

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**  
**Université BLIDA I**

**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**  
**Département de Biologie et de Physiologie Cellulaire**



**Mémoire de fin d'études**  
**En vue de l'obtention du diplôme de Master**

**Option : Biosignalisation cellulaire et moléculaire: Génétique du cancer**

**Thème**

**APPORT DU KI67 ET DE LA P53 DANS LE  
DIAGNOSTIC ET LE GRADING DES GLIOMES  
DE BAS GRADE DE L'ADULTE**

***Présenté par :***

**BENHELAL MADINA**

**MADOUI HANA**

**Soutenu publiquement le /09/2016 devant le jury composé de :**

M <sup>me</sup> KESKES S.	Maitre assistante à l'université de Blida	Présidente
M <sup>me</sup> BENAZOUZ F.	Maitre assistante à l'université de Blida	Examinatrice
D <sup>r</sup> TERKMANI F.	Maitre de conférences B au CHU Mustapha Bacha- Alger	Promotrice
D <sup>r</sup> ATROUNE L.	Maitre assistante au CHU Mustapha Bacha- Alger	Co-Promotrice

**Promotion 2015-2016**

## REMERCIEMENTS

Avant tous, nous remercions Dieu tout puissant d'avoir nous donné la patience, le courage et le savoir pour accomplir et réaliser ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance et notre profond respect pour notre promotrice **Dr TERKMANI .F** pour nous avoir offert l'opportunité de réaliser ce travail, pour son encadrement et pour ses précieux conseils, ses orientations, son soutien, son aide assurées pendant la rédaction du mémoire.

Nous tenons à exprimer nos remerciements et notre profonde gratitude à notre co-promotrice **Dr ATROUNE.L** pour sa disponibilité, ses conseils, ces orientations.

Nos remerciements à **Mme NADJIS** pour ces orientations et ses conseils.

Nos remerciements vont également à l'ensemble de l'équipe de service d'anatomo-pathologie et à toutes les personnes qui la composent.

Nous exprimons nos remerciements à **Mme KESKES** pour avoir accepté de présider le jury.

Nos remerciements s'adressent vivement à **Mme BENAZOUZ** pour avoir accepté d'examiner ce mémoire.

Enfin, nos remerciements vont à tous ceux qui nous ont aidés de près, à nos enseignants et à nos proches amis.

## **Dédicaces**

*Je dédie ce modeste travail,*

**A mes chers parents**

*Mon Père, **Benhelal Wahib** . Aujourd'hui plus que jamais, j'apprécie la valeur de tes efforts, la justesse de ton éducation et le caractère précieux de tes conseils. Papa tu resteras pour moi un exemple ; mieux je dirai que tout enfant souhaitera t'avoir comme père. Recevez ici Papa toute ma reconnaissance et tout mon respect.*

*Ma Mère **Azzouz Amina**. J'ai du mal à avoir les mots nécessaires pour parler de toi. Ce travail est le fruit de tes nombreux sacrifices, de tes multiples souffrances pour mon éducation mais aussi un fruit de tes bénédictions. Maman je te dois tout dans cette vie, trouve ici tout l'amour et l'admiration que j'ai pour.*

**A mon marie **Ouadah Abderrahmen****

*Nulle dédicace ne saurait exprimer mon estime et mon profond amour. tes sacrifices inoubliables, ton encouragement tout au long de mes études m'ont permis de concrétiser mes objectifs. Les phrases me manquent en ce moment pour t'exprimer ma grande reconnaissance et mon admiration profonde. Je t'aime .*

**A mes frères **Abdellah et Hamza** et à ma sœur **Zineb****

*Ne vois pas en moi un exemple à suivre mais à dépasser  
Puissons-nous rester toujours aussi unis dans la tendresse, solidaires dans la vie  
et fidèles à l'éducation que nos chers parents ont su nous inculquer.  
Tous mes vœux de réussite et de bonheur!*

**A mes grands-parents**

*Je vous dédie ce travail en priant Dieu le tout puissant de vous procurer santé,  
miséricorde et longue vie.*

**A ma belle-famille **Ouadah****

*Cette occasion précieuse me permet en ce jour, de vous témoigner ma profonde  
affection et mes sincères remerciements.*

**A tous mes amies et camarades de promotion**

**Spécialement a ma chère **Taibi Amina****

*En souvenir des bons moments passés ensemble dans une atmosphère de  
fraternité et d'entente sympathique.*

*Je cite particulièrement mon cher binôme **Madoui Hana***

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

**Madina**

# Dédicace

*Je dédie ce modeste travail à celle qui m'a donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur à ma mère, je te remercie pour l'affection dont tu m'as toujours entourée*

*A mon père, l'épaule solide qui a été mon ombre durant toutes ces années d'étude, l'œil attentif compréhensif qui m'a appris à vivre et m'encourager avec ces conseils et me protéger Que Dieu les garde et les protège*

*A mes chères frères : oussama , sana ; anfel ; asila*

*A toute la famille MADOUÏ ainsi ma famille maternelle khelfa et précisément à mes chères cousines , en particulier meriem*

*A mes adorables copines et amis : batoul , meriem ,amina .*

*A khaled pour son aide et son soutien moral*

*A tous mes enseignants tout au long de mes études*

*A ma binome Ben Hallal madina pour son calme et sa compréhension tout au long de ce parcours.*

*A tous ceux ou celles qui me sont chers, à tous ce que j'aime et que j'ai omis involontairement de citer.*

*MADOUÏ.hana*

# SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
<i>Chapitre I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE</i>	
I - système nerveux	2
I.1-Généralité sur le tissu nerveux	2
I.1.1- système nerveux central	2
I.1.1.1- Encéphale	2
I.1.1.2-Moelle épinière	3
I.1.1.3-Substance blanche et substance grise	4
I.2-histologie du système nerveux	5
I.2.1-Organisation cellulaire du système nerveux centrale	5
I.2.1.1- Neurones	5
I.2.1.2-Cellules gliales	7
II- GLIOME	9
II.1-Définition des gliomes	9
II.2- Épidémiologie des gliomes	9
II.3-Diagnostic radiologique	10
II.4- Signes cliniques des gliomes	10
II.4.1-Symptômes liés à la localisation de la lésion	10
II.4.2-Symptômes liés au caractère expansif de la lésion	11
II.4.3-Symptômes et signes de dysfonctionnement général	11
II.5-Facteurs de risques	11
II.5.1- Facteurs de risques intrinsèques	11
II.5.2-Facteurs de risques extrinsèques	12
II.6-ONCOGENESE DES GLIOMES	12
II.7-classification des gliomes	13
I.8-type histologique des gliomes grade 2	16
II.8.1-Astrocytome diffus grade II	16
II.8.2-Astrocytome pilomyxoïde grade II	17

II.8.2-Xanthoastrocytome pléomorphe grade II (XAP).....	17
II.8.4-Tumeurs oligodendrogiales .....	17
II.8.5-Tumeurs oligoastrocytaires .....	18
<b>II.9- Le marqueur KI67 .....</b>	<b>18</b>
II.9.1- Définition et caractéristique .....	18
II.9.2 -Structure et fonction .....	18
II.9.3 -Expression .....	19
<b>II.10- Généralités sur la protéine P53 .....</b>	<b>20</b>
II.10.1 -Structure de la p53 .....	20
<b>II.11-Traitement des gliomes .....</b>	<b>21</b>
<b>III. Altérations génétiques et gliomes.....</b>	<b>21</b>
III.1-La voie TP53/MDM2/P14ARF .....	22
III.2-La voie RB1/CDK4/CDKN2A .....	22
III.3-La voie de la 3-phosphatidyl-inositol kinase(PI3K) .....	22
<b><i>CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES</i></b>	
<b>II-Population étudiée .....</b>	<b>27</b>
<b>II.1- Étude histopathologie .....</b>	<b>28</b>
<b>II.2- Étude immunohistochimie .....</b>	<b>29</b>
<b><i>CHAPITRE III : RESULTAT ET DISCUSSION</i></b>	
<b>III. Résultats .....</b>	<b>32</b>
<b>III.1Etude anatomoclinique.....</b>	<b>32</b>
III.1.1-Répartition selon le sexe .....	32
III.1.2- Répartition selon l'âge .....	32
III.1.3- Signes cliniques .....	33
III.1.4 -Siégé anatomique .....	34
III.1.5 Type histologique .....	35
<b>III.2 Etude histologique .....</b>	<b>37</b>
<b>III.3-Etude immuno-histochimique .....</b>	<b>41</b>
III.3.1 Marqueur de progression et de prolifération : Ki67.....	41

III.3.2 Facteurs pronostique P53 .....	43
<b>Discussion.....</b>	<b>45</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>49</b>
<b>Référence bibliographique</b>	
<b>Annexes</b>	

## La liste des tableaux

<b>Tableaux</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>I</b>	Syndrome familiaux à l'origine d'un risque élevé de tumeur cérébrale	<b>12</b>
<b>II</b>	Principaux types de gliomes selon la classification de l'OMS 2007.	<b>14</b>
<b>III</b>	résultats globales de gliome grade II	<b>26</b>
<b>IV</b>	répartition selon le type histologique	<b>35</b>
<b>V</b>	Matériel non biologique : appareillage	<b>Annexe II</b>



## LA LISTE DES FIGURES

<b>figure</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
1	Le système nerveux chez l'Homme.	4
2	la substance blanche et grise.	4
3	morphologie de neurone.	6
4	Les cellules du système nerveux	8
5	Algorithme diagnostique pour les gliomes de bas grade	15
6	Algorithme diagnostique pour les gliomes de haut grade	16
7	les variations quantitatives de KI67 lors du cycle cellulaire	19
8	la répartition de la protéine KI67 pendant les différentes phases du cycle cellulaire.	20
9	structure de la protéine p53	21
10	représentation simplifiée des 3 voies impliquées dans l'oncogenèse des gliomes.	23
11	accumulation d'alteration génétique au cours de la gliomagenèse	24
12	Schéma de l'évolution spontanée d'un gliome de grade 2	25
13	Schéma présentant le principe de la technique d'immunohistochimie (IHC).	30
14	Répartition des malades selon le sexe.	32
15	Répartition des patients selon l'âge.	33
16	les principaux signes clinique de gliome grade II.	34
17	répartition de gliome grade II selon la localisation hémisphérique.	35
18	répartition selon le type histologique et l'âge des patients.	36
19	HE coupes histologiques d'un astrocytome gémitocytique de grade II	37

20	HE coupes histologiques d'un oligoastrocytome de grade II .	38
21	HE coupes histologiques d'un astrocytome diffus grade II fibrillaire non gémistocytaire.	39
22	coupes histologiques d'un astrocytome fibrillaire non gémistocytaire de grade II..	40
23	Aspect microscopique d'un oligodendrogliome grade II (HE, G x 200, G x 400)	40
24	résultats concernant KI67, index de prolifération	41
25	coupe histologique d'un gliome grade II après immunomarquage nucléaire du Ki67 observées au microscope optique grossissement 40.	42
26	expression de la p53.	43
27	coupe histologique d'un gliome grade II après immunomarquage nucléaire de la p53 observées au microscope optique (G x 40 , G x 10).	44
Annexe I	: résultats globale des gliomes de grade II	
Annexe II	figures représentant le matériel et la méthode utilisés en technique de routine	
Annexe III	figures représentant le matériel et la méthode utilisés dans l'unité d'immunohistochimie	

## Résumé

Les gliomes sont les tumeurs du système nerveux central les plus fréquentes. Elles sont constituées de cellules se rapprochant phénotypiquement des cellules gliales c'est-à-dire des astrocytes et des oligodendrocytes.

L'objectif de notre travail est d'étudier l'apport du ki67 et de la p53 dans le diagnostic et le grading des gliomes de bas grade, Ce travail consiste en une étude rétrospective s'étendant sur 5 années (2006 à 2013), Cette étude a été menée sur 12 prélèvements, colligés au laboratoire d'anatomo-pathologie du Centre hospitalo-universitaire Mustapha Bacha (Alger), traités par des techniques histologiques et immunohistochimiques.

Notre étude montre que la médian d'âge est de 33 ans, avec une prédominance féminine de 75%. Le type histologique le plus fréquent est l'astrocytome diffus avec 66.66%.

L'histochemie nous a permis de classer les gliomes en grade II selon la densité cellulaire, les anomalies cytonucléaires surtout la présence de moins de 2 mitoses / 10 champs et l'absence de nécrose et de prolifération endothéliocapillaire.

L'immunohistochimie est un moyen de révélation de deux marqueurs usuels de gliome : le marqueur de progression et de prolifération ki67 qui est présent dans les 12 cas mais avec une immunomarquage faible et le facteur pronostic p53 qui négatif dans 9 cas et positif focalement dans 3cas (astrocytome diffus).

Selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé et à partir de nos résultats on a pu faire le grading de 12 gliomes de bas grade qui ont été retenus, et subdivisés ainsi en 3 groupes relativement homogènes en nombre: 2 cas d'oligodendrogliomes, 2 cas d'oligoastrocytomes et 8 cas d'astrocytomes diffus.

**Mots clés** : gliome bas grade, grading, p53, ki67, adulte, IHC.

# Abstract

Gliomas are the most frequent tumors of the central nervous system. They consist of cells approaching phenotypically glial cells, that is to say, astrocytes and oligodendrocytes.

The aim of our study is to investigate the contribution of ki67 and p53 in the diagnosis and grading of low grade gliomas. This research is a retrospective study over five years (2006 to 2013) it was conducted on 12 samples, collected in the pathology laboratory of the university hospital Mustapha Bacha (Algiers), processed by histological and immunohistochemical techniques.

Our study shows that the median age is 33 years, with a female predominance of 75%. The most common histological type is diffuse astrocytoma with 66.66%

Histochemistry enabled us to classify glioma grade II as per cellular density, the cytonuclear abnormalities, especially the presence of less than 2 mitoses / 10 fields and the absence of necrosis and proliferation macrovascular endothelial proliferation .

Immunohistochemistry is a way of revealing two common markers of glioma: marker of progression and proliferation ki67 which is present in 12 cases but with low immunostaining and negative prognostic factor p53 in 9 cases and focally positive in 3 cases (diffuse astrocytoma).

As classified by the World Health Organization and from our results it was possible to make the grading of 12 low-grade gliomas who were selected and divided into 3 and relatively homogeneous groups in number: 2 cases of oligodendrogliomas 2 cases of oligoastrocytomas and 8 cases of diffuse astrocytomas.

Keywords: glioma low-grade, grading, p53, ki 67, adult, IHC.

## ملخص

الأورام الدبقية هي أورام الجهاز العصبي المركزي الأكثر شيوعا وهي تتألف من خلايا تقترب من الخلية الدبقية ظاهريا و هذا يعني الخلايا النجمية و الخلايا قليلة التغصين و كان الهدف من دراستنا دراسة مساهمة ال ki67 وروتين p53 في تشخيص و تصنيف الأورام الدبقية ذات الدرجة المنخفضة و هذا البحث هو دراسة استيعادية على مدي خمس سنوات (2006- 2013) و قد أجريت هذه الدراسة على 12 عينة جمعت مختبر علم الامراض في جامعة مستشفى مصطفى باشا بالجزائر العاصمة التي تتم معالجتها بواسطة التقنيات النسيجية و المناعية و تبين هذه الدراسة أن متوسط العمر هو 33 عاما مع غلبة الاناث بنسبة 75% و نوع النسيجي المتغلب هو نجمي منتشر بنسبة 66.66%

سمحت الكيمياء النسيجية بتصنيف ورم الصف الثاني وفقا لكثافة الخلايا,التشوهات وخصوصا وجود 2 انقسام قتيلى 10/ حقول وعدم وجود نخر او انتشار باطني شعيري .

المناعة هي وسيلة لكشف اثنين من علامات المشتركة في الورم : علامة تدل على التقدم و انتشار ki67 الموجود في 12 حالة لكن مع انخفاض المناعة و عامل النذير البروتين p53 سلبي في تسعة حالات و إيجابي في ثلاث حالات (منتشر نجمي) .

حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية ومن نتائجنا تمكنا من تدرج 12 من الأورام الدبقية ذات الدرجة المنخفضة و تقسيمها الى 3 مجموعات متجانسة نسبيا في عدد: الأورام الدبقية قليلة التغصن , و الأورام الدبقية النجمية و نجمي المنتشر.

كلمات المفتاحية: الدرجة المنخفضة, p53, ki67, تدرج, الأورام الدبقية

# **INTROCUTION**

## Introduction :

Les gliomes diffus de bas grade GDBG ou de grade II OMS (Organisation Mondiale de la Santé) nommés plus communément « Bas grades » sont des tumeurs cérébrales rares, d'origine gliale et à caractère infiltrant. Leur prise en charge demeure actuellement non standardisée.

Ils évoluent classiquement en deux phases : la première quasi silencieuse correspondant à une lente croissance et la seconde, rapide, en rapport avec une transformation anaplasique (gliome de haut grade). Ces tumeurs concernent essentiellement des patients jeunes (âge médian 35 - 40ans) et affectent leur qualité de vie.

Le diagnostic anatomopathologique est un élément clé dans la prise en charge des gliomes diffus de l'adulte. Il repose sur l'analyse d'un fragment représentatif. Dans ce contexte, la confrontation entre les aspects histopathologiques et l'imagerie est nécessaire.

Dans notre travail on doit classer le gliome selon la classification de l'OMS en précisant son type et son grade, nous complétons cela par la mise en évidence de marqueurs moléculaires la p53 et le KI67 qui ont un intérêt diagnostique, pronostique voir même prédictif de réponse thérapeutique.

De ce fait, différents marqueurs de prolifération sont systématiquement analysés dans l'étude histologique des gliomes : notamment le Ki-67 qui est considéré comme un marqueur de prolifération tumorale (Trouillas et al., 2000 ; Wierinckx et al., 2007) et la mutation de la protéine p53 (antiproliférative).

Ces deux bio-marqueurs sont reconnu par la classification de l'OMS comme critère d'agressivité, Ils sont l'apanage des astrocytomes de grade II et III et des glioblastomes secondaires. Dans les gliomes mixtes ils sont plus inconstants, sans doute en raison de la non-reproductibilité de ce sous-groupe.

Notre étude consiste a évalué ces deux bio marqueur p53 et Ki 67 dans une série des gliomes de grade II en précisant :

- La place du ki 67 dans le grading et la survie des patients porteurs de gliomes de bas grade.
- Le rôle de la p53 dans le diagnostic des gliomes et dans leurs grading.

