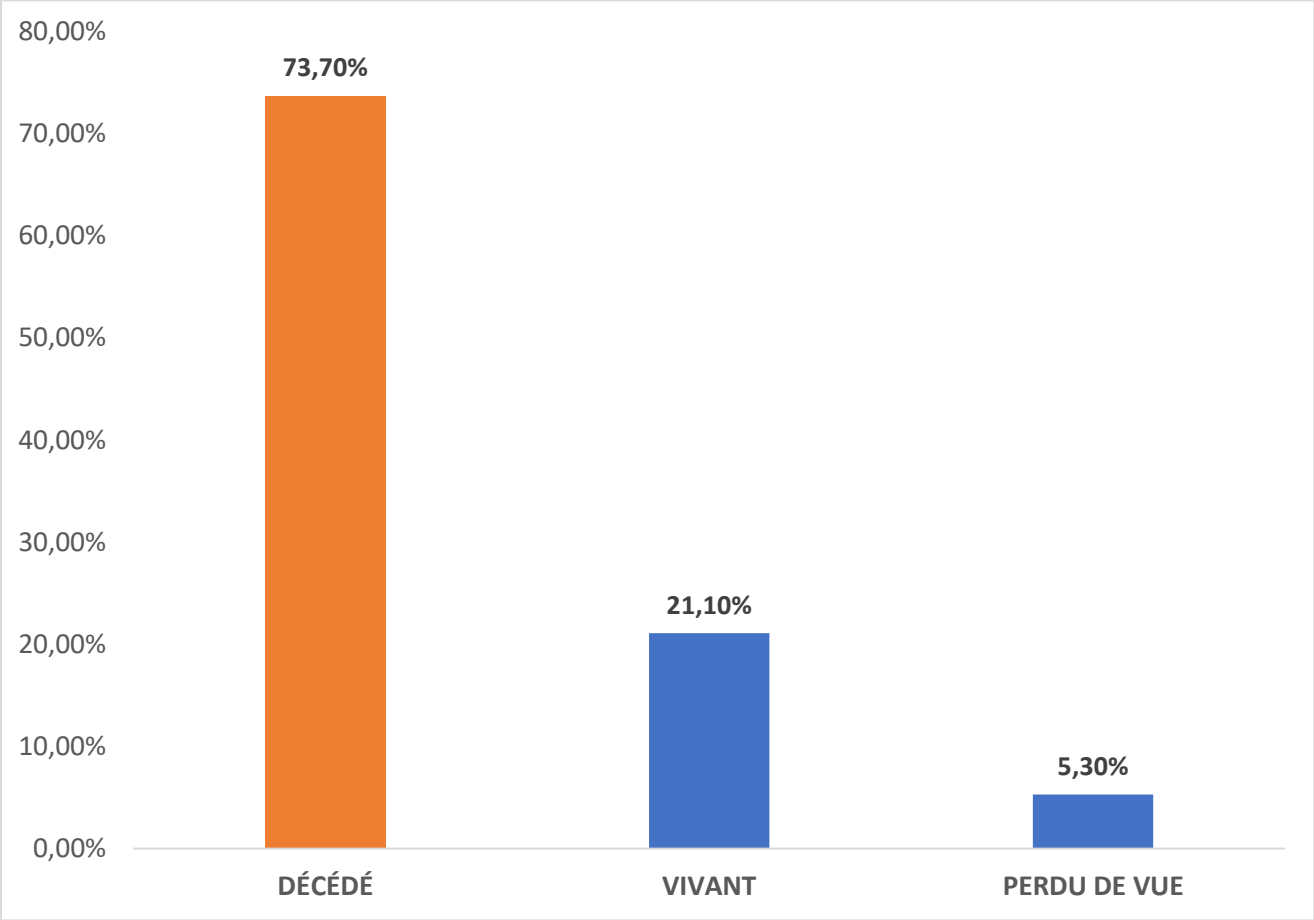


Figure 39: Répartition des patients en fonction de l'évolution à la fin de la cohorte

Le taux de décès était estimé à 73,7%.

- **Survie**

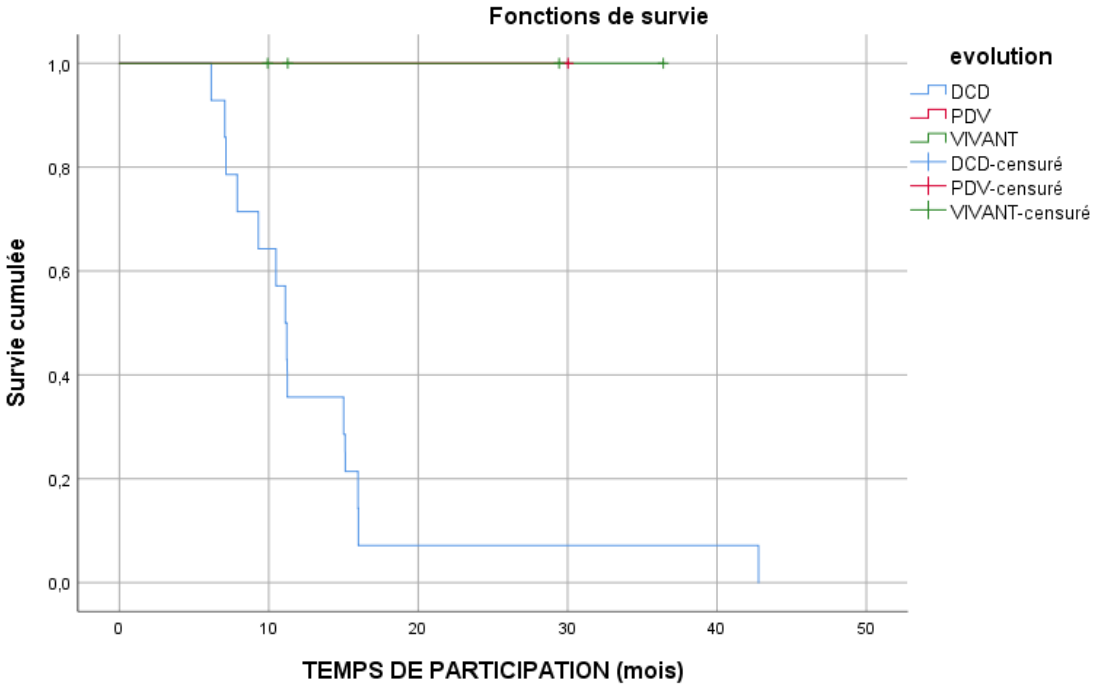


Figure 40: Courbe de Kaplan-Maier

La médiane de survie était estimée à 11 mois avec un minimum de 06 mois.

