

Caractéristique des gliomes dans le cadre d'une mosaïque somatique d'isocitrate déshydrogénase

Charlotte Bonnet

► **To cite this version:**

Charlotte Bonnet. Caractéristique des gliomes dans le cadre d'une mosaïque somatique d'isocitrate déshydrogénase. Médecine humaine et pathologie. 2016. <dumas-01356315>

HAL Id: dumas-01356315

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01356315>

Submitted on 25 Aug 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE BORDEAUX

U.F.R. DE MEDECINE

ANNÉE 2016

THÈSE N° 3042

DOCTORAT D'ETUDES SPECIALISEES DE MEDECINE

NEUROLOGIE

Présenté et soutenu publiquement par

Charlotte BONNET

Née le 19 Octobre 1987, à Nantes

Le 27 juin 2016 à Bordeaux

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de
THESE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

| |
|---|
| <p>CARACTERISTIQUES DES GLIOMES DANS LE CADRE D'UNE MOSAIQUE SOMATIQUE D'ISOCITRATE DESHYDROGENASE</p> |
|---|

Sous la direction de Monsieur le Professeur Jérôme HONNORAT

JURY

M. le Professeur Igor SIBONPrésident
M. le Professeur Alain RAVAUD..... Juge
M. le Professeur Hugues LOISEAU Rapporteur et Juge
M. le Docteur Aymeri Huchet Juge
M. le Professeur Cyril Goizet Juge
M. le Professeur Jérôme HONNORAT..... Directeur

Remerciements

A Monsieur le Professeur Sibon,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ce jury. Merci pour votre soutien dans mon internat de neurologie, et pour votre engagement dans l'encadrement sans faille des internes, et pour notre formation de qualité.

À Monsieur le Professeur Ravaud,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Que cette thèse soit l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Honnorat,

Je tiens particulièrement à remercier mon directeur de thèse, ainsi que le Pr Ducray ayant co-encadré ce travail. Vous m'avez conseillée dans mon cursus de neurologie et m'avez accueillie à Lyon dans votre équipe dynamique. Merci pour votre encadrement, votre pédagogie et votre bienveillance.

A Monsieur le flegmatique Professeur Loiseau,

Merci pour votre soutien tout au long de cet internat, et pour vos conseils avisés. Mon passage en neurochirurgie à vos côtés m'a permis de parfaire mes connaissances et de me faire connaître dans la neuro-oncologie bordelaise.

A Monsieur le Docteur Huchet,

Merci pour votre accueil chaleureux dans votre service de radiothérapie, ainsi que pour votre bonne humeur.

A Monsieur le Professeur Goizet,

Je vous remercie de juger ce travail, et pour votre pédagogie dans notre cursus d'internat avec les cours de neurogénétique que vous nous avez présentés dans la bonne humeur.

Merci à ma famille pour votre soutien indéfectible tout au long de ce parcours des études médicales, et bon courage à Margot qui s'y lance (quelle idée ! mais c'est trop tard) !

A mes amis de Nantes, Leslie, Dora, Audrey, Célia, Solène, Pauline, Julien, Carole merci pour ces 6 fantastiques premières années médicales.

A tous mes cointernes, aux externes motivés, aux chefs qui m'ont encadrés : merci ! Particulièrement mes cointernes de l'UNV : Etienne (Pr Masson), Cécile Dulau (et nos travaux sur l'apathie !), Pierre Dulau, Pierre Laborde, ce premier semestre dans la bonne ambiance et la bonne humeur a conforté mon choix de poursuivre dans cette spécialité de neurologie. A Pau, ce sont de belles rencontres avec Greg (et notre amitié avec Calmettes), et Rhabiller (le papa). Puis des cointernes hauts en couleur (Benjamin), Laura, Valérie (souvent rendue au basssin), Sam (avec ses petits gouters), Amandine, Charlotte, Dutheil et Legout (les othoptistes), Noémie (amazing), Jean-Charles le suisse, Aurélie, Eivind, Vincent, et Pauline. Un petit clin d'œil également au hipster Dr Mollier.

A Lauranne, notre pharmacienne élèveuse de Yak dans les Pyrénées ou thésarde de sciences (décision en suspend), à Alice notre pharmacienne amazone riche en vocabulaire de « mots doux », et Laurie, notre médecin du travail aquabikeuse qui s'assume, cet internat n'aurait pas été aussi fun sans votre équipe de choc !

A Cyrielle, rencontrée juste avant de voir le Pr Sibon pour la première fois. Merci pour ton soutien, merci pour tes pensées et ta venue à Lyon, notre amitié m'est importante. I'm alive.

A l'équipe du Docteur Gabut, Anne-Cec, Nabila, Fleur : merci et bravo à tous pour m'avoir supportée pendant mon master 2 ! Vous m'avez permis de découvrir le monde sans pitié de la recherche avec pédagogie, en me faisant cultiver (avec patience) des (foutues) cellules fluorescentes, et faire de la qPCR. Ce passage en master 2 a également été l'occasion de rencontrer une équipe décapante avec Leila, Mathilde, Olivier, et Sophie la racaille (ou pire) entre autres.

Mon aventure lyonnaise m'a par ailleurs permis de rencontrer la neurologie autochtone et de l'appivoiser ! A Sébastien (l'empathique), Bastien (brut de pomme), Marine (Loizon) la danseuse, Solène qui ne réponds pas à ses mails mais que finalement on aime bien quand

même, Pauline (PMP la neurologue croqueuse d'homme), Stéphane le chanteur qui murmure avec un sourire en coin, le Dr Cartalat-Carel, le Dr Tommasi-Davenas, le Pr Ducray, le Pr Honorat, l'équipe des services 202 et 302 je vous remercie pour votre écoute, votre professionnalisme et votre dynamisme !

A Didier, bravo de m'avoir supportée pendant ces 4 années !

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| Abréviations..... | 7 |
| Introduction..... | 8 |
| Article..... | 11 |
| Abstract..... | 12 |
| Introduction..... | 13 |
| Methods..... | 14 |
| Results..... | 15 |
| Discussion..... | 17 |
| Conclusions..... | 19 |
| Table 1..... | 20 |
| Table 2 | 22 |
| Figure 1..... | 23 |
| Figure 2..... | 25 |
| Complément de Discussion..... | 26 |
| Conclusion..... | 29 |
| Références bibliographiques..... | 30 |
| Serment d’Hippocrate..... | 36 |

Abréviations

a-KT: alpha-cetoglutarate

ATRX: alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked

B: brainstem

DNA: deoxyribonucleic acid

F: female

FLAIR : fluid attenuation inversion recovery

Fr: frontal

GBM : glioblastome

HIF : Hypoxia Inducible Factor

IDH: Isocitrate DesHydrogénase

LOH : loss of expression

M: male

MO : maladie d'Ollier / OD : Ollier disease

MS : maffucci syndrome / SM : syndrome de Maffucci

NADP+ / NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide

OAI/III: grade II/III oligo-astrocytoma

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OII: grade II oligodendroglioma

P: parietal

PDGFRA : Platelet-derived growth factor receptor alpha

T: temporal

2HG: R(-)-2-hydroxyglutarate

Introduction

Les gliomes diffus de l'adulte correspondent aux tumeurs cérébrales primitives du système nerveux central les plus fréquentes [49]. Leur incidence est estimée à 3000 nouveaux cas par an en France [7].

Les caractéristiques histologique et moléculaire de ces tumeurs permettent de les classer en plusieurs entités de comportement, évolution et pronostic différents.

Dans la classification OMS, les gliomes sont classés en fonction de leur phénotype et de leur grade. Ainsi, il s'agira d'un oligodendrogliome si l'aspect des cellules tumorales évoque celui d'un oligodendrocyte, ou d'un astrocytome s'il évoque celui d'un astrocyte. Le grading prend en compte la densité cellulaire, l'existence de mitoses, d'atypies cytonucléaires, d'une prolifération endothélio-capillaire et de nécrose.

On distingue ainsi classiquement les tumeurs de bas grade (grade II ou III), en opposition aux tumeurs de haut grade, appelées glioblastomes (GBM, grade IV). L'évolution naturelle des tumeurs de bas grade comprend deux phases : une première phase de croissance lente et continue avec une augmentation du diamètre tumoral d'environ 4mm/an, puis une seconde phase de virage anaplasique avec augmentation de l'agressivité de la tumeur. Les glioblastomes sont d'emblée agressifs.

Cette classification basée sur l'histologie est complétée par l'analyse moléculaire, permettant d'identifier des sous-groupes de pronostics variables [12].

