



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Valeur pronostique de la délétion homozygote de *CDKN2A* dans les gliomes
diffus *IDH*-mutés de haut grade**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 26 Juin 2019

Par Monsieur Romain APPAY

Né le 29 juillet 1989 à Marseille 08eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur FIGARELLA-BRANGER Dominique	Président
Monsieur le Professeur CHINOT Olivier	Assesseur
Madame le Docteur (MCU-PH) LABIT-BOUVIER Corinne	Assesseur
Madame le Docteur (MCU-PH) TABOURET Emeline	Assesseur



Faculté des sciences
médicales et paramédicales
Aix-Marseille Université

**Valeur pronostique de la délétion homozygote de *CDKN2A* dans les gliomes
diffus *IDH*-mutés de haut grade**

T H È S E A R T I C L E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES

DE MARSEILLE

Le 26 Juin 2019

Par Monsieur Romain APPAY

Né le 29 juillet 1989 à Marseille 08eme (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

Membres du Jury de la Thèse :

Madame le Professeur FIGARELLA-BRANGER Dominique	Président
Monsieur le Professeur CHINOT Olivier	Assesseur
Madame le Docteur (MCU-PH) LABIT-BOUVIER Corinne	Assesseur
Madame le Docteur (MCU-PH) TABOURET Emeline	Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUVE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGON Fabienne (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU-PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

Je présente mes sincères remerciements aux **membres du jury**,

Au Professeur Dominique Figarella-Branger,

Vous me faites l'immense honneur de présider mon jury de thèse après m'avoir fait confiance, aidé, et soutenu dans ce travail passionnant. Je vous exprime ma sincère reconnaissance pour ces années d'apprentissage et l'expérience que vous avez partagées avec moi dans la pratique de la neuropathologie tumorale. Vous avez su m'inspirer et me transmettre le goût pour cette discipline. Je vous remercie également d'avoir été architecte d'aussi nombreux réseaux et projets autour de la neuro-oncologie dont j'ai l'immense honneur de pouvoir bénéficier des fruits du succès aujourd'hui. Vous êtes un modèle par votre intelligence et dynamisme comme par votre gentillesse et bienveillance. Pour tout ça je vous en suis et en serai éternellement reconnaissant. Veuillez trouver à travers cette thèse l'expression de mon profond respect et d'une grande admiration, et soyez assurée de ma gratitude et de ma résolution à donner le meilleur de moi-même pour continuer. J'espère pouvoir encore poursuivre le plus longtemps possible à vos côtés.

Au Professeur Olivier Chinot,

Je vous remercie de me faire l'honneur de siéger à mon jury de thèse. Vos grandes qualités de cliniciens n'ayant d'égale que votre sympathie, je suis enchanté de pouvoir collaborer avec vous dans le domaine de la neuro-oncologie.

Au Docteur Corinne Bouvier,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, et merci également que pour la grande qualité de ton enseignement de l'anatomopathologie : une transmission de connaissance que tu enveloppes systématiquement d'enthousiasme et de bonne humeur, c'est toujours un véritable plaisir de travailler et d'apprendre à tes côtés.

Au Docteur Emeline Tabouret,

Je suis enchanté de soutenir ce travail de thèse à tes côtés. C'est une chance extraordinaire que j'ai eu de pouvoir faire mes premiers pas au contact d'une clinicienne et chercheuse aussi brillante, et qui plus est, une véritable amie. Un immense merci pour ta gentillesse, ta bienveillance et toute l'aide que tu m'as apportée.

Cette étude est le fruit d'un **travail collaboratif dont je remercie tous les acteurs** :

Les co-auteurs, ayant participé à l'élaboration de ce travail : **Caroline Dehais, Claude-Alain Maurage, Agusti Alentorn, Catherine Carpentier, Carole Colin, François Ducray, Fabienne Escande, Ahmed Idbaih, Aurélie Kamoun, Yannick Marie, Karima Mokhtari, Emeline Tabouret, Nesrine Trabelsi, Emmanuelle Uro-Coste, Jean-Yves Delattre et Dominique Figarella-Branger.**

Ainsi qu'à **Raynier Devillier** pour l'analyse statistique complémentaire.



Tous les acteurs du réseau POLA, qui grâce à leur implication et leur dévouement ont permis la réalisation de cette étude :

Amiens (C. Desenclos, H. Sevestre), Angers (P. Menei, A. Rousseau), Annecy (T. Cruel, S. Lopez), Besançon (M-I Mihai, A. Petit), Bicêtre (C. Adam, F. Parker), Brest (P. Dam-Hieu, I. Quintin-Roué), Bordeaux (S. Eimer, H. Loiseau), Caen (L. Bekaert, F. Chapon), Clamart (D. Ricard) Clermont-Ferrand (C. Godfraind, T. Khallil), Clichy (D. Cazals-Hatem, T. Faillot), Colmar (C. Gaultier, MC. Tortel), Cornebarrieu (I. Carpiuc, P. Richard), Créteil (W. Lahiani), Dijon (H. Aubriot-Lorton, F. Ghiringhelli), Lille (CA. Maurage, C. Ramirez), Limoges (EM. Gueye, F. Labrousse), Marseille (O Chinot), Montpellier (L. Bauchet, V. Rigau), Nancy (P. Beauchesne, G. Gauchotte), Nantes (M. Campone, D. Loussouarn), Nice (D. Fontaine, F. Vandembos-Burel), Nimes (A. Le Floch, P. Roger) Orléans (C. Blechet, M. Fesneau), Paris (A.Carpentier, JY Delattre (*POLA Network National coordinator*), S. Elouadhani-Hamdi, M. Polivka), Poitiers (D. Larrieu-Ciron, S. Milin), Reims (P. Colin, MD. Diebold), Rennes (D. Chiforeanu, E. Vauleon), Rouen (O. Langlois, A. Laquerriere), Saint-Etienne (F. Forest, MJ. Motso-Fotso), Saint-Pierre de la Réunion (M. Andraud, G. Runavot), Strasbourg (B. Lhermitte, G. Noel), Suresnes (S. Gaillard, C. Villa), Toulon (N. Desse), Tours (C. Rousselot-Denis, I. Zemmoura), Toulouse (E. Cohen-Moyal, E. Uro-Coste), Villejuif (F. Dhermain)



Je remercie également **Mme Dominique David** ainsi que les nombreux adhérents de l'**association ARTC Sud** grâce à qui nous avons l'immense privilège de bénéficier d'un soutien financier pour la recherche sur les tumeurs cérébrales.

Je remercie du fond du cœur **Sylvie Duclos** pour toute l'aide qu'elle m'apporte au quotidien, son soutien et sa sympathie, mais surtout pour sa gentillesse incroyable qui n'a d'égale que son efficacité !

Un immense merci à **Carole Colin**, reine de l'organisation et toujours souriante, merci d'apporter une solution au moindre de mes problèmes.

Je remercie également **Karen Silva** qui, en combinant une efficacité redoutable à une sympathie hors norme est toujours là pour m'apporter une aide précieuse.

Je remercie sincèrement le **Professeur Laurent Daniel** pour la grande qualité de l'organisation de l'enseignement du DES d'anatomopathologie, pour son investissement dans l'amélioration de la formation des internes, ainsi que pour m'avoir soutenu dans l'entreprise d'un cursus universitaire.

Et bien sûr, ...

Mes parents, je vous remercie infiniment pour tout l'amour que vous m'avez donné. Du plus loin que je me souviens, mes souvenirs à vos côtés ont toujours été heureux et pleins de tendresse. Je vous dois tout et grâce à vous je suis comblé de bonheur aujourd'hui.

Ma petite sœur Marie, avec qui j'ai partagé tellement de bons moments et dont je suis très fier de la réussite. Et évidemment **Yohann**, aussi sympathique qu'attentionné, je suis enchanté de savoir que ma sœur partage sa vie avec toi ... (et quelques chats)

Mathilde, je suis tellement heureux de vivre ma vie à tes côtés, chaque jour passé avec toi est rempli d'amour et de bonheur. Merci de transformer mon quotidien en spectacle de surprises, merci pour tes sourires et ta bonne humeur, tu es extraordinaire !