DISCUSSION

I- Limites et contraintes de l'étude

La principale difficulté de notre étude était liée à la faiblesse de l'échantillon, rendant douteuse la fiabilité de certaines données. Le nombre très faible d'études en Afrique nous a confrontés à des difficultés de comparaison locales.

En outre, le caractère rétrospectif de l'étude ouvrait la porte à de nombreux biais.

Néanmoins, notre étude étant princeps, elle nous a permis de faire la cartographie des tumeurs gliales de haut grade en Côte d'Ivoire et de lever le voile sur les aspects non seulement épidémiologiques, cliniques, mais surtout thérapeutiques et évolutifs de cette affection.

II- Aspects épidémiologiques

Âge

L'âge moyen de nos patients était de 52,58 ans avec des extrêmes de 35 et de 76 ans. La majorité des patients atteints avaient entre 45 et 55 ans (42,1%). Nos résultats divergent d'avec la plupart des études où des âges supérieurs sont retrouvés. Dans une étude Suisse, l'âge moyen d'un groupe de patients atteints de glioblastomes était de 61,3 ans; plus de 80% d'entre eux avaient plus de 50 ans, 1% seulement avaient moins de 20 ans (41). Antoni retrouvait en France un âge moyen de 70 ans (27). Cependant, en Afrique, une étude à Madagascar portant sur les tumeurs du SNC retrouvait un âge moyen relativement jeune de 37,83 ans (42). Ces résultats peuvent être expliqués par le faible niveau d'espérance de vie et par la très forte représentation de la jeunesse en Afrique avec pour corollaire une pyramide des âges à base élargie et à sommet aminci.

Aucune population pédiatrique n'a été retrouvée dans notre série. En République Démocratique du Congo, Chirimwani retrouvait un cas de glioblastome congénital parmi 4 gliomes diagnostiqués (43). Ainsi, chez l'enfant, les gliomes

de haut grade s'avèrent rares, encore plus rare est le glioblastome. Diwanji rapporte que cette affection représente environ 2,9% de l'ensemble des tumeurs du SNC entre 0 et 19 ans et 3,2% des tumeurs du SNC entre 15-19 ans (44).

Genre

Nous avons noté une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,71. Nos résultats sont similaires à ceux de l'ensemble des études. Ainsi, bien que les tumeurs gliales de haut grade intéressent les deux sexes, il existe une discrète prédominance masculine.

Dans l'étude DNOR (Danish Neuro-Oncology Registry) incluant 1930 patients dont 1640 gliomes de haut grade, le sex-ratio H/F était estimé à 1,5 (45). Sur la base de ces observations, certaines études notamment celle de Hirtz (46) défendent l'hypothèse selon laquelle les neurostéroïdes et surtout les œstrogènes trouvés à des concentrations plus élevées dans le cerveau des femmes auraient un rôle protecteur, notamment dans le cas des astrocytomes.

Situation professionnelle et Assurance maladie

Dans notre série, la majorité des patients provenaient du secteur informel avec un taux de 42%. Ils étaient suivis par les fonctionnaires et les retraités à hauteur de 21%.

57,9% des patients disposaient d'une assurance maladie. Certains patients du secteur informel, assurés, l'étaient par l'intermédiaire de leur partenaire. L'importance de cette information réside dans la qualité de prise en charge. En effet, la grande partie des patients assurés avaient des délais diagnostiques et thérapeutiques raccourcis. A contrario, face à l'absence d'un système de sécurité sanitaire efficace, nombreux sont ces patients qui ne peuvent faire face aux dépenses engendrées par les lourds frais médicaux de prise en charge,

occasionnant ainsi un retard diagnostique et thérapeutique, et engendrant un biais lié à notre contexte. Collins et al. en Australie affirment dans une étude menée sur les survivants à court terme de gliomes malins que l'ensemble des patients bénéficiaient d'une couverture maladie nationale leur offrant les mêmes facilités d'accès aux soins (47).

Antécédents

Les antécédents médicaux et chirurgicaux s'avéraient être globalement sans particularité. Dans la littérature, l'hypothèse d'une corrélation entre le traumatisme crânien et la survenue d'un gliome de haut grade a été évoquée mais les éléments probants restent à ce jour contradictoires (11,25). Trois cas de cancer familial ont été notifiés. Le mode de vie était réparti à parts égales entre la consommation alcoolo-tabagique et l'absence de facteurs notifiables (47,4%) tandis que chez un patient, on notait une exposition considérable aux radiations ionisantes.

Aucun lien entre la consommation d'alcool ou de tabac et la survenue de tumeur cérébrale n'a été mis en évidence (12,48). Jusqu'à ce jour, trois facteurs de risque ont été établis avec certitude: l'existence d'une prédisposition génétique, la carcinogénèse chimique et les radiations ionisantes. En outre, Braganza affirme dans une étude que l'association positive entre gliomes et radiations ionisantes est beaucoup plus forte chez les sujets jeunes que chez les plus âgés (49).

III- Aspects cliniques

Circonstances du diagnostic (délai, motif de consultation et symptomatologie clinique).

Le délai de révélation de la maladie est toujours précoce, du fait de l'évolutivité rapide des gliomes de haut grade en général et du glioblastome en particulier occasionnant un caractère bruyant des signes. Plus de la moitié des patients consultent dans un délai ne dépassant pas 3 mois (8).