Dans le cas des gliomes de bas grade, l'anomalie génétique la plus fréquemment retrouvée est une mutation du gène de l'Isocitrate DesHydrogénase (IDH). Ce gène code pour deux enzymes homodimériques, IDH1 et IDH2, dont la fonction est de catalyser la conversion de l'isocitrate en alpha-cetoglutarate (a-KT). Parallèlement à cette réaction, elles permettent la réduction du nicotinamide adenine dinucleotide NADP⁺ en NADPH. Lorsque ces protéines sont mutées, elles perdent leur fonction enzymatique normale et gagnent une nouvelle fonction, celle de produire l'oncométabolite R(-)-2-hydroxyglutarate (2HG). 2HG inhibe de manière compétitive les enzymes dépendantes de l'a-KT, jouant ainsi un rôle crucial dans la régulation des gènes et l'homéostasie des tissus. La mutation IDH, en modifiant

l'épigénétique des cellules gliales (méthylation, modification des histones..), serait ainsi précocement impliquée dans l'initiation de la gliomagénèse [58].

De manière schématique, on distingue 3 grands groupes de gliomes de bas grade :

- Les gliomes présentant l'association de la mutation d'IDH et la présence d'une codélétion 1p/19q. Ce groupe correspond aux gliomes présentant une chimio-sensibilité et le meilleur pronostic en termes de survie (médiane 15 ans).
- Les gliomes avec mutation IDH sans codélétion 1p/19q. Ce groupe de pronostic intermédiaire est souvent associé à la présence d'une inactivation du gène ATRX. La survie médiane sera alors de 7 ans.
- Les gliomes sans mutation IDH ni codélétion 1p/19q. Ces tumeurs évoluent de manière plus agressive et leur profil moléculaire est très proche de celui des glioblastomes. La survie médiane est proche de celle des glioblastomes.

Les glioblastomes correspondent aux tumeurs gliales les plus agressives (grade IV de l'OMS). On distingue les GBM de novo (90%), et des GBM compliquant l'évolution d'un gliome de grade II ou III (10%). Ces tumeurs sont incurables avec une médiane de survie de 15 mois malgré un traitement optimal [42].

Le seul facteur de risque de développer un gliome acquis démontré correspond à l'exposition aux radiations ionisantes. Une histoire familiale de cancers est retrouvée dans 5% des cas, s'intégrant parfois dans un syndrome de prédisposition génétique (neurofibromatose de type I ou II, syndrome de Li-Fraumeni, syndrome de Turcot, ou la sclérose tubéreuse de Bourneville) [30]. Cependant dans la majorité de cas familiaux, l'anomalie génétique est inconnue, malgré la description de plus en plus fréquente de polymorphisme de susceptibilité aux gliomes [13].

Les enchondromatoses, dont ce travail fait l'objet, semblent également prédisposer aux gliomes [44].

La maladie d'Ollier (MO) et le syndrome de Maffucci (SM) sont des pathologies rares caractérisées par la survenue d'enchondromes multiples. Les patients développent des tumeurs osseuses dans l'enfance, responsables de problèmes essentiellement orthopédique et rhumatologique. Dans un second temps, ces patients présentent un sur-risque de développer des cancers, notamment des chondrosarcomes dans le cadre d'une dégénérescence

d'enchondromes. Ils présentent également un risque accru de développer un gliome, typiquement associé à une mutation du gène IDH [46].

Chez plusieurs patients atteints d'enchondromatose multiple, la même mutation d'IDH était retrouvée sur l'analyse de plusieurs tumeurs de chaque patient (enchondrome, gliome et hémangiome par exemple), alors que l'analyse des tissus sains chez ces patients ne présentait pas la mutation (sang, peau saine par exemple) [38]. C'est ainsi que l'hypothèse d'une mosaïque à l'origine de cette maladie a été proposée. Par ailleurs, plusieurs patientes atteintes de ces syndromes ont donné naissance à des enfants indemnes de ces maladies. Ainsi, il a récemment été avancé comme hypothèse que ces affections (MO et SM) sont dues à l'acquisition post-zygotique d'une mutation d'IDH responsable d'un mosaïcisme somatique [38; 41].

L'objectif de ce travail consistait à décrire les caractéristiques des gliomes survenant dans le cadre d'une enchondromatose multiple, et à les comparer à celles de gliomes associés à une mutation sporadique d'IDH.

Article

Title: Characteristics of gliomas in patients with somatic IDH mosaicism

Charlotte Bonnet (MD)^{1,2,3}, Laure Thomas (MD)¹, Dimitri Psimaras (MD)⁴, Franck Bielle (MD, PhD)^{5,6,7,8}, Elodie Vauléon (MD)⁹, Hugues Loiseau (MD, PhD)¹⁰, Stéphanie Cartalat-Carel (MD)¹, David Meyronet (MD)^{2,3,11}, Caroline Dehais (MD)³, Jérôme Honorat (MD, PhD)^{1,2,12}, Marc Sanson (MD, PhD)^{4,6,7,8}, François Ducray (MD, PhD)^{1,2,3}

1. Hospices Civils de Lyon, Hôpital Neurologique, Service de Neuro-oncologie, Lyon, France
2. Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France
3. Department of Cancer Cell Plasticity, Cancer Research Centre of Lyon, INSERM U1052, CNRS UMR5286, Lyon, France
4. AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service de neurologie 2-Mazarin, Paris, France.
5. AP-HP, Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière - Charles Foix, Laboratoire de Neuropathologie R. Escourolle, Paris, France
6. Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Centre de recherche de l'Institut de Cerveau et de la Moelle Epinière (CRICM), UMR 975, Paris, France
7. INSERM U975, Paris, France
8. CNRS, UMR 7225, Paris, France
9. Centre Eugène Marquis, Medical Oncology, Rennes, France
10. Université de Bordeaux, Neurosurgery Department GH Pellegrin, Bordeaux, France
11. Hospices Civils de Lyon, Groupe Hospitalier Est, Service de Neuropathologie, Lyon, France
12. Lyon's neurosciences research center (CRNL) INSERM U1028, CNRS UMR5292, Lyon, France

Keywords: IDH mutation, glioma, somatic mosaicism, Ollier, Maffucci

Word and character counts: Title: 66 characters, Abstract: 297 words; Body of text: 1690 words; Tables: 2; Figures: 1; References: 40; Supplementary tables: 1.

Correspondence should be addressed to:

François Ducray, Hospices Civils de Lyon, Hôpital Neurologique, Service de Neuro-oncologie, 59 Bvd Pinel, 69394 Lyon Cedex, France, tel +33(0) 4 72 35 78 06; e-mail: francois.ducray@chu-lyon.fr

Abstract

IDH mutations are found in the majority of adult, diffuse, low-grade and anaplastic gliomas and are also frequently found in cartilaginous tumors. Ollier disease and Maffucci syndrome are two enchondromatosis syndromes characterized by the development of multiple benign cartilaginous tumors due to post-zygotic acquisition of IDH mutations. In addition to skeletal tumors, enchondromatosis patients sometimes develop gliomas. The aim of the present study was to determine whether gliomas in enchondromatosis patients might also result from somatic IDH mosaicism and whether their characteristics are similar to those of sporadic IDH-mutated gliomas. For this purpose, we analyzed the characteristics of 6 newly diagnosed and 32 previously reported cases of enchondromatosis patients who developed gliomas and compared them to those of a consecutive series of 159 patients with sporadic IDH-mutated gliomas. As was the case with sporadic IDH mutated gliomas, enchondromatosis gliomas were frequently located in the frontal lobe (54 %) and consisted of diffuse low-grade (73 %) or anaplastic gliomas (21 %). However, they were diagnosed at an earlier age (25.6 years versus 44 years, $p < 0.001$) and were more frequently multicentric (32 % versus 1 %, $p < 0.001$) and more frequently located within the brainstem than sporadic IDH mutated gliomas (21 % versus 1 %, $p < 0.001$). Their molecular profile was characterized by IDH mutations and loss of ATRX expression. In two patients, the same IDH mutation was demonstrated in the glioma and in a cartilaginous tumor. In contrast to sporadic IDH mutated gliomas, no enchondromatosis glioma harbored a 1p/19q co-deletion (0/6 versus 59/123, $p = 0.03$). The characteristics of gliomas in patients with enchondromatosis suggest that these tumors, as cartilaginous tumors, result from somatic IDH mosaicism and that the timing of IDH mutation acquisition might affect the location and molecular characteristics of gliomas. Early acquisition of IDH mutations could shift gliomagenesis towards the brainstem thereby mimicking the regional preference of histone mutated gliomas.

