université de BORDEAUX

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2020 Thèse n° 3016

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par POETSCH, Laura Noëlle
Né(e) le 18 avril 1992 à Bayonne
Le 31 mars 2020

CARACTERISTIQUES DES PATIENTS ATTEINTS DE GLIOME PORTANT UNE MUTATION MINORITAIRE DE L'ISOCITRATE DESHYDROGENASE

Sous la direction de Madame le Docteur Charlotte BRONNIMANN

Membres du jury :

M. le Professeur RAVAUD, Alain	Président
Mme le Docteur EIMER, Sandrine	Rapporteur et Examinateur
M. le Professeur LOISEAU, Hugues	Examinateur
M. le Docteur CAPPELLEN, David	Examinateur
M. le Docteur HUCHET, Aymeri,	Examinateur
Mme le Docteur BRONNIMANN Charlotte	Directrice

Remerciements

Aux membres du jury,

A Monsieur le Professeur Alain Ravaud,
Merci d'avoir accepté de présider ce jury et de me faire l'honneur d'apporter vos connaissances à la critique de ce travail. Merci pour votre soutien tout au long de mon internat et pour votre engagement dans l'encadrement des internes, ainsi que pour notre formation de qualité.

A Monsieur le Professeur Hugues Loiseau,
Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de juger ce travail de thèse, merci pour votre disponibilité. Que ce travail soit le témoignage de mon profond respect.

A Madame le Docteur Sandrine Eimer,
Merci pour votre investissement dans ce rôle de rapporteur et d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Encore merci pour votre analyse et vos conseils. Je vous prie d'accepter l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur David Cappellen,
Un grand merci d'avoir accepté de juger ce travail et d'y apporter votre expertise. Merci de votre bienveillance et de nous avoir aidées à la construction de cette étude en nous permettant de récupérer les cas d'intérêts bordelais.

A Monsieur le Docteur Aymeri Huchet,
Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour ce semestre passé à vos côtés en radiothérapie qui fut riche d'apprentissage, d'émotions (en particulier avec la pédiatrie) et de réflexions à la fois scientifiques et éthiques.

A Madame le Docteur Charlotte Bronnimann,
Merci de tout coeur de m'avoir permis de réaliser ce travail avec toi. Merci pour ta réactivité, ta bienveillance, ta précision et de m'avoir partagé tes connaissances. Merci d'avoir toujours répondu à mes questions ! Travailler avec toi est un plaisir et je souhaite aux futurs internes de pouvoir être encadrés comme je l'ai été !

A ma famille,

A ma mère, merci de la patience dont tu fais preuve avec moi et de tout l'amour et la bienveillance dont tu m'entoures depuis toujours, qui m'ont permis et me permettront de traverser chaque épreuve de la vie sans encombre.

A mon père, merci pour le calme et la philosophie dont tu fais toujours preuve et pour tes conseils toujours très justes qui m'ont toujours aidée à prendre les bonnes décisions. Merci de ton soutien durant toutes ces années d'études si chronophages