Malgré l'absence de couverture maladie généralisée, 57,9% de nos patients consultaient dans les 3 mois à dater du premier symptôme; nos données concordent donc avec celles de la littérature. Le mode d'expression du gliome est celui de tout processus expansif intracrânien. Des études récemment publiées ont rapporté que les patients avec des gliomes malins ont une trajectoire de maladie unique, avec des changements rapides de statut (50). Les céphalées sont relativement fréquentes, présentes chez environ 50% des patients au moment du diagnostic, mais non spécifiques. Des difficultés cognitives et des changements de personnalité sont souvent notifiés et peuvent être confondus avec de la démence, surtout chez les sujets âgés. Les signes focaux, fréquents, traduisent la localisation de la tumeur (35). Dans notre étude, le motif de consultation était dominé par les céphalées (41,4%); suivies par le déficit moteur à type d'hémiparésie (13,8%). Les syndromes d'hypertension intracrânienne et neurologique déficitaire étaient le plus souvent associés avec des proportions respectives de 51,6% et 42%.

Dans une étude rétrospective présentant les symptômes de 52 patients atteints d'oligoastrocytome, les vertiges étaient le signe d'appel le plus fréquent chez 71% des patients. Abbassi et al. retrouvaient quant à eux en Algérie, sur une étude menée chez 60 patients atteints de glioblastome, un syndrome déficitaire dans 91,66% et un syndrome d'hypertension intra crânienne complet dans 61,66%.

Comme dans notre étude, les signes irritatifs du cortex cérébral étaient rares, représentant 11,66% de l'ensemble des cas (12).

IV- Aspects paracliniques

1- La Tomodensitométrie

Le glioblastome y apparaît le plus souvent comme une lésion volumineuse, aux contours irréguliers, extrêmement hétérogènes avec de nombreuses zones hypodenses (nécrotiques); l'œdème périphérique est impossible à séparer de l'infiltration tumorale (12). Les gliomes malins se rehaussent d'emblée après injection de produit de contraste.

Cet examen, du fait de son coût relativement accessible à la population, est en général le premier à être demandé dans notre contexte. Ainsi, dans notre série, une tomodensitométrie initiale a été réalisée chez 12 patients, soit 63,2%. L'œdème cérébral, et l'effet de masse qui en résulte, images classiques, ont été retrouvés sur l'ensemble des clichés étant à notre disposition. En France, Sistac rapporte que devant la performance de l'IRM, le scanner n'est utilisé qu'en cas de contre-indication à celle-ci, par exemple lors du port d'un pacemaker, d'implants auditifs, de matériel à injection automatisé (pompe à insuline) et de claustrophobie (6). En Côte d'Ivoire, malgré la disponibilité de l'IRM deux ans avant, Broalet notifie dans une étude sur les tumeurs du SNC chez l'enfant que l'ensemble des patients ont été traités sur la base de tomodensitométries, le coût de l'IRM étant alors peu accessible à la grande majorité de la population (51). Cette assertion est toujours d'actualité.

2- L'Imagerie par Résonance Magnétique

Elle est plus performante que le scanner et tend à être actuellement réalisée en première intention dans la pathologie tumorale intra crânienne. C'est la technique de référence. L'ensemble des patients de notre étude ont réalisé une Imagerie par Résonance Magnétique. Elle était demandée d'emblée chez 36,8% d'entre eux et précédée d'une TDM chez les 63,2% autres pour les raisons expliquées plus haut. Les séquences T1, T2 et Flair ont été les plus couramment utilisées dans notre étude (94,7%). En moyenne, il a été mis 9,31 jours entre la consultation et la réalisation de l'imagerie prescrite.

3- Gliomes de haut grade et topographie

Dans 84,2%, le siège tumoral était unique. Trois patients avaient une double localisation: deux d'entre eux du même côté de l'hémisphère cérébral et un patient avec une localisation bi-hémisphérique. Selon Fleischmann et al., La localisation multifocale du gliome de haut grade est une affection rare au pronostic très défavorable (52). Les tumeurs siégeaient toutes à l'étage supra-tentoriel avec 40% d'entre elles en régions frontale et pariétale et 35% en région temporale. 15% des tumeurs siégeaient au niveau thalamique. On ne notait qu'une seule localisation occipitale (5%). Nos résultats sont en phase avec ceux de la littérature. En effet, les gliomes sont les principales tumeurs supra-tentorielles (27). Les glioblastomes s'y développent principalement au niveau des lobes temporaux et frontaux; l'atteinte du lobe occipital est généralement peu fréquente (6). Des localisations infra-tentorielles, cérébelleuses et pontiques, existent, surtout dans la population pédiatrique et à moindre degré à l'âge adulte, telles que rapportées par Eschbacher (53).

V- Aspects neuropathologiques

La classification neuropathologique est indispensable, car elle permet d'établir le diagnostic précis et de donner des critères pronostiques quand cela est possible.

L'examen neuropathologique était toujours réalisé dans notre série. Dans 89,5% des cas, il se faisait à partir de pièces opératoires, et dans 10,5% par des biopsies multi-étagées. La biopsie était réalisée chez les patients dont le siège tumoral était pédonculo-thalamique, donc impossible à extirper chirurgicalement du fait de la situation en zone éloquente. Dans une étude faite sur les gliomes diffus de la ligne médiane en 2020 par Dono et al., 88,89% des résultats histologiques provenaient de biopsies simples, s'alignant donc sur nos principes chirurgicaux (54). Notre examen anatomopathologique était complété par une Immunohistochimie dans seulement 21,1% des cas. La biologie moléculaire n'était pas réalisée. Ces résultats peuvent être expliqués par le coût et par le délai d'obtention de l'IHC qui limite sa réalisation en pratique courante, alors qu'elle est réalisée de façon systématique dans les pays développés, surtout depuis son apport dans le grading des tumeurs (cf. classifications OMS 2016 et 2021). Quant à la biologie moléculaire, elle n'est pas encore disponible dans notre pays. Le gliome de grade 4 était le principal diagnostic posé (84,2%). Dans ce groupe, le glioblastome prédominait avec 73,8%. En règle générale, c'est la tumeur gliale maligne la plus fréquemment retrouvée. Elle peut être primaire, dite alors de novo, ou provenir de la transformation anaplasique d'un gliome de bas grade. Kocher et al. retrouvaient dans une série de 81 patients 72,83% de gliomes de grade 4 et 27,16% de gliomes de grade 3 (31).