# **Chapitre I**

## **Etude**

### **bibliographique**



## **I - Système nerveux : (fig1)**

### **I.1-Généralité sur le tissu nerveux :**

Le tissu nerveux, substratum histologique du système nerveux, est spécialisé dans la conduction et le traitement des informations (**Poirier et al., 2000**). L'anatomie du système nerveux se subdivise en trois parties :

- 1- Le système nerveux central (SNC)
- 2- Le système nerveux périphérique
- 3- Le système nerveux végétatif

#### **I.1.1- Système nerveux central :**

Ce système est le siège des pensées, des émotions, des souvenirs et de la plupart des influx nerveux provoquant la contraction des muscles et l'activité sécrétrice des glandes de l'organisme ; c'est le centre de régulation et d'intégration du système nerveux, il interprète l'information sensorielle et élabore les réponses motrices. le SNC comporte trois parties :

##### **I.1.1.1- Encéphale :**

Situer dans la boîte crânienne. Il est constitué par :

- **Le cerveau** ; situé en entier dans l'espace sus-tentorial, est formé de deux hémisphères cérébraux droit et gauche, incomplètement séparés l'un l'autre par la scissure inter hémisphérique.
- **Le tronc cérébral** : qui émerge de la face inférieure du cerveau, et comporte de haut en bas trois parties : les pédoncules cérébelleux droit et gauche, la protubérance annulaire, et le bulbe rachidien. Du tronc cérébral émergent tous les nerfs crâniens sauf le nerf optique et le nerf olfactif situés en entier au-dessus de la tente du cervelet.
- **Le cervelet** : situé comme le tronc cérébral dans la fosse postérieure et donc séparé du cerveau par la tente du cervelet. Il est formé de deux hémisphères cérébelleux droit et

gauche, réunis par le vermis. Ils sont reliés au tronc cérébral à droite comme à gauche par les pédoncules cérébelleux supérieurs, moyen et inférieur.

### **I.1.1.2-Moelle épinière :**

Elle prolonge le tronc cérébral et le bulbe rachidien elle commence immédiatement en dessous du trou occipital.

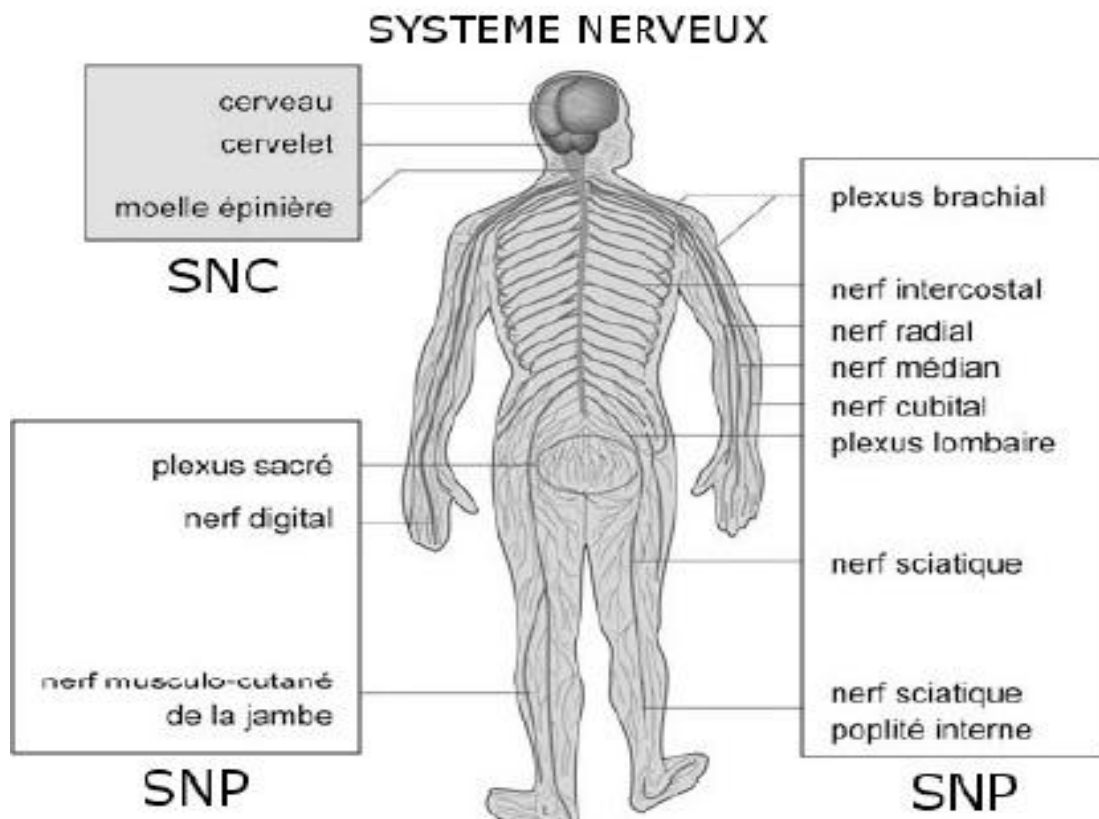
### **I.1.1.3-Substance blanche et la substance grise :**

- La matière grise du cerveau contient les corps cellulaires des [cellules nerveuses \(neurones\)](#) alors que la matière blanche contient les fibres nerveuses (axones des cellules nerveuses) entourées d'une gaine de myéline protectrice. La myéline, qui donne la couleur blanche, agit comme un isolant qui facilite la transmission des signaux transmis par les fibres nerveuses. (Kahle.,2002.)

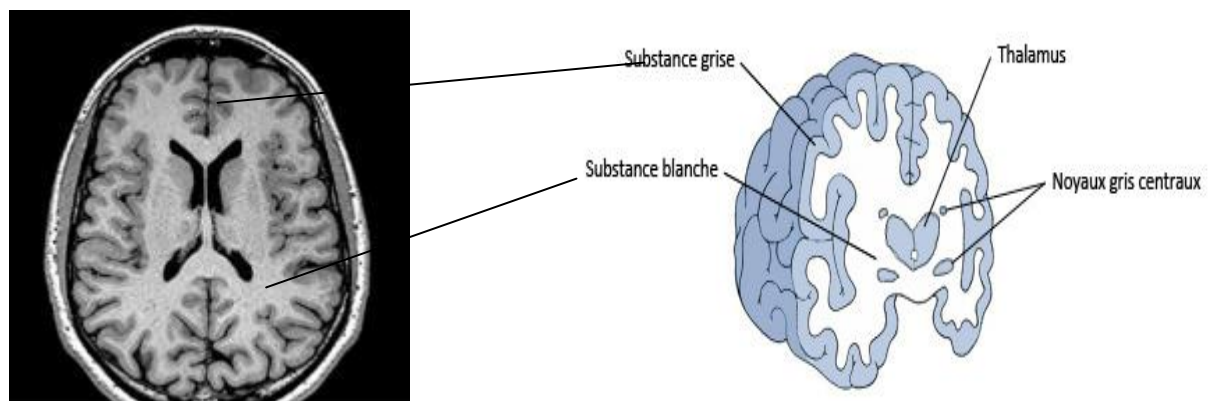
La matière grise est distribuée dans le cortex (surface des hémisphères cérébraux et du cervelet) et plus profondément, dans les noyaux (ex. thalamus, hypothalamus), dans le tronc cérébral et la colonne vertébrale.

- Les structures de la matière grise traitent l'information provenant des organes sensoriels ou d'autres régions du cerveau constituées de matière grise.

La matière blanche est composée de faisceaux de fibres qui connectent les différentes régions de matière grise et transmettent les communications entre les cellules nerveuses.



**Figure.1 : Le système nerveux chez l'Homme.**  
**SNC : Système Nerveux Central. SNP : Système Nerveux Périphérique**



**Figure.2 : la substance blanche et grise.**

## **I.2-histologie du système nerveux :**

### **I.2.1 Organisation cellulaire du système nerveux centrale :**

Le système nerveux est constitué de deux types de cellules : les neurones et les cellules gliales ou « glie » originellement décrite par Rudolf Virchow en 1846 le terme « glie » dérive du mot allemand « glue » qui veut dire « colle » (Garcia-segura et Carthy., 2004).

Le SNC est formée de deux types de cellules : les cellules gliales et les neurones (figure 1.1). Toutes nos sensations, nos mouvements, nos pensées et nos émotions sont le résultat de la communication entre les neurones, assurée par deux processus complémentaires : la conduction électrique et la transmission chimique.

Les cellules gliales ne conduisent pas d'influx nerveux .

#### **I.2.1.1- Neurones :**

Les neurones constituent l'unité fonctionnelle du système nerveux (Caillose., 2009). Ils sont spécialisés dans la réception, l'intégration, la transformation et la transmission de l'information (Won chung., 2001).

Comme toutes les cellules de notre organisme, les neurones possèdent une membrane qui entoure un cytoplasme, et un noyau qui contient les gènes. Pour assurer la transmission de l'information, les neurones possèdent deux types de prolongements (**figure 4**) .

#### **a- Corps cellulaire (ou soma ou péricaryon) :**

Est la partie vitale de la cellule. Il est constitué d'un noyau qui détermine la forme du corps cellulaire, le cytoplasme y étant presque accolé, et dont le nucléole est volumineux reflétant ainsi la forte activité de synthèse de ces cellules. Le corps cellulaire est la portion centrale du neurone d'où émergent l'axone et les dendrites. Il possède les mêmes organites que dans la majorité des cellules ; on note cependant la présence d'amas de réticulum endoplasmique granuleux (lieu de synthèse protéique) que l'on appelle **corps de Nissl**, ainsi qu'une grande quantité de protéines du cytosquelette, appelées **neurofibrilles**, qui sont responsables de la

communication intracellulaire. Un des rôles principaux du corps cellulaire est de synthétiser une grande partie des constituants nécessaires à la structure et aux fonctions du neurone.

**b- Dendrites :**

Recueillent l'information et l'acheminent vers le corps de la cellule certains neurones ; comme les cellules de purkinje peuvent posséder jusqu'à 1000 dendrites chacun ce qui permet d'établir des connexions avec des dizaines de milliers d'autres cellules

**c- Axone :**

Unique et généralement très long, conduit l'information du corps cellulaire vers d'autres neurones, avec lesquels il réalise des connexions appelées synapses. Les axones peuvent aussi stimuler directement d'autres types de cellules, comme celles des muscles ou des glandes.

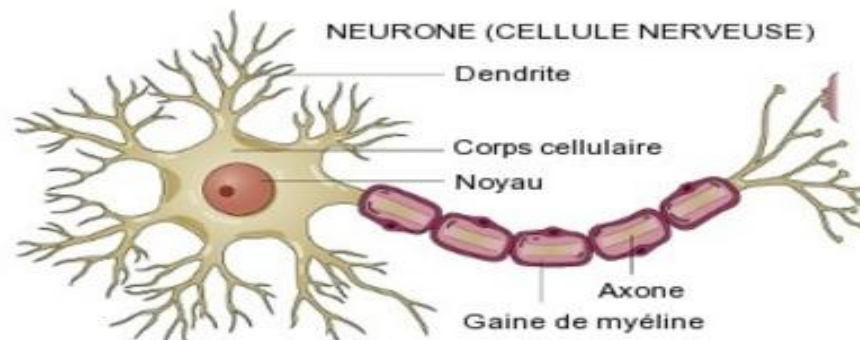


Figure. 3 : morphologie de neurone ( Marlène FOUCHÉY.,2010)

**d- Gaine de myéline :**

Les axones peuvent être recouverts par une **gaine de myéline** qui correspond à l'enroulement de couches phospholipidiques concentriques de manière discontinue sur l'ensemble de l'axone. Ces gaines sont formées à partir de 2 types cellulaires suivant si l'on se trouve dans le SNC ou le SNP

-Dans le **SNC** on trouve des **oligodendrocytes** qui envoient des prolongements de leurs corps cellulaires qui recouvriront les axones. Il peut ainsi participer à des gaines de neurones différents.

-Dans le SNP on trouve les cellules de Schwann.

### I.2.1.2 Les cellules gliales :

Les cellules gliales sont cinq fois plus nombreuses que les neurones et conservent la propriété de proliférer (**Pedelaborde., 2006**). La fonction des cellules gliales est de fournir aux neurones un support structural et de maintenir les conditions locales nécessaires à leurs fonctions (**Kierszenbaum., 2002**). Les cellules gliales les plus caractéristiques sont les **astrocytes** et les **oligodendrocytes**, qui peuvent donner naissance aux principales tumeurs cérébrales que sont les **astrocytomes** et les **oligodendrogliomes**.

Les différentes cellules gliales (figure 4) assurent, chacune à leur façon, le bon fonctionnement des neurones du SNC :

#### **a- Astrocytes :**

Les astrocytes présent dans le SN se répartissent en deux catégories « les astrocytes fibreux » qui prédominent dans la substance blanche, et « les astrocytes protoplasmique » qui résident principalement dans la substance grise. On parle de cellules étoilées car elles sont pourvues de prolongements ramifiés qui occupent tout l'espace entre les neurones. Les astrocytes ont des prolongements cellulaire qui prennent appui contre les membranes des vaisseaux et elles participent ainsi à la constitution de la barrière hémato-encéphalique ; leurs cytoplasmes renferme un type particulier de filaments intermédiaires : la protéine glio fibrillaire acide (GFAP), que l'on peut mettre en évidence sur une coupe de tissu à l'aide d'un anticorps spécifique, par la technique d'immunohistochimie (**Kierszenbaum., 2002 ; Rouleau., 2008**). Les astrocytes entourent les neurones et leurs prolongements dans des régions dépourvues de gaine de myéline, et forment la matrice structurale du système nerveux (**Kierzsenbaum., 2002**).

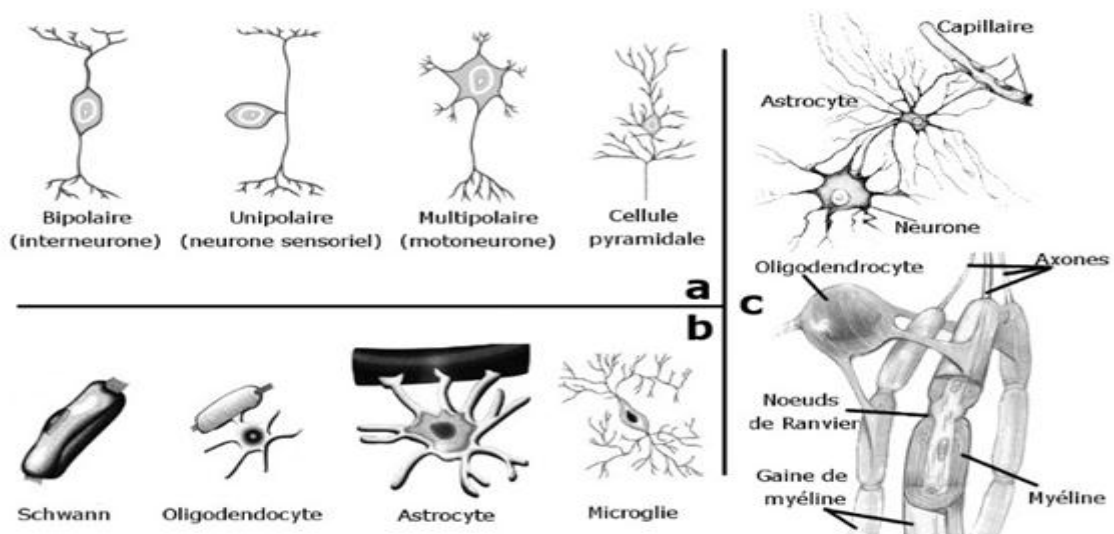
#### **b. Oligodendrocytes :**

Sont à l'origine de la gaine de myéline qui entoure les axones de nombreux neurones (**fig3 ; fig4**). Ils sont plus petits que les astrocytes et leurs noyaux sont irréguliers et intensément colorés, leur cytoplasme contient un appareil de golgi bien développée, d'abondantes

mitochondries et un grand nombre de microtubules. L'une des fonctions des Oligodendrocytes et la myélinisation de l'axone (Kierzsenbaum., 2002).

**c-Microglie :**

Cellules de petite taille, représentant 5-20% de la population gliale totale. Les cellules microgliales sont présentes en plus grande quantité dans la substance grise que dans la blanche. Elles sont activées suite à une atteinte du SNC puis se déplacent vers les sites atteints où elles se multiplient. Ces cellules appartiennent au groupe des macrophages et phagocytent donc les cellules mortes et les corps étranger.



**Figure. 4 : Les cellules du système nerveux. a. Différents types de neurones ; b. Différents types de cellules gliales ; c. Positionnement des astrocytes et des oligodendrocytes vis à vis des neurones.**

## **II- GLIOME**

### **II.1-Définition des gliomes :**

Les gliomes sont les tumeurs les plus fréquentes du système nerveux centrale et représentent plus de la moitié des tumeurs primitives intracrâniennes de l'adulte (**Pedelaborde., 2006**). Elles sont très infiltrant (**Ducray., 2009**), leur pronostic ne peut être formulé qu'en tenant compte de différentes variables (l'âge, l'état fonctionnel du patient et le grade histologique (**Loiseau., 1996**).

### **II.2- Épidémiologie des gliomes :**

Les tumeurs cérébrales sont peu fréquentes et leur incidence est relativement faible, estimée à **10** cas pour **100.000** habitants dans les pays industrialisés. Cette incidence n'est pas uniforme dans tous les pays ; elle varie selon les publications de **2** à **19** cas pour **100.000** habitants par an, en fonction de l'âge, et plus des **2/3** d'entre elles sont malignes.

Un groupe d'étude américain des tumeurs cérébrales "CBTRUS" a constatés que les gliomes représentent 30% des tumeurs primitives du SNC et sont pour 90% d'entre-elles d'origine astrocytaire avec une incidence de 3 cas pour 100000 habitants / an. Ils surviennent dans 60% des cas chez l'homme et 40% chez la femme (**Pedelaborde., 2006**).

Avec plus de 4560 nouveaux cas estimés en France en 2010 les cancers du système nerveux central (SNC) représentent 2% des tumeurs malignes de l'adulte). L'Algérie enregistre, selon l'OMS, 20 000 nouveaux cas de cancer par an. En 2002, les tumeurs de l'encéphale ont été classées parmi les plus prévalentes chez les hommes avec 3.4% de l'ensemble des cancers (467cas) (**Hammouda D et al., 2002**). Selon le ministère de la santé, le pays enregistre des chiffres croissants de cancers (40000 en 2010 ; 44000 en2011) (**MSPRH Alger., 2011**)

L'incidence de ces tumeurs augmente chez le sujet âgé pour lequel elles représentent une cause de décès plus importante que celle due au lymphome de Hodgkin ou à la sclérose en plaques.

Dans l'ensemble, les tumeurs cérébrales sont légèrement plus fréquentes chez l'homme que chez la femme.



L'incidence est plus importante chez l'enfant avant 10 ans, chez l'adulte, l'incidence des tumeurs cérébrales augmente régulièrement avec l'âge, avec un pic d'incidence entre 65 ans et 74 ans (Loiseau et al., 2009).

### **II.3-Diagnostic radiologique**

Devant le caractère persistant et progressivement délétère des symptômes des examens d'imagerie diagnostique doivent être rapidement pratiqués.

La tomodensitométrie demeure généralement l'examen initial, permettant le plus souvent de poser le diagnostic de tumeur cérébrale ; mais elle est moins performante que l'imagerie par résonance magnétique (IRM), qui reste l'examen de référence.

### **II.4-Signes cliniques des gliomes :**

Le mode d'expression des tumeurs gliales résulte de deux mécanismes physiopathologiques :

- souffrance directe de structures cérébrales,
- syndrome expansif secondaire au volume tumoral lui-même, à l'œdème qu'il induit, aux compressions vasculaires veineuses ou au blocage des voies du liquide céphalorachidien.

En plus de ces deux mécanismes, un syndrome d'atteinte de l'état général dominé par l'asthénie est très fréquent, mal expliqué, attribué aux altérations immunitaires ou métaboliques liées à la tumeur.