Enfin, un immense merci à **ma famille, mes amis, et collègues de travail ! !**

TABLE DES MATIERES

Liste des abréviations	2
Résumé	3
Introduction	4
Matériels et méthodes	7
<i>Cohorte de gliomes IDH-mutés de haut grade</i>	7
<i>Relecture anatomopathologique</i>	7
<i>Evaluation du statut du gène CDKN2A</i>	7
<i>Caractéristiques cliniques</i>	8
<i>Cohorte supplémentaire indépendante de gliomes IDH-mutés de grade II</i>	8
<i>Analyse statistique</i>	9
Résultats	11
<i>Caractéristiques clinico-pathologiques de la cohorte de gliomes IDH-mutés de haut grade</i>	11
<i>Valeur pronostique de la délétion homozygote de CDKN2A parmi les gliomes IDH-mutés sans codétion-1p/19q.</i>	13
<i>Valeur pronostique de la délétion homozygote CDKN2A parmi les oligodendrogliomes anaplasiques, IDH-mutés et 1p/19q-codéletés</i>	15
<i>Corrélation entre la présence d'une délétion homozygote CDKN2A, le compte de mitoses et l'index de prolifération évalué avec le Ki67</i>	17
<i>Evaluation du statut de CDKN2A dans la cohorte additionnelle de gliomes IDH-mutés de grade II</i>	17
Discussion	18
Conclusion	20
Références	21
Annexes	24
<i>Tableaux supplémentaires</i>	24
<i>Figures supplémentaires</i>	27

LISTE DES ABREVIATIONS

AA: Astrocytome Anaplasique

AD : Astrocytome Diffus

CDKN2A : Cyclin-dependant kinase inhibitor 2A (gène)

CGH-array : Comparative genomic hybridization array

GB: Glioblastome

IDH : Isocitrate déshydrogénase (gène)

OA : Oligodendrogliome anaplasique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PEC : Prolifération endothélio-capillaire

POLA : Prise en charge des oligodendrogliomes anaplasiques (réseau national Français)

SNP-array : Single nucleotid polymorphism-array

SG : Survie Globale

SSP : Survie Sans progression

RESUME

Introduction : La classification des tumeurs du système nerveux central définie par l'organisation mondiale de la santé (OMS) a été mise à jour en 2016, et stratifie les gliomes diffus de l'adulte en 3 grands groupes selon la présence de 2 altérations génétiques princeps : les mutations d'*IDH* et la codétion-1p/19q. Cependant, les critères histologiques permettant de grader ces tumeurs (nombre de mitoses, prolifération endothélio-capillaire et nécrose) n'ont pas été modifiés et leur valeur pronostique est maintenant discutée.

Méthode : A partir d'une cohorte de 911 patients inclus dans le réseau national Français POLA avec un diagnostic de gliome *IDH*-muté de haut grade (428 gliomes astrocytaires *IDH*-mutés sans codétion-1p/19q et 483 oligodendrogliomes anaplasiques, *IDH*-mutés et 1p/19q-codélétés), nous avons évalué la valeur pronostique de la délétion homozygote de *CDKN2A* ainsi que des critères histologiques de *grading*. De plus, nous avons également recherché la présence de délétions homozygotes de *CDKN2A* dans une série indépendante de 40 gliomes *IDH*-mutés de grade II (20 astrocytomes diffus, *IDH*-mutés et 20 oligodendrogliomes, *IDH*-mutés et 1p/19q-codélétés).

Résultats : La présence d'une délétion homozygote de *CDKN2A* était associée à un mauvais pronostic aussi bien dans les gliomes astrocytaires *IDH*-mutés ($p < 0,0001$ pour la SSP et $p = 0,004$ pour la SG) que dans les oligodendrogliomes anaplasiques, *IDH*-mutés et 1p/19q-codélétés ($p = 0,002$ pour la SSP et $p < 0,0001$ pour la SG) en analyse univariée comme en analyse multivariée incluant : l'âge, le type de chirurgie, le traitement adjuvant et la présence d'une prolifération endothélio-capillaire ou de nécrose. Dans chacun des 2 groupes, la présence d'une prolifération endothélio-capillaire et/ou de nécrose n'était pronostique uniquement dans les cas sans délétion homozygote de *CDKN2A*. Enfin, aucune délétion homozygote de *CDKN2A* n'a été observée dans la cohorte indépendante de gliomes de grade II.

Conclusion : Nous soulignons dans cette étude le pronostic défavorable associé à la présence d'une délétion homozygote de *CDKN2A* dans les deux grands groupes de gliomes *IDH*-mutés ainsi que la valeur pronostique de la présence d'une prolifération endothélio-capillaire uniquement dans les gliomes ne présentant pas cette altération. Nous pensons que ces résultats pourraient être d'un grand intérêt pour une future révision du *grading* des gliomes diffus *IDH*-mutés.

Introduction

Les gliomes diffus sont les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes et les plus agressives chez l'adulte (1). Leur diagnostic est actuellement réalisé en suivant les recommandations de la mise à jour de la 4^{ème} édition de la classification des tumeurs du système nerveux central de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) qui a été publiée en 2016 (1).

La première version de cette 4^{ème} édition, publiée en 2007, classait les gliomes diffus de l'adulte en 3 grands groupes selon le type cellulaire identifié en microscopie : les gliomes astrocytaires, les gliomes oligodendrogliaux et les gliomes mixtes oligoastrocytaires. Au sein de chaque groupe, le *grading* (allant du grade II de meilleur pronostic jusqu'au grade IV de pire pronostic) était effectué selon la présence ou l'absence de critères histologiques d'agressivité, comprenant le nombre de mitoses et la présence de prolifération endothélio-capillaire ou de nécrose. Cependant, une des principales limites de cette classification était l'identification parfois difficile du type cellulaire (astrocytaire, oligodendrogliale ou mixte), reposant inévitablement sur la subjectivité inhérente à l'observation microscopique et donc une variabilité inter-observateurs.

Les avancées dans caractérisation moléculaire de ces gliomes ont permis la mise en évidence d'altérations moléculaires d'intérêts diagnostiques et pronostiques majeurs, notamment la présence de mutations dans les gènes *IDH* et la codélétion-1p/19q. L'intégration de ces données moléculaires dans le diagnostic des gliomes diffus, au travers d'une classification dite « histomoléculaire » ou de « diagnostic intégré », a motivé la mise à jour de la 4^{ème} classification de l'OMS publiée en 2016 (1). Cette mise à jour classe les gliomes diffus de l'adulte en 3 grands groupes, non plus selon l'aspect cellulaire, mais selon la présence ou l'absence de mutations dans les gènes *IDH* et la codélétion-1p/19q. On distingue ainsi les gliomes présentant une mutation d'*IDH* et une codélétion-1p/19q (dits « gliomes oligodendrogliaux »), les gliomes présentant une mutation d'*IDH* sans codélétion-1p/19q (dits « gliomes astrocytaires ») et enfin les gliomes sans mutation d'*IDH* (dont la grande majorité correspond à des glioblastomes *IDH*-non mutés).

En revanche, bien que cette mise à jour ait modifié la méthode de classification en 3 groupes par une intégration des données moléculaires (mutation *IDH* et codélétion-1p/19q), aucun changement n'a été apporté concernant le système de *grading* au sein de chaque groupe. En effet, celui-ci est toujours basé sur la présence des mêmes critères histologiques (nombre de

mitoses et présence de PEC ou de nécrose). Parmi les 2 groupes de gliomes *IDH*-mutés, on distingue alors au sein des gliomes oligodendrogliaux (*i.e.* avec codélétion-1p/19q) : les oligodendrogliomes, *IDH*-mutés et 1p/19q-codélétés de grade II, les oligodendrogliomes anaplasiques (OA), *IDH*-mutés et 1p/19q-codélétés de grade III, et au sein des gliomes astrocytaires : les astrocytomes diffus (AD) *IDH*-mutés, de grade II, les astrocytomes anaplasiques (AA), *IDH*-mutés de grade III et enfin les glioblastomes (GB), *IDH*-mutés de grade IV.

Toutefois, le maintien d'une valeur pronostique de ces critères histologiques de *grading* au sein des différents groupes de cette classification modifiée « histomoléculaire » n'est pas clairement établie et est discutable. En effet, des études récentes ont rapportées que, depuis la mise à jour de l'OMS, les gliomes astrocytaires *IDH*-mutés (sans codélétion-1p/19q) de grade II et III présenteraient un pronostic similaire (2-6) alors que d'autres auteurs ont rapporté un maintien de la valeur pronostique du grade (7).

Le gène *CDKN2A* (cyclin dependent kinase inhibitor 2A) est situé sur le bras court du chromosome 9 en position p21.3. Des études antérieures à la mise à jour de l'OMS 2016 ont rapporté une valeur pronostique de la délétion du gène *CDKN2A* dans les astrocytomes de grade II et III(8,9). Plus récemment, la délétion homozygote de *CDKN2A/B* a été rapportée comme associée à un mauvais pronostic dans des séries d'astrocytomes de grade II et III, *IDH*-mutés ainsi que dans des glioblastomes, *IDH*-mutés de grade IV (2,7,11-13). Ainsi, au sein du groupe spécifique des gliomes astrocytaires *IDH*-mutés sans codélétion-1p/19q, le système de *grading* actuel basé sur les critères histologiques est discutable et certains auteurs (7,13) ont suggéré d'inclure des données génétiques supplémentaires telles que le statut de *CDKN2A/B*.

En ce qui concerne les oligodendrogliomes anaplasiques, *IDH*-mutés et le 1p/19q-codélétés, nous avons rapporté il y a plusieurs années qu'une perte allélique de la région 9p21.3, comprenant le gène *CDKN2A*, était un facteur de mauvais pronostic. Cependant, nous n'avons pas étudié à l'époque la valeur pronostique spécifique à la délétion homozygote de *CDKN2A* (14).

En France, depuis 2008, le réseau national POLA (Prise en charge des OLigodendrogliomes Anaplasiques) a été mis en place pour homogénéiser la prise en charge des adultes ayant un gliome de haut grade à composante oligodendrogliale. L'un des objectifs du programme était de permettre une relecture anatomopathologique et analyse moléculaire centralisée de tous les cas Français afin de proposer des recommandations de prise en charge.