VI- Aspects thérapeutiques

La prise en charge thérapeutique est guidée par la classification OMS la plus récente au moment du diagnostic après discussion en RCP de neuro-oncologie. Depuis 2019, en Côte d'Ivoire, elle se tient tous les 15 jours le mercredi en présence d'au moins six spécialistes. Tous les patients inclus dans cette étude ont bénéficié d'une discussion de leur dossier en RCP.

1- La chirurgie

L'acte neurochirurgical est au cœur du processus diagnostique et thérapeutique. Il vise trois objectifs, notamment l'obtention des prélèvements tumoraux qui permettront de confirmer le diagnostic, l'amélioration de l'état clinique en réduisant le volume tumoral et la participation au traitement complémentaire, notamment par la mise en place in situ d'implants chargés d'agents chimiothérapiques (12). La chirurgie a été réalisée chez l'ensemble de nos patients. Chez 89,5% d'entre eux, il s'agissait d'une chirurgie d'exérèse quand 10,5% des patients bénéficiaient d'une biopsie simple. L'exérèse était totale chez 31,25% des patients. Elle était majoritairement subtotale (62,5%). On notait un cas d'exérèse partielle. Les différentes modalités chirurgicales étaient décidées en fonction de l'état clinique du patient, de l'accessibilité de la tumeur et de sa localisation en zone éloquente ou non. Le délai moyen entre l'imagerie préopératoire et la réalisation de l'acte chirurgical était estimé à 18,68 jours. Dans l'ensemble des études, l'étendue de la résection est optimisée au maximum car celle-ci est corrélée à une légère amélioration de la survie. Konishi et al en Chine démontrent en 2012 qu'avec des taux de résection avoisinant les 99-100% "résection chirurgicale agressive", le schéma de récurrence du glioblastome intracrânien est modifié (55).

2- Le traitement complémentaire

Le délai moyen entre l'acte chirurgical et le début du traitement complémentaire était estimé à environ 2-3 mois. Ce délai relativement long peut s'expliquer par le temps d'obtention des résultats anatomopathologiques et par le cout élevé de la radiochimiothérapie qui s'avère être encore inaccessible à une grande majorité de la population ivoirienne. Dans notre étude, la quasi-totalité des patients ont bénéficié d'une radiothérapie externe (94,7%) à l'exception d'un patient pour lequel l'état clinique (score OMS à 3 et comorbidité) a motivé la mise sous protocole chimiothérapique uniquement. Chez seize patients bénéficiant de la radiothérapie, il y a été associé une chimiothérapie concomitante puis adjuvante au Témozolomide à 75mg/m². Ce protocole initié par Stupp et al en 2005, est celui qui a fait le plus de preuves jusqu'à ce jour avec une légère amélioration de la survie et une meilleure tolérance des effets indésirables des radiochimiothérapies (31,56). Les patients n'ayant pas bénéficié d'une chimiothérapie concomitante, au nombre de deux, ont été confrontés à une indisponibilité de la molécule sur une longue période. En effet, le CNRAO ne disposant pas au sein de sa pharmacie du Témozolomide, les patients devaient tous parcourir les officines de la ville à la recherche de la dite molécule, qui s'avérait être indisponible dans certains cas. Aucune situation similaire à la nôtre n'a été retrouvée dans la littérature même si Pervez et al. au Pakistan remettent en question la qualité du traitement complémentaire dans les pays à revenu faible et intermédiaire comme le nôtre (57). Quant à Abbassi et al en Algérie, ils décrivent dans leur étude une absence de traitement complémentaire chez des patients perdus de vue, très probablement non couverts par une assurance maladie (12,57).

3- Le traitement adjuvant et le suivi psychologique

Le traitement adjuvant occupait une place importante dans notre étude car il était reçu par l'ensemble des patients et était fait principalement de corticoïdes (48,27%), d'antiulcéreux (17,24%) et d'antalgiques (13,79%). Les dénominations communes internationales (DCI), le dosage et le protocole d'administration n'ont pu être précisés. Malgré leur utilisation quasi-constante, l'ensemble de la littérature s'accorde sur le fait que ces différentes modalités ne sont pas clairement définies. En fonction des études, les molécules sont administrées par voie parentérale ou per-os, les antalgiques donnés sont le plus souvent des morphiniques, les anti-ulcéreux (protecteurs gastriques) sont administrés en pré et/ou en postopératoire. Le soutien psychologique était quasi-inexistant, seulement 2 patients en bénéficiaient sur les 19. Ailleurs dans le monde, cet aspect psychologique est primordial dans la prise en charge des gliomes de haut grade surtout en phase de fin de vie « End Of Life » (58). Dans notre contexte africain, la religion et les traditions font que la famille reste encore le meilleur accompagnant du patient, lui offrant un soutien à la fois psychologique et socio-économique. Les aspects concernant la rééducation chez les patients présentant un déficit moteur n'ont été retrouvés dans aucun des dossiers à notre disposition.

VII- Aspects évolutifs/ Survie

Le délai de prise en charge, l'état clinique préopératoire apprécié par l'index de Karnofsky, et le type histologique sont des éléments susceptibles d'influencer significativement la survie des patients opérés. L'évolution sous traitement a été évaluée en fin de RCC. A ce stade, 55,90% des patients présentaient une amélioration des signes cliniques initiaux, tandis que 26,30% ne présentaient aucun signe d'amélioration ni de dégradation. Les informations sur l'indice de Karnofsky et le score OMS post-opératoires, absentes dans la plupart des dossiers, n'ont pu être considérées pour apprécier l'évolutivité. Au cours de la chimiothérapie adjuvante, il a été notifié une poursuite évolutive chez trois patients et une récidive locale chez deux patients. A la fin de la cohorte, le taux de décès était estimé à 73,70% avec un perdu de vue. Les survivants à la date des dernières nouvelles, au nombre de quatre, étaient tous diagnostiqués porteurs de glioblastome. Un survivant, avec une mutation IDH et un index de prolifération Ki67 à 5%, ayant bénéficié d'une exérèse totale présentait des signes de rechute aux dernières nouvelles. La médiane de survie était estimée à 11 mois, avec des extrêmes allant de 6 mois à 34 mois. Malgré notre faible échantillon et l'absence de statut moléculaire, nos résultats semblent s'aligner sur ceux de la littérature dans laquelle la survie moyenne serait estimée à 12 mois chez les patients traités par radiochimiothérapie selon le schéma de Stupp (59). La récidive tumorale, définie dans l'ensemble des études comme étant la règle, n'échappe également pas à ce constat dans notre série.