#### **II.4.1-Symptômes liés à la localisation de la lésion :**

Les tumeurs de localisation corticale et/ou sous-corticale peuvent entraîner des phénomènes critiques épileptiques, et/ou des phénomènes déficitaires dont la sémiologie dépend de la localisation lésionnelle : toute épilepsie focale survenant chez un sujet sans antécédents pathologiques connus (méningite, méningo-encéphalite, souffrance néonatale, traumatisme crânien) doit faire suspecter un processus expansif tumoral. De même, tout syndrome déficitaire franc moteur, sensitif, ou sensoriel, évoluant de manière progressive, doit faire pratiquer sans délai une imagerie cérébrale, tomodensitométrique ou en résonance magnétique.

**II.4.2-Symptômes liés au caractère expansif de la lésion :**

Ils ont un lien direct avec le volume de la lésion, sa localisation proche des voies de circulation du liquide céphalorachidien ou du retour veineux ; l'hypertension intracrânienne peut se manifester avec une intensité variable :

- simple tableau céphalalgique focal prédominant dans une zone proche du processus tumoral et dont le mécanisme implique l'étirement d'éléments vasculaires, arachnoïdiens ou méningés ;

- syndrome plus complet associant céphalées et vomissements. Les céphalées sont souvent à prédominance matinale, bilatérale, lancinante, avec renforcement paroxystique lors des changements de position, des efforts de toux ou d'éternuement. Les vomissements fréquents chez l'enfant, sont plus rares chez l'adulte. Le fond d'œil, révèle une stase veineuse ou un œdème papillaire.

**II.4.3-Symptômes et signes de dysfonctionnement général :**

Ils constituent rarement la symptomatologie qui conduit les patients à consulter, mais ils sont retrouvés très fréquemment à l'interrogatoire.

Ces patients présentent une asthénie importante, difficultés à poursuivre des tâches nécessitant une concentration prolongée, apparition de réactions anxieuses devant toute action à entreprendre même sans difficulté réelle. Les lésions de localisation frontale ou front temporale pourront donner un tableau inaugural de type psychiatrique.

Au total le symptôme révélateur des gliomes de bas grade diagnostiqués chez des patients jeunes (médiane d'âge 35 ans) est dans plus de 80 % des cas une crise d'épilepsie, souvent partielle, avec généralisation secondaire possible. L'examen neurologique est en règle normal, les déficits étant peu fréquents et minimes si présents. L'hypertension intracrânienne est quant à elle exceptionnelle, et ce malgré un volume tumoral parfois très important, témoignant de la lenteur de l'évolution lésionnelle.

**II.5-Les facteurs de risques :****II.5.1- Facteurs de risques intrinsèques :**

Syndrome familiaux liés à des anomalies génétiques identifiées comportant un risque élevé de tumeur cérébrale

**Tableau. I : Syndrome familiaux à l'origine d'un risque élevé de tumeur cérébrale  
(Neuropathology a reference text of CNS pathology Ellison, 2013)**

Syndrome	Gene locus	gene	Type(s) of CNS neoplasm
Neurofibromatosis type1	17q11	NF1	Neurofibroma, malignant sheath tumor, optic nerve glioma meningioma
Tuberos sclerosis	9q34/16p13	TSCVTSC2	Subependymal giant cell astrocytoma
Li-fraumeni syndrome	17p13	TP53	Glioma
Turcot syndrome	SQ21	APC	Astrocytoma ,glioblastoma medulloblastoma

**II.5.2-Facteurs de risques extrinsèques :**

**Antécédents d'irradiation ionisante** de l'encéphale, même à faible dose au décours d'un traitement de lésions cutanées ou du cuir chevelu, de bilans radiographiques itératifs à visée odontologique, de lésions tumorales. Ces tumeurs radio-induites sont des gliomes, des méningiomes.

L'exposition aux champs électromagnétiques de bases fréquences est suspectée être un facteur causal (Andon et al., 2005; Grilles et al., 2009).

**II.6- Oncogenèse des gliomes :**

Le développement des tumeurs gliales résulte d'une prolifération incontrôlée de cellules d'origine gliale, en grande partie due au fait que ces cellules tumorales ont acquis des altérations de leur code génétique qui leur permet d'échapper aux points de contrôle du cycle cellulaire et de rompre l'équilibre de ce cycle. L'abrogation de ces points de contrôle peut résulter soit de l'expression

aberrante de régulateurs positifs (proto-oncogènes) soit de la perte de régulateurs négatifs (suppresseurs de tumeurs) (**Dirks P et al., 1997**) .

Dans le modèle de Knudson, l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur implique l'inactivation séquentielle des deux allèles. Le premier allèle serait inactivé par mutation ponctuelle (germinale ou somatique) tandis que le second le serait par une délétion ou une insertion (**Knudson., 1971**).

### **II.7- Classification des gliomes :**

La classification histologique des tumeurs primitives du SNC (**OMS, 2007**) reconnaît plusieurs types histologiques et plusieurs variantes de gliomes ; à chaque tumeur est attribué un grade de gravité croissante allant de I à IV (Tableau III). Le grading repose sur les critères histologiques suivants : la densité cellulaire, les atypies cytonucléaires, l'activité mitotique, la nécrose, la prolifération vasculaire. Pour l'évaluation de ce grading, on tient compte des foyers les plus anaplasiques. Les gliomes sont classés histologiquement en fonction de leur origine cellulaire supposée et de leur grade de malignité (**Idbaih et al., 2005**).

**Tableau. II : Principaux types de gliomes selon la classification de l'OMS 2007.**

Tumeurs astrocytaires	
Astrocytome sous épendymaire à cellules géantes	Grade I
Astrocytome pilocytique	Grade I
Astrocytome pilomyxoïde	Grade II
Astrocytome diffus	Grade II
Fibrillaire	
Protoplasmique	
Gémistocytaire	
Xanthoastrocytome pléomorphe	Grade II
Astrocytome anaplasique	Grade III
Glioblastome	Grade IV
Gliomatose	Grade III
Tumeurs oligodendrogiales	
Oligodendrogliome	Grade II
Oligodendrogliome anaplasique	Grade III
Tumeurs oligoastrocytaires	
Oligoastrocytome	Grade II
Oligoastrocytome anaplasique	Grade III
Tumeurs neuroépithéliales et neurogliales mixtes	
Gangliogliome	Grade I
Gangliogliome désmoplasique infantile	Grade I

La Classification histologique des gliomes (OMS., 2007) reconnaît sept types histologiques de gliomes astrocytaires auxquels il faut rajouter différentes variantes histologiques, par exemple : les sous-types fibrillaires protoplasmiques ou gémistocytaires pour les astrocytomes diffus de grade II, les variantes glioblastomes à cellules géantes et gliosarcomes dans le groupe des glioblastomes de

grade IV et la variante pilomyxoïde de l'astrocytome pilocytique qui est de grade II. On retrouve également les oligodendrogliomes et les gliomes mixtes qui peuvent être de grade II ou III (Tableau I).

Le manque de reproductibilité peut s'expliquer par le fait que les tumeurs gliales sont constituées de cellules gliales néoplasiques de phénotype astrocytaire, oligodendrogliale, intermédiaire voire indéterminé, dans des proportions variables ; de plus, ces cellules gliales néoplasiques infiltrent et se mêlent à un tissu nerveux constitué d'astrocytes et d'oligodendrocytes non tumoraux de phénotype similaire ; en pratique, un problème majeur dans la caractérisation phénotypique de la nature bénigne ou maligne d'une cellule gliomateuse se pose.

Des algorithmes ont été proposés pour faciliter et uniformiser l'approche diagnostique des gliomes de bas grade et de haut grade (fig. 7- 8)

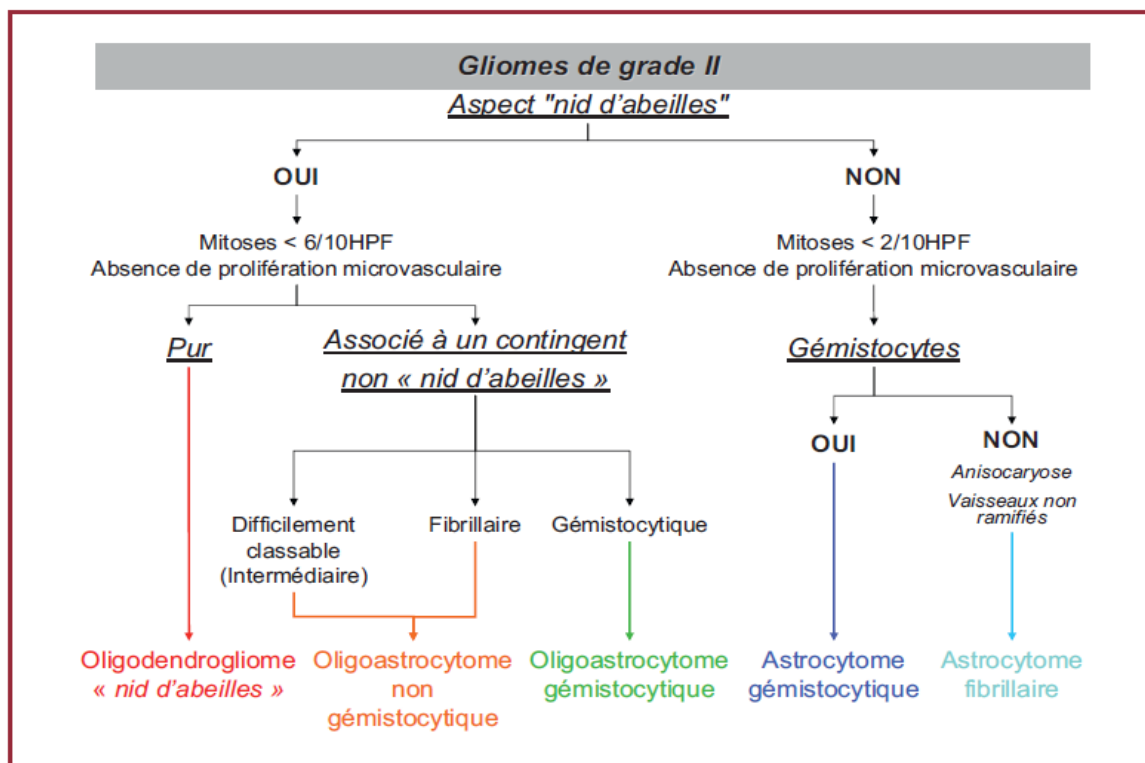


Figure. 5 : Algorithme diagnostique pour les gliomes de bas grade (Figarella Branger et al. 2012)

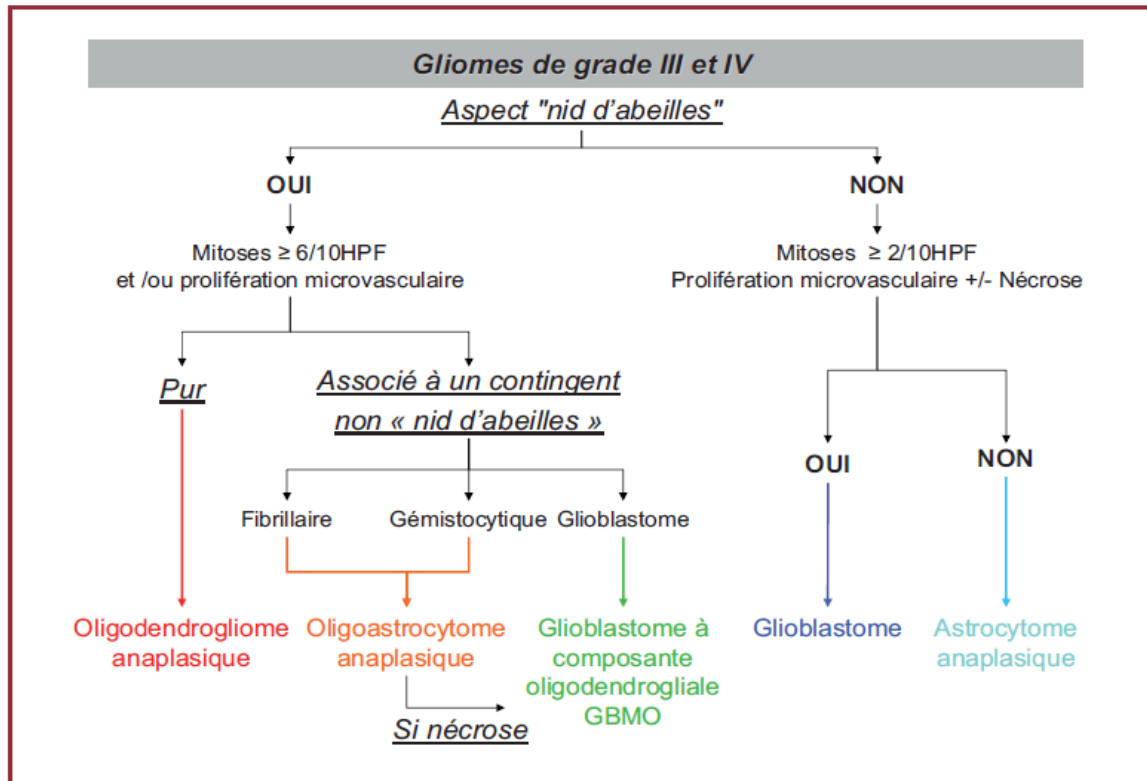


Figure.6 : Algorithme diagnostique pour les gliomes de haut grade (Figarella Branger et al., 2012)

## II.8- Types histologiques de gliome grade II :

### II.8.1-Astrocytome diffus grade II :

Défini par une cellularité augmentée par rapport au tissu nerveux normal, des atypies cytonucléaires modérées définies par une variation de taille et de forme nucléaire associée à une hyperchromasie. La présence d'une mitose unique est tolérée dans le cadre du grade II avec un Ki67 < à 4%. La majoration de cet index est corrélée à un pronostic moins favorable. Il n'y a pas de nécrose ou de prolifération micro vasculaire. Selon l'aspect des cellules, on identifie les sous types fibrillaire et gémistocytique. Ce dernier comporte plus de 20% de cellules gémistocytiques et s'associe à des infiltrats lymphocytaires à disposition perivasculaire. Les cellules ont des noyaux excentrés et un cytoplasme éosinophile exprimant fortement la GFAP. Sur le plan architectural les cellules néoplasiques infiltrent le parenchyme cérébral en respectant plus ou moins la trame de celui-ci avec possibilité de retrouver des neurones résiduels (CD34-) au sein de la prolifération. A côté de l'expression intense et diffuse de la GFAP sous forme d'un maillage, les noyaux tumoraux expriment olig 2 de façon constante mais de manière moins intense que dans l'oligodendrogliome.

L'expression de la p53 par les cellules tumorales est assez fréquente mais moins intense que dans l'astrocytome anaplasique.

#### **II.8.2-Astrocytome pilomyxoïde grade II :**

Décrit pour la première fois par Tihan en 1999, il présente une architecture homogène faite de cellules monomorphes bipolaires, se disposant le plus souvent en pseudo rosettes perivasculaires dans une matrice myxoïde alcianophile assez caractéristique. Cette tumeur est dépourvue de fibres de Rosenthal et de corps granuleux. Les vaisseaux sanguins peuvent être le siège d'une authentique PEC. Le Ki67 est plus élevé que dans l'astrocytome pilocytique avec une moyenne estimée à 4%.

#### **II.8.3-Xanthoastrocytome pléomorphe grade II (XAP) :**

Décrit initialement par (Kepes et al., 1979), Le XAP est une tumeur rare avec un aspect évocateur en imagerie. La prolifération est faite de cellules gliales pléomorphes fusiformes associées à des cellules de grande taille. Le cytoplasme est abondant riche en vacuoles lipidiques réalisant un aspect spumeux. Les noyaux sont hyperchromatiques parfois bizarres contrastant avec la rareté des mitoses. La prolifération est soutenue par un abondant réseau réticulinique interposé entre les cellules tumorales réalisant des images d'encorbellement monocellulaire. Les vaisseaux ont une paroi épaissie sans PEC et sont entourés de manchons lymphocytaires. Des corps granuleux et des fibres de Rosenthal parsèment la prolifération tumorale. Dans sa forme classique la XAP correspond à un grade II de l'OMS. Cependant des signes d'anaplasie peuvent s'y observer et assombrir le pronostic. Ils sont définis par une activité mitotique supérieure ou égale à 5 mitoses pour 10 champs vus au fort grossissement et la présence de nécrose.

#### **II.8.4-Tumeurs oligodendrogliales :**

L'OMS classe les oligodendrogliomes en deux grades II et III. Ces gliomes sont composés de cellules tumorales arrondies assez monomorphes à noyaux sphériques réguliers dotés d'une chromatine fine et d'un petit nucléole, le cytoplasme est clarifié formant un halo périnucléaire réalisant ainsi un aspect caractéristique «en nid d'abeille ». Les oligodendrogliomes comportent généralement des zones microkystiques, des calcifications et leur vascularisation est représentée par un réseau dense de capillaires fins et branchés réalisant des aspects en «bréchet de poulet». Des atypies cytonucléaires et quelques mitoses mais sans PEC ni nécrose restent compatibles avec un grade II. Actuellement on retiendrait moins de 6 mitoses pour 10 champs pour un grade II avec un Ki67 inférieur à 5% (Cairncross et coll., 1998 ; Van den Bent et Coll., 2006).En revanche, la présence d'une activité mitotique  $\geq$  à 6 mitoses pour 10 champs vus au fort grossissement, d'une prolifération microvasculaire, ou de nécrose indiquent une progression vers un grade III (Prayson



**RA et al., 2004).** L'index de prolifération cellulaire Ki67 constitue un élément supplémentaire en montrant un seuil d'expression nettement plus marqué variant en pratique de 5 à 30%.

#### **II.8.5-Tumeurs oligoastrocytaires :**

Ce type de tumeur pose d'importantes difficultés diagnostiques ; leur diagnostic différentiel se fait avec les oligodendrogliomes « purs » et les astrocytomes. Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de consensus clair sur la proportion minimale nécessaire de chacun des deux contingents cellulaires pour un diagnostic de gliome mixte. Les oligoastrocytomes sont gradés II ou III, en fonction des critères de malignité retenus par l'OMS : densité cellulaire, atypies nucléaires, activité mitotique et prolifération microvasculaire.

### **II.9- Le marqueur KI67 :**

#### **II.9.1- Définition et caractéristique :**

Le KI67 est un antigène nucléaire qui a été découvert par **Gerdes en 1983** est considéré comme un bon marqueur de prolifération cellulaire qui apprécie la croissance des cellules tumorales, et qui évalue leur agressivité biologique haut niveau de KI-67=mauvais pronostic (**Elia., 1996 ; Endll et Gerdes., 2000**). La protéine KI-67 est également très sensible aux protéases (**Rogers et al., 1996**).

#### **II.9.2 -Structure et fonction :**

Il existe près de 30.000 paires de bases dans le génome humain qui codent pour une protéine nucléaire KI-67. Ce gène est composé de 15 exons qui sont transcrits avec exactitude et traités par un épissage alternati de l'ARN m et qui donne les deux isoformes de 320 et 359 KDa. Toutes deux présentent une partie centrale composés d'un motif 16 fois répété et phylogénétiquement très conservé, motif central correspondant au site de reconnaissance de la plupart des anticorps reconnaissant spécifiquement le KI67 (**Endll et Gedes., 2000 ; Frédéric et Fuchus., 2005**).