Dans cette étude, nous avons analysé les données recueillies dans le cadre du réseau POLA afin d'évaluer la valeur pronostique de la délétion homozygote de *CDKN2A* ainsi que du système de *grading* histologique actuel à partir d'une cohorte de 911 gliomes *IDH*-mutés de haut grade. Cette cohorte comprenait 428 gliomes astrocytaires de haut grade (212 AA, *IDH*-mutés et 216 GB, *IDH*-mutés) et 483 oligodendrogliomes anaplasiques, *IDH*-mutés et 1p/19q-codéletés. Compte tenu de l'absence de gliome de grade II dans la cohorte POLA, nous avons également recherché la présence de délétions homozygotes de *CDKN2A* dans une série additionnelle de 40 gliomes *IDH*-mutés de grade II. Cette cohorte additionnelle comprenait 20 astrocytomes diffus, *IDH*-mutés et 20 oligodendrogliomes, *IDH*-mutés et 1p/19q-codéletés.

Matériels et méthodes

Cohorte de gliomes IDH-mutés de haut grade

Au total, 911 patients de la base de données du réseau POLA ont été inclus dans cette étude. Les critères d'inclusions étaient : 1/ le consentement écrit du patient pour le recueil de données cliniques et d'analyse génétique selon les politiques nationales et du réseau POLA, 2/ la présence de suffisamment de matériel tumoral pour la réalisation des analyses moléculaires permettant un diagnostic intégré selon la classification de l'OMS 2016 (*i.e.* évaluation des mutations des gènes *IDH* et de la codélétion-1p/19q) et 3/ un diagnostic retenu de gliome de haut grade (grade OMS III ou IV) avec mutation *IDH*.

Relecture anatomopathologique

Tous les cas ont été centralisés et ont bénéficié d'une relecture par le Pr. D. Figarella-Branger (ou le Dr K. Mokhtari pour les patients pris en charge dans la ville de Marseille). Pour chaque cas ont été évalués l'index mitotique (correspondant au nombre de mitoses pour 10 champs à fort grossissement), l'index de prolifération Ki67 (correspondant au nombre de noyaux marqués pour 400 cellules dans les secteurs les plus marqués, évalué avec l'anticorps anti-Ki67, Clone Mib1, 1/100, DAKO) et la présence de prolifération endothélio-capillaire ou de nécrose. Le statut mutationnel des gènes *IDH* a été évalué par immunohistochimie avec l'anticorps dirigé contre la mutation d'*IDH1* R132H (clone H09, 1/75, Dianova) ainsi que, pour la quasi-totalité des cas (901/911), par séquençage tel que décrit précédemment (15). L'évaluation du statut 1p/19q a été déterminée à partir de techniques de SNP-array, de CGH-array ou d'analyses de marqueurs micro-satellitaires (perte de l'hétérozygotie), tels que décrit précédemment (15).

Evaluation du statut du gène CDKN2A

L'information concernant le statut du gène *CDKN2A* a été recueillie à partir des formulaires électroniques de la base de données POLA (e-CRF).

Lorsque de l'ADN extrait à partir de tissus congelés était disponible, les analyses du gène *CDKN2A* ont été réalisées par SNP-array (n=552) sous-traitée à Integragen Company (Paris,

France) et deux types de plates-formes ont été utilisés : HumanCNV370-Quad et Human610-Quad d'Illumina. Lorsque seul de l'ADN extrait de tissus fixés au formol et inclus en paraffine était disponible, le statut de *CDKN2A* a été évalué par CGH-array (Agilent, n=111) ou par des techniques de séquençage haut débit (NGS, BrainCap Custom Capture, Roche, n=227). La délétion homozygote de *CDKN2A* a été évaluée de manière visuelle par observation du profil de nombre de copies au niveau du locus spécifique (SNP-array et CGH-array) ou de la profondeur de la lecture du séquençage du gène *CDKN2A* en comparaison aux régions adjacentes (NGS). Lorsque la quantité d'ADN était insuffisante pour effectuer des tests de SNP-array, de CGH-array ou de séquençage haut débit (n=4), le profil génomique a été évalué par des tests de PCR évaluant la perte d'hétérozygotie (LOH) tel que décrit précédemment (16).

Caractéristiques cliniques

Les données cliniques recueillies incluaient : le sexe, l'âge au moment du diagnostic, le type et la date du geste chirurgical réalisé (biopsie ou résection chirurgicale), la nature du traitement adjuvant, et la date de progression, du décès ou du dernier contact avec le patient. La survie sans progression (SSP) a été définie comme le temps écoulé entre la date du geste chirurgical et la date de progression ou de décès, toutes causes confondues, ou censurée à la date du dernier contact. La survie globale (SG) a été définie comme le temps écoulé entre la date du geste chirurgical et la date de décès, toutes causes confondues, ou censurée à la date du dernier contact.

Cohorte supplémentaire indépendante de gliomes IDH-mutés de grade II

Nous avons récupéré les données d'évaluation du statut du gène *CDKN2A* d'une cohorte additionnelle de 40 patients avec un diagnostic de gliome *IDH*-mutés de grade II. Cette cohorte comprenait 20 astrocytomes diffus, *IDH*-mutés et 20 oligodendrogliomes, *IDH*-mutés et 1p/19q-codélétés. Le statut mutationnel des gènes *IDH* de tous ces cas a été évalué à la fois par immunohistochimie et par séquençage tel que décrit précédemment (15). Les statuts 1p/19q et du gène *CDKN2A* ont été évalués par CGH-array tel que décrit précédemment (15). Les données de survie n'ont pas été recueillies pour cette série étant donné qu'il s'agissait de cas récents.

Analyse statistique

Concernant la réalisation des analyses statistiques, les variables continues ont été comparées à l'aide du test U de Mann-Whitney. La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer les fonctions de survie, le test du log-rank pour les analyses de survie univariées et le modèle de régression de Cox pour les analyses de survie multivariées. Les analyses de survie multivariées incluaient les caractéristiques cliniques, histologiques et moléculaires ayant une valeur $p \leq 0,05$ en analyses univariées (i.e. l'âge au diagnostic, la résection chirurgicale, le traitement adjuvant, la PEC, la nécrose et la délétion homozygote de *CDKN2A*). Le seuil de signification statistique utilisé était fixé à 0,05. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS version 24 (IBM SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Nous avons également utilisé une technique d'apprentissage automatique à partir de multiples arbres décisionnels afin de déterminer l'importance relative de plusieurs variables (VIMP) pour la prédiction de la survie (paquets "randomForestSRC" et "ggRandomForests", R-projet v 3.3.3, <https://www.r-project.org>). Nous avons inclus dans ce modèle la délétion homozygote de *CDKN2A*, le statut 1p/19q, la PEC et la nécrose.

Caractéristiques cliniques, histologiques et moléculaires	Gliomes IDH-mutant sans codéletion-1p/19q (Tous)		Astrocytomes Anaplastiques IDH-mutant		Glioblastomes IDH-mutant		Oligodendrogliomes Anaplastiques IDH-mutant et 1p/19q-codétés	
	N (%)	SSP	N (%)	SSP	N (%)	SSP	N (%)	SSP
Total	428		212		216		483	
Age médian (étendue)	39.5 (17.1-83.1)	0.004	39.2 (17.1-83.1)	0.014	40.2 (17.6-77)	0.064	49.5 (19.4-87.1)	0.013
Sexe								
Femme	189 (44)	0.423	101 (48)	0.760	88 (41)	0.147	197 (41)	0.06
Homme	239 (56)	0.806	111 (52)	0.349	128 (59)	0.492	286 (59)	0.541
Geste chirurgical								
Réséction chirurgicale	313 (73)		143 (67)		170 (79)		375 (78)	
Biopsie	92 (21)	<0.0001	56 (26)	0.062	36 (17)	<0.0001	81 (17)	<0.0001
<i>Inconnu</i>	23 (5)		13 (6)		10 (5)		27 (6)	
Traitement adjuvant								
Aucun	42 (10)		24 (11)		18 (8)		40 (8)	
RT ^a seule	20 (5)		7 (3)		13 (6)		93 (19)	
CT ^b seule	52 (12)	<0.0001	32 (15)	<0.0001	20 (10)	<0.0001	89 (19)	<0.0001
RT+PCV ^c	96 (23)		69 (33)		27 (12)		83 (17)	
RT+TMZ ^d	218 (50)		80 (38)		138 (64)		178 (37)	
Critères histopronostiques								
Prolifération endothélio-capillaire	216 (50)	0.014	0	NA	216 (100)	NA	364 (75)	0.122
Nécrose	73 (17)	0.032	0	NA	73 (34)	0.277	111 (23)	0.08
CDKN2A statut								
Deletion homozygote	47 (11)		12 (6)		35 (16)		33 (7)	
Normal	354 (83)	<0.0001	186 (88)	0.03	168 (78)	0.003	450 (93)	0.002
<i>Inconnu</i>	27 (6)		14 (6)		13 (6)		0	

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques, histologiques et moléculaires de la cohorte de 911 gliomes IDH-mutés de haut grade et leur association avec la survie sans progression (SSP) et la survie globale (SG).
Abbreviations: ^aRT, Radiothérapie ; ^bCT, Chimiothérapie ; ^cPCV, Procarbazine + Lomustine + Vincristine ; ^dTMZ, Temozolomide

Résultats

Caractéristiques clinico-pathologiques de la cohorte de gliomes IDH-mutés de haut grade

Les caractéristiques clinico-pathologiques des patients sont présentées dans le tableau 1 : 911 patients présentant un diagnostic de gliome de haut grade avec mutation *IDH* étaient inclus dans cette étude. Cette cohorte comprenait 428 gliomes astrocytaires *IDH*-mutés sans codélétion-1p/19q (212 AA, *IDH*-mutés et 216 GB, *IDH*-mutés) et 483 oligodendrogliomes anaplasiques, *IDH*-mutés et 1p/19q-codéletés.