CONCLUSION

Les gliomes de haut grade constituent un défi et un problème majeur de santé publique de par leur gravité et les difficultés de traitement qu'ils posent.

Ce travail, princeps, nous a permis de décrire les aspects épidémiologiques et cliniques de ces tumeurs mais également de nous pencher sur les modalités thérapeutiques qui étaient jusqu'à peu, très limitées, condamnant d'office le patient.

Ainsi, 03 ans après l'ouverture du CNRAO et le début du staff de neuro-oncologie, nous avons dressé le tableau type de ces tumeurs fait, dans notre contexte, d'une atteinte préférentielle chez le sujet masculin avec un âge moyen de 52 ans ± 11,52.

Les étapes du diagnostic clinique, neuroradiologique et neuropathologique étaient bien établies et performantes. Cependant, nous avons été confrontés dans notre étude à un retard diagnostique lié à l'absence de couverture sociale et au délai d'obtention des résultats anatomopathologiques.

Au plan thérapeutique, l'amélioration du plateau technique et la collaboration multidisciplinaire ont réduit l'errance post diagnostique du patient. Malgré les difficultés locales auxquelles notre prise en charge s'est heurtée, notamment les délais relativement longs de début de thérapie complémentaire, la survie moyenne retrouvée était similaire à celle des pays avec plus d'expérience. Ainsi, en dépit de la disponibilité et de l'application de procédés thérapeutiques référentiels, le gliome malin reste de par le monde de pronostic très péjoratif.

Cette étude devra se poursuivre avec l'inclusion d'un plus grand nombre de patients afin de refaire le point sur l'état des lieux de la prise en charge des gliomes de haut grade en Côte d'Ivoire.

RECOMMANDATIONS

NOUS SUGGERONS :

AUX AUTORITES

- La création et l'équipement d'un service dédié à la neuropathologie.
- L'effectivité de l'assurance maladie universelle qui pourra aider la population souvent démunie à faire face au coût élevé des soins liés à la pathologie tumorale intracrânienne.
- La fourniture de la pharmacie du CNRAO en médicaments utilisés pour la prise en charge de ces tumeurs afin de réduire leur cout et de faciliter leur accessibilité.

AUX PRATICIENS

- La facilitation de la coopération entre pairs afin d'éradiquer l'errance diagnostique et d'améliorer le délai de prise en charge.
- L'établissement de recommandations pour la pratique clinique, établies sur des niveaux de preuves indiscutables et dont le but est d'harmoniser des conduites thérapeutiques efficaces.

REFERENCES

1. Davis ME. Epidemiology and Overview of Gliomas. Seminars in Oncology Nursing. déc 2018;34(5):420-9.

2. Barnett GH. High-grade gliomas: diagnosis and treatment [Internet]. Vol. 1. Totowa, NJ: Humana Press; 2007. XIII, 495. Disponible sur: https://link.springer.com/book/10.1007/978-1-59745-185-7#book-header

3. Touati S, Djekkoun R, El-Hadef El-Okki M, Satta D. Epidemiology and survival analyses of 333 adult glioma patients from Eastern Algeria (2008-2016). Afr H Sci. 7 oct 2020;20(3):1250-8.

4. Campus de Neurochirurgie. Tumeurs gliales de l'adulte. 3 déc 2008;10.

5. Molinaro AM, Taylor JW, Wiencke JK, Wrensch MR. Genetic and molecular epidemiology of adult diffuse glioma. Nat Rev Neurol. juill 2019;15(7):405-17.

6. 2018TOU32045.pdf [Internet]. [cité 18 août 2021]. Disponible sur: http://thesesante.ups-tlse.fr/2280/1/2018TOU32045.pdf

7. Serventi J, Behr J. Surgery and Evidence-based Treatments in Patients with Newly Diagnosed High-grade Glioma. Seminars in Oncology Nursing. déc 2018;34(5):443-53.

8. Stupp R, Brada M, van den Bent MJ, Tonn JC, Pentheroudakis G. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. sept 2014;25:iii93-101.

9. N'Dri Oka. AJNS – African Journal of Neurological Sciences |» les méningiomes intrâcraniens en milieu ivoirien. Étude d'une serie chirurgicale [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: https://ajns.paans.org/les-meningiomes-intracraniens-en-milieu-ivoirien-etude-dune-serie-chirurgicale/

10. these135-20.pdf [Internet]. [cité 19 août 2021]. Disponible sur: http://wd.fmpm.uca.ma/biblio/theses/annee-htm/FT/2020/these135-20.pdf

11. Masson E. Gliome de haut grade : astrocytome anaplasique et glioblastome [Internet]. EM-Consulte. [cité 25 août 2021]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/883967/gliome-de-haut-grade-astrocytome-anaplasique-et-gl

12. Abbassi P, Aboussad P, Ali PAB, Yazidi PA, Belaabidia P, Bouskraoui P, et al. Professeurs D'enseignement Superieur. :135.

13. Huyghe A. Etude des conséquences fonctionnelles des mutations du facteur eIF2B sur la maturation gliale. Université d'Auvergne-Clermont-Ferrand I; 2011.

14. InfoCancer - ARCAGY- GINECO – En savoir plus – Le cancer – La maladie -La cancérisation et mutations génétiques [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/le-cancer/marqueurs-tumoraux-usuels/qu-est-ce-que-le-cancer/canceristaion-et-mutation-genetique.html/canceristaion-et-mutation-genetique/

15. Preusser M, Haberler C, Hainfellner JA. Malignant glioma: Neuropathology and Neurobiology. Wien Med Wochenschr. juin 2006;156(11-12):332-7.

16. Bai J, Varghese J, Jain R. Adult Glioma WHO Classification Update, Genomics, and Imaging: What the Radiologists Need to Know. Topics in Magnetic Resonance Imaging. avr 2020;29(2):71-82.