Introduction

Mutations in the *IDH1* or *IDH2* genes are found in the majority of adult diffuse grade II and grade III gliomas and are considered as the earliest oncogenic event in these tumors [58]. These mutations result in the abnormal production of 2-hydroxyglutarate (2-HG) which is structurally similar to alpha-ketoglutarate. 2-HG competitively inhibits multiple alpha-ketoglutarate enzymes leading to histone and DNA hypermethylation, altered cell differentiation, activation of enzymes implicated in HIF degradation and PDGFRA overexpression [34,55,29,17]. In addition to gliomas, *IDH* mutations are particularly frequent in cartilaginous tumors [58,2]. Ollier disease and Maffucci syndrome are two rare non-hereditary enchondromatosis syndromes characterized by the development of multiple benign cartilaginous tumors (enchondromas). Enchondromas appear during childhood and may progress to chondrosarcomas in up to 30% of cases [3,41]. In Maffucci syndrome, enchondromas are associated with soft tissue hemangiomas. The analysis of *IDH* mutations in multiple cartilaginous tumors and non-neoplastic tissues from enchondromatosis patients led to the conclusion that these pathologies are due to early post-zygotic acquisition of *IDH* mutations, resulting in somatic mosaic mutations of *IDH1* or *IDH2* [3,41]. In addition to skeletal tumors, enchondromatosis patients may develop other neoplasm including juvenile granulosa tumors, cholangiocarcinomas, pituitary adenomas, acute myeloid leukemia and gliomas. The aim of the present study was to determine whether gliomas in enchondromatosis patients might also result from somatic *IDH* mosaicism and whether their characteristics are similar to those of sporadic *IDH*-mutated gliomas. For this purpose, we analyzed the characteristics of 6 newly diagnosed and 32 previously reported cases of enchondromatosis patients who developed gliomas, and compared them to those of a consecutive series of 159 patients with sporadic *IDH*-mutated gliomas.

Patients and methods:

We retrospectively reviewed the medical and radiological records of 6 patients with Ollier disease (n=5) or Maffucci syndrome (n=1) who were referred to our neuro-oncology departments (Pitié-Salpêtrière Hospital in Paris, Hospices Civils of Lyon, CHU of Bordeaux and Rennes) for the diagnosis of glioma, as well as 159 consecutive patients who were diagnosed with an *IDH1* or *IDH2* mutated sporadic glioma between 2010 and 2014 (Hospices Civils of Lyon). Multicentric gliomas were defined as multiple gliomas without connecting T2/FLAIR signal abnormality and distinguished from multifocal gliomas (i.e multiple gliomas with connecting T2/FLAIR signal abnormality) [1]. *IDH* mutations and 1p/19q co-deletion status were determined based on DNA extracted from blood and FFPE tumor using a standard protocol (Qiagen, QIAmp DNA mini Kit). *IDH1* codon 132 and *IDH2* codon 172 were sequenced using the Sanger method with the following primers: *IDH1*-Forward: TGTGTTGAGATGGACGCCTATTTG; *IDH1*-Reverse: TGCCACCAACGACCAAGTC; *IDH2*-Forward: GCCCGGTCTGCCACAAAGTC and *IDH2*-Reverse: TTGGCAGACTCCAGAGCCCA, as previously reported [24]. The 1p/19q co-deletion was determined based on the loss of heterozygosity technique (LOH) using microsatellite polymorphism markers as previously described [21]. In 3 patients, 1.5 µg of DNA extracted from frozen tumor tissue was outsourced to Integragen Company for the determination of the genomic profile based on Illumina SNP arrays [25]. In enchondromatosis gliomas, immunohistochemistry was performed on 4 µm thick sections of formalin-fixed paraffin embedded blocks with a Ventana Benchmark XT Device. The following antibodies were used after antigen retrieval to assess the expression of ATRX (anti-ATRX, Sigma, polyclonal, dilution 1/400), *IDH1*R132H (anti-*IDH1*R132H, Dianova, clone H09, dilution 1/50) and TP53 (clone DO.7, Dako, dilution 1/200). Previously reported cases of patients with Ollier disease or Maffucci syndrome who developed gliomas were identified through PubMed searches from January 1970 until September 2015 using the terms “Ollier disease”, “Maffucci syndrome”, “glioma” and “brain tumor”. We retrieved all relevant articles and checked additional references quoted in these articles. Categorical comparisons were performed using Fisher’s exact test and a t-test was used for quantitative variables. The threshold for statistical significance was $p=0.05$.

Results

The characteristics of our 6 patients are presented in Table 1 and those of the 32 previously published patients are shown in supplementary Table 1

[27,6,44,37,23,46,57,28,35,54,40,56,5,18,22,14,9,36,48,53,8,38,51,26,43,52,19,15]. The characteristics of all of the patients are summarized in Table 2.

The diagnosis of Ollier disease (n=28) or Maffucci syndrome (n=10) was made during childhood based on the occurrence of multiple enchondromas predominating on the articulations of the knees, hands and toes. The median age at glioma diagnosis was 25.6 years. At this time, six patients (19%) had a previous history of chondrosarcoma. Clinical presentation consisted of a variable association of seizures (38%), progressive focal deficits (41%) and intracranial hypertension (21%). Radiological presentation was suggestive of diffuse glioma in all of the patients (Figure 1). Tumors were most frequently located in the frontal lobe (54%) and in the brainstem (21%). Contrast enhancement was present in 27% of cases. Twelve patients (32%) had multicentric gliomas that were synchronous in eleven patients and metachronous in one patient. Multicentric gliomas were confined to the hemispheres in 8 patients and involved both the hemispheres and the brainstem in 4 patients. Two patients had gliomatosis cerebri. Ten patients (36%) had another intracranial tumor at the time of glioma diagnosis (skull base enchondroma n=7, pituitary adenoma n=2, skull base chondrosarcoma n=1).

The glioma was histologically proven in 33 patients. Among the 5 patients without histological diagnosis, 4 patients had a typical aspect of brainstem glioma consisting of an infiltrative intra-axial T2/FLAIR hypersignal without contrast-enhancement, and 1 patient had an aspect suggestive of hemispheric low-grade glioma that was managed with initial follow-up (patient 2, Figure 1). Histology consisted of diffuse low-grade glioma in 24 patients (73%), anaplastic glioma in 7 patients (21%) and glioblastoma in 2 patients (6%). An astrocytic (n=22, 66%) or oligo-astrocytic phenotype (n=8, 25%) was more frequently observed than a pure oligodendroglial phenotype (n=3, 9%). *IDH* mutations were assessed in 8 cases (based on sequencing in 6 patients and on immunohistochemistry only in 2 patients) and detected in the tumors of 7 patients (*IDH1* R132H n=5, *IDH2* R172S n=2). In the negative case, no expression of *IDH1* R132H was detected on immunohistochemistry, but other *IDH* mutations were not assessed [44]. In two patients (patient 5 and a previously reported patient [38]) the presence of an *IDH* mutation could be analyzed in both the glioma and a skeletal tumor and

the same mutation (*IDH1* R132H in patient 5 and *IDH2* R172S in [38]) was identified in these tumors. Since none of our patients underwent a biopsy of more than one glioma, the analysis of *IDH* mutations in different gliomas from the same patient could not be performed. No 1p/19q co-deletion was identified in the 6 cases in which it was assessed (oligo-astrocytoma n=4, oligodendroglioma n=1, glioblastoma n=1). TP53 expression was studied in 6 patients and found to be expressed in 5 patients. In an additional patient, sequencing demonstrated missense TP53 mutations [38]. ATRX expression was studied in 5 patients. A homogeneous loss of expression was observed in 4 patients and a heterogeneous loss of expression in 1 patient (patient 3). Genomic profiles of the tumors were obtained for 2 patients; one patient had an isolated LOH of the 17p region covering the TP53 locus (patient 3), and the other patient had a LOH of chromosome 9 associated with partial losses of chromosomes 14q and 15q and a partial gain of chromosome 11q (patient 5). In patient 3, double staining with anti-ATRX and anti-*IDH1* R132H antibodies identified: (i) areas with maintained ATRX expression in tumor cells, and (ii) areas with diffuse loss of ATRX expression in tumor cells. In these last areas, some very rare *IDH1* R132H and ATRX positive cells with a normal morphology were observed (Figure 1). Treatment consisted of surgical resection (46%), radiotherapy (80%) and or chemotherapy (42%). The median survival after glioma diagnosis was 5 years.

Independent of histology and 1p/19q co-deletion status, gliomas in enchondromatosis patients were diagnosed at an earlier age than sporadic *IDH* mutated gliomas (25.6 years versus 44 years, $p < 0.001$, Figure 2). In addition, they were more frequently multicentric (32% versus 1%, $p < 0.001$), more frequently involved the brainstem (21% versus 1%, $p < 0.001$) and were not associated with a 1p/19q co-deletion (0/6 versus 59/123, $p = 0.03$).