L'antigène KI67 correspond à une protéine non histone, qui possède de nombreux sites de phosphorylation surtout pour la kinase cdc2 et des PKC ; des séquences PEST, et un domaine FHA pour forkhead associated, qui assure des interactions protéine-protéine, mais son mode d'action n'a pas encore été élucidé (**Endll et Gerdes., 2000**).

Les fonctions de cette protéine sont peu connues, après phosphorylation, elle joue un rôle important dans la division cellulaire illustré par l'arrêt de la prolifération cellulaire après micro injection d'anticorps bloquant KI67 (Mountain., 1987).

### II.9.3 -Expression :

L'expression de KI67 varie pendant toutes les phases du cycle cellulaire quantitativement et en localisation (Frédéric et Fuchus., 2005).

Son taux est bas pendant la phase G1 et le début de la phase S puis augmente progressivement pour atteindre un maximum pendant la phase mitotique, son expression diminue ensuite rapidement pendant l'anaphase et la télophase pour devenir nulle dans les cellules quiescentes (Maggiore et al., 2004). (fig 5)

En phase G1. Le marquage apparait d'abord nucléoplasmique, puis il devient rapidement nucléolaire ou périnucléolaire. En phase S le marquage s'étend à l'ensemble du nucléoplasme ; bien que demeurent encore essentiellement nucléolaire, En phase G2, le marquage se répartit uniformément dans le noyau, de sorte que la prédominance nucléolaire n'est plus apparente.

Au cours de la mitose enfin, la localisation varie encore : si le marquage est intense en prophase, il se localise à la périphérie des chromosomes en métaphase, pour devenir plus punctiforme en anaphase et en télophase (Frédéric et Fuchus.,2005) (fig 6).

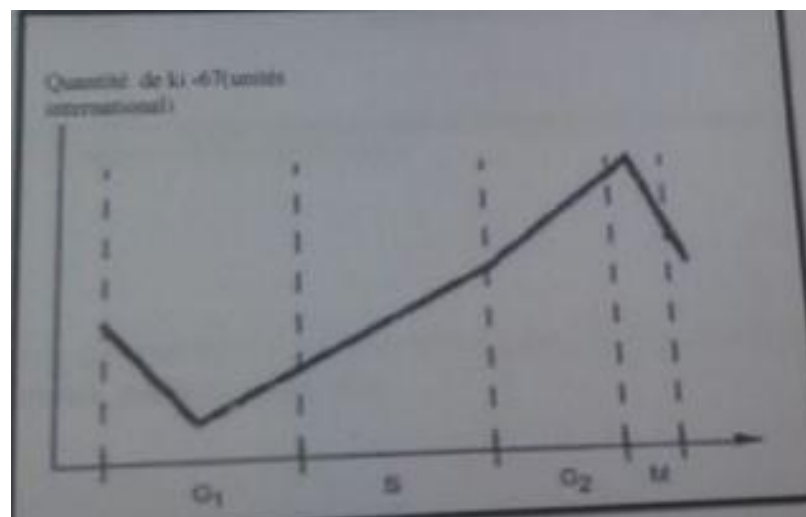
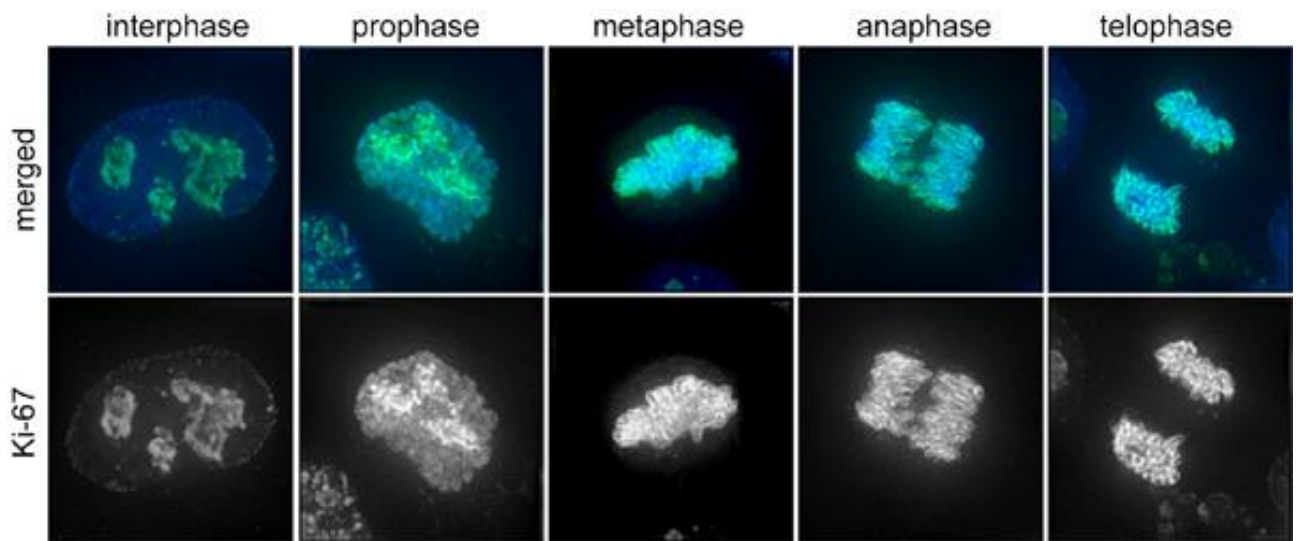


Figure.7 : les variations quantitatives de KI67 lors du cycle cellulaire (Beresford MJ et al ., 2006) .



**Figure.8 : la répartition de la protéine KI67 pendant les différentes phases du cycle cellulaire.**

(Brown, D and all., 1990)

En oncologies, le Ki67 semble être un test utile afin de prévoir la sensibilité d'une tumeur aux agents cytotoxiques, en particulier dans les gliomes (Frédéric et Fuchus., 2005).

## **II.10- Généralités sur la protéine P53 :**

La protéine P53 a été découverte en 1979 par Linzer et Levine, c'est un facteur transcriptionnel prépondérant dans la protection du génome. Couramment appelé suppresseur de tumeur et gardien du génome, cette protéine est capable d'activer et de réprimer des gènes impliqués dans le processus biologique tel que le cycle cellulaire, l'apoptose et la réparation de l'AND (Vogelstein B et al., 2000 ; Vousden KH et al.,2002). La P53 est l'un des marqueurs le plus étudié en cancérologie. Ainsi la p53 est réellement une des clés de régulation cellulaire aux stress écotoxiques. Sa réponse peut se faire par la voie de l'apoptose, vers la sénescence, ou l'arrêt du cycle cellulaire en activant des enzymes de réparation de l'AND .Pour ces raisons, son altération entraîne le franchissement éventuel vers la cancérogénèse.

### **II.10.1 -Structure de la p53 :**

La p53est une phosphoprotéine nucléaire de 339 acides aminés, de poids moléculaire de 53KDa. Présente dans les cellules animales, la protéine p53 est un facteur de transcription (car elle se lie à

une séquence spécifique de l'AND). Elle se localise dans le noyau (Hammel et al., 2000; Bernaurdini et al., 2001; Le blanc et al., 2002; Portefaix et al., 2006). Elle est codée par le gène suppresseur de tumeur p53. Ce dernier est localisé sur le bras court du chromosome 17 de l'Homme, en position (17p13, 1) reparté en 5 domaines (Weston et Godbolod.,1997).

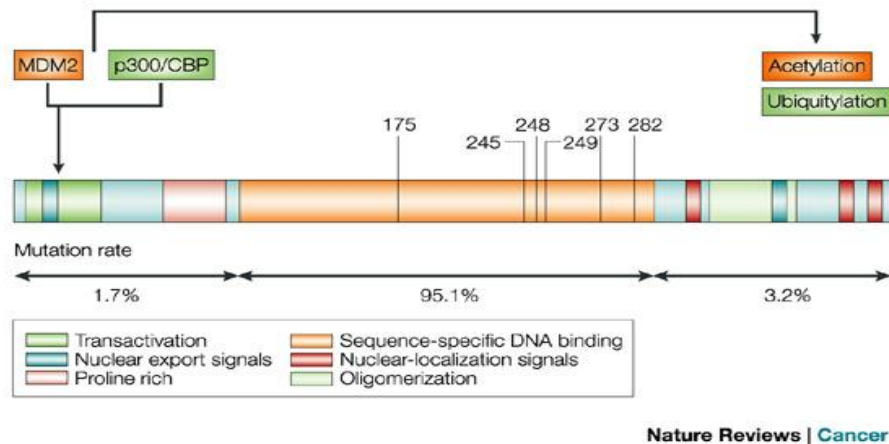


Figure.9 : structure de la protéine p53 (Bal et Wel-Guo Zhu., 2006)

## II.11- Le traitement des gliomes :

La prise en charge des gliomes représente un défi important dans la pratique oncologique quotidienne. Ces pathologies nécessitent en effet une approche multidisciplinaire faisant intervenir la neurochirurgie, la radiothérapie et, finalement, la chimiothérapie (Stupp et al., 2007).

De nombreuses études ont montré que la qualité et la durée de survie dans les gliomes de bas grade étaient directement dépendantes de l'étendue de l'exérèse chirurgicale. Ainsi selon Certaines études une exérèse maximale initiale retarderait la transformation vers un haut grade, allongeant ainsi la durée de vie du patient.

## III. Altérations génétiques et gliomes

Les études de corrélations phénotype/génotype dans les gliomes ont identifié des altérations génétiques concernant différents gènes mais celles-ci concernent des voies communes cellulaires distinctes (Kleihues et Cavenee., 2000 ; Sanson et al., 2004 ; Collins., 2004):

### **III.1-La voie TP53/MDM2/P14ARF :**

Le gène TP53 (17p13.1) appelé le « gardien du génome » code pour une protéine de 53 kDa impliquée dans le contrôle du cycle cellulaire, la stabilité du génome et l'induction de l'apoptose. En réponse à une lésion de l'ADN, P53 bloque le cycle cellulaire entre la phase G1 et la phase S mais peut aussi induire, selon l'importance des lésions, soit des enzymes de réparation soit la mort par apoptose. L'activité de P53 peut être affectée par des altérations des gènes de régulation de P53 : l'oncogène MDM2(12q14.3-15) qui facilite la dégradation de P53, ou le gène suppresseur de tumeur P14ARFqui inhibe MDM2. Ainsi l'amplification de MDM2 ou la délétion de P14ARFont les mêmes conséquences fonctionnelles que les altérations de la p53 (mutation du gène suppresseur de tumeur TP53et/ou accumulation de la protéine p53).

### **III.2-La voie RB1/CDK4/CDKN2A :**

Le gène suppresseur de tumeur CDKN2A (9p21) codant pour la protéine P16 appartient à la famille des inhibiteurs des kinases cyclines dépendantes CDK4 et CDK6. L'oncogène CDK4 (12q13-14) code pour la protéine CDK4 qui forme un complexe avec la cycline D. CDK4, inhibée par P16, active le cycle cellulaire en inactivant Rb par phosphorylation. Le gène RB1 (13q14) code pour la protéine du rétinoblastome Rb, cible finale de l'activité des complexes cyclines-kinases dépendantes des cyclines CDK4/CDK6-cycline D. La phosphorylation de Rb provoque la libération d'un facteur de transcription, E2F, qui à son tour va activer des gènes impliqués dans la prolifération cellulaire. Ainsi la délétion de CDKN2A, l'amplification de CDK4et la délétion/mutation de RB1aboutissent à lever l'inhibition de l'entrée de phase S du cycle cellulaire.

### **III.3-La voie de la 3-phosphatidyl-inositol kinase(PI3K)**

Joue un rôle central dans la survie, la prolifération, la mobilité cellulaire et dans la vascularisation tissulaire. Dans les gliomes de haut grade, l'activité de PI3K est liée à la surexpression du Récepteur de l'Epidermal Growth Factor, EGFR (situé sur le chromosome 7), soit par amplification génique soit par réarrangements géniques ou par la mutation du gène suppresseur de tumeur PTEN (10q23).

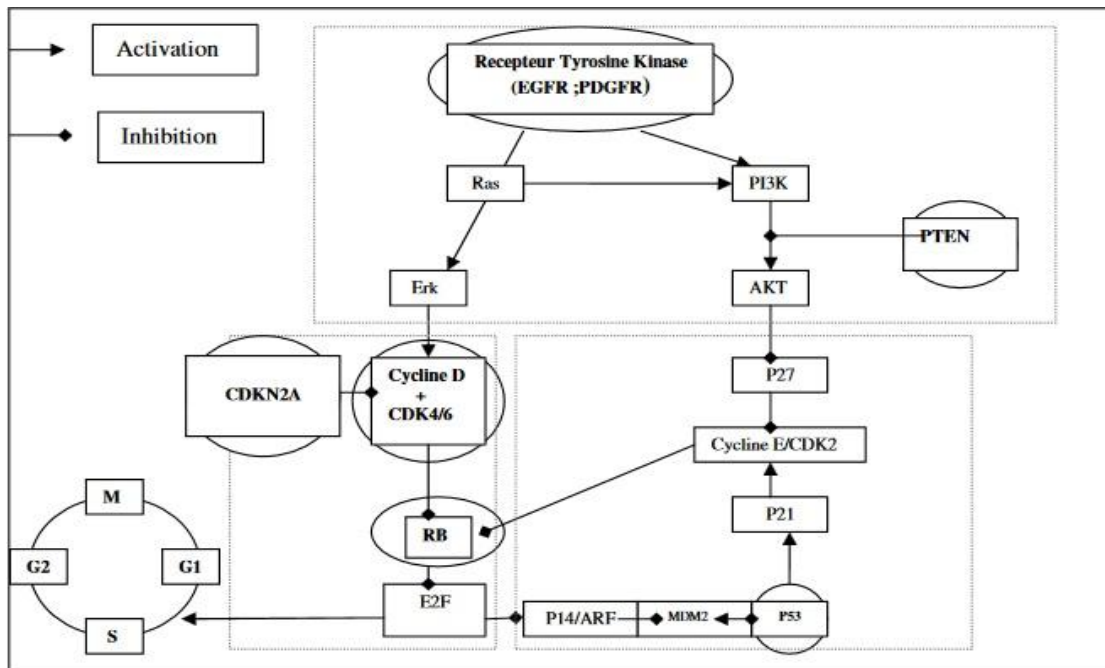


Figure.10 : représentation simplifiée des 3 voies impliquées dans l'oncogénèse des gliomes.

D'autres altérations récurrentes sont observées sans que l'on connaisse les gènes impliqués : la perte du chromosome 10q, particulièrement fréquente dans les glioblastomes ; la délétion conjointe des chromosomes 1p et 19q qui caractérise les oligodendrogliomes (Ueki et al., 2002).

On peut ainsi distinguer des altérations génétiques précoces présentes dans des gliomes de bas grade : mutation de TP53 pour les astrocytomes ; délétion des Ch1p et Ch19q pour les oligodendrogliomes, mutuellement exclusives. Les délétions de CDKN2A, l'inactivation de RB et l'amplification de CDK4, elles aussi mutuellement exclusives, sont plus fréquentes dans les gliomes anaplasiques. Enfin l'inactivation de PTEN et l'amplification ou le réarrangement du gène EGFR sont plus fréquentes dans les glioblastomes (Louis et Gusella., 1995). Ces différentes voies sont résumées dans la figure 10.

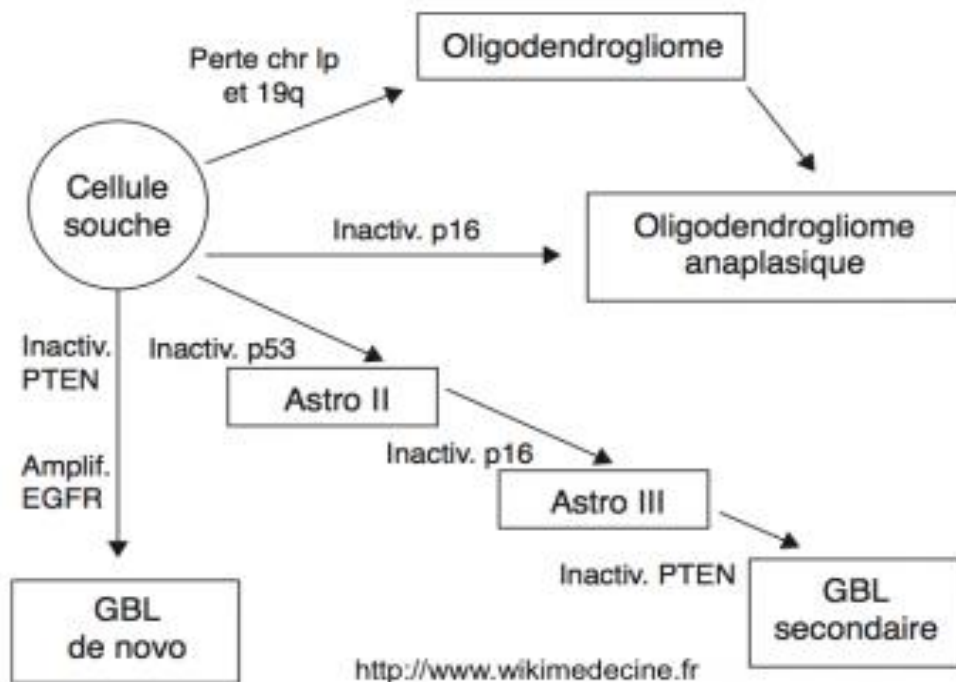


Figure.11 : accumulation d'alteration génétique au cours de la gliomagenèse

(Lopez, Fand all .,1994)

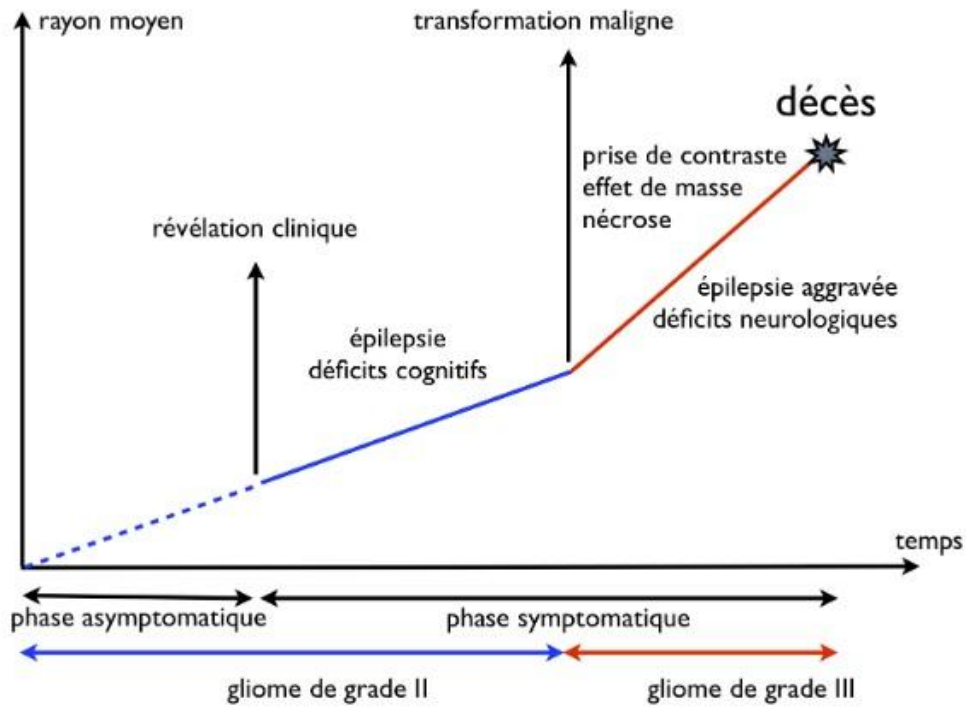


Figure.12 : Schéma de l'évolution spontanée d'un gliome de grade 2

(Johan Pallud. Les gliomes infiltrants de bas grade. Neurologies, 2008)



Tableau.III: résultats globales de gliome grade II

	Age	Sexe	Diagnostique	P53	Ki67
1	28	Homme	Astrocytome diffus grade II	Négatif	7% Mitose 2%
2	28	Femme	Astrocytome fibrillaire grade II	Négatif	5% Mitose 2%
3	30	Femme	Astrocytome protoplasmique grade II	Négatif	2a3% Mitose <2
4	36	Homme	Astrocytome fibrillaire grade II	Positif focale sous forme de focus de 15 cellules	1a2%
5	36	Femme	Astrocytome diffus fibrillaire grade II	Positif se forme de focus (5%)	6% Mitose <2
6	37	Femme	Astrocytome diffus grade II	Positif focale	3%
7	37	Femme	Astrocytome gémistocytique grade II	Négatif	2%
8	39	Femme	Astrocytome diffus fibrillaire grade II non gémistocytique	Négatif	<4%
9	29	Femme	Oligodendrogliome grade II	Négatif	1% Mitose <6
10	39	Femme	Oligodendrogliome grade II	Négatif	2%
11	28	Homme	Oligoastrocytome grade II	Négatif	2%
12	30	Femme	Oligoastrocytome grade II non gémistocytique	Négatif	2% Mitose <2

**II-Population étudiée :**

Notre travail a été effectué au Service d'Anatomie Pathologique du CHU Mustapha sur période de cinq (05) mois allant de février à juin 2016.