17. FR-Gliomes-Guide-pour-les-Patients.pdf [Internet]. [cité 20 oct 2021]. Disponible sur: https://www.esmo.org/content/download/111234/1943428/1/FR-Gliomes-Guide-pour-les-Patients.pdf

18. Brouland DJP. Nouvelle classification OMS 2016 des gliomes : quels changements ? Revue médicale suisse. 2017;5.

19. Cahill D, Turcan S. Origin of Gliomas. Semin Neurol. févr 2018;38(01):005-10.

20. 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. Society for Neuro-Oncology [Internet]. [cité 31 janv 2022]; Disponible sur: https://academic.oup.com/neuro-oncology/advance-article/doi/10.1093/neuonc/noab 106/6311214

21. Mair DB, Ames HM, Li R. Mechanisms of invasion and motility of high-grade gliomas in the brain. Kellogg D, éditeur. MBoC. 15 oct 2018;29(21):2509-15.

22. Kwiatkowska A, Symons M. Signaling Determinants of Glioma Cell Invasion. Adv Exp Med Biol. 2020;1202:129-49.

23. Kujas M. Classification anatomo-pathologique des gliomes – Histopathological classifi cation of gliomas. M ise au point. 2007;4.

24. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol. juin 2016;131(6):803-20.

25. Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al. Epidemiologic and Molecular Prognostic Review of Glioblastoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. oct 2014;23(10):1985-96.

26. Braunstein S, Raleigh D, Bindra R, Mueller S, Haas-Kogan D. Pediatric high-grade glioma: current molecular landscape and therapeutic approaches. J Neurooncol. sept 2017;134(3):541-9.

27. Tumeurs_intracr_oniennes.pdf [Internet]. [cité 22 août 2021]. Disponible sur: https://www.unilim.fr/campus-neurochirurgie/IMG/pdf/Tumeurs_intracr_oniennes.pdf

28. UPL7351114576337224025_20110120.pdf [Internet]. [cité 24 oct 2021]. Disponible sur: https://www.college-de-france.fr/media/philippe-sansonetti/UPL7351114576337224025_20110120.pdf

29. SISTAC G. Glioblastome: état des lieux 2018 [internet]. [Toulouse]: université Toulouse III Paul Sabatier Faculté Des Sciences Pharmaceutiques; 2018. Disponible sur: http://thesesante.ups-tlse.fr/2280/1/2018TOU32045.pdf

30. anocef_referentiel_glioblastome2018 (1).pdf.

31. Kocher M, Kunze S, Eich HT, Semrau R, Müller RP. Efficacy and Toxicity of Postoperative Temozolomide Radiochemotherapy in Malignant Glioma. Strahlenther Onkol. mars 2005;181(3):157-63.

32. Astrocytome grade 3. [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: https://info-radiologie.ch/astrocytome-grade-3.php

33. Verreault M, Delattre JY, Idbaih A. Les tumeurs gliales diffuses de l'adulte - Hétérogénéité génétique et implications thérapeutiques. Med Sci (Paris). 1 oct 2012;28(10):813-6.

34. Tumeurs intracrâniennes [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/tumeurs-intracraniennes

35. Omuro A. Glioblastoma and Other Malignant Gliomas: A Clinical Review. JAMA. 6 nov 2013;310(17):1842.

36. Astrocytome — Wikipédia [Internet]. [cité 23 mai 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/wiki/Astrocytome

37. Idbaih A, Duran-peña A, Alentorn A. Thérapie ciblée des glioblastomes : bilan et perspectives. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. nov 2015;199(8-9):1323-9.

38. Fakhoury KR, Ney DE, Ormond DR, Rusthoven CG. Immunotherapy and radiation for high-grade glioma: a narrative review. Transl Cancer Res. mai 2021;10(5):2537-70.

39. Grimm SA, Chamberlain MC. Anaplastic astrocytoma. CNS Oncol. juill 2016;5(3):145-57.

40. Belyaev AY, Usachev DY, Pronin IN, Shults EI, Batalov AI. [Anaplastic astrocytoma and anaplastic oligodendroglioma of the brain: current state of the problem]. Zh Vopr Neirokhir Im N N Burdenko. 2021;85(4):96-102.

41. Moura DB, Migliorini D, Bourhis PJ, Daniel R, Levivier M. Prise en charge des tumeurs cérébrales primaires : une approche multidisciplinaire. Revue médicale suisse. 2016;5.

42. AJNS – African Journal of Neurological Sciences |» les tumeurs du systeme nerveux central a antananarivo madagascar [Internet]. [cité 16 juin 2022]. Disponible sur: https://ajns.paans.org/les-tumeurs-du-systeme-nerveux-central-a-antananarivo-madagascar/

43. AJNS – African Journal of Neurological Sciences |» profil histopathologique et frequence relative des tumeurs du systeme nerveux central aux cliniques universitaires de kinshasa [Internet]. [cité 18 juin 2022]. Disponible sur: https://ajns.paans.org/profil-histopathologique-et-frequence-relative-des-tumeurs-du-systeme-nerveux-central-aux-cliniques-universitaires-de-kinshasa/

44. Diwanji TP, Engelman A, Snider JW, Mohindra P. Epidemiology, diagnosis, and optimal management of glioma in adolescents and young adults. AHMT. sept 2017;Volume 8:99-113.

45. Rasmussen BK, Hansen S, Laursen RJ, Kosteljanetz M, Schultz H, Nørgård BM, et al. Epidemiology of glioma: clinical characteristics, symptoms, and predictors of glioma patients grade I–IV in the the Danish Neuro-Oncology Registry. J Neurooncol. déc 2017;135(3):571-9.

46. Hirtz A, Rech F, Dubois-Pot-Schneider H, Dumond H. Astrocytoma: A Hormone-Sensitive Tumor? IJMS. 30 nov 2020;21(23):9114.

47. Collins A, Sundararajan V, Brand CA, Moore G, Lethborg C, Gold M, et al. Clinical presentation and patterns of care for short-term survivors of malignant glioma. J Neurooncol. sept 2014;119(2):333-41.