Discussion

The high rate of multicentric gliomas, the identification of *IDH* mutations in all of the gliomas in which it could be fully assessed and the identical *IDH* mutations found in both the glioma and the skeletal tumor of two patients strongly suggest that, in most cases, similar to cartilaginous tumors, the development of gliomas in enchondromatosis patients results from somatic *IDH* mosaicism. The very rare *IDH1* R132H and *ATRX* positive cells with a normal morphology found in patient 3 may further support this hypothesis. Consistent with the demonstration of occasional *IDH* mutated cells in the normal bone, blood and bone marrow of some enchondromatosis patients, we speculate that these cells may correspond to normal glial cells with *IDH* mutations [3,41]. However, this observation must be taken with caution since morphology is subjective and *ATRX* expression can be heterogeneous [48].

IDH mutations are considered to be the earliest oncogenic events in the majority of lower grade gliomas [11]. In animal models, *IDH* mutations have been shown to be sufficient to induce enchondromas and chondrosarcomas [20,33]. To our knowledge, this demonstration has not been previously reported for gliomas, but the occurrence of gliomas in enchondromatosis patients, in whom *IDH* mutations are thought to occur as an early post-zygotic event suggests that *IDH* mutations can initiate gliomagenesis [3,41]. In addition, the median age at glioma diagnosis in these patients (25 years) suggests that *IDH* driven gliomagenesis is a very slow process. In contrast to enchondromas, however, *IDH* mutation alone is probably not sufficient to induce gliomas. Additional alterations, such as *ATRX* and *TP53* mutations, are necessary [11]. Consistently, Moriya et al. identified a *TP53* mutation in the glioma but not in an enchondroma of their patient, though both lesions shared the same *IDH2* mutation [38]. This could explain why enchondromas appear much earlier than gliomas in enchondromatosis patients.

It is unknown why only a small percentage of enchondromatosis patients (approximately 5%) develop gliomas [53]. It could be related to a variable distribution and proportion of mutated cells within the brain, to the fact that only a small percentage of *IDH* mutated glial cells acquire additional alterations, or to the type of *IDH* mutation present. In cartilaginous tumors of enchondromatosis patients the *IDH1* R132C mutation is more frequent than the *IDH1* R132H mutation (70% and 15%, respectively) [3,41], while the *IDH1* R132H mutation is the most frequent mutation (90%) in sporadic *IDH* mutated gliomas [57]. Enchondromatosis patients with an *IDH1* R132H mutation could have a higher risk of developing gliomas than

patients with an *IDH1* R132C mutation. In our series, an *IDH1* R132H mutation was present in 5 out of the 7 enchondromatosis patients who developed diffuse glioma.

Not surprisingly, like sporadic *IDH* mutated gliomas, enchondromatosis gliomas were frequently located in the frontal lobe and were more frequently diffuse low-grade or anaplastic gliomas than glioblastomas. However, they differed from sporadic *IDH*-mutated gliomas in several aspects. First, they were diagnosed at an earlier age. This difference could be explained by the fact that in sporadic *IDH*-mutated gliomas, the *IDH* mutation is acquired later than in enchondromatosis patients. Second, enchondromatosis gliomas, compared to sporadic *IDH* mutated gliomas, more frequently involved the brainstem, which may also be related to an earlier origin of enchondromatosis gliomas (i.e., during the first years of life, which is a period associated with the development of infratentorial gliomas). Since both H3-K27M mutations (which are present in most cases of children brainstem gliomas) and *IDH* mutations alter histone methylation, brainstem gliomas may therefore require histone modification of precursor cells at an early stage of development [34,10,31]. This particularity could help explaining why early acquisition of *IDH* mutations mimics the regional preference of H3-K27M mutated gliomas and why gliomas in that location are rare in adults. At last, none of the 6 enchondromatosis gliomas that could be tested were associated with a 1p/19q co-deletion. This observation needs confirmation in a larger series, however, again it could be related to a different timing of oncogenesis because the 1p/19q co-deletion is virtually absent in pediatric gliomas [50]. Consistently, in the present series, as in previously reported series, patients with 1p/19q co-deleted gliomas were older at diagnosis than those with *IDH* mutated non 1p/19q co-deleted gliomas [16].

Finally, multicentric gliomas were much more frequent in enchondromatosis than in sporadic *IDH*-mutated gliomas. Multicentric gliomas (i.e., with no apparent continuity between tumors) account for 2 to 5% of sporadic gliomas [1]. Their oncogenesis is debated. In some cases, evidence has been provided that the multiple tumors actually originated from the same clone [1]. However, the multicentric presentation of gliomas reported in patients with inherited glioma predisposition and the high incidence of systemic cancers reported in patients with multicentric gliomas also suggest that multicentric gliomas may originate from different clones in patients who have inherited genetic alterations predisposing them to gliomas [4,30]. Our study shows that somatic mosaicism might be another mechanism leading to the development of multicentric gliomas. It remains to be determined whether somatic *IDH*

mosaicism might be responsible for the occurrence of multicentric gliomas in patients without enchondromatosis.

Conclusions

In addition to its retrospective design and its small sample-size, limitations of the present study include the limited number of patients in whom molecular characterization was possible, the absence of comprehensive molecular analysis and the absence of *IDH* mutation assessment in several gliomas from the same patient. Nevertheless, the analysis of glioma characteristics in patients with enchondromatosis sheds new light on *IDH* driven gliomagenesis. It provides evidence that the *IDH* mutation can initiate gliomagenesis and that the timing of *IDH* mutation acquisition might influence the location and molecular characteristics of gliomas.

Acknowledgements

We thank Andry Ralitera for immunolabeling techniques.

Tables & Figures

Table 1. Clinical, histological and molecular characteristics of our 6 patients with enchondromatosis who developed glioma.

| | Age at glioma diagnosis (years) | Sex | Histology | IDH mutation | 1p19q co-deletion | ATRX loss of expression | Location | Multi-centric | History of chondrosarcoma | Survival (years) |
|-------------------|---------------------------------|-----|-----------|----------------------|-------------------|-------------------------|----------------------|---------------|---------------------------|------------------|
| Ollier disease | | | | | | | | | | |
| 1 | 28 | F | OAI | <i>IDH1</i> R132H | No | Yes | T (n=1), Fr (n=1) | Yes | No | 2.5+ |
| 2 | 26 | M | - | - | - | - | Fr (n=2) | Yes | Yes | 1+ |
| 3 | 30 | F | OII | <i>IDH1</i> R132H | No | Yes | Fr (n=1), T (n=1) | Yes | No | 4 |
| 4 | 31 | M | GBM | <i>IDH1</i> R132H | No | Yes | Fr (n=2), P (n=1) | Yes | No | 0.75 |
| 5 | 31 | F | OAI | <i>IDH1</i> R132H | No | Yes | Fr | No | Yes | 1.5+ |
| Maffucci syndrome | | | | | | | | | | |
| 6 | 30 | M | OAI | <i>IDH2</i> R132S | No | Yes | B | No | No | 3+ |