Parmi les 428 gliomes astrocytaires *IDH*-mutés sans codélétion-1p/19q, l'âge médian au moment du diagnostic était de 39,5 ans (extrêmes 17,1 et 83,1 ans), ce groupe comprenait 239 hommes et 189 femmes. Soixante-dix-sept pour cent des patients ont bénéficié d'une résection chirurgicale et 50% ont reçu un traitement adjuvant associant Temozolomide et radiothérapie concomitante. La médiane de suivi était de 35 mois (avec une durée maximale de 109 mois). Au cours de cette période, 196 patients ont progressé et 110 sont décédés. Parmi les variables cliniques analysées, l'âge ($\leq 39,5$ ans), la résection chirurgicale et le traitement adjuvant étaient prédictifs d'une meilleure SSP (respectivement $p=0,004$, $p<0,0001$ et $p<0,0001$) et d'une meilleure SG (respectivement $p=0,001$, $p=0,001$ et $p<0,001$). En accord avec la classification actuelle de l'OMS 2016, parmi les 428 cas (212 AA et 216 GB, *IDH*-mutés), la présence de PEC et/ou de nécrose (correspondant aux GB, *IDH*-mutés) était associée à une SSP ($p=0,014$) et une SG ($p<0,001$) réduites. Par définition les AA, *IDH*-mutés ne présentaient ni PEC ni nécrose. Parmi les 212 AA *IDH*-mutés, ni le nombre de mitose, ni l'index de prolifération Ki67 (quel que soit le seuil choisi) n'avaient une significativité pronostique (Tableau supplémentaire 1). Parmi les 216 GB, *IDH*-mutés, la nécrose, lorsqu'elle était présente, était toujours associée à une PEC : 143 cas présentaient une PEC sans nécrose et 73 présentaient une PEC associée à de la nécrose. Dans ce groupe, nous n'avons pas observé de valeur pronostique de la présence de nécrose en SSP ($p=0,277$) comme en SG ($p=0,489$).

En ce qui concerne les 483 oligodendrogliomes anaplasiques, *IDH*-mutés et 1p/19q-codéletés, l'âge médian au moment du diagnostic était de 49,5 ans (extrêmes 19,4 et 87,1 ans). Ce groupe comprenait 286 hommes et 197 femmes. Quatre-vingt-deux pour cent des patients ont bénéficié d'une résection chirurgicale et 37 % ont reçu un traitement adjuvant associant Temozolomide et radiothérapie concomitante. La médiane de suivi était de 45 mois (avec une durée maximale

de 114 mois). Au cours de cette période, 163 patients ont progressé et 66 sont décédés. Parmi les variables cliniques analysées : l'âge (≤ 49.5 ans), la résection chirurgicale et le traitement adjuvant étaient prédictifs d'une meilleure SSP (respectivement $p=0,013$, $p<0,0001$ et $p<0,0001$) et d'une meilleure SG (respectivement $p<0,0001$, $p=0,001$ et $p=0,036$). En accord avec la classification actuelle de l'OMS de 2016, la présence de PEC et/ou de nécrose n'étaient pas prédictive de survie. Parmi les 119 OA *IDH*-mutés, et 1p/19q-codéletés sans PEC et/ou nécrose, nous n'avons pas identifié de seuil d'index mitotique comme d'index de prolifération Ki67 ayant une significativité pronostique (Tableau supplémentaire 1).

Concernant l'ensemble du groupe de 911 patients, nous avons observé une valeur pronostique de la classification 2016 de l'OMS en analyse univariée (Figure 1A, $p < 0,0001$ pour la SSP et la SG). L'algorithme d'apprentissage automatique a révélé que la codéletion-1p/19q était la variable la plus importante pour prédire la SSP et la SG, suivie de la délétion homozygote *CDKN2A* puis de la présence de PEC alors que la présence de nécrose occupait la dernière place (Figure supplémentaire 1).

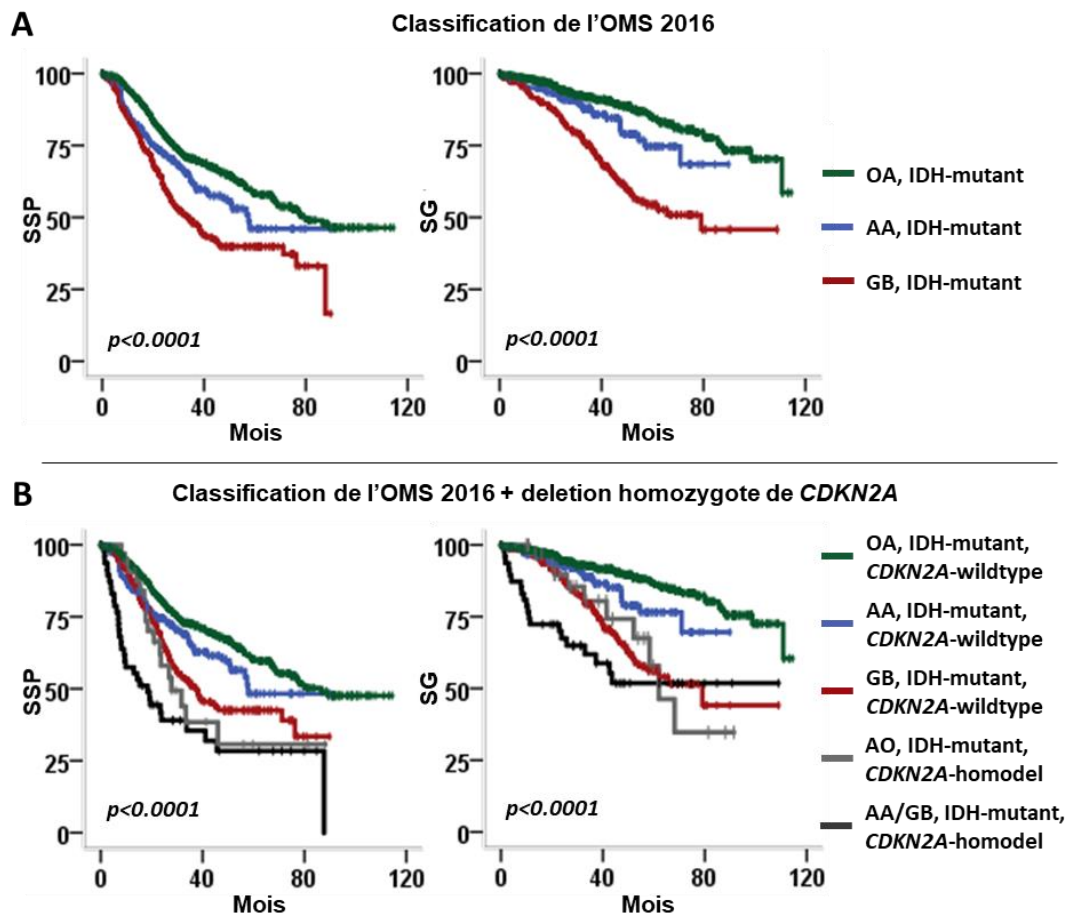


Figure 1 : Courbes de survie de Kaplan-Meier de la cohorte de 911 gliomes *IDH*-mutés. **A**, Stratification par rapport à la classification de l'OMS 2016. **B**, Stratification par rapport à la classification OMS 2016 et le statut de *CDKN2A*.

AA, Astrocytome anaplasique ; GB, Glioblastome ; OA, Oligodendrogliome anaplasique ; *CDKN2A*-homodel, délétion homozygote de *CDKN2A* ; *CDKN2A*-wildtype, absence d'altération de *CDKN2A*

Valeur pronostique de la délétion homozygote de CDKN2A parmi les gliomes IDH-mutés sans codéletion-1p/19q.

Parmi les 428 gliomes astrocytaires *IDH*-mutés sans codéletion-1p/19q (AA et GB, *IDH*-mutés), la présence de d'une délétion homozygote de *CDKN2A* était un facteur pronostique fortement défavorable en SSP ($p < 0,0001$) comme en SG ($p = 0,004$) (Tableau 1). En analyse multivariée incluant, l'âge, la résection chirurgicale, le traitement adjuvant, la présence de PEC et la présence de nécrose, la délétion homozygote de *CDKN2A* était également un facteur pronostique défavorable en SSP ($p < 0,001$; HR, 2,121 ; IC à 95 %, 1,399-3,216) comme en SG ($p = 0,046$; HR, 1,722 ; IC à 95 %, 1,011-2,935) (Tableau 2).