48. Masson E. Tumeurs du système nerveux central. Classifications histologiques et topographiques, épidémiologie [Internet]. EM-Consulte. [cité 18 juin 2022]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/article/269710/tumeurs-du-systeme-nerveux-central-classifications

49. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de González A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. Neuro Oncol. nov 2012;14(11):1316-24.

50. Armstrong TS, Bishof AM, Brown PD, Klein M, Taphoorn MJB, Theodore-Oklota C. Determining priority signs and symptoms for use as clinical outcomes assessments in trials including patients with malignant gliomas: Panel 1 Report. Neuro Oncol. mars 2016;18(suppl 2):ii1-12.

51. AJNS – African Journal of Neurological Sciences |» Approche diagnostique des tumeurs cerebrales chez l'enfant – experience du service de neurochirurgie du chu de yopougon abidjan [Internet]. [cité 18 juin 2022]. Disponible sur: https://ajns.paans.org/approche-diagnostique-des-tumeurs-

cerebrales-chez-lenfant-experience-du-service-de-neurochirurgie-du-chu-de-yopougon-abidjan/

52. Fleischmann DF, Schön R, Corradini S, Bodensohn R, Hadi I, Hofmaier J, et al. Multifocal high-grade glioma radiotherapy safety and efficacy. Radiation Oncology. 28 août 2021;16(1):165.

53. Eschbacher KL, Ida CM, Johnson DR, Alvi MA, Jenkins SM, Ruff MW, et al. Diffuse Gliomas of the Brainstem and Cerebellum in Adults Show Molecular Heterogeneity. The American Journal of Surgical Pathology. août 2021;45(8):1082-90.

54. Dono A, Takayasu T, Ballester LY, Esquenazi Y. Adult diffuse midline gliomas: Clinical, radiological, and genetic characteristics. Journal of Clinical Neuroscience. déc 2020;82:1-8.

55. Konishi Y, Muragaki Y, Iseki H, Mitsuhashi N, Okada Y. Patterns of Intracranial Glioblastoma Recurrence After Aggressive Surgical Resection and Adjuvant Management: Retrospective Analysis of 43 Cases. Neurol Med Chir(Tokyo). 2012;52(8):577-86.

56. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. N Engl J Med. 10 mars 2005;352(10):987-96.

57. JPMA - Journal de l'association médicale pakistanaise [Internet]. [cité 29 juin 2022]. Disponible sur: https://jpma.org.pk/article-details/10419?article_id=10419

58. Giammalva GR, Iacopino DG, Azzarello G, Gaggiotti C, Graziano F, Gulì C, et al. End-of-Life Care in High-Grade Glioma Patients. The Palliative and Supportive Perspective. Brain Sciences. juill 2018;8(7):125.

59. Delion M, Moraru C, Almayrac F, Von Langsdorff D, Paquis P, Menei P. Études des glioblastomes incidents de mai 2006 à mai 2007, Angers–Nice. Neurochirurgie. déc 2010;56(6):499-502.

ANNEXES

FICHE D'ENQUETE

Section 1: Données socio-démographiques

1- Sexe: ☐ Masculin ☐ Féminin

2- Âge: ……ans

3- Profession:

4- Contact(s):

5- Assurance maladie: ☐ Non ☐ Oui

Section 2: Antécédents

1- Personnels/ médicaux:

☐ Terrain atopique ☐ Autre ☐ Sans particularité

2- Personnels/ chirurgicaux:

☐ Traumatisme crânien ☐ Autre ☐ Sans particularité

3- Familiaux:

☐ Cas similaire

☐ Maladie familiale

☐ Cancer

☐ Autre ☐ Sans particularité

4- Mode de vie:

☐ Exposition considérable aux Rx ionisants

☐ Autre

☐ Sans particularité

Section 3: Données cliniques

1. *Date de consultation: ..../.../....*
2. *Motif de consultation: ……*
3. *Délai de consultation:*

☐ Précoce (moins de 3 mois) ☐ Tardif (plus de 3 mois)

4. Symptomatologie clinique:

☐ Syndrome d'HTIC ☐ Syndrome neurologique déficitaire

☐ Syndrome irritatif

5. Syndrome neurologique déficitaire:

☐ Moteur ☐ Sensitif ☐ Sensoriel ☐ Cognitif

6. Examen clinique/ Examen général/ Score OMS:

☐ 0= Activité normale sans restriction

☐ 1= Restreint pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger

☐ 2= Ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps

☐ 3= Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise.

☐ 4= Complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise.

7. Examen clinique/ Examen général/ Karnofsky:

☐ 80-100% ☐ 40-70% ☐ 10-30%

8. Examen clinique/ Examen général/ Score MMS:

……/30

<u>Section 4: Données paracliniques</u>

1. Imagerie diagnostique:

☐ TDM ☐ IRM

2. TDM encéphale/ Si Oui:

☐ Tumeur ☐ Calcifications ☐ Effet de masse

☐ Œdème péri-lésionnel ☐ Prise de contraste

3- *IRM cérébrale:*

☐ Séquence T1 ☐ T2 Flair ☐ Séquences multimodales

4- *Siège tumeur:*

☐ Sus-tentorielle ☐ Sous-tentorielle

5-*Localisation* :

…….

6-Examen d'anatomie pathologique/ Matériel d'étude:

☐ Biopsie simple à ciel ouvert

☐ Biopsie stéréotaxique

☐ Pièce opératoire

7- Examen d'anatomie pathologique/ Immunohistochimie:

☐ Non ☐ Oui

8-Examen d'anatomie pathologique/ Diagnostic retenu:

……..