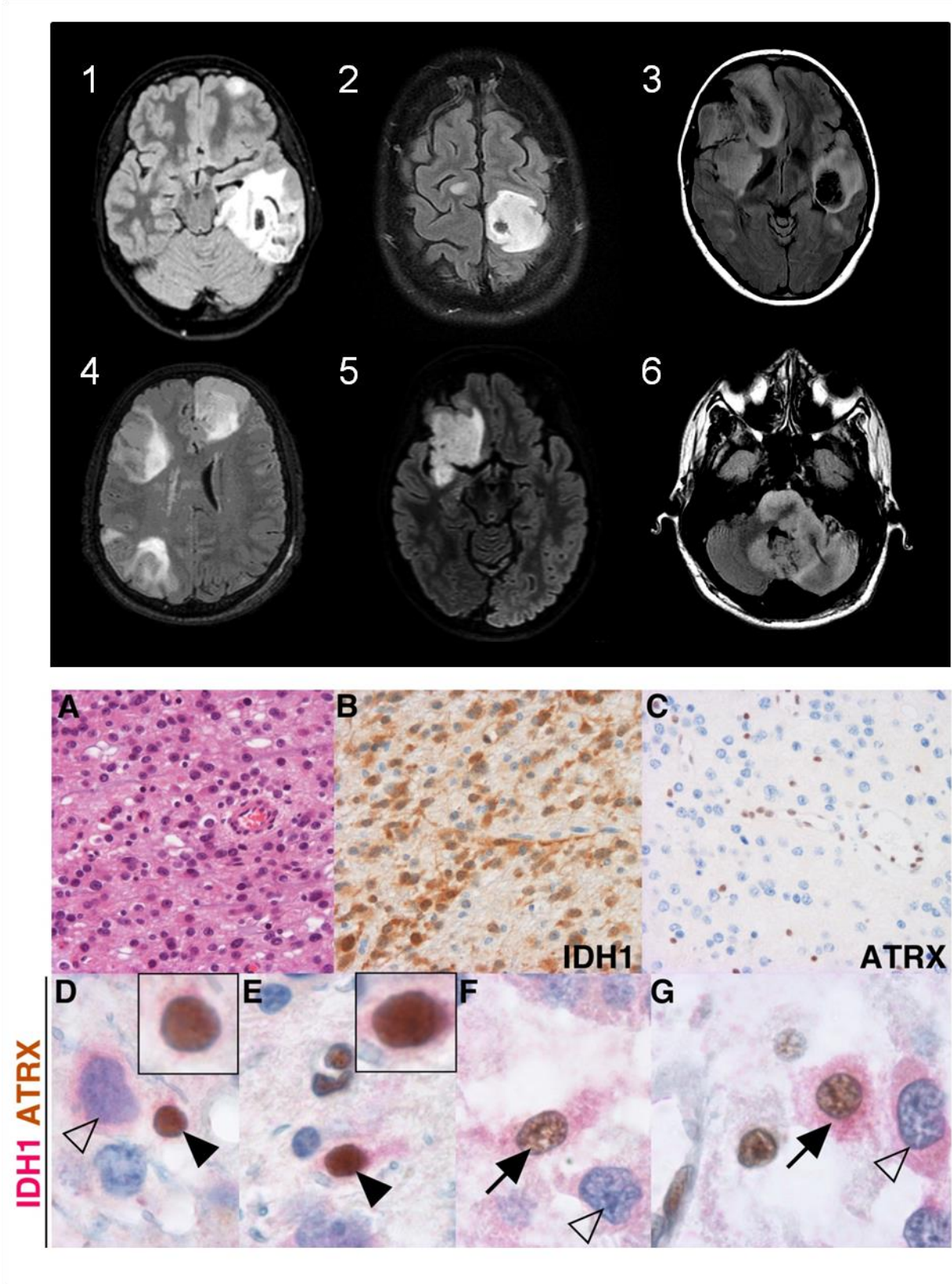
M: male, F: female, OAI/OII: grade II/III oligo-astrocytoma, OII: grade II oligodendroglioma, GBM: glioblastoma, -: data not available, T: temporal, P: parietal, Fr: frontal, B: brainstem, +: alive at last news.

Table 2. Summary of the clinical, histological and molecular characteristics of Ollier disease (OD), Maffucci syndrome (MS), enchondromatosis (OD+MS) -present series and literature- and sporadic *IDH* mutated glioma patients.

| | Ollier disease | Maffucci syndrome | Enchondromatosis (E) | Sporadic <i>IDH</i> mutated gliomas (S) | E versus S P-value |
|---------------------------|----------------|-------------------|----------------------|---|--------------------|
| N | 28 | 10 | 38 | 159 | |
| N of gliomas | 45 | 12 | 57 | 161 | |
| Sex ratio (M/F) | 18/10 | 7/3 | 25/13 | 91/68 | 0.4 |
| Median age (years, range) | 24.7 (6-46) | 28.1 (17-39) | 25.6 (6-46) | 44 (6-81) | <0.0001 |
| Histology | | | | | |
| Grade II | 68% (17/25) | 87.5% (7/8) | 72.7% (24/33) | 47% (75/159) | 0.01 |
| Grade III | 24% (6/25) | 12.5% (1/8) | 21.2% (7/33) | 39% (62/159) | 0.05 |
| Grade IV | 8% (2/25) | | 6.1% (2/33) | 14% (22/159) | 0.4 |
| Location | | | | | |
| Frontal | 53.4% (24/45) | 58% (7/12) | 54.1% (31/57) | 67,1% (108/161) | 0.1 |
| Parietal | 4.4% (2/45) | | 3.6% (2/57) | 7.5% (12/161) | 0.4 |
| Insular | 4.4% (2/45) | | 3.6% (2/57) | 5.6% (9/161) | 0.7 |
| Temporal | 13.3% (6/45) | | 10.5% (6/57) | 11.8 % (19/161) | 1 |
| Occipital | 2.2% (1/45) | | 1.8% (1/57) | 1.9 % (3/161) | 1 |
| Brainstem | 15.7% (7/45) | 42% (5/12) | 21% (12/57) | 0.6% (1/161) | <0.0001 |
| Gliomatosis | 4.4% (2/45) | | 3.6% (2/57) | 5% (8/161) | 1 |
| Thalamic | 2.2% (1/45) | | 1.8% (1/57) | 0.6% (1/161) | 1 |
| Multicentric | 39.2% (11/28) | 10% (1/10) | 31.6% (12/38) | 1.3% (2/159) | <0.0001 |
| <i>IDH</i> mutation | 83% (5/6) | 100% (2/2) | 87.5% (7/8) | 100% | - |
| 1p/19q co-deletion | 0% (0/5) | 0% (0/1) | 0% (0/6) | 48% (59/123) | 0.03 |
| Other intracranial Tumor | 25% (7/21) | 43% (3/7) | 36% (10/28) | 1.9% (3/159) | <0.0001 |
| History of chondrosarcoma | 12.5% (3/24) | 42.8% (3/7) | 19.3% (6/31) | 0% | <0.0001 |

M: male, F: female

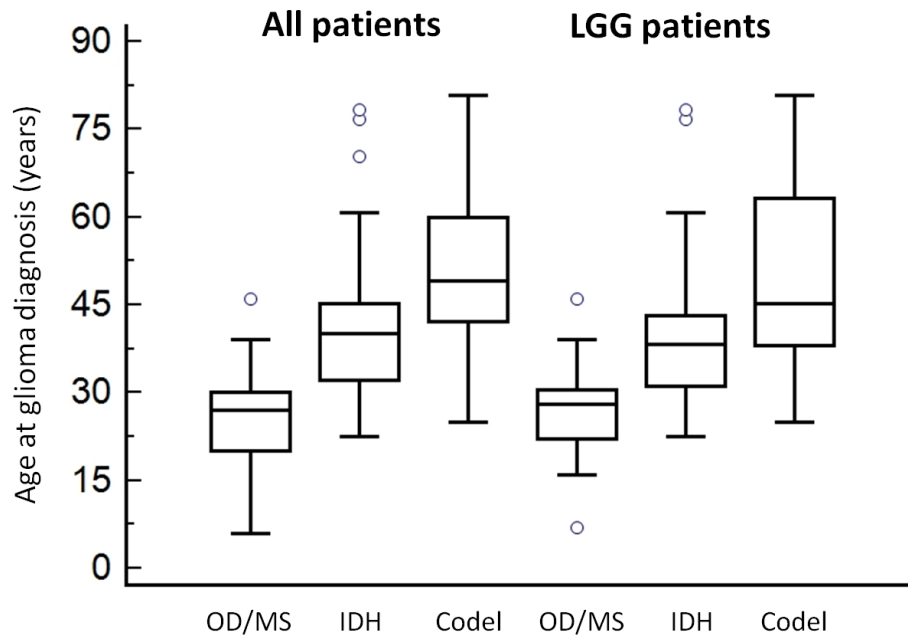
Figure 1. MRI characteristics of the diffuse gliomas in the 6 new enchondromatosis patients and double staining with anti-IDH1R132H and anti-ATRX antibodies.



Top: MRI findings of patient 1 to patient 6 at diagnosis (axial T2/fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) sequences) demonstrating multicentric tumors in patients 1, 2, 3 and 4.

Bottom: histological characteristics of the recurrent tumor of patient 3. A) Hematoxylin eosin staining demonstrating an anaplastic glioma. B) IDH1 R132H expression (brown signal). C) Diffuse loss of ATRX expression in tumor cells and maintained expression (brown signal) in endothelial cells. D-G) Double staining demonstrating rare cells with a normal oligodendrocyte (black arrowheads) or astrocyte (black arrows) morphology expressing both IDH1 R132H (red signal) and ATRX (brown signal) (inserts showing same cells at higher magnification) and tumor cells with abnormal morphology and expressing IDH1 R132H but not ATRX (white arrows).