Par ailleurs, le système de classification de l'OMS 2016 (i.e. la présence de PEC et/ou de nécrose) n'était pronostique en SSP ($p = 0,04$) et en SG ($p = 0,002$) exclusivement dans les cas ne présentant pas de délétion homozygote de *CDKN2A* ($n = 354$). Celui-ci ne présentait plus de valeur pronostique dans les gliomes avec délétion homozygote de *CDKN2A* ($p = 0,790$ pour SSP et $p = 0,683$ pour SG) (Figure 2A).

Valeur pronostique de la délétion homozygote CDKN2A parmi les oligodendrogliomes anaplasiques, IDH-mutés et 1p/19q-codéletés

Parmi les 483 AO, *IDH*-mutés et 1p/19q-codéletés, la présence d'une délétion homozygote *CDKN2A* était un facteur de pronostic fortement défavorable en SSP ($p = 0,002$) comme en SG ($p < 0,0001$) (Tableau 1). En analyse multivariée incluant, l'âge, la résection chirurgicale, le traitement adjuvant, la présence de PEC et la présence de nécrose, la délétion homozygote de *CDKN2A* était également un facteur pronostique défavorable en SSP ($p = 0,048$; HR, 1,750 ; IC, 1,004-3,049 %) comme en SG ($p = 0,026$; HR, 2,539 ; IC, 1,121-5,750) (tableau 2).

Parmi les cas sans délétion homozygote de *CDKN2A* ($n = 450$), la présence de PEC et/ou de nécrose était de mauvais pronostic en SG ($p = 0,028$) bien que statistiquement non significative pour la SSP ($p = 0,085$) (Figure 2B). En revanche, dans les gliomes présentant une délétion homozygote de *CDKN2A* ($n = 33$), la présence de PEC et/ou de nécrose n'était pas pronostique en SSP ($p = 0,739$) ni en SG ($p = 0,114$) (Figure 2B).

Caractéristiques cliniques, histologiques et moléculaires	Gliomes IDH-mutant sans codéletion 1p/19q (n=428)						Oligodendrogliomes anaplasiques, IDH-mutant et 1p/19q-codéletés (n=483)					
	SSP			SG			SSP			SG		
	<i>p-value</i>	HR	95%CI	<i>p-value</i>	HR	95%CI	<i>p-value</i>	HR	95%CI	<i>p-value</i>	HR	95%CI
Age (> mediane)	0.050	1.388	1.000-1.925	0.031	1.601	1.044-2.456	0.054	1.432	0.995-2.061	0.001	4.065	1.817-9.098
Réséction chirurgicale	0.008	0.591	0.401-0.873	0.001	0.428	0.257-0.714	0.014	0.604	0.404-0.904	0.086	0.574	0.305-1.081
Traitement adjuvant	<0.0001	0.318	0.222-0.455	<0.0001	0.276	0.176-0.433	0.038	0.700	0.500-0.980	0.859	0.950	0.542-1.668
Prolifération endothélio-capillaire	0.017	1.589	1.087-2.322	<0.0001	2.575	1.525-4.348	0.173	1.390	0.865-2.234	0.312	1.531	0.671-3.493
Nécrose	0.016	1.652	1.100-2.481	0.061	1.617	0.978-2.673	0.043	1.484	1.012-2.177	0.585	1.194	0.633-2.253
Délétion homozygote de CDKN2A	<0.0001	2.121	1.399-3.216	0.046	1.722	1.011-2.935	0.048	1.750	1.004-3.049	0.026	2.539	1.121-5.750

Tableau 2 : Analyse multivariée par régression de Cox

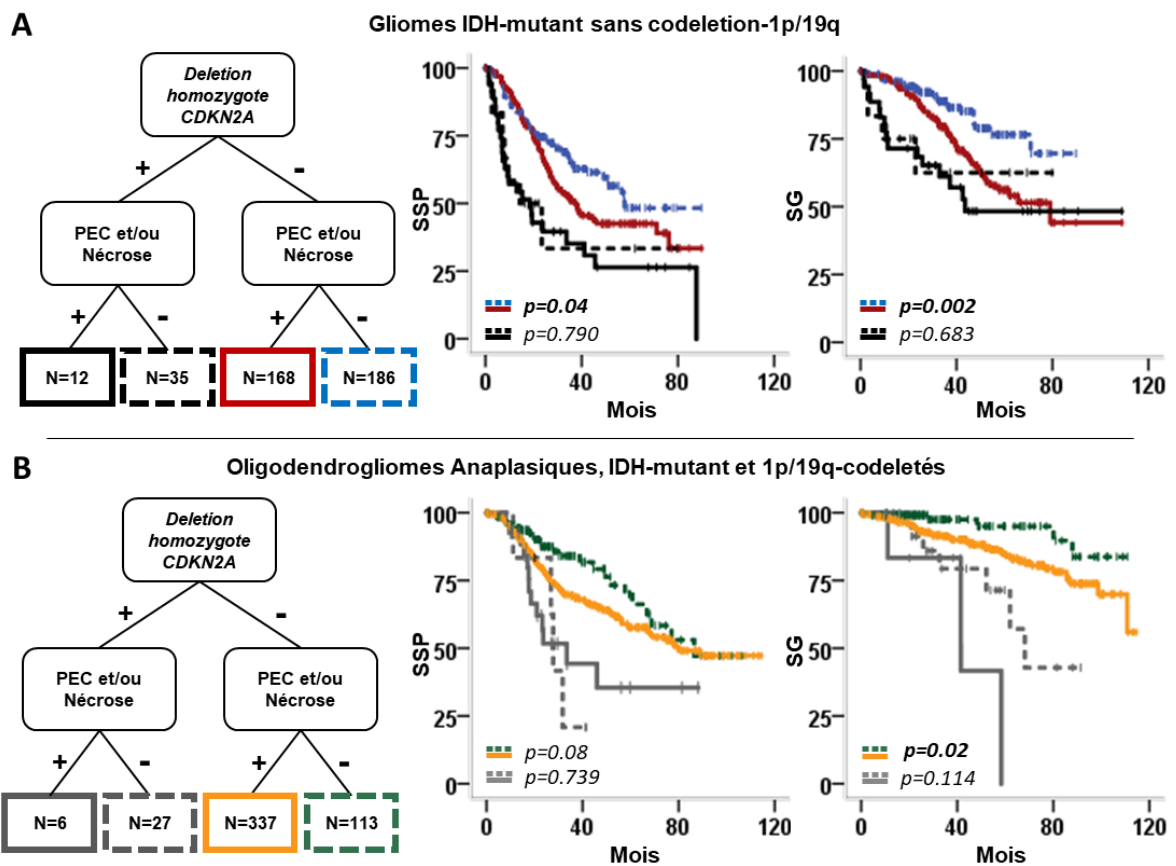


Figure 2 : Courbes de survie de Kaplan-Meier des 911 gliomes *IDH*-mutés de haut grade stratifiés selon la présence de codeletion-1p/19q, les critères histopronostiques et le statut de *CDKN2A*. **A**, Parmi les gliomes *IDH*-mutés sans codeletion-1p/19q et sans délétion homozygote de *CDKN2A* (n=354), la présence de prolifération endothélicapillaire (PEC) et/ou de nécrose était associée à une plus courte SSP (p=0,04) et SG (p=0,002). Au contraire, parmi les tumeurs présentant une délétion homozygote de *CDKN2A* (n=47), la présence de PEC et/ou de nécrose n'était pas pronostique pour la SSP (p=0,790) ni pour la SG (p=0,683). **B**, Parmi les oligodendrogliomes anaplasiques, *IDH*-mutés et 1p/19q-codeletés sans délétion homozygote de *CDKN2A* (n=450), la présence de PEC et/ou de nécrose était associée à une SG plus courte (p=0,028) bien que non significative pour la SSP (p=0,085). Parmi les tumeurs présentant une délétion homozygote *CDKN2A* (n=33), la présence de PEC et/ou de nécrose n'était pas pronostique pour la SSP (p=0,739) ni pour la SG (p=0,114).

Corrélation entre la présence d'une délétion homozygote CDKN2A, le compte de mitoses et l'index de prolifération évalué avec le Ki67

Dans l'ensemble des 911 gliomes *IDH*-mutés, la présence d'une délétion homozygote de *CDKN2A* était associée à un index mitotique plus élevé (médiane = 7 pour 10 CFG, intervalle 2-40, $p < 0,0001$) et à un index de prolifération Ki67 (médiane = 20 %, intervalle 2-70, $p < 0,0001$) en comparaison avec les gliomes sans altération de *CDKN2A* (médiane du nombre de mitose = 6 pour 10 CFG, intervalle 1-50 et médiane d'index de prolifération Ki67 = 15 %, intervalle 1-90) (Figure supplémentaire 2).

Evaluation du statut de CDKN2A dans la cohorte additionnelle de gliomes IDH-mutés de grade II

Nous n'avons observé aucune délétion homozygote *CDKN2A* parmi les 40 gliomes *IDH*-mutés de grade II de notre série additionnelle comprenant 20 astrocytomes diffus, *IDH*-mutés et 20 oligodendrogliomes, *IDH*-mutés et 1p/19q-codéletés (Tableau supplémentaire 2).