Ce travail consiste en une étude rétrospective s'étendant sur 5 années (allant de 2006 à 2013), sur des patients Algériens venus de différentes régions du pays. Nous avons procédé à une réévaluation à partir des blocs de paraffine de prélèvements d'exérèses, de patients atteints de gliome de grade II.

Ce travail a pour objectif de déterminer :

- Place du ki67 dans le grading et le suivi des patients porteurs de gliomes de bas grade.
- Rôle de la p53 dans le diagnostic des gliomes.

Cette étude rassemble des prélèvements parvenus au service d'Anatomie Pathologique du CHU Mustapha. Au totale 12 cas sélectionnés (en fonction des formes anatomo-cliniques, de l'état du bloc de paraffine et de la quantité du tissu tumoral nécessaire pour les techniques ultérieures) ont été retenus, et subdivisés ainsi en 3 groupes relativement homogènes en nombre :

- 2 patients présentant un oligodendrogliome
- 2 patients présentant un oligoastrocytome
- 8 patients présentant un astrocytomediffus

Les données cliniques (L'âge, le sexe, la localisation) des patients ont été recueillis à partir des fiches de renseignements cliniques. Tous les cas ont bénéficié d'une réévaluation histologique après coupes sériées.

**II.1- Étude histopathologie :****II.1.1-Matériel :**

Cassettes d'inclusion ; Automate de déshydratation ; moules et appareil d'enrobage ; microtome ; bain marie ; lame ; lamelles 50/60mm ; porte lame ; bocal de coloration ; bocal de lavage ; plaque chauffante ; microscope optique.

**II.1.2- Méthode :**

Les techniques d'histopathologies ont pour but l'obtention de coupes fines, colorées de matériel tissulaire observables au microscope optique. Les tissus ainsi prélevés vont subir différents traitements avant de pouvoir être analysé au microscope :

**➤ Fixation :**

A pour but la conservation des structures et le durcissement des pièces, elle doit se faire immédiatement après le prélèvement, par immersion du matériel dans un volume suffisant de liquide fixateurs dont les plus utilisés sont le formol à 4% ou le liquide de Bouin (mélange de formol et d'acide picrique). La durée de la fixation varie selon le volume des prélèvements (de quelques heures pour un petit fragment biopsique à plusieurs semaines pour un cerveau humain entier)

**➤ L'inclusion :**

A pour but de permettre la réalisation de coupes régulières. Le milieu d'incubation le plus utilisé est la paraffine ; comme la paraffine est hydrophobe, le prélèvement doit d'abord subir une déshydratation (par immersion dans des bains d'alcool de degré croissant puis dans des bains de toluène) avant d'être mis dans un moule contenant de la paraffine liquide fondue par chauffage, qui infiltre alors toute la pièce. Après refroidissement, on se trouve en présence d'un bloc de paraffine dur, à l'intérieur duquel la pièce prélevée est incluse.

**➤ Les coupes :**

Les blocs de paraffine ainsi obtenus sont coupés au microtome sous forme de ruban de 2 à 5 µm d'épaisseur et recueillis sur des lames de verre.

**➤ La coloration :**

Réalisées sur lames, accentuent les contrastes pour mieux reconnaître les différents éléments de la préparation. Les colorants étant en solution aqueuse, les coupes doivent d'abord subir une réhydratation (effectuée après déparaffinage des coupes par chaleur et bain de toluène) en immergeant les lames dans des bains d'alcool décroissant puis dans l'eau distillée.

La coloration de routine utilisée est l'hématéine-éosine (H.E) ainsi l'hématéine colore le noyau en violet et l'éosine le cytoplasme en rose. Certaines équipes utilisent la coloration (H.E.S) par ajout de safran qui colore en jaune les fibres de collagène.

➤ **Le montage :**

Après avoir subi une déshydratation (par bain d'alcool de degré croissant puis bain de toluène), les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle à l'aide de l'eukitt .On dispose alors d'une préparation prête à être observée au Microscope optique ,le résultat final doit refléter au plus juste l'état natif du prélèvement .

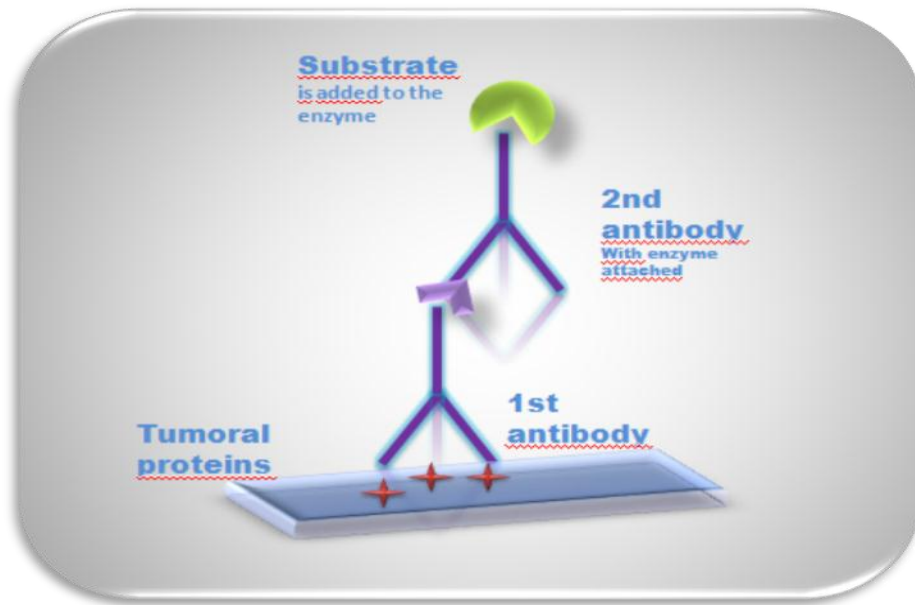
## **II.2- Étude immunohistochimie :**

### **II.2.1-Matériel :**

Microtome ; lames silanisées ; lamelles ; plateau ; panier ; la gaze ; micropipette ; étuve ; bain marie

### **II.2.2- Méthode :**

L'examen immun-histochimique (IHC) consiste à révéler sur coupe histologique, par réaction antigène-anticorps, la présence de récepteurs antigéniques cellulaires intranucléaires, membranaires ou cytoplasmiques.



**Figure.13 : Schéma présentant le principe de la technique d'immunohistochimie (IHC)**

**Protocole :**

-Après coupe de 3µm du tissu à étudier, le prélèvement obtenu doit être étalé, à l'eau distillée, sur des lames spécifiques (les lames salinisées) qui éviteront le décollement de la coupe lors du traitement par la chaleur.

-Après étalement, les lames sont mises à l'étuve pendant une nuit à 56 °C (proche de la température de fusion de la paraffine), ce qui éliminera le film liquidien compris entre la lame et la coupe paraffinée.

-Déparaffiner la section dans 3 bains de xylène (5 minutes chacun).

- Laver la section dans des bains d'alcool benzylique à 96 %, 80 % et 70 % (5 minutes chacun).

- Rincer à l'eau distillée.

- contourner le tissu à l'aide du dakopen pour éviter la perte des réactifs.

-On effectue un blocage des peroxydases endogènes afin d'éviter le bruit de fond, dû à la coloration de la peroxydase des hématies. On bloque l'activité peroxydas que du tissu étudié en immergeant la lame dans une solution d'eau oxygénée (H2O2) à 3 % pendant 10 min.

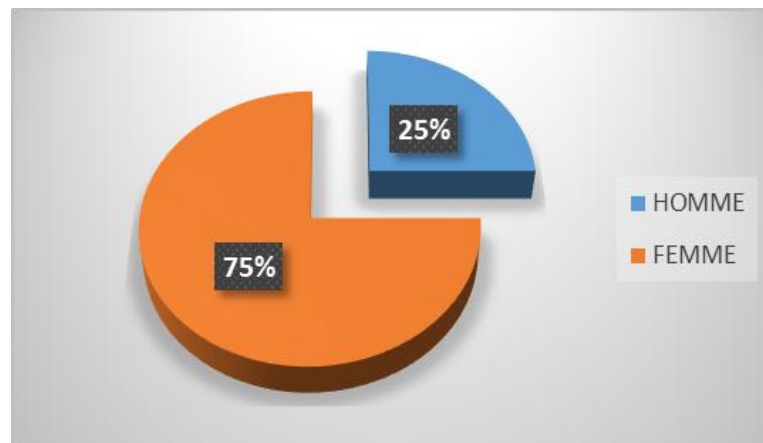
- Rincer à l'eau distillée.
  
- Appliquer sur le tissu l'anticorps primaire dilué (pour le Ki67 peut être dilué entre 1:75 et 1:150 , pour la P53 il peut être dilué entre 1:25 et 1:50 ) pendant 40 minutes en chambre humide.
  
- on réalise un rinçage de 5 minutes dans du tampon PBS-Tween (Phosphate Buffer Saline) : un tampon phosphate contenant du Na Cl et du Tween (agent mouillant) pour éliminer le surplus des anticorps.
  
- Appliquer l'anticorps secondaire qui reconnaît le marqueur et le révèle.
  
- Laver 3 fois pendant 5 minutes dans le tampon PBS.
  
- Ajouter le chromogène (DAB), laisser 10 minutes, pour la révélation
  
- Rincer à l'eau.
  
- Colorer à l'hématoxyline pendant 5 minutes.
  
- Laver à l'eau pendant 10 minutes.
  
- Déshydrater le tissu dans 2 bains d'alcool benzylique à 96% pendant 5 minutes chacun.
  
- Laver le tissu dans 2 bains de xylène pendant 2 minutes chacun pour l'éclaircir.
  
- Monter la lame pour l'observation.

**III. Résultats :****III.1 Etude Anatomoclinique**

Cette série comporte 12 patients atteints de gliome grade II, ces malades sont âgés de plus de 27 ans et font partie des deux sexes.

**III.1.1-Répartition selon le sexe :**

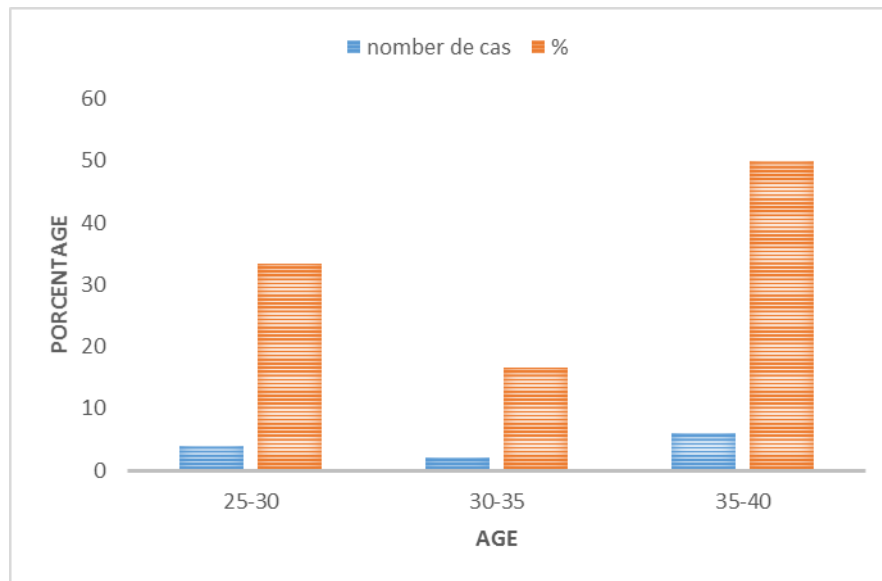
Le gliome grade II touche aussi bien la femme que l'homme, parmi les 12 cas étudiés il y avait 9 femmes et 3 hommes, le sex-ratio M/F est de 0.33.



**Figure.14 : Répartition des malades selon le sexe**

**III.1.2- Répartition selon l'âge :**

La répartition en fonction de l'âge montre des extrêmes de 28 et 40 ans, avec un âge moyen de 33.08 ans et un âge médian de 33 ans.



**Figure.15 : Répartition des patients selon l'âge**

D'après la figure, il ressort un pic chez les personnes âgées entre 35 et 40 ans, ce groupe de patient représentent 50% des cas.

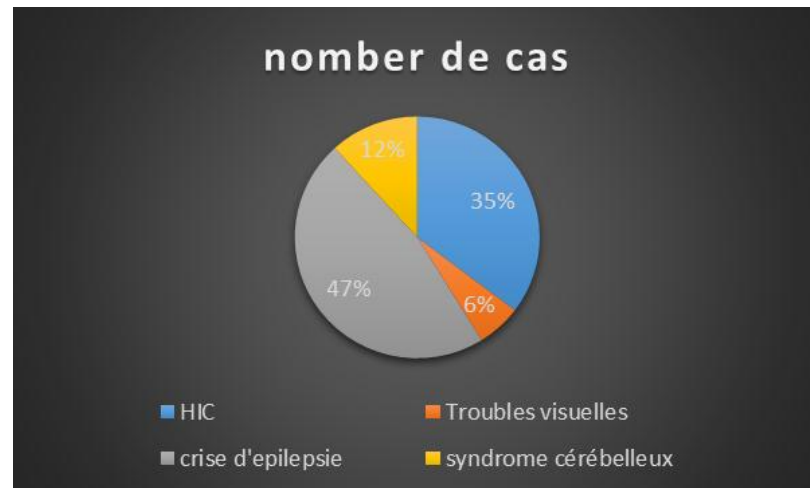
Dans notre étude l'âge moyen des gliomes de grade II est de 33 ans similaire à d'autres séries (Mokhtari K *et al.*, 2009). (Guthrie and Laws 1990) et un sex ratio est de 0,75 témoignant d'une prédominance féminine, ceci peut s'expliquer par le nombre modeste des gliomes grade II de notre travail.

### **III.1.3- Signes cliniques :**

Les manifestations des gliomes chez l'adulte comprennent des déficits neurologiques, des crises d'épilepsie, des signes d'hypertension intracrânienne, des troubles visuelles, et des syndromes cérébelleux.

Dans notre série chaque patient peut présenter 1 ou 2 signes cliniques au même temps par conséquent on obtient un effectif cumulé estimé à 17.





**Figure.16 : les principaux signes cliniques de gliome grade II**

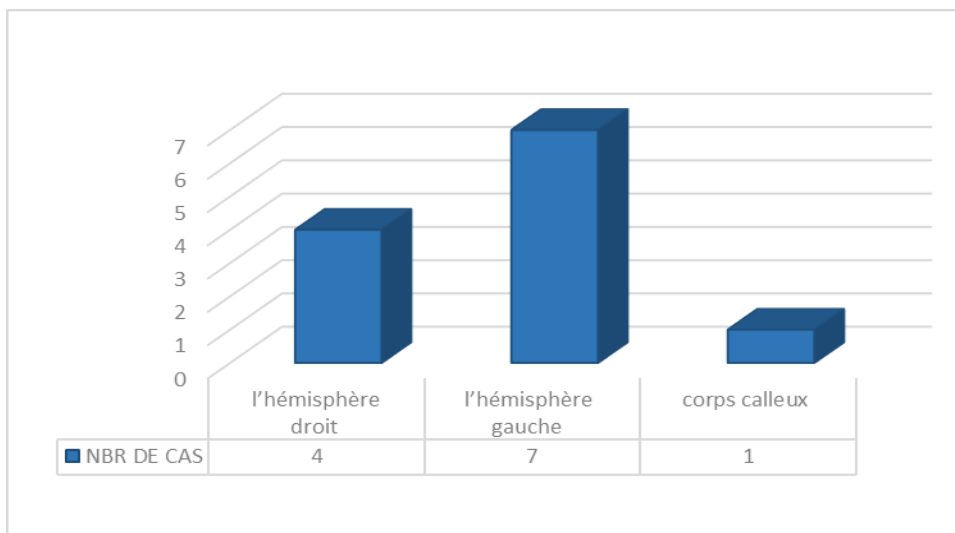
Les signes évocateurs d'un gliome grade II sont :

- ✓ Des crises d'épilepsies qui représentent 47% des autres signes.
- ✓ Suivies par des signes d'hypertension intracrânienne avec une proportion correspond à 35%.
- ✓ Les syndromes cérébelleux enregistrent respectivement une proportion de 12%.
- ✓ Les troubles visuelles sont très négligeables de 6%.

Le symptôme clinique dominant dans notre série est les crises d'épilepsies.

#### **III.1.4 Siégé anatomique :**

Dans notre série, Les tumeurs de l'hémisphère gauche sont les plus fréquentes retrouvées chez 7 patients.



**Figure.17 : Répartition de gliome grade II selon la localisation hémisphérique.**

La répartition des gliomes de grade II montre que l'hémisphère gauche est le plus atteint dans notre étude soit dans 58.33 % suivit de l'hémisphère droit dans 33.33%. Nos 12 patients ont une répartition anatomique de leur tumeur représenter en : 11 cas sustentorielles (91.66%) et 1 seul cas soustentorielle (8.33%).