Figure 2. Age at glioma in patients with enchondromatosis and sporadic *IDH* mutated gliomas according to grade and 1p/19q co-deletion



Y axis: age at glioma diagnosis (years). X axis: OD/MS: enchondromatosis patients with glioma, IDH: patients with sporadic *IDH* mutated gliomas without 1p/19q co-deletion, Codel: patients with sporadic *IDH* mutated gliomas with 1p/19q co-deletion. Median age at glioma diagnosis, was lower in OD/MS than in IDH patients (25.6 vs 41 years, $p < 0.001$) and in IDH than in Codel patients (41 years vs 50.8 years, $p < 0.001$). The difference remained significant when taking into account only LGG (OD/MS vs IDH patients: 26.9 vs 39 years, $p < 0.001$; IDH vs Codel patients: 39 vs 49 years, $p = 0.01$)

Complément de Discussion

Cette étude a porté sur l'analyse moléculaire, clinique et radiologique d'une série de 6 nouveaux cas de patients avec gliome dans le cadre d'une maladie d'Ollier ou de syndrome de Maffucci, en association avec 32 cas décrits de la littérature (groupe enchondromatose). Cette série a été comparée à une cohorte de 159 patients avec gliome sporadique présentant une mutation d'IDH. Nous avons mis en évidence un âge plus jeune, une atteinte plus fréquemment multicentrique et impliquant plus fréquemment le tronc cérébral dans le groupe gliome associé à une enchondromatose. Par ailleurs de manière intéressante, aucun gliome du groupe enchondromatose ne présentait de codélétion 1p/19q.

Une mosaïque somatique correspond à la présence au sein d'un même individu de plusieurs populations de cellules génétiquement distinctes [45]. Cela est lié à une mutation post-zygotique. Au contraire des mutations héréditaires, les mosaïques somatiques affectent une partie des organes des individus atteints, mais ces mutations ne sont pas transmises à leur descendance. Les atteintes des organes varient ensuite selon la sensibilité de chaque tissu. Dans le cas du syndrome de Maffucci et de la maladie d'Ollier, de nombreux organes sont touchés par la mosaïque en faible proportion, mais l'expression de la maladie touche préférentiellement les articulations (cartilage), et la peau [3,45]. Ce travail ainsi que les précédents semble indiquer que la mosaïque puisse toucher également le cerveau. Dans notre étude, plusieurs arguments ont conforté l'hypothèse d'une mosaïque somatique. En effet chez 2 de nos patients, l'analyse de la tumeur cérébrale et d'une autre tumeur cartilagineuse retrouvait une mutation IDH identique sur les 2 tumeurs. Par ailleurs, une analyse des lymphocytes du sang de plusieurs patients avait montré la présence ou l'absence de la mutation. L'aspect multicentrique plus fréquent des gliomes de notre série permettait également d'envisager que pour chaque atteinte multicentrique, les différentes tumeurs du même patient soit indépendantes, et possiblement liées à une gliomagénèse propre, dans le cadre d'une mosaïque d'IDH intracérébrale. L'analyse neuropathologique retrouvant des cellules d'aspect non tumoral associées à une mutation d'IDH conforte également l'hypothèse d'une mosaïque.

De manière intéressante, les 3 patients de cette étude avec gliome multicentrique du groupe « gliome sporadique » présentaient une prédisposition à développer un gliome, soit dans le cadre d'un syndrome de Turcot (n=2), soit un antécédent familial de gliome au premier degré (n=1). Il semble donc qu'un gliome multicentrique d'emblée soit associé de manière fréquente à une prédisposition du patient à développer des gliomes. La prise en charge prospective de gliome multicentrique dès le diagnostic devra ainsi rechercher de manière active une prédisposition aux gliomes, incluant une enchondromatose, et cela d'autant plus que les patients seront jeunes au diagnostic. En effet, la prise en charge d'une éventuelle prédisposition familiale ou d'un conseil génétique pourrait en découler.

La mutation d'IDH est actuellement considérée comme une mutation très précoce dans la gliomagenèse [57,12]. Cette donnée repose sur des analyses moléculaires de tumeurs gliales primitives à plusieurs sites et de leur récurrence. L'analyse de l'acquisition des mutations en réalisant des arbres phylogénétiques a permis d'identifier cette mutation comme précoce dans la gliomagenèse. Cependant, le modèle de l'enchondromatose propose une maladie dont la date d'acquisition de la mutation d'IDH est supposée connue (embryogénèse). L'apparition de gliomes mutés pour le gène IDH chez ces patients est ainsi un argument clinique en faveur d'un rôle de cette mutation dans l'initiation de la gliomagenèse. L'âge médian au diagnostic de gliome étant de 25 ans chez les patients avec enchondromatose, on peut supposer que ce processus de gliomagenèse médié par une mutation IDH dans les gliomes sporadiques soit très lent après acquisition de la mutation.

La localisation plus fréquente du tronc cérébral des gliomes des patients enchondromatose est également surprenante. Les gliomes sporadiques mutés pour IDH de l'adulte sont en effet très rares dans cette localisation sous-tentorielle [57]. Ce sont les gliomes des enfants qui peuvent se présenter de manière préférentielle en localisation sous-tentorielle, mais les anomalies moléculaires des gliomes du tronc des enfants ne présentent pas de mutation IDH [39], mais sont fréquemment associés à une mutation des histones H3F3A ou HIST1B [59]. La mutation IDH et la mutation des histones entraînant toutes deux des altérations de la méthylation des histones, on peut supposer que les gliomes du tronc cérébral requièrent une modification des

histones à un âge précoce, avec une fenêtre de temps limitée dans l'enfance. Cette hypothèse permettrait d'expliquer pourquoi l'acquisition précoce de la mutation d'IDH (patients enchondromatose) même par l'atteinte du tronc cérébral les gliomes mutés pour les histones, et surtout pourquoi les gliomes sporadiques avec mutation d'IDH de l'adulte sont exceptionnels dans le tronc cérébral. En d'autres termes, l'enfance pourrait être une période à risque de développer une tumeur cérébrale de manière préférentielle en sous-tentorial dès lors qu'une mutation modifiant les histones se produit, contrairement à l'âge adulte où le tronc cérébral semble alors moins sensible à ces modifications épigénétiques.

Les épendymomes sont d'autres tumeurs cérébrales rares montrant de manière similaire une localisation préférentielle en fonction de l'âge, privilégiée en localisation sous-tentorielle chez les enfants, et de localisation plutôt sus-tentorielle chez les adultes [32]. L'âge d'acquisition de la mutation conditionnerait ainsi potentiellement la localisation du gliome.

Conclusion

Malgré des points communs (histologie, localisation frontale prédominante), les gliomes survenant dans le cadre d'un mosaïcisme somatique d'IDH ont des caractéristiques différentes de ceux associés à une mutation sporadique d'IDH (âge de survenue plus jeune, atteinte plus fréquente du tronc cérébral), suggérant que les caractéristiques de la gliomagenèse associée à la mutation d'IDH pourrait dépendre en partie de l'âge auquel apparaît la mutation. La fréquence du caractère multicentrique est bien compatible avec l'existence d'un mosaïcisme somatique et laisse penser qu'un tel mécanisme pourrait être également à l'origine de la survenue de gliomes multicentriques survenant en dehors d'une enchondromatose multiple.

Références bibliographiques

1. Akimoto J, Sasaki H, Haraoka R, Nakajima N, Fukami S, Kohno M (2014) Case of radiologically multicentric but genetically identical multiple glioblastomas. *Brain Tumor Pathol* 31:113-117. doi:10.1007/s10014-013-0157-x
2. Amary MF, Bacsi K, Maggiani F, Damato S, Halai D, Berisha F, et al. (2011) IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours. *J Pathol* 224:334-343. doi:10.1002/path.2913
3. Amary MF, Damato S, Halai D, Eskandarpour M, Berisha F, Bonar F, et al. (2011) Ollier disease and Maffucci syndrome are caused by somatic mosaic mutations of IDH1 and IDH2. *Nat Genet* 43:1262-1265. doi:ng.994 [pii] 10.1038/ng.994
4. Aure K, Laigle-Donadey F, Kaloshi G, Amiel-Benouaich A, Sanson M (2006) [Multiple gliomas: clinical studies and pathophysiological hypothesis]. *Rev Neurol (Paris)* 162:845-851. doi:MDOI-RN-09-2006-162-8-9-0035-3787-101019-200602725 [pii]
5. Balcer LJ, Galetta SL, Cornblath WT, Liu GT (1999) Neuro-ophthalmologic manifestations of Maffucci's syndrome and Ollier's disease. *J Neuroophthalmol* 19:62-66
6. Bathla G, Gupta S, Ong CK (2012) Multifocal intracranial astrocytoma in a pediatric patient with Ollier disease. *Indian J Radiol Imaging* 22:58-62. doi:10.4103/0971-3026.95406 IJRI-22-58 [pii]
7. Bauchet L1, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Figarella-Branger D, Hugues D, Palusseau L, et al. (2007) French brain tumor data bank: methodology and first results on 10,000 cases. *J. Neurooncol* Sep;84(2):189-99. Epub 2007 Apr 13.
8. Becker W, Thron A (1979) [Dyschondroplasia with glioma of the brain. Third histologically verified case (author's transl)]. *Arch Orthop Trauma Surg* 93:141-144
9. Bendel CJ, Gelmers HJ (1991) Multiple enchondromatosis (Ollier's disease) complicated by malignant astrocytoma. *Eur J Radiol* 12:135-137. doi:0720-048X(91)90115-C [pii]
10. Bender S, Tang Y, Lindroth AM, Hovestadt V, Jones DT, Kool M, et al. (2013) Reduced H3K27me3 and DNA hypomethylation are major drivers of gene expression in K27M mutant pediatric high-grade gliomas. *Cancer Cell* 24:660-672. doi:S1535-6108(13)00455-8 [pii] 10.1016/j.ccr.2013.10.006