Discussion

Dans cette étude, nous avons évalué, à partir des données issues du réseau national Français POLA, la valeur pronostique de la délétion homozygote de *CDKN2A* ainsi que des critères histologiques de *grading* actuels (mitoses, prolifération endothélio-capillaire et nécrose) au sein d'une cohorte de 911 gliomes *IDH*-mutés de haut grade (comprenant 428 gliomes astrocytaires *IDH*-mutés sans codélétion-1p/19q et 483 oligodendrogliomes anaplasiques *IDH*-mutés et 1p/19q-codélétés). De plus, nous avons également recherché la présence de délétions homozygotes de *CDKN2A* dans une cohorte additionnelle de 40 gliomes *IDH*-mutés de grade II (comprenant 20 astrocytomes diffus, *IDH*-mutés et 20 oligodendrogliomes, *IDH*-mutés et 1p/19q-codélétés).

Nos résultats mettent en évidence le pronostic défavorable associé à la présence d'une délétion homozygote de *CDKN2A* dans chacune des deux grandes catégories de gliomes *IDH*-mutés de haut grade (gliomes « astrocytaires » sans codélétion-1p/19q et gliomes « oligodendrogliaux » avec codélétion-1p/19q). De plus, la délétion homozygote de *CDKN2A* apparaît comme le facteur de risque le plus important, avant la considération de la présence de PEC et/ou de nécrose. Parmi ces 2 derniers critères, la prise en compte de la présence de PEC semble être le plus appropriée puisque, dans notre étude, celle-ci présente une plus grande importance pronostique que la présence de nécrose. Cette dernière observation diffère du résultat rapporté par une étude précédente (7) qui a rapporté une plus grande valeur pronostique de la nécrose par rapport à la PEC et utilisé le critère « nécrose » pour stratifier les gliomes astrocytaires *IDH*-mutés sans altération de *CDKN2A/B*.

Le gène *CDKN2A* en position chromosomique 9p21.3 est un gène suppresseur de tumeur codant pour deux protéines p14^{ARF} et p16^{INK4A} impliquées dans l'inhibition de la progression du cycle cellulaire. La protéine p14^{ARF} active la protéine p53, dite « gardienne du génome », permettant un arrêt de la croissance cellulaire et la réparation de l'ADN ou l'apoptose en cas d'anomalie génétique (18-20). La protéine p16^{INK4A} inhibe les kinases dépendantes des cyclines 4 et 6 (CDK4 et CDK6), empêchant alors la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (pRb) et bloquant ainsi le passage de la phase G1 vers la phase S du cycle cellulaire. En accord avec ces fonctions, une délétion homozygote du gène *CDKN2A*, privant alors les cellules tumorales de son pouvoir inhibiteur de progression du cycle cellulaire, pourrait contribuer à une prolifération cellulaire incontrôlée. Il n'est alors pas surprenant que, dans notre cohorte de 911

gliomes *IDH*-mutés, nous avons observé une forte corrélation entre la présence d'une délétion homozygote *CDKN2A* et un index mitotique ainsi qu'un index de prolifération Ki67 plus élevés ($p < 0,001$). Par ailleurs, dans les gliomes astrocytaires *IDH*-mutés, d'autres altérations de gènes impliqués dans la voie du rétinoblastome ont également été rapportées comme associées à un mauvais pronostic comme l'amplification *CDK4* (11) ou encore la délétion homozygote de *Rb1* (gène codant pour la protéine du rétinoblastome pRb) (7).

Le pronostic péjoratif associé à la présence d'une délétion homozygote de *CDKN2A* dans les gliomes diffus *IDH*-mutés pourrait avoir d'importantes conséquences dans la pratique courante. En effet, nous pensons que cette altération devrait être recherchée dans tous les gliomes *IDH*-mutés de grade III ou IV. La question demeure cependant de savoir si cette altération devrait également être évaluée au sein des gliomes de grade II. Dans notre étude, nous n'avons pas observé de délétion homozygote de *CDKN2A* au sein d'une cohorte de 40 gliomes *IDH*-mutés de grade II. Ce résultat est en accord avec une publication précédente n'ayant pas observé de délétion homozygote de *CDKN2A* dans une cohorte de 54 gliomes astrocytaires *IDH*-mutés sans codélétion-1p/19q de grade II (7) En revanche, d'autres auteurs ont observé une perte de *CDKN2A* dans de rares cas de gliomes de grade II (2,6,8).

Du fait de l'impact pronostique majeur de la présence d'une délétion homozygote de *CDKN2A* ce critère pourrait être pris en compte dans le *grading* des gliomes *IDH*-mutés, comme également suggéré par d'autres auteurs (7,13) (Figure 1B). Ainsi, un gliome astrocytaire *IDH*-muté présentant une délétion homozygote de *CDKN2A* pourrait être considéré comme un gliome de grade IV, et ceci indépendamment de la présence éventuelle de PEC ou de nécrose. Ce *grading*, sur la base d'une altération moléculaire, soulève la problématique du glioblastome *IDH*-muté sans délétion homozygote de *CDKN2A*. En effet, il convient alors de discuter si il est légitime de maintenir un grade IV pour les tumeurs actuellement classées en glioblastome *IDH*-muté, si ces dernières ne présentent pas de délétion homozygote *CDKN2A*, malgré la présence du PEC et/ou une nécrose, ou de réserver un grade IV aux gliomes avec délétion homozygote de *CDKN2A*. Enfin, en ce qui concerne les gliomes astrocytaires *IDH*-mutés sans délétion homozygote de *CDKN2A* ni PEC ni nécrose (i.e. astrocytomes diffus et astrocytomes anaplasiques), un autre problème majeur est la pertinence du compte de nombre de mitoses utilisé pour distinguer les grades II des grades III. Le seuil du nombre de mitoses nécessaire pour basculer en grade III n'est pas clairement défini dans la classification de l'OMS 2016 et celui-ci demeure subjectif, dépendant de l'observateur et de la taille de l'échantillon analysé. De plus, certaines études antérieures ont rapportées que le nombre de mitoses n'était

pas un marqueur de grade pertinent dans le groupe des astrocytomes *IDH*-mutés (3,21). Dans notre étude, nous n'avons pas réussi à trouver un seuil de valeur pronostique pour le nombre de mitoses ou encore pour l'index de prolifération Ki67 au sein des astrocytomes anaplasiques, *IDH*-mutés. Ainsi, se pose la question de proposer un grade II pour tous les gliomes astrocytaires *IDH*-mutés sans délétion homozygote de *CDKN2A*, sans PEC et sans nécrose, indépendamment du nombre de mitoses.

Notre étude souligne par ailleurs qu'une approche de *grading* similaire peut être appliquée au groupe des gliomes oligodendrogliaux *IDH*-mutés et 1p/19q-codéletés. En effet, ces tumeurs présentent également un mauvais pronostic lorsqu'une délétion homozygote de *CDKN2A* est observée. Il est d'ailleurs intéressant de noter que, dans notre cohorte, le pronostic de ces oligodendrogliomes anaplasiques, *IDH*-mutés et 1p/19-codéletés avec délétion homozygote *CDKN2A* était proche voire pire que celui des glioblastome *IDH*-mutés de grade IV (Figure 1B). Bien qu'un grade IV au sein du groupe des oligodendrogliomes n'ait jamais été suggéré auparavant, cette altération pourrait être prise en compte pour identifier les patients au pronostic défavorable. Ces résultats suggèrent qu'une réévaluation des critères de *grading* des oligodendrogliomes anaplasiques, *IDH*-mutés et 1p/19-codéletés est également souhaitable.

Conclusion

Cette étude, réalisée à partir de la base de données nationale Française POLA, de 911 patients ayant un gliome diffus *IDH*-muté de haut grade souligne la valeur pronostique défavorable de la présence d'une délétion homozygote du gène *CDKN2A* au sein des deux grandes familles de gliomes stratifiés selon la présence d'une codélétion-1p/19q. De plus, nous montrons la valeur pronostique de la présence de prolifération endothélio-capillaire (associée ou non à de la nécrose) chez les patients ne présentant pas cette altération. Nous pensons que ces résultats concernant l'évaluation de la valeur pronostique de la délétion homozygote de *CDKN2A* et des critères histopronostiques pourraient être d'un grand intérêt pour une future révision du *grading* des gliomes diffus *IDH*-mutés.