Section 5: Données Thérapeutiques

1-Chirurgie: ☐ Non ☐ Oui

2-Chirurgie/ Geste:

☐ Biopsie simple ☐ Exérèse ☐ Dérivation du LCR

3-Imagerie post-opératoire: ☐ Non ☐ Oui

4- *Imagerie post-opératoire/ Type:* ☐ TDM ☐ IRM

5-Degré d'exérèse:

☐ Totale ☐ Subtotale ☐ Partielle

6- Délai entre l'imagerie et le début du traitement complémentaire:

……jours

7-Délai entre la chirurgie et le début du traitement complémentaire:

……jours

8- *Radiothérapie*:

☐ Non faite ☐ Oui

9-Si radiothérapie non faite, raisons:

☐ Choix des praticiens

☐ Molécules indisponibles

☐ Problème de moyens financiers

☐ Refus éclairé du patient

10-Radiothérapie/ Dose totale reçue:

……Grays

11-Chimiothérapie:

☐ Concomitante ☐ Adjuvante ☐ Exclusive ☐ Non faite

12. *Si chimiothérapie non faite, raisons:*

☐ Choix des praticiens

☐ Molécules indisponibles

☐ Problème de moyens financiers

☐ Refus du patient

13. *Chimiothérapie/ Molécule(s) utilisée(s):*

☐ Témozolomide

☐ Nitrosurées

☐ Autre

14. *Traitement médical adjuvant*:

☐ Antalgiques ☐ Corticoïdes ☐ Antiépileptiques

☐ Anticoagulants ☐ Antiulcéreux ☐ Aucun

15. Schéma thérapeutique:

☐ Complet ☐ Incomplet ☐ Référentiel

☐ Hors référentiel

16. *Rééducation:* ☐ Non ☐ Oui

17. *Soutien psychologique:* ☐ Non ☐ Oui

Section 6: Données évolutives

1. *Evolution post RCC :*

☐ Favorable ☐ Stationnaire ☐ Défavorable ☐ Perdu de vue

2-Score OMS post-RCC immédiat:

☐ 0= Activité normale sans restriction

☐ 1= Restreint pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger

☐ 2= Ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps

☐ 3= Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise.

☐ 4= Complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise.

3-Karnofsky post-RCC immédiat:

☐ 80-100% ☐ 40-70% ☐ 10-30%

4- Complications :……..

5- *Effets secondaires* :……..

6- Date des dernières nouvelles/ Etat aux dernières nouvelles:

7-Survie :……

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Je Le Jure !

LU ET APPROUVE,

Le Président du Jury

Professeur

LU ET APPROUVE,

Le Doyen de l'UFR des Sciences Médicales d'Abidjan

Professeur NANDJUI MANSE BEATRICE

LU ET APPROUVE,

Le Président du Jury

Professeur

Vu et permis d'imprimer

Le Président de l'Université Félix Houphouët Boigny

Abidjan- Cocody (Cote d'Ivoire)

Professeur BALLO ZIE

Par délibération, l'UFR des Sciences Médicales d'Abidjan déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

RÉSUMÉ

Objectif: Évaluer la morbi-mortalité des patients traités pour tumeurs gliales de haut grade en Côte d'Ivoire.

Introduction: Les gliomes malins intracrâniens sont des affections graves qui constituent un challenge thérapeutique. En Côte d'Ivoire, depuis 2019, leur prise en charge répond aux standards internationaux avec l'avènement du centre de radiothérapie et de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire.

Matériels et Méthodes: Réalisation de Mars 2019 à Juin 2021 d'une étude de cohorte rétrospective portant sur 19 patients atteints de gliome intracrânien malin, sans distinction d'âge et de sexe, qu'ils soient vivants ou décédés. Il s'agissait de 12 patients de sexe masculin et de 07 patients de sexe féminin. Les paramètres étudiés étaient entre autres le type et la qualité du traitement complémentaire, l'évolution sous traitement, le délai de survenue de la récidive et du décès.

Résultats: Le délai de consultation était précoce dans 57,9% des cas. Le syndrome d'HTIC était le principal motif de consultation à 51,6%, suivi du syndrome neurologique déficitaire. Chez l'ensemble des patients, il a été réalisé une chirurgie, en moyenne dans les 30 jours après l'imagerie. Le diagnostic anatomopathologique de gliome de grade 4 était posé chez 16 patients. Une radiothérapie post-opératoire était réalisée dans 94,7% des cas, associée à une chimiothérapie concomitante puis adjuvante au Témozolomide chez 84,2% des patients. Au cours du traitement, deux cas de récidive locale ont été notifiés. A la fin de la cohorte, le taux de décès était estimé à 73,7% avec une médiane de survie à 11 mois et des extrêmes allant de 06 mois à 34 mois.

Conclusion: Malgré la disponibilité et l'application de procédés thérapeutiques référentiels, le gliome malin reste, du fait de nombreux facteurs liés à notre contexte, de pronostic très péjoratif. Cette étude devra se poursuivre avec l'inclusion d'un plus grand nombre de patients afin de refaire le point sur l'état des lieux de la prise en charge des gliomes de haut grade en Côte d'Ivoire.

Mots-clés: Gliome de haut grade- Traitement- Survie

ABSTRACT

Objective: To evaluate the morbidity and mortality of patients treated for high-grade gliomas in Côte d'Ivoire.

Introduction: Intracranial malignant gliomas are serious conditions that constitute a therapeutic challenge. In Côte d'Ivoire, since 2019, their care meets international standards with the advent of the National Center of Radiotherapy and medical Oncology Alassane Ouattara and interdisciplinary consultation meeting.

Materials and Methods: We realized from March 2019 to June 2021 a retrospective cohort study on 19 patients with malignant intracranial glioma, without distinction of age and sex, whether alive or deceased. They were 12 male patients and 07 female patients. The parameters studied were, among others, the type and quality of complementary treatment, the evolution under treatment, the time to onset of recurrence and death.

Results: The time to consultation was early in 57.9% of cases. HTIC syndrome was the main reason for consultation at 51.6%, followed by neurological deficit syndrome. In all patients, surgery was performed, on average within 30 days after imaging. The anatomopathological diagnosis of grade 4 glioma was pronounced in 16 patients. Postoperative radiotherapy was performed in 94.7% of cases, associated with concomitant then adjuvant chemotherapy with temozolomide in 84.2% of patients. During the treatment, two cases of local recurrence were notified. At the end of the cohort, the death rate was estimated at 73.7% with a median survival of 11 months and extremes ranging from 06 months to 34 months.

Conclusion: Despite the availability and application of reference therapeutic processes, malignant glioma remains, due to many factors related to our context, a very pejorative prognosis. This study should continue with the inclusion of a larger number of patients in order to review the state of play of the management of high-grade gliomas in Côte d'Ivoire.

Keywords: High grade glioma- Treatment- Survival