11. Brat DJ, Verhaak RG, Aldape KD, Yung WK, Salama SR, Cooper LA, et al. (2015) Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med* 372:2481-2498. doi:10.1056/NEJMoa1402121
12. Brett E. Johnson, Tali Mazor, Chibo Hong, Michael Barnes, Koki Aihara, Cory Y et al. (2014) Mutational Analysis Reveals the Origin and Therapy-driven Evolution of Recurrent Glioma. *Science* January 10; 343(6167): 189–193. doi:10.1126/science.1239947.
13. Cairncross JG, Wang M, Jenkins RB, Shaw EG, Giannini C, Brachman DG, et al. (2014) Benefit from procarbazine, lomustine, and vincristine in oligodendroglial tumors is associated with mutation of IDH. *J. Clin Oncol* Mar 10;32(8):783-90. doi: 10.1200/JCO.2013.49.3726. Epub 2014 Feb 10.
14. Chang S, Prados MD (1994) Identical twins with Ollier's disease and intracranial gliomas: case report. *Neurosurgery* 34:903-906; discussion 906
15. Cremer H, Gullotta F, Wolf L (1981) The Maffucci-Kast Syndrome. Dyschondroplasia with hemangiomas and frontal lobe astrocytoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 101:231-237
16. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, et al. (2015) Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med* 372:2499-2508. doi:10.1056/NEJMoa1407279
17. Flavahan WA, Drier Y, Liau BB, Gillespie SM, Venteicher AS, Stemmer-Rachamimov AO, et al. (2016) Insulator dysfunction and oncogene activation in IDH mutant gliomas. *Nature* 529:110-114. doi:nature16490 [pii] 10.1038/nature16490
18. Frappaz D, Ricci AC, Kohler R, Bret P, Mottolese C (1999) Diffuse brain stem tumor in an adolescent with multiple enchondromatosis (Ollier's disease). *Childs Nerv Syst* 15:222-225. doi:10.1007/s003810050377
19. Goto H, Ito Y, Hirayama A, Sakamoto T, Kowada M (1987) [Maffucci's syndrome associated with primary brain tumor: report of a case]. *No Shinkei Geka* 15:971-975
20. Hirata M, Sasaki M, Cairns RA, Inoue S, Puvion-Randall V, Li WY, et al. (2015) Mutant IDH is sufficient to initiate enchondromatosis in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 112:2829-2834. doi:1424400112 [pii] 10.1073/pnas.1424400112
21. Hoang-Xuan K, Capelle L, Kujas M, Taillibert S, Duffau H, Lejeune J, et al. (2004) Temozolomide as initial treatment for adults with low-grade oligodendrogliomas or

- oligoastrocytomas and correlation with chromosome 1p deletions. *J Clin Oncol* 22:3133-3138
22. Hofman S, Heeg M, Klein JP, Krikke AP (1998) Simultaneous occurrence of a supra- and an infratentorial glioma in a patient with Ollier's disease: more evidence for non-mesodermal tumor predisposition in multiple enchondromatosis. *Skeletal Radiol* 27:688-691
 23. Hori K, Matsumine A, Niimi R, Maeda M, Uchida K, Nakamura T, et al.(2010) Diffuse gliomas in an adolescent with multiple enchondromatosis (Ollier's disease). *Oncol Lett* 1:595-597. doi:10.3892/ol_00000105 ol-01-04-0595 [pii]
 24. Houillier C, Wang X, Kaloshi G, Mokhtari K, Guillevin R, Laffaire J, et al. (2010) IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. *Neurology* 75:1560-1566. doi:75/17/1560 [pii] 10.1212/WNL.0b013e3181f96282
 25. Idbah A, Ducray F, Dehais C, Courdy C, Carpentier C, de Bernard S, et al. (2012) SNP array analysis reveals novel genomic abnormalities including copy neutral loss of heterozygosity in anaplastic oligodendrogliomas. *PLoS One* 7:e45950. doi:10.1371/journal.pone.0045950 PONE-D-12-17593 [pii]
 26. Jirattanaphochai K, Jitpimolmard S (1990) Maffucci's syndrome with frontal lobe astrocytoma. *J Med Assoc Thai* 73:288-293
 27. Khan SH, Rather TA, Koul PA, Makhdoomi R, Bhat AR, Malik D, et al. (2013) Bone scintigraphy in Ollier's disease: A rare case report. *Indian J Nucl Med* 28:226-229. doi:10.4103/0972-3919.121968 IJNM-28-226 [pii]
 28. Koc F, Koc Z (2006) Ollier Disease Anaplastic Mixed Oligoastrocytoma A Rare Association With Brain Tumors *Neurosurgery Q* 16:195-197
 29. Koivunen P, Lee S, Duncan CG, Lopez G, Lu G, Ramkissoon S, et al. (2012) Transformation by the (R)-enantiomer of 2-hydroxyglutarate linked to EGLN activation. *Nature* 483:484-488. doi:nature10898 [pii] 10.1038/nature10898
 30. Kyritsis AP, Bondy ML, Rao JS, Sioka C (2010) Inherited predisposition to glioma. *Neuro Oncol* 12:104-113. doi:nop011 [pii] 10.1093/neuonc/nop011
 31. Lewis PW, Muller MM, Koletsky MS, Cordero F, Lin S, Banaszynski LA, et al. (2013) Inhibition of PRC2 activity by a gain-of-function H3 mutation found in pediatric glioblastoma. *Science* 340:857-861. doi:science.1232245 [pii] 10.1126/science.1232245

32. Liu Z1, Li J, Liu Z, Wang Q, Famer P, Mehta A, et al. (2014) Supratentorial cortical ependymoma: case series and review of the literature. *Neuropathology* Jun;34(3):243-52. doi: 10.1111/neup.12087. Epub 2013 Dec 20.
33. Lu C, Venneti S, Akalin A, Fang F, Ward PS, Dematteo RG, et al. (2013) Induction of sarcomas by mutant IDH2. *Genes Dev* 27:1986-1998. doi:27/18/1986 [pii] 10.1101/gad.226753.113
34. Lu C, Ward PS, Kapoor GS, Rohle D, Turcan S, Abdel-Wahab O, et al. (2012) IDH mutation impairs histone demethylation and results in a block to cell differentiation. *Nature* 483:474-478. doi:nature10860 [pii] 10.1038/nature10860
35. Mahafza WS (2004) Multiple enchondromatosis Ollier's disease with two primary brain tumors. *Saudi Med J* 25:1261-1263. doi:20040107' [pii]
36. Mellon CD, Carter JE, Owen DB (1988) Ollier's disease and Maffucci's syndrome: distinct entities or a continuum. Case report: enchondromatosis complicated by an intracranial glioma. *J Neurol* 235:376-378
37. Mitchell RA, Ye JM, Mandelstam S, Lo P (2011) Gliomatosis cerebri in a patient with Ollier disease. *J Clin Neurosci* 18:1564-1566. doi:S0967-5868(11)00303-1 [pii] 10.1016/j.jocn.2011.03.025
38. Moriya K, Kaneko MK, Liu X, Hosaka M, Fujishima F, Sakuma J, et al. (2014) IDH2 and TP53 mutations are correlated with gliomagenesis in a patient with Maffucci syndrome. *Cancer Sci* 105:359-362. doi:10.1111/cas.12337
39. Omar Chamdine & Amar Gajjar (2014) Molecular characteristics of pediatric high-grade gliomas. *CNS Oncol.* 3(6), 433–443
40. Palacios E, Valvassori G, D'Antonio M (2001) Enchondroma of the petrous bone and parasellar area in Maffucci's syndrome. *Ear Nose Throat J* 80:75
41. Pansuriya TC, van Eijk R, d'Adamo P, van Ruler MA, Kuijjer ML, Oosting J, et al. (2011) Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. *Nat Genet* 43:1256-1261. doi:ng.1004 [pii] 10.1038/ng.1004
42. Patrick Y. Wen, M., and Santosh Kesari, (2008) Malignant Gliomas in Adults. *N Engl J Med* 359:492-507 July 31, 2008 DOI: 10.1056/NEJMra0708126
43. Patt S, Weigel K, Mayer HM (1990) A case of dyschondroplasia associated with brain stem glioma: diagnosis by stereotactic biopsy. *Neurosurgery* 27:487-491