REFERENCES

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016;131(6):803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
2. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RGW, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2481-2498. doi:10.1056/NEJMoa1402121
3. Olar A, Wani KM, Alfaro-Munoz KD, et al. IDH mutation status and role of WHO grade and mitotic index in overall survival in grade II-III diffuse gliomas. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2015;129(4):585-596. doi:10.1007/s00401-015-1398-z
4. Pekmezci M, Rice T, Molinaro AM, et al. Adult infiltrating gliomas with WHO 2016 integrated diagnosis: additional prognostic roles of ATRX and TERT. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2017;133(6):1001-1016. doi:10.1007/s00401-017-1690-1
5. Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D, et al. IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2015;129(6):867-873. doi:10.1007/s00401-015-1438-8
6. Suzuki H, Aoki K, Chiba K, et al. Mutational landscape and clonal architecture in grade II and III gliomas. *Nat Genet*. 2015;47(5):458-468. doi:10.1038/ng.3273
7. Shirahata M, Ono T, Stichel D, et al. Novel, improved grading system(s) for IDH-mutant astrocytic gliomas. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2018;136(1):153-166. doi:10.1007/s00401-018-1849-4
8. Reis GF, Pekmezci M, Hansen HM, et al. CDKN2A perte is associated with shortened overall survival in lower-grade (World Health Organization Grades II-III) astrocytomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2015;74(5):442-452. doi:10.1097/NEN.0000000000000188
9. Roy DM, Walsh LA, Desrichard A, et al. Integrated Genomics for Pinpointing Survival Loci within Arm-Level Somatic Copy Number Alterations. *Cancer Cell*. 2016;29(5):737-750. doi:10.1016/j.ccell.2016.03.025

10. Korshunov A, Casalini B, Chavez L, et al. Integrated molecular characterization of IDH-mutant glioblastomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2019;45(2):108-118.
doi:10.1111/nan.12523
11. Cimino PJ, Zager M, McFerrin L, et al. Multidimensional scaling of diffuse gliomas: application to the 2016 World Health Organization classification system with prognostically relevant molecular subtype discovery. *Acta Neuropathol Commun*. 2017;5(1):39. doi:10.1186/s40478-017-0443-7
12. Aoki K, Nakamura H, Suzuki H, et al. Prognostic relevance of genetic alterations in diffuse lower-grade gliomas. *Neuro-Oncol*. 2018;20(1):66-77.
doi:10.1093/neuonc/nox132
13. Cimino PJ, Holland EC. Targeted copy number analysis outperforms histological grading in predicting patient survival for WHO grade II/III IDH-mutant astrocytomas. *Neuro-Oncol*. March 2019. doi:10.1093/neuonc/noz052
14. Alentorn A, Dehais C, Ducray F, et al. Allelic perte of 9p21.3 is a prognostic factor in 1p/19q codeleted anaplastic gliomas. *Neurology*. 2015;85(15):1325-1331.
doi:10.1212/WNL.0000000000002014
15. Tabouret E, Nguyen AT, Dehais C, et al. Prognostic impact of the 2016 WHO classification of diffuse gliomas in the French POLA cohort. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016;132(4):625-634. doi:10.1007/s00401-016-1611-8
16. Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, et al. Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q perte on response and outcome. *Neurology*. 2007;68(21):1831-1836. doi:10.1212/01.wnl.0000262034.26310.a2
17. Ishwaran H, Gerds TA, Kogalur UB, Moore RD, Gange SJ, Lau BM. Random survival forests for competing risks. *Biostat Oxf Engl*. 2014;15(4):757-773.
doi:10.1093/biostatistics/kxu010
18. Sherr CJ. Cancer cell cycles. *Science*. 1996;274(5293):1672-1677.
19. Serrano M, Hannon GJ, Beach D. A new regulatory motif in cell-cycle control causing specific inhibition of cyclin D/CDK4. *Nature*. 1993;366(6456):704-707.
doi:10.1038/366704a0

20. Stott FJ, Bates S, James MC, et al. The alternative product from the human CDKN2A locus, p14(ARF), participates in a regulatory feedback loop with p53 and MDM2. *EMBO J.* 1998;17(17):5001-5014. doi:10.1093/emboj/17.17.5001
21. Duregon E, Bertero L, Pittaro A, et al. Ki-67 proliferation index but not mitotic thresholds integrates the molecular prognostic stratification of lower grade gliomas. *Oncotarget.* 2016;7(16):21190-21198. doi:10.18632/oncotarget.8498

Annexes

Tableaux supplémentaires

Tableau supplémentaire 1 : Analyse de la survie globale (SG) avec le test du log-rank pour différentes valeurs seuils de l'index mitotique ou de l'index de prolifération Ki67 parmi 212 astrocytomes anaplasiques, *IDH*-mutés et 119 oligodendrogliomes anaplasiques, *IDH*-mutés et 1p/19q-codélétés sans prolifération endothélicapillaire ni nécrose.

	Astrocytomes anaplasiques <i>IDH</i> -mutés N=212 (valeur p de l'analyse de SG avec le test du log-rank)	Oligodendrogliomes anaplasiques, <i>IDH</i> -mutés et 1p/19q-codeletés sans prolifération endothélio- capillaire ni nécrose N=119 (valeur p de l'analyse de SG avec le test du log-rank)
Index mitotique		
< 3 vs ≥ 3	0,261	NA
< 4 vs ≥ 4	0,991	NA
< 5 vs ≥ 5	0,262	NA
< 6 vs ≥ 6	0,211	NA
< 7 vs ≥ 7	0,085	0.302
< 8 vs ≥ 8	0,489	0.288
Index de prolifération KI67		
< 8 vs ≥ 8	0,575	0.606
< 10 vs ≥ 10	0,385	0.551
< 12 vs ≥ 12	0,26	0.192
< 15 vs ≥ 15	0,116	0.963
< 20 vs ≥ 20	0,395	0.319

Tableau supplémentaire 2 : Caractéristiques des 40 gliomes *IDH*-mutés grade II de la cohorte additionnelle. Abréviation : Chr, Chromosome

ID Patient	Sexe	Mitoses (Nombre pour 10 champs à fort grossissement)	Statut <i>IDH</i>	Résultat de CGH-array
OII1	M	4	R132H	Chr 1p : perte Chr 19q : perte
OII2	F	2	R132H	Chr 1p : perte Chr 19q : perte
OII3	M	0	R132H	Chr 1p : perte Chr 4q : perte partielle Chr 8q : gain partiel Chr 19q : perte
OII4	F	2	R132H	Chr 1p : perte Chr 4 : perte Chr 17q : gain Chr 19q : perte
OII5	M	1	R132H	Chr 1p : perte Chr 4 : perte Chr 19q : perte
OII6	M	2	R132H	Chr 1p : perte Chr 19q : perte
OII7	F	1	R132H	Chr 1p : perte Chr 19q : perte
OII8	M	1	R132H	Chr 1p : perte Chr 19q : perte
OII9	M	2	R132H	Chr 1p : perte Chr 19q : perte
OII10	M	1	R132H	Chr 1p : perte Chr 19q : perte
OII11	F	1	R132H	Chr 1p : perte Chr 4 : perte Chr 8q : perte partielle Chr 11 : gain Chr 19q : perte
OII12	F	1	R132H	Chr 1p : perte Chr 19q : perte
OII13	F	0	R132H	Chr 1p : perte Chr 7 : gain Chr 19q : perte
OII14	F	2	R132H	Chr 1p : perte Chr 4 : perte Chr 13 : perte Chr 19q : perte
OII15	F	2	R132H	Chr 1p : perte Chr 19q : perte
OII16	M	1	R132H	Chr 1p : perte Chr 11 : gain Chr 19q : perte
OII17	F	4	R132H	Chr 1p : perte Chr 4 : perte Chr 19q : perte
OII18	M	0	R132L	Chr 1p : perte Chr 19q : perte
OII19	M	1	R132H	Chr 1p : perte Chr 19q : perte
OII20	F	2	R132H	Chr 1p : perte Chr 19q : perte
AII1	F	2	R132H	aucune altération
AII2	M	0	R132H	aucune altération
AII3	F	0	R132H	Chr 3p : perte partielle Chr 13q : perte partielle Chr 14q : perte partielle Chr 19q : perte partielle Chr Xp : perte partielle
AII4	M	0	R132H	Chr 12p : gain Chr 4q : perte Chr 10p : gain partiel
AII5	M	0	R132H	Chr 7p : perte Chr 7q : gain partiel and perte

				Chr 11p : perte Chr 11q : gain partiel and perte Chr 12q : gain partiel Chr 18 : gain Chr 19 : perte
AII6	M	2	R132H	Chr 11p : perte Chr 18p : perte Chr 12p : gain Chr 12q : perte Chr 8q : perte partielle
AII7	M	0	R132H	aucune altération
AII8	M	0	R132H	aucune altération
AII9	F	0	R132H	Chr 8p : gain Chr 7q : gain Chr 13 : perte Chr 19 : perte Chr 1q : perte partielle Chr 9p : perte partielle Chr 1q : gain partiel Chr 7q : gain partiel
AII10	F	1	R132H	Chr 8q : gain
AII11	M	0	R132L	Chr 14 : gain partiel
AII12	F	0	R132H	aucune altération
AII13	F	2	R132H	Chr 3p : perte Chr 5q : perte partielle Chr 10p : gain Chr 12q : perte Chr 14q : perte partielle
AII14	F	0	R132H	Chr 7q : gain partiel
AII15	M	1	R132H	Chr 4q : perte partielle Chr 8q : gain partiel Chr 9q : gain partiel Chr 13q : perte partielle Chr 19q : perte partielle
AII16	M	0	R132H	Chr 8q : gain partiel Chr 9p : perte partielle Chr 18 : perte Chr 19q : perte Chr 22q : perte partielle
AII17	F	0	R132H	Chr 1p : perte partielle Chr 4q : perte partielle Chr 10p : gain Chr 18q : perte partielle Chr 20p : perte partielle Chr 22q : perte partielle
AII18	H	0	R132H	Chr 1p : perte partielle Chr 10p : gain partiel Chr 12q : perte partielle Chr 22q : perte partielle Chr 17 : perte partielle Chr 11q : gain Chr 19 : perte
AII19	M	1	R132H	Chr 7q : gain partiel Chr 10p : gain Chr 11q : gain Chr 20p : gain Chr 21 : perte
AII20	F	1	R132H	Chr 2p : perte partielle Chr 2q : perte partielle Chr 3q : perte partielle Chr 19 : perte

Figures supplémentaires

Figure supplémentaire 1 : Estimation, par apprentissage automatique réalisé à partir d'arbres décisionnels, de l'importance relative d'une variable dans l'estimation de la survie (VIMP) parmi tous les gliomes *IDH*-mutés de haut grade (n=911). Les barres bleues indiquent une VIMP positive, les rouges indiquent une VIMP négative. L'importance de la variable est proportionnelle à la longueur des barres.