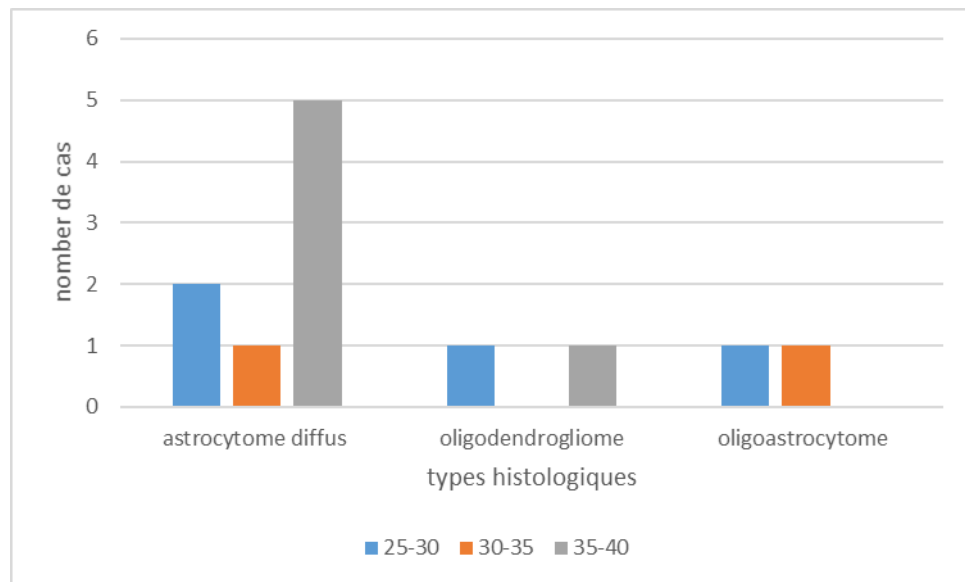
**III.1.5 le type histologique :**

Les gliomes grade II se divisent en 3 sous-groupes : dans notre série le premier étant l'astrocytome diffus qui englobe 8 cas, à côté de cela nous retrouvons 2 cas d'oligoastrocytomes et 2 cas d'oligodendrogliomes.

**Tableau.IV : répartition selon le type histologique**

Type histologique	Nombre de cas	%
Astrocytomes diffus	8	66.66
Oligoastrocytomes	2	16.66
Oligodendrogliome	2	16.66

Il ressort une prédominance d'astrocytome diffus alors que le type oligodendrogliale et oligoastrocytaire sont aussi présentent mais avec des fréquences moins importantes.



**Figure.18 : Répartition selon le type histologique et l'âge des patients.**

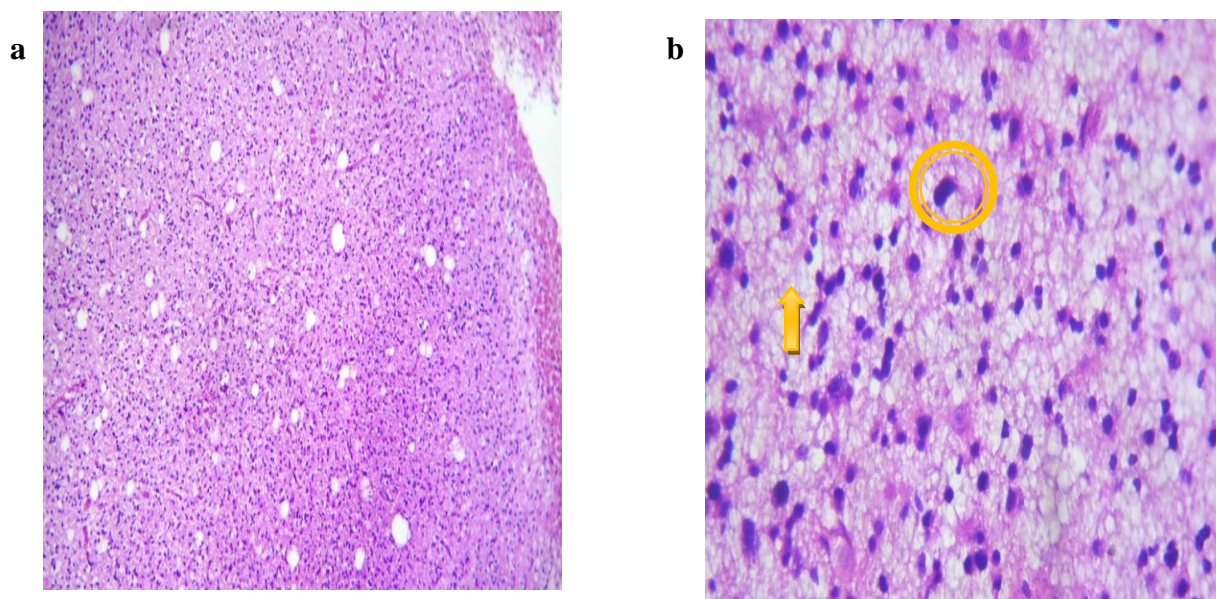
D'après la figure :

- L'oligoastrocytome se répartie d'une façon homogène dans les 2 tranche d'âges avec 1 seul cas dans la tranche d'âge (25-30ans), et 1 seul cas dans la tranche d'âge (30-35ans).
- L'oligodendrogliome est observé de façon égale avec 1 seul cas dans la tranche d'âge (25-30ans) et 1 seul cas dans la tranche d'âge (35-40ans).
- L'astrocytome diffus présente, 2 cas dans la tranche d'âge (25-30ans), 1 seul cas dans la tranche d'âge (30-35ans), 5 cas dans la tranche d'âge (35-40ans).



**III.2 étude histologique :**

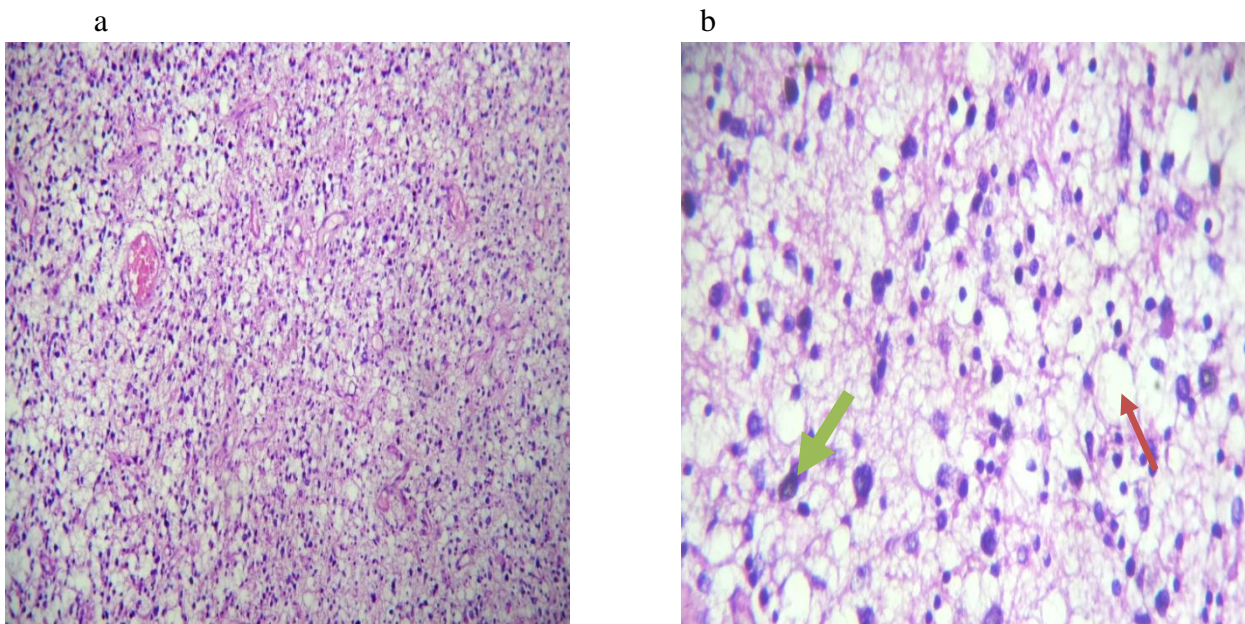
Selon la classification de l’OMS 2007, on peut grader les gliomes selon l’importance de la densité cellulaire, des anomalies nucléaires avec surtout la présence de mitose, de la nécrose et de la vascularisation.

Après coloration de base à l’HE nous avons adoptés ces critères pour grader nos tumeurs chez nos 12 patients après les avoir typés sur des aspects morphologiques.





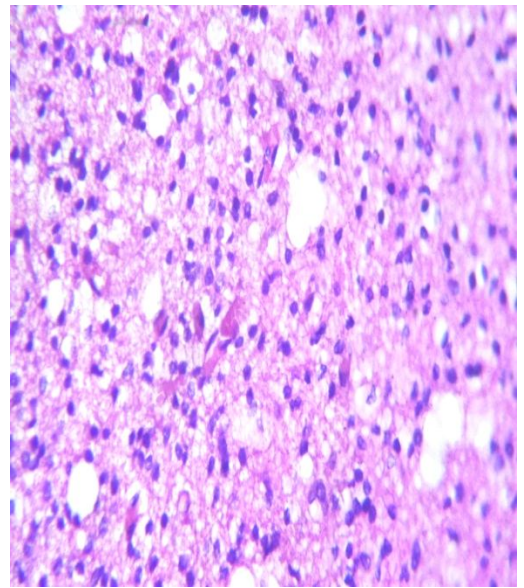
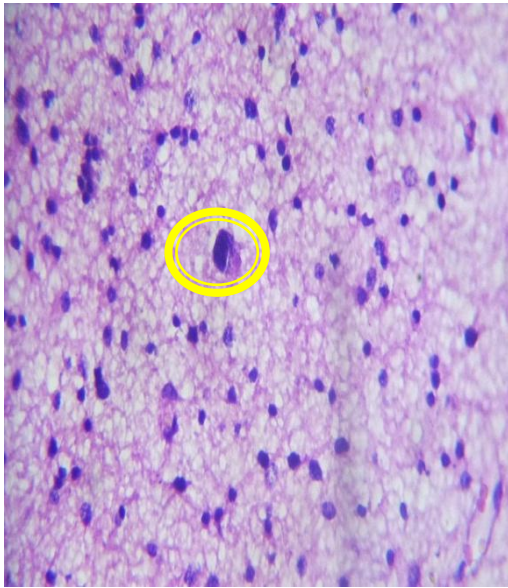
**Figure.19 (a : Gx 10, b : Gx40) :HE coupes histologiques d’un astrocytome gémistocytique de grade II**

Les cellules de type gémistocytique bien différenciés agencées au sein d’une matrice fibrillaire . La cellularité est plus élevée que celle du parenchyme cérébral normal et des atypies cellulaires discrètes sont observées. 




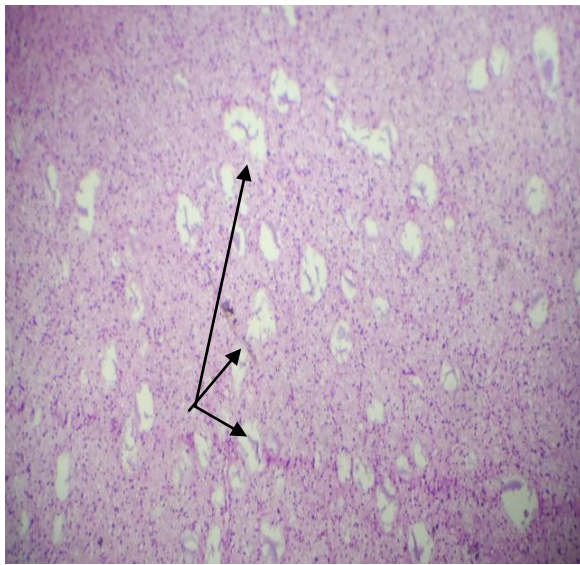
**Figure.20 : (a : Gx 10, b : Gx40 ) :HE coupes histologiques d'un oligoastrocytome de grade II .**

Il s'agit de tumeurs réunissant 2 types cellulaires, ressemblant morphologiquement aux cellules des astrocytomes et oligodendrogliomes de grade II  présence de microkyste et  de quelques calcifications.

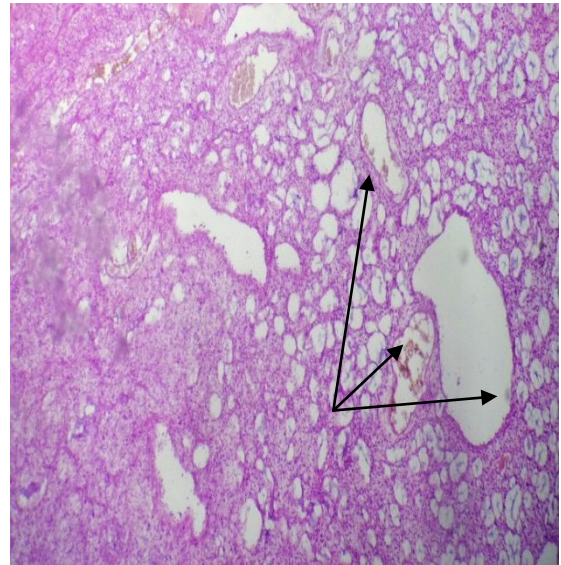


**Figure.21 : (Gx40) : HE coupes histologiques d'un astrocytome diffus grade II fibrillaire non gémistocytique.**

Présence d'atypies cytonucléaires plus marquées que dans un grade II (pouvant témoigner d'une progression spontanée vers un astrocytome anaplasique grade III de l'OMS) avec toujours un nombre de mitose < à 2 mitoses / 10 champs. 



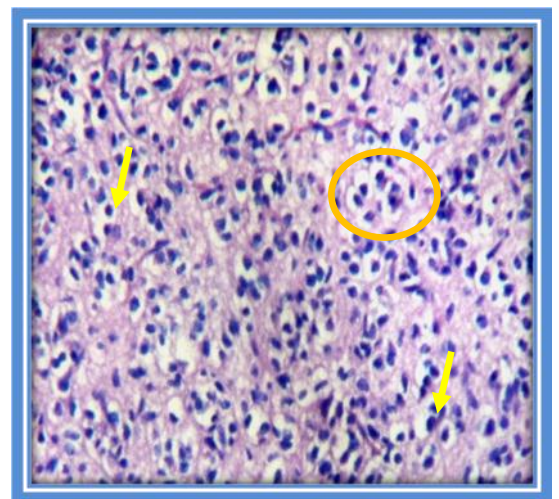
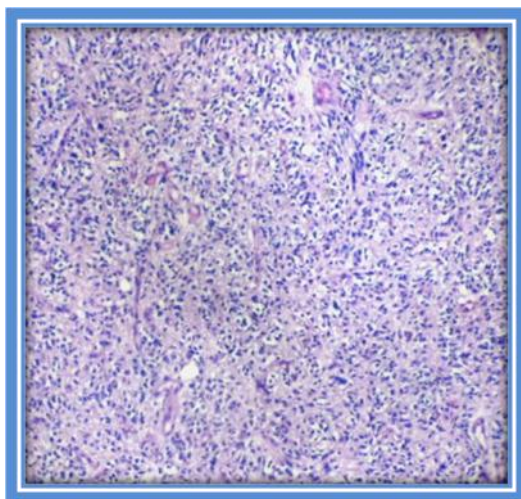
Patient 4 : HE G 10



Patient 4 : HE G 40

**Figure.22 : coupes histologiques d'un astrocytome fibrillaire non gémistocytique de grade II.**

Aspect microkystique après coloration HE au microscope optique à différents grossissements



**Figure. 23 : Aspect microscopique d'un oligodendrogliome grade II (HE, G x 200, G x 400)**

Les oligodendrogliomes ont une densité cellulaire modérée (cellules claires ⚡) et présentent typiquement un halo périnucléaire donnant un aspect en "nid d'abeille" ○

**III.3-étude immuno-histochimique :**

L'étude immunohistochimique représente à la fois un complément et une alternative à l'analyse moléculaire génomique. En apportant une approche morphologique, en technique standard ou en double marquage, elle permet ainsi une meilleure

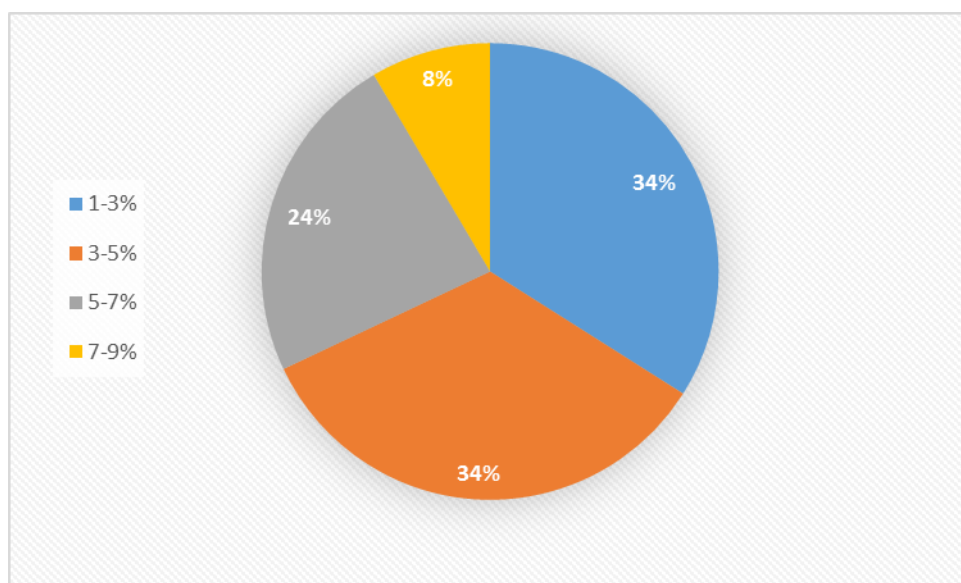
Caractérisation du type cellulaire ainsi que l'éventuelle perte ou surexpression d'une protéine.

Dans notre travail nous avons étudiés deux marqueurs usuels de gliome : l'expression du Ki67 et de lap53 Nous avons qualifié ces marqueurs "d'usuels" car ils sont d'utilisation aisée et reproductible en immunohistochimie dans tous les laboratoires.

**III.3.1 Marqueur de progression et de prolifération : Ki67**

L'évaluation de l'index mitotique est capitale pour les gliomes, cette appréciation est plus facile par immunohistochimie a l'anticorps anti KI67.

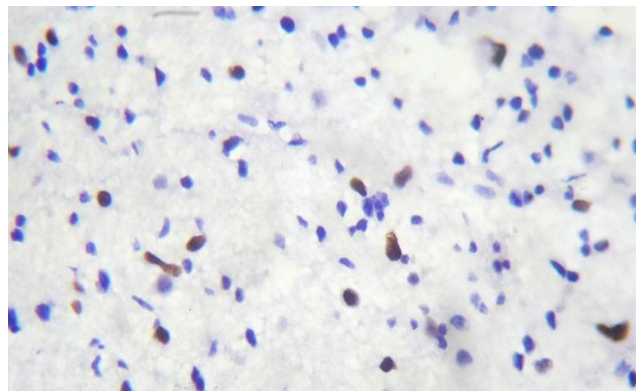
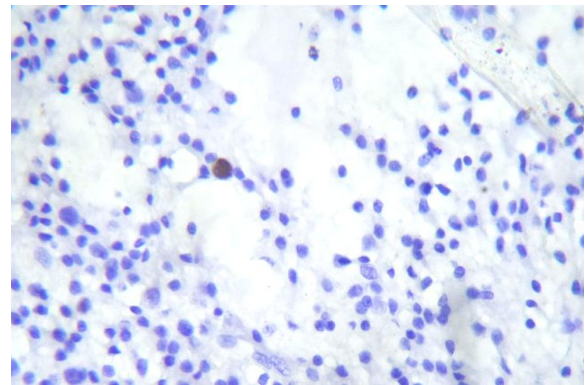
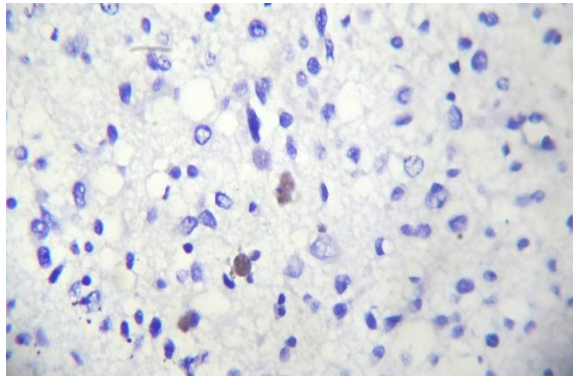
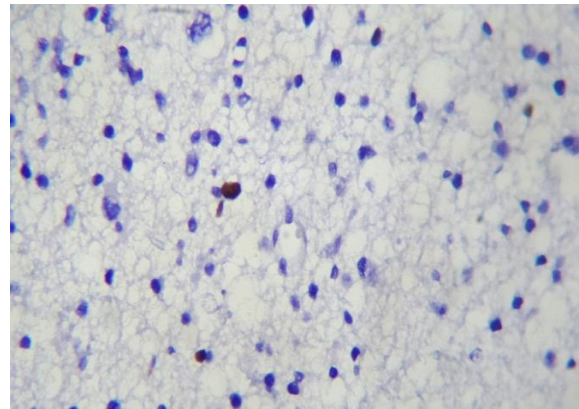
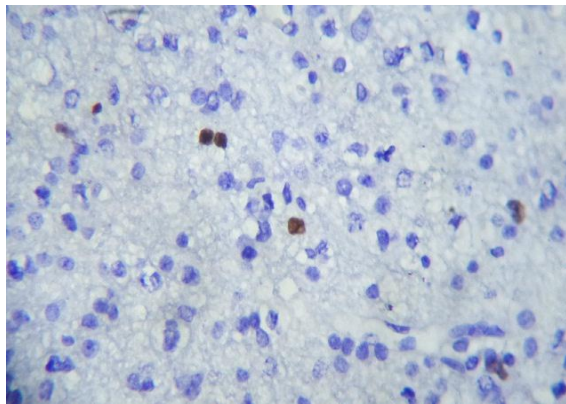
Nous avons réalisé un compte des cellules tumorales examinées au fort grossissement, dans la zone la plus marquée. Ensuite, ce rapport ou index de prolifération a été exprimé en pourcentage. Nos résultats ont été classés en 4 groupes différents : entre 1 et 3%, entre 3 et 5%, entre 5 et 7% et plus de 7%. Dans notre série tous les cas présentent une expression au KI 67, avec un degré de prolifération différant de 1% jusqu'à 7%.



**Figure.24 : Résultats concernant KI67, index de prolifération.**



Dans notre étude les gliomes de grade II ont en majorité (8 cas) un Ki67 ne dépassant pas les 4%, un seul cas est estimé à 7 %.



**figure.25 : coupe histologique d'un gliome grade II après immunomarquage nucléaire du Ki67 observées au microscope optique GX40**

**A : astrocytome gémistocytique grade II avec un Ki67 estimé à 3%**

**B : oligoastrocytome grade II avec un Ki67 estimé à 1%**

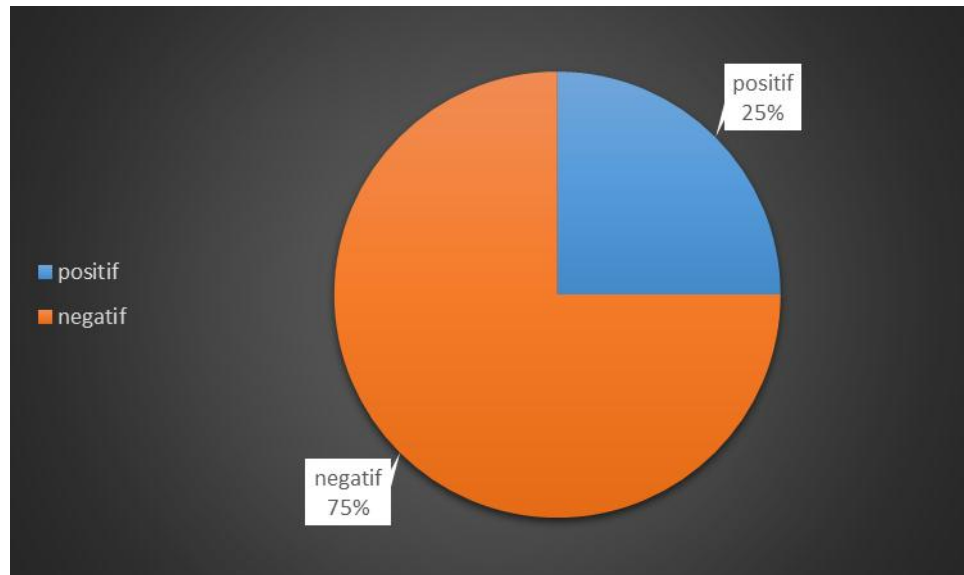
**C : astrocytome fibrillaire diffus non gémistocytique grade II avec un Ki67 estimé à 2%**

**D : Oligodendrogliome grade II avec un Ki67 faible estimé à 1%**

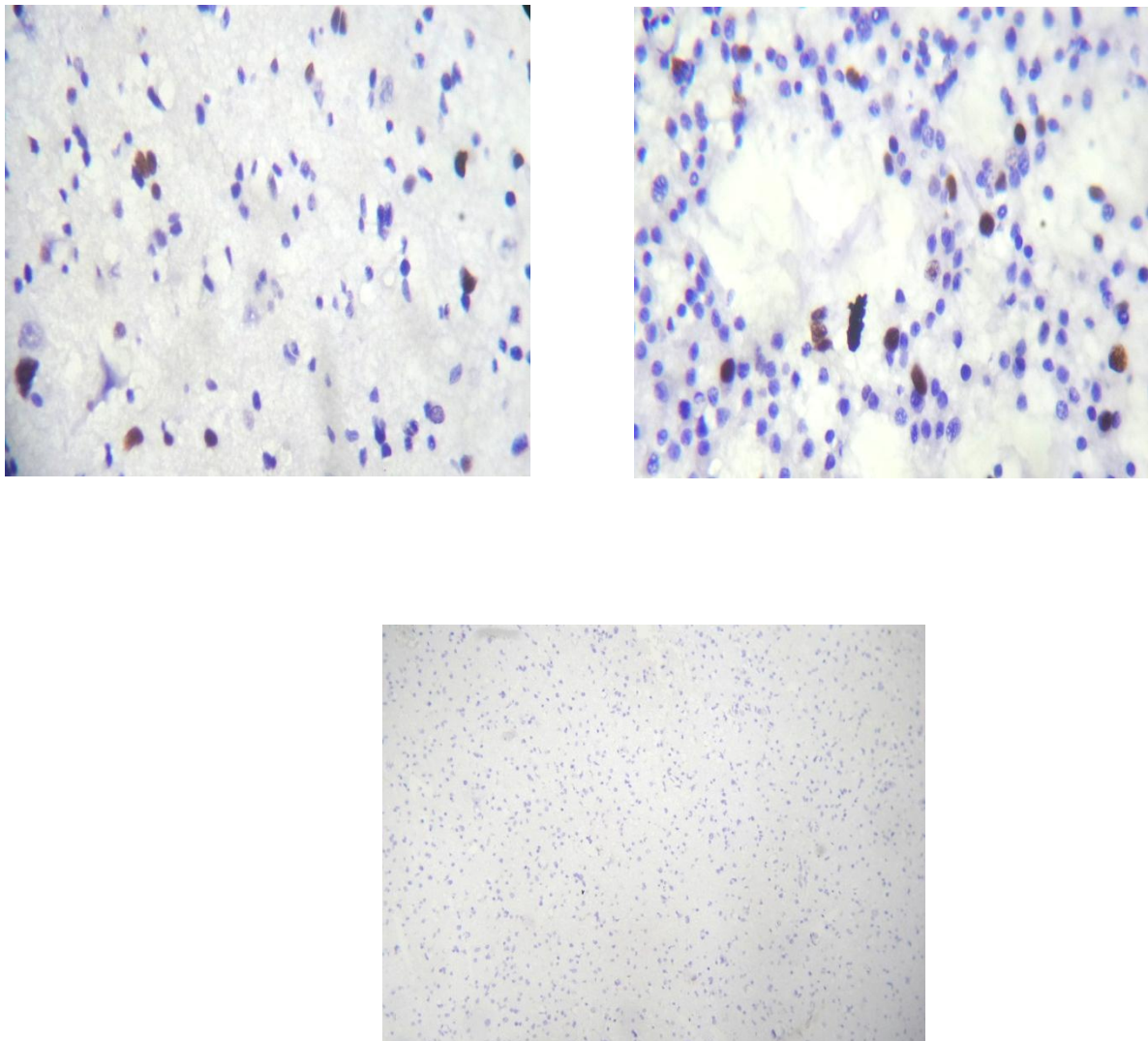
**E : astrocytome fibrillaire diffus non gémistocytique grade II : caractérisé par une densité cellulaire, des atypies cytonucléaires et un index de prolifération ki67 de 7%**

### **III.3.2 Facteurs pronostique P53 :**

Dans notre série l'expression de la P53 a été notée dans 3 cas soit 25% et non exprimée dans 75% des cas.



**Figure.26 : expression de la p53**



**Figure.27 : coupe histologique d'un gliome grade II après immunomarquage nucléaire de la p53 observées au microscope optique (G x 40 , G x 10).**

**A : astrocytome gémistocytaire grade II**

**B: astrocytome fibrillaire diffus non gémistocytaire grade II**

A et B : positivité nucléaire focale de la p53 ne dépassant pas les 10%.

**C : Oligodendrogliome grade II (p53 non exprimée).**

# Discussion

## Discussion

Les gliome grade 2 représentent approximativement 15% des gliomes (incidence de l'ordre de 1/100000 habitants par an)(**Rigau et al., 2011**). Ils affectent essentiellement les patients jeunes (médiane aux alentours de 30 ans).

Ces tumeurs sont le plus souvent révélées par des crises d'épilepsie. La classification de l'OMS reconnaît les astrocytomes, oligodendrogliomes et oligoastrocytomes de grade 2. Les critères morphologiques différencient les astrocytomes des oligodendrogliomes, même si une telle distinction peut poser problème, en particulier dans les formes "mixtes". L'OMS n'a ainsi pas donné de recommandation précise sur la proportion respective de tissus à différenciation astrocytaire et oligodendrogliale permettant de poser le diagnostic d'oligoastrocytome. (**Louis D et al., 2007**).

Les résultats de (**Gillet E et al., 2014**) montrent une prédominance masculine avec un sex ratio de 1.2 (33H/22F), contrairement à ces résultats notre étude présente une prédominance féminine (9F/3H), avec un sex-ratio de 0.33, ceci peut s'expliquer par le nombre modeste des gliomes grade II de notre série.

Dans notre série l'âge est compris entre 28 et 39 ans avec une moyenne de 33.08 ans, et un pic de fréquence entre 35 et 40 (50% des cas). Dans l'étude réalisée par **Mokhtari. K., N. Martin-Duverneuil** (**Les tumeurs intra crâniennes de l'adulte neuroimagerie-neuropathologie, Saurampsmedical 2009.**) l'âge médian est de 33 ans ce qui est similaire à notre série.

L'intervalle séparant le premier symptôme du diagnostic est beaucoup plus long que dans les gliomes malins, en général plus de 2 ans. Le premier symptôme est dans la moitié des cas une crise comitiale. L'âge au moment du diagnostic, la durée de l'évolution avant le diagnostic et la présence ou non d'un déficit neurologique préopératoire sont les facteurs de pronostic les plus importants (**PHILIPPON, 1993**).

Les crises d'épilepsie, partielles ou généralisées, représentent le symptôme inaugural chez approximativement 50 % des patients (**Smits A et al., 2014**). Les principales manifestations cliniques dans notre série sont les crises d'épilepsies dans 47% des cas, suivies par des signes d'hypertension intracrânienne avec une proportion correspond à 35%. Le syndrome cérébelleux est observé dans 12% des cas et les troubles visuels dans 6%.

Dans notre série, les tumeurs de l'hémisphère gauche sont les plus fréquentes retrouvées chez 7 patients soit dans 58.33% des cas. Il nous semble qu'il n'y a pas eu d'étude abordant la localisation des gliomes de bas grade selon les hémisphères cérébraux. La localisation sustentoriale et prédominante dans notre série soit 91.66%. Cette distribution est similaire à d'autres séries (OMS 2007).

D'après nos résultats il ressort une prédominance d'astrocytome diffus (66.66%) alors que le type oligodendrogliale et oligoastrocytaire sont aussi présents mais avec des fréquences moins importantes (16.66% pour chaque type), (Gillet E et al., 2014) ont trouvé un pourcentage élevé d'oligodendrogliome (52.45%) et d'oligoastrocytome (34.42%) alors que l'astrocytome diffus est moins fréquent (13.11%).

À l'histologie, l'ensemble de nos cas présente l'aspect assez caractéristique décrit dans la littérature :

-Les astrocytomes diffus incluent les formes; fibrillaire (la plus fréquente), protoplasmique et gémissocytique, cette dernière se devant, malgré quelques controverses, d'être mise à part en raison d'un risque majoré de transformation maligne. L'astrocytome fibrillaire peut présenter quelques atypies nucléaires au sein d'une matrice fibrillaire. La variante gémissocytique est constituée de cellules aux cytoplasmes éosinophiles ballonisés avec des noyaux excentrés ce type de cellules doit représenter 20% de l'ensemble des cellules tumorales afin de retenir ce diagnostic. L'activité mitotique dans les astrocytomes de grade OMS est très faible (Tihan et al., 1964) il doit être inférieur à 2 mitoses pour 10 champs.

-Les oligoastrocytomes sont des proliférations de cellules astrocytaires et oligodendrogliales et d'éléments tumoraux intermédiaires, mais il faut savoir qu'une discordance inter-observateur pour le diagnostic d'oligoastrocytome reste élevée. (Coons et al., 1997). Dans notre étude la proportion de ces 2 contingents de cellules retenue pour le diagnostic de gliome mixte a été de 30%.

-Les oligodendrogliomes ont une densité cellulaire modérée et présentent typiquement un halo périnucléaire donnant un aspect en "nid d'abeille" ou "œuf sur le plat". Occasionnellement, des cellules tumorales avec un cytoplasme réduit éosinophile sont rencontrées et sont appelées "mini gémissocytes". Les oligodendrogliomes ont un réseau dense de capillaires et contiennent fréquemment des micro-Calcifcations. (Dehais et al., 2011)

Le Ki67 est un marqueur de prolifération utilisé en routine pour le diagnostic de nombreuses tumeurs. Nous avons mis en évidence une relation entre l'index Ki67, le grade et la survie.

Le ki67 est un antigène nucléaire (KI67/mib 1) dont l'expression est associée à la prolifération cellulaire et persiste tout au long des différentes phases du cycle cellulaire (G1, S, G2, M). Il est absent en phase G0. Nous pouvons le mettre en évidence par immunohistochimie sur coupes en paraffine. Dans les 12 cas de notre série le marquage immun-histochimique du Ki67 a été positif. Ce rapport a été exprimé en pourcentage. Nos résultats ont été classés en 5 groupes différents : entre 1 et 3%, entre 3 et 5%, entre 5 et 7%, entre 7 et 9%.

Le marquage nucléaire du Ki-67 par l'anticorps monoclonal MIB-1 est un facteur prédictif de la survie impliqué dans le pronostic et le diagnostic différentiel des astrocytomes diffus de bas grade et des tumeurs astrocytaires de haut grade (**Mahathi et al 2014, M Moses et al 2011, Subhalakshmi et al 2012**).

En Allemagne **Tolnay (2002)** montre que les gliomes de bas grade présentent un index de prolifération faible normalement en dessous de 4% pour les astrocytome diffus. Nos résultats sont similaires avec dans 8 cas /12 un index de prolifération inférieure à 4%, 1 seul cas à 5%, 2 cas à 6% et 1 cas à 7%. (oligodendrogliome).

L'analyse en génétique moléculaire de la progression maligne des astrocytomes a montré qu'il existe une accumulation progressive d'altérations génétiques (**VON DEIMLING, 1993**). Celles-ci consistent en une perte de l'hétérozygotie avec une mutation du gène p53, une amplification et une mutation du gène codant pour le récepteur au facteur de croissance épidermique et finalement une perte de l'hétérozygotie sur le chromosome 10. Il semble donc que la perte ou la mutation de gènes suppresseurs ainsi que l'amplification de facteurs de croissance jouent un rôle important dans la progression tumorale des astrocytomes. Les mutations du gène p53 codant pour la protéine p53 qui surviennent à un stade précoce semblent préférentiellement être associées aux tumeurs astrocytaires caractérisées par une évolution progressive vers la malignité.

Dans notre série l'expression de la P53 a été notée dans 3 cas soit 25% et non exprimée dans 75% des cas. Les 3 cas de type astrocytome diffus, ont présenté une positivité nucléaire focale de la p53 ne dépassant pas les 10%, Ceci est proche des résultats de l'étude de (**Okamoto et al., 2004**) et (**Gillet E et al., 2014**) qui ont montré que la mutation p53 est

présente dans 50% des astrocytomes diffus mais de façon focale pouvant témoigner selon son intensité vers un passage en haut grade.

La p53 est négatif dans les 4 cas (2 oligodendrogliomes et 2 oligoastrocytomes), ceci s'explique par le fait que la Co-délétion de 1p19q (qui a été retrouvée chez 4 patients) est mutuellement exclusive avec la p53.



# Conclusion

## Conclusion

Les tumeurs gliales sont les tumeurs les plus fréquentes du système nerveux central et représentent plus de la moitié des tumeurs primitives intracrâniennes de l'adulte dont 15 % sont des gliomes de grade II.

Elles sont classées par l'organisation Mondiale de la santé (OMS ;2007) selon le phénotype des cellules tumorales (astrocytaires, oligodendrocytaires ou mixtes) et le grade de malignité (grade I à IV). Ce dernier paramètre tient compte de la densité cellulaire, de la présence ou non de nécrose, de la présence ou non d'une néoangiogénèse, de la présence ou non de figures mitotiques et de la présence ou non d'atypies cytonucléaires. En combinant ces deux critères, l'OMS individualise huit principaux types de gliomes:

- Les astrocytomes de grade I à IV, le grade IV correspondant au glioblastome
- Les oligodendrogliomes de grade II et III ;
- Les oligoastrocytomes ou gliomes mixtes de grade II et III

Les gliomes de bas grade définis par un nombre de mitoses < à 2 mitoses par 10 champs, sans images de néoangiogénèse ni nécrose sont représentés par :

- Les astrocytomes diffus de grade II
- Les oligodendrogliomes de grade II
- Les oligoastrocytomes ou gliomes mixtes de grade II

Notre étude anatomoclinique et histopathologique sur une série modeste de 12 patients porteurs de gliomes de bas grade a permis de ressortir les faits suivants :

- ✓ Une prédominance féminine (75%), avec un sex-ratio de 0.33.
- ✓ Ils affectent essentiellement les patients jeunes avec une moyenne d'âge de 33.08, et un pic de fréquence entre 35 et 40 (50% des cas).
- ✓ Les crises d'épilepsie, partielles ou généralisées est le symptôme dominant (50 % des patients).
- ✓ La localisation est essentiellement sus-tentorielle dans notre série soit 91.66%.
- ✓ Le type histologique le plus fréquent est l'astrocytome diffus.

L'étude immunohistochimique basée sur l'utilisation du marqueur de prolifération Ki67 et de la P53, a aidé au diagnostic et au grading de ces gliomes de bas grade.

- ✓ Sur les 12 cas de gliome de grade II l'index de prolifération (Ki67) est faible ne dépassant pas 7%.
- ✓ L'étude de la P53 est revenue négative dans 8cas et positive dans 3 cas,  
Cette positivité (selon son intensité) signe une éventuelle progression vers un haut grade.

Ainsi ces deux marqueurs aident à grader tout en déterminant le potentiel évolutif de ces gliomes de grade II.

# **Références bibliographiques**

## **Références bibliographiques**

- Alcantara Llaguno, S., J. Chen, C.H. Kwon, E.L. Jackson, Y. Li, D.K. Burns, A. Alvarez Buylla, and L.F. Parada. 2009. Malignant astrocytoma originate from neural stem/progenitor cells in a somatic tumor suppressor mouse model. *Cancer Cell*. 15:4556.
- Andon Anne, Kalifa Chantal, Grill Jacques, Vassal Gilles, Couanet Dominique, Hartmann Olivier, 2005 :Gliome de bas grade ou astrocytome.Institut Gustave Roussy « IGR » : <http://www.IGR.fr>.
- Bachoo, R.M., E.A. Maher, K.L. Ligon, N.E. Sharpless, S.S. Chan, M.J. You, Y. Tang, J.DeFrances, E. Stover, R. Weissleder, D.H. Rowitch, D.N. Louis, and R.A. DePinho.2002. Epidermal growth factor receptor and Ink4a/Arf: convergent mechanisms governing terminal differentiation and transformation along the neural stem cell to astrocyte axis. *Cancer Cell*. 1:269-77.
- Beier, D., P. Hau, M. Proescholdt, A. Lohmeier, J. Wischhusen, P.J. Oefner, L. Aigner, A.Brawanski, U. Bogdahn, and C.P. Beier. 2007. CD133(+) and CD133(-) glioblastoma-derived cancer stem cells show differential growth characteristics and molecular profiles. *Cancer Res*. 67:4010-5.
- Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS,Davis FG,Il'yasova D , Kruchko C , McCarthy Bj, Schwartzbaum JA,SadetzkiS,Schlehofer B , Tihan T , Wiemels JL, Wrench M , Buffler PA ; Brain Tumor Epidemiology 2008 : Brain tumor epidemiology : Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium .*Cancer ; Cancer ;113 :1935-68 .*
- Branger D, Bouvier C (2005).[Histological classification of human gliomas: state
- Brown PD, Buckner JC,Ofallon JR,2004 Adult patients with supratentorial pilocytic astrocytomas : a prospective multicenter clinical trial.*Lot Radiot Oncol Bio Phys (58)p53-60.*
- Caillose ,2009 : Anatomie et physiologie du système nerveux ,Centre Hospitalier Universitaire De Limoges « Pole Anesthésie-Réanimation-SAMU ».
- Capper D, Zentgraf H, Balss J, Hartmann C, von Deimling A (2009). Monoclonal antibody specific for IDH1 R132H mutation. *Acta Neuropathol* 118: 599-601.
- CBTRUS : Centre Brain Tumor Registry Of The United States In, <http://WWW.cbtrus.org/>
- Clarke, M.F., J.E. Dick, P.B. Dirks, C.J. Eaves, C.H. Jamieson, D.L. Jones, J. Visvader, I.L.Weissman, and G.M. Wahl. 2006. Cancer stem cells--perspectives on current status and future directions: AACR Workshop on cancer stem cells. *Cancer Res*. 66:9339-44
- Collins VP. Brain tumours: classification and genes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004 ; 75(suppl II):ii2-ii11

- Concordance in the classification and grading of primary gliomas. *Cancer* 1997 ; 79: 1381–1393.
- Coons SW, Johnson PC, Scheithauer BW, et al. Improving diagnostic accuracy and interobserver
- Dehais C, Delattre J.Y, Martin-Duverneuil N, Mokhtari K. avril 2011. Prise en charge des oligodendrogliomes anaplasiques Management of anaplastic oligodendrogliomas .*La Lettre du Neurologue* • Vol. XV n°4.
- Delattre J, DEHAIS C, LOISEAU H, FEUVRET L (2012). REFERENTIEL de l'ANOC EF pour les GLIOMES de L'ADULTE, gliome de grade III. Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française 59.
- Dirks P, Rutka J. Current concepts in neuro-oncology: the cell cycle-areview.*Neurosurgery*1997;40:1000-15.
- Ducray François, 2009 Recherche et essais thérapeutique sur les gliomes ;EMC,54 51P.
- Dutertre G, Hoang-Xuan K, Ricard D (2010). Tumeurs intracrâniennes de l'adulte. *Traité de Médecine Arkos* 5: 2.
- Ekstrand, A.J., N. Sugawa, C.D. James, and V.P. Collins. 1992. Amplified and rearranged epidermal growth factor receptor genes in human glioblastomas reveal deletions of sequences encoding portions of the N- and/or C-terminal tails. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 89:4309-13.
- Elia , 1996 : cours sur le pronostic du cancer du sein decouvert sous THM
- Elia 996 ;Endll et Gerdes johannes the KI67 protein fascinating forms and un kown function science direct ,2000
- Figarella-Branger Dominique,Bouvier Corinne ,2005 : Classification anatomopathologique des gliomes : fait controversé. *Bulletin De Cancer* (4) . 301-309
- Fuchus Michel, Frédéric, 2005 : Etude préliminaire sur l'interet du marqueur de prolifération ki67 pour le pronostic des mélanomes oculaires des carnivores, Thèse pour obtenir le grade de docteur véritinaire à l'université Paul-Sabatier de Toulouse .
- Galli, R., E. Binda, U. Orfanelli, B. Cipelletti, A. Gritti, S. De Vitis, R. Fiocco, C. Foroni, F.Dimeco, and A. Vescovi. 2004. Isolation and characterization of tumorigenic, stem-like neural precursors from human glioblastoma. *Cancer Res.* 64:7011-21. 9.
- Garcia-Segura L.M. ; MC Carthy ;2004 Role of glia in neuroendocrine functions ; *Endocrinology* .
- Gillet ,E., Alentorn A., Doukoure B., Mundwiller E., Hinke van Thuij., Jaap C. Reijneveld., Josè Alfonso Meza Medina., Amèlie Liou.Marc Sanson., Yannick M., Delattre J Y., Mokhtari K., Idbah A., Khe^Hoang-Xuan.(2014). TP53 and p53 statuses and their clinical impact in diffuse low grade gliomas. *J Neurooncol* 118:131–139.
- Guthrie and laws, *Journal of Neuroradiology* , 1990 -Vol 28 N 4 p13.

- Hadjipanayis, C.G., and E.G. Van Meir. 2009. Tumor initiating cells in malignant gliomas: biology and implications for therapy. *J Mol Med (Berl)*. 87:363-74.
- Hamdi Ch M. Registre du cancer de Sétif. Journées francophones de lutte contre le cancer pour les pays en voie développement. Montpellier, 2010.
- Hammouda D, Aithamadouche N, Afiane M.enquête nationale sur l'incidence et la prévalence des cancers.2002.
- Johan Pallud. Les gliomes infiltrants de bas grade.Neurologies,2008
- kahle W.,2000 atlas de poche anatomie vol 3 5 éme edition
- kierszenbaum ;2002 : histologie et biologie cellulaire , l'édition de bock et larcier paris .
- Kleihues P and Cavenee WK. World Health Organization. Pathology and genetics
- Kleihues P, Sobin LH (2000). World Health Organization classification of tumors. *Cancer* 88: 2887.
- Knudson AJ. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma.
- Kyung won, chung,Drizenko,Antonie,2001 : Anatomie humaine ; l'édition Pradel,Paris : 454p
- Levy S, Chapet S, Mazon JJ (2014). [Management of gliomas]. *Cancer Radiother* 18: 461-7.
- Liu, C., J.C. Sage, M.R. Miller, R.G. Verhaak, S. Hippenmeyer, H. Vogel, O. Foreman, R.T.Bronson, A. Nishiyama, L. Luo, and H. Zong. 2011. Mosaic analysis with double markers reveals tumor cell of origin in glioma. *Cell*. 146:209-21.
- Loiseau H, 1996 ; Pronostic des gliomes ; *Cat Inist* 152 :84-102.
- Loiseau Hugues, Huchet Aymerie, Baldi Isabelle , 2009 : Epidémiologie des tumeurs cérébrale primitives ; *John Libbey* 1 :1-47
- Louis D, Ohgaki H, Wiestler O, Cavenee W, eds. World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System, 4 edn. Lyon: IARC, 2007.
- Louis DN,Ohgaki H,Wiestler OD,Cavenee WK.WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System.IARC , Lyon 2007.
- Maggiore ,C mulle A, Fadda G,2004 : histological classification of lung cancer , rays
- Mokhtari.K,Duverneuil,2009 : les tumeurs intracrâniennes de l'adulte ;SAURAMPS MEDICAL,Paris :500P
- Moses A M., khosla Ch., Ghosh M., Mallikarjuna V S., Annapurneswari S., (2011).Practical value of MIB-1 index in behavior of astrocytomas. *Pathol Oncol Res* 54(3):520-525.
- Mountain CF,1987 .the new international staging system for lung cancer,surg clin north AM 67 :925-935
- Network, T.C.G.A.R. 2008. Comprehensive genomic characterization defines human glioblastoma genes and core pathways. *Nature*. 455:1061-8.
- Neuropathology a reference text of CNS pathologyEllison, 2013)

of tumours of the nervous system. IARC press; 2000.

of art and controversies]. Bull Cancer 92: 3 01

- Okamoto Y, Di Patre PL, Burkhard C, Horstmann S, Jourde B, Fahey M et al (2004). Populatinstudy on incidence, survival rates, and genetic alterations of lowgrade diffuse a strocytomas and oligodendrogliomas. Acta Neuropathol 108: 49-56.
- Oncol 2004; 16:607-613.
- Pedelaborde .F ,2006 Mise en evidence des marqueurs moleculaires dans les gliomes , thèse pour l'obtention du diplôme de l'ecole pratique des hautes etudes universitie des varseille
- Philippon JH, Clemenceau SH, Fauchon FH et al : Supratentorial low-grade astrocytomas in adults. Neurosurgery 32 : 554-559, 1993.
- Philippon J (2004). Tumeurs cérébrales, du diagnostic au traitement. Astrocytomes et oli godend rogliomes. 04/2004, 304pp.
- -Prayson RA, Guha A, et al. (2004) Gene expression profiling reveals unique molecular subtypes of Neurofibromatosis Type I-associated and sporadic malignant peripheral nerve sheath tumors. Brain Pathol 14: 297–303.
- Proc Natl Acad Sci USA1971
- Rigau V, Zouaoui S, Mathieu-Daudé H, et al. French Brain Tumor DataBase: 5-year histological results on 25756 cases. Brain Pathol 2011; 21:633-644.
- Rogers et al, 1996 in cytometry writed by Zbigniew Darzynkiewicz.Elsevier,64(3) :614
- Rouleau,2008 cour d'histologie du système nerveux central ( faculté de Médecine Montpellier-Nimes)
- Sanson M, Thillet J,Hoang-Xuan K. Molecular changes in gliomas. Curr Opin
- Smits A, Duffau H. Seizures and the natural history of World Health Organization grade II gliomas: a review. Neurosurgery 2011; 68:1326-1333.
- Tihan T, Vohra P, Berger MS, Keles GE. Definition and diagnostic implications of gemistocytic astrocytomas: a pathological perspective. J Neurooncol. 2006;76 :175-183.
- Till, J.E., E.A. McCulloch, and L. Siminovitch. 1964. A Stochastic Model of Stem Cell Proliferation, Based on the Growth of Spleen Colony-Forming Cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 51:29-36.
- Tolnay.M, 2002 :neuropatologie des tmeurs cérébrales gliales; Med Suisse 30:698-703.
- VAN DEN BENT MJ, CARPENTIER AF, BRANDES AA, SANSON M,TAPHOORN MJ, et coll. Adjuvant procarbazine, lomustine, andvincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. J Clin Oncol 2006, 24: 2715-2722
- Visvader, J.E. 2011. Cells of origin in cancer. Nature. 469:314-22.



- Von Deimling A, Von Ammon Klaus, Schoenfeld D et al : Subsets of glioblastomas multiforme defined by molecular genetic analysis. Brain pathology 3 : 19-26, 1993

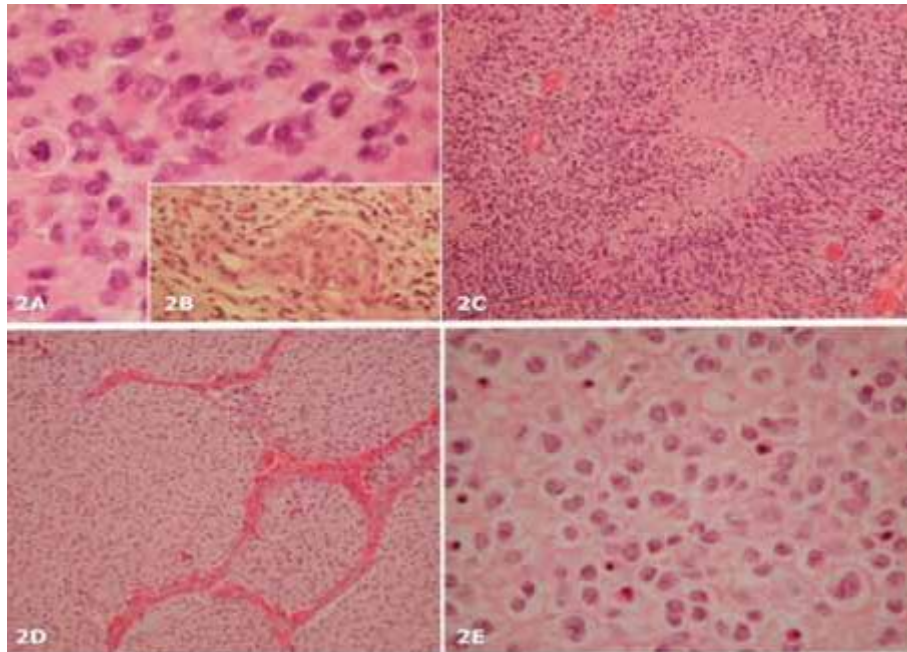
**SITES :**

- Campus de neurochirurgie.fr
- gallica.bnf.fr
- [www.chups.jussieu.fr/ext/neuranat](http://www.chups.jussieu.fr/ext/neuranat)
- [www.lecerveau.mcgill.ca](http://www.lecerveau.mcgill.ca)
- <http://WWW.cbtrus.org/>

# **Annexes**

# Annexe I

## Résultats globale des gliomes de grade II



Pour classer les gliomes diffus, il faut d'abord définir la nature de la cellule tumorale qui constitue la lésion: astrocyte(2A-C), oligodendrocyte (2D-E) ou les deux (non illustré). Pour cela, on se base sur l'architecture tumorale (présence de nombreux capillaires branchés dans l'oligodendrogliome, 2D), sur des critères cytologiques (noyaux anguleux avec chromatine irrégulièrement mottée pour l'astrocytome, 2A ; noyaux ovoïdes avec chromatine en bouton de col pour l'oligodendrogliome, 2E), des aspects cytoplasmiques (cytoplasme éosinophile fusiforme à ovoïde pour l'astrocytome, 2A ; cytoplasme optiquement vide pour l'oligodendrogliome, 2E). Ensuite, il faut grader la tumeur. Ceci se fera, par exemple pour les astrocytomes, en recherchant la présence de mitoses (2A, cercles, grade II ou III OMS), de prolifération endothéliale (2B, grade III ou IV OMS si associée ou non à de la nécrose) et de la nécrose tumorale (2C, grade IV OMS).

# Annexe I

---

**Tableau.I : les différentes valeurs de Ki67 dans les différents types de gliomes**

(Tolnay., 2002).

Type de gliomes	La valeur de Ki67
Astrocytomes diffuse de grade 2	En dessous de 4%
Astrocytome anaplasique de grade 3	5 à 10 %
Glioblastome polymorphes de grade 4	>20%
Oligodendrogliomes de grade 2 et oligodendrogliomes anaplasiques de grade 3	>5%
Oligoastrocytomes de grade 2 et oligoastrocytomes anaplasiques de grade 3	Très élevée

## ANNEXE II

**Tableau V:** Matériel non biologique : appareillage.

Appareil d'inclusion	LEICA EG 1150 H
Circulateur	LEICA TP 1020
Distillateur	Gessellschaft fur labortechnikmbH
Etuve	Memmert
Microscope optique	LEICA DM 750
Microtome rotatif	LEICA RM 2125 RTS
Plaque chauffante	LEICA HI 1220
Plaque froide	LEICA EG 1150 C
Appareil photographique numérique	SAMSUNG 18X

### Figures représentant le matériel et la méthode utilisés en technique de routine



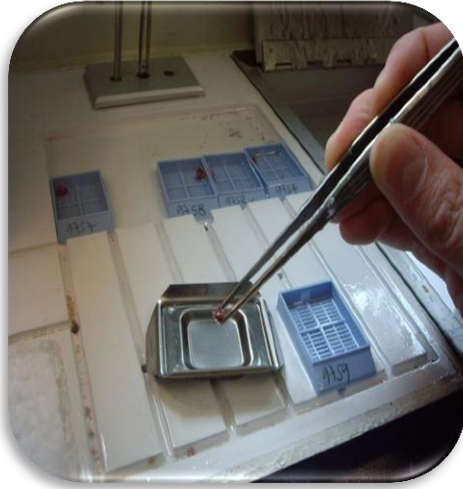
Fixation dans formol dilué à 10%.



Circulateur automatique (LEICA TP 1020).

## ANNEXE II

---



Appareil d'inclusion



Microtomie



Bain Marie

# Annexe III

Figures représentant le matériel et la méthode utilisés dans l'unité d'immunohistochimie