44. Pearce P, Robertson T, Ortiz-Gomez JD, Rajah T, Tolleson G (2012) Multifocal supratentorial diffuse glioma in a young patient with Ollier disease. *J Clin Neurosci* 19:477-478. doi:S0967-5868(11)00491-7 [pii] 10.1016/j.jocn.2011.06.019
45. Pevsner et al. (2014) Somatic mosaicism in the human genome. *Genes* 1064-1094; doi: 10.3390/genes5041064
46. Ranger A, Szymczak A, Hammond RR, Zelcer S (2009) Pediatric thalamic glioblastoma associated with Ollier disease (multiple enchondromatosis): a rare case of concurrence. *J Neurosurg Pediatr* 4:363-367. doi:10.3171/2009.5.PEDS08422
47. Rawlings CE, 3rd, Bullard DE, Burger PC, Friedman AH (1987) A case of Ollier's disease associated with two intracranial gliomas. *Neurosurgery* 21:400-403
48. Reuss DE, Sahm F, Schrimpf D, Wiestler B, Capper D, Koelsche C, et al. (2015) ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry with subsequent copy number analysis and IDH sequencing as a basis for an "integrated" diagnostic approach for adult astrocytoma, oligodendroglioma and glioblastoma. *Acta Neuropathol* 129:133-146. doi:10.1007/s00401-014-1370-3
49. Ricard D, Idbaih A, Ducray F, Lahutte M, Hoang-Xuan K, Delattre JY. (2012) Primary brain tumours in adults. *Lancet*. May 26;379(9830):1984-96. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61346-9. Epub 2012 Apr 16.
50. Rodriguez FJ, Tihan T, Lin D, McDonald W, Nigro J, Feuerstein B, et al. (2014) Clinicopathologic features of pediatric oligodendrogliomas: a series of 50 patients. *Am J Surg Pathol* 38:1058-1070. doi:10.1097/PAS.0000000000000221
51. Ruivo J, Antunes JL (2009) Maffucci syndrome associated with a pituitary adenoma and a probable brainstem tumor. *J Neurosurg* 110:363-368. doi:10.3171/2008.8.JNS08150
52. Sato K, Hayashi M, Katsumura H, Ishii H, Kubota T (1989) [A case of Maffucci's syndrome with brain-stem tumor]. *No To Shinkei* 41:631-634
53. Schwartz HS, Zimmerman NB, Simon MA, Wroble RR, Millar EA, Bonfiglio M (1987) The malignant potential of enchondromatosis. *J Bone Joint Surg Am* 69:269-274
54. Simsek S, Seckin H, Belen D, Ereku S (2002) Ollier' s Disease With Intracranial Glioma. *Türk Nörosirürji Dergisi* 12:66 - 69
55. Turcan S, Rohle D, Goenka A, Walsh LA, Fang F, Yilmaz E, et al. (2012) IDH1 mutation is sufficient to establish the glioma hypermethylator phenotype. *Nature* 483:479-483. doi:nature10866 [pii] 10.1038/nature10866

56. Van Nielen KM, de Jong BM (1999) A case of Ollier's disease associated with two intracerebral low-grade gliomas. *Clin Neurol Neurosurg* 101:106-110. doi:S0303846798000729 [pii]
57. Walid MS, Troup EC (2008) Cerebellar anaplastic astrocytoma in a teenager with Ollier Disease. *J Neurooncol* 89:59-62. doi:10.1007/s11060-008-9583-8
58. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. (2009) IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *N Engl J Med* 360:765-773
59. Yuen BT, Knoepfler PS. (2013) Histone H3.3 mutations: a variant path to cancer. *Cancer Cell* Nov 11;24(5):567-74. doi: 10.1016/j.ccr.2013.09.015.



Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

TITLE : Characteristics of gliomas in patients with somatic IDH mosaicism

ABSTRACT : *IDH* mutations are found in the majority of adult, diffuse, low-grade and anaplastic gliomas and are also frequently found in cartilaginous tumors. Ollier disease and Maffucci syndrome are two enchondromatosis syndromes characterized by the development of multiple benign cartilaginous tumors due to post-zygotic acquisition of *IDH* mutations. In addition to skeletal tumors, enchondromatosis patients sometimes develop gliomas. The aim of the present study was to determine whether gliomas in enchondromatosis patients might also result from somatic *IDH* mosaicism and whether their characteristics are similar to those of sporadic *IDH*-mutated gliomas. For this purpose, we analyzed the characteristics of 6 newly diagnosed and 32 previously reported cases of enchondromatosis patients who developed gliomas and compared them to those of a consecutive series of 159 patients with sporadic *IDH*-mutated gliomas. As was the case with sporadic *IDH* mutated gliomas, enchondromatosis gliomas were frequently located in the frontal lobe (54%) and consisted of diffuse low-grade (73%) or anaplastic gliomas (21%). However, they were diagnosed at an earlier age (25.6 years versus 44 years, $p < 0.001$) and were more frequently multicentric (32% versus 1%, $p < 0.001$) and more frequently located within the brainstem than sporadic *IDH* mutated gliomas (21% versus 1%, $p < 0.001$). Their molecular profile was characterized by *IDH* mutations and loss of ATRX expression. In two patients, the same *IDH* mutation was demonstrated in the glioma and in a cartilaginous tumor. In contrast to sporadic *IDH* mutated gliomas, no enchondromatosis glioma harbored a 1p/19q co-deletion (0/6 versus 59/123, $p = 0.03$). The characteristics of gliomas in patients with enchondromatosis suggest that these tumors, as cartilaginous tumors, result from somatic *IDH* mosaicism and that the timing of *IDH* mutation acquisition might affect the location and molecular characteristics of gliomas. Early acquisition of *IDH* mutations could shift gliomagenesis towards the brainstem thereby mimicking the regional preference of histone mutated gliomas.

KEYWORDS : IDH mutation, glioma, somatic mosaicism, Ollier, Maffucci

TITRE : Caractéristiques des gliomes survenant dans le cadre d'une enchondromatose multiple.

RESUME : La maladie d'Ollier (MO) et le syndrome de Maffucci (SM) sont des pathologies rares rapportées à l'acquisition post-zygotique d'une mutation d'IDH responsable d'un mosaïcisme somatique. Les patients développent des tumeurs osseuses (enchondromes) dans l'enfance mais ont également un risque accru de développer un gliome. L'objectif de ce travail était de décrire les caractéristiques des gliomes survenant dans le cadre d'une enchondromatose multiple (EM) et de les comparer à celles de gliomes associés à une mutation sporadique d'IDH.

Méthodes : Les caractéristiques clinico-radiologiques et histologique de 29 patients atteints d'une MO (nouveaux cas n=5, littérature n=24) et de 10 patients atteints d'un SM (nouveaux cas n=2, littérature n=8) ayant développé un gliome ont été étudiées rétrospectivement et comparées à celles d'une série de 159 patients ayant développé un gliome associé à une mutation sporadique d'IDH.

Résultats : Les gliomes du groupe EM étaient le plus souvent des gliomes diffus de grade II (73%) ou III (21%). Une mutation d'IDH était retrouvée chez 7 des 8 patients pour lesquels elle fut recherchée. Les 2 localisations les plus fréquentes étaient le lobe frontal (53%) et le tronc cérébral (26%), multicentriques chez 12 patients (30%). En comparaison avec le groupe sporadique, les patients du groupe EM étaient plus jeunes (28 ans vs 44 ans, $p<0,01$), avaient plus souvent une atteinte du tronc cérébral (22% versus 0,5%, $p<0,01$) et plus souvent des gliomes multicentriques (30% versus 2%, $p<0,01$).

Conclusion : Malgré des points communs (histologie, localisation frontale prédominante), les gliomes survenant dans le cadre d'un mosaïcisme somatique d'IDH ont des caractéristiques différentes de ceux associés à une mutation sporadique d'IDH (âge plus jeune de survenue, atteinte plus fréquente du tronc cérébral), suggérant que les caractéristiques de la gliomagenèse associée à la mutation d'IDH pourrait dépendre en partie de l'âge auquel apparaît la mutation. La fréquence du caractère multicentrique est bien compatible avec l'existence d'un mosaïcisme somatique et laisse penser qu'un tel mécanisme pourrait être également à l'origine de la survenue de gliomes multicentriques survenant en dehors d'une EM.

MOTS-CLES : gliomes, isocitrate deshydrogenase, mosaïcisme somatique, Ollier, Maffucci

DISCIPLINE: Neurologie

UFR des Médecine – Université de Bordeaux

146 rue Léo Saignat

33076 Bordeaux Cedex