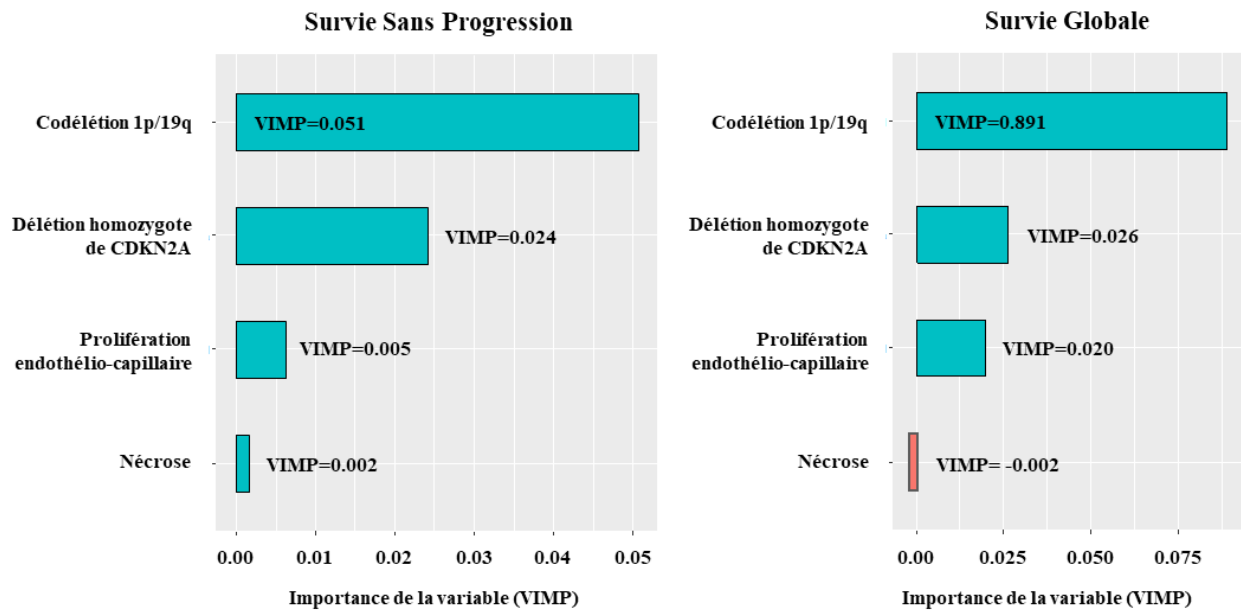
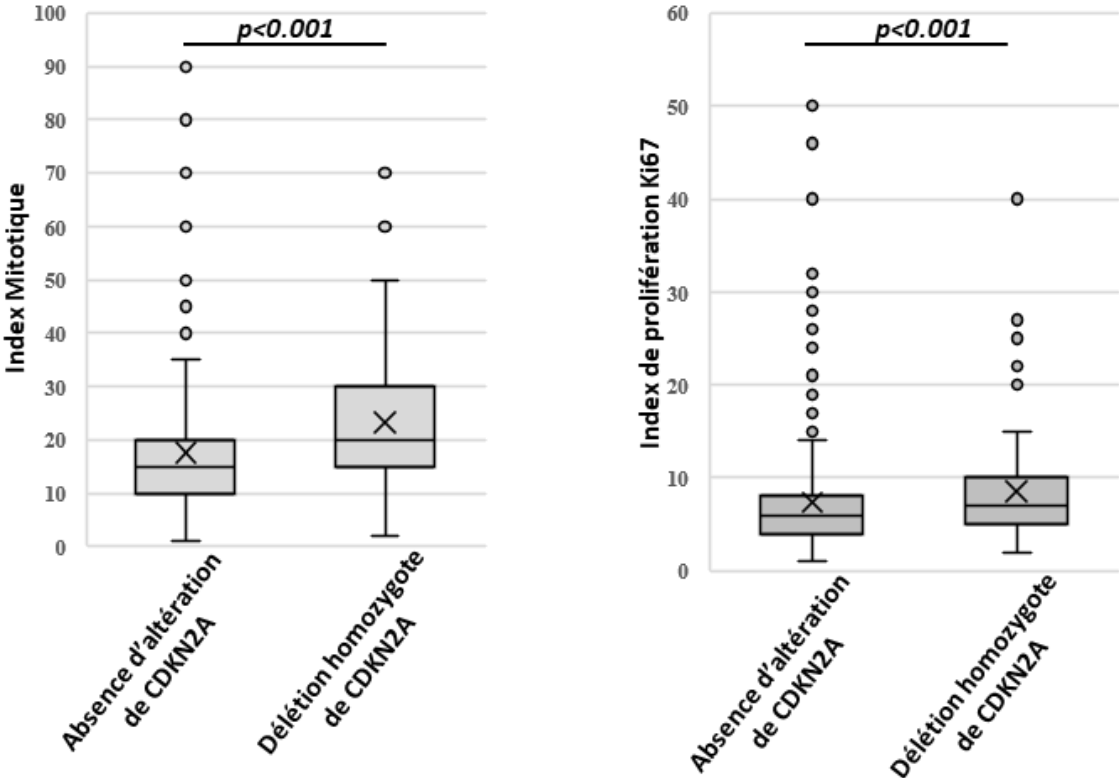


Figure supplémentaire 2 : Corrélation entre la délétion homozygote de *CDKN2A*, l'index mitotique (nombre de mitoses pour 10 champs à fort grandissement) l'index de prolifération Ki67 (pourcentage de noyaux marqués avec l'anticorps anti-Ki67 pour 400 cellules) parmi tous les gliomes *IDH*-mutés de haut grade (n=911)



SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) 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.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) 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 déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Introduction : La classification des tumeurs du système nerveux central définie par l'organisation mondiale de la santé (OMS) a été mise à jour en 2016, et stratifie les gliomes diffus de l'adulte en 3 grands groupes selon la présence de 2 altérations génétiques princeps : les mutations d'*IDH* et la codétion-1p/19q. Cependant, les critères histologiques permettant de grader ces tumeurs (nombre de mitoses, prolifération endothélio-capillaire et nécrose) n'ont pas été modifiés et leur valeur pronostique est maintenant discutée.

Méthode : A partir d'une cohorte de 911 patients inclus dans le réseau national Français POLA avec un diagnostic de gliome *IDH*-muté de haut grade (428 gliomes astrocytaires *IDH*-mutés sans codétion-1p/19q et 483 oligodendrogliomes anaplasiques, *IDH*-mutés et 1p/19q-codélétés), nous avons évalué la valeur pronostique de la délétion homozygote de *CDKN2A* ainsi que des critères histologiques de *grading*. De plus, nous avons également recherché la présence de délétions homozygotes de *CDKN2A* dans une série indépendante de 40 gliomes *IDH*-mutés de grade II (20 astrocytomes diffus, *IDH*-mutés et 20 oligodendrogliomes, *IDH*-mutés et 1p/19q-codélétés).

Résultats : La présence d'une délétion homozygote de *CDKN2A* était associée à un mauvais pronostic aussi bien dans les gliomes astrocytaires *IDH*-mutés ($p < 0,0001$ pour la SSP et $p = 0,004$ pour la SG) que dans les oligodendrogliomes anaplasiques, *IDH*-mutés et 1p/19q-codélétés ($p = 0,002$ pour la SSP et $p < 0,0001$ pour la SG) en analyse univariée comme en analyse multivariée incluant : l'âge, le type de chirurgie, le traitement adjuvant et la présence d'une prolifération endothélio-capillaire ou de nécrose. Dans chacun des 2 groupes, la présence d'une prolifération endothélio-capillaire et/ou de nécrose n'était pronostique uniquement dans les cas sans délétion homozygote de *CDKN2A*. Enfin, aucune délétion homozygote de *CDKN2A* n'a été observée dans la cohorte indépendante de gliomes de grade II.

Conclusion : Nous soulignons dans cette étude le pronostic défavorable associé à la présence d'une délétion homozygote de *CDKN2A* dans les deux grands groupes de gliomes *IDH*-mutés ainsi que la valeur pronostique de la présence d'une prolifération endothélio-capillaire uniquement dans les gliomes ne présentant pas cette altération. Nous pensons que ces résultats pourraient être d'un grand intérêt pour une future révision du *grading* des gliomes diffus *IDH*-mutés.

Mots clés : Oligodendrogliome anaplasique, *IDH*-muté et 1p/19q-codéleté ; Astrocytome anaplasique, *IDH*-muté ; Glioblastome, *IDH*-muté ; Prolifération endothélio-capillaire ; Délétion homozygote de *CDKN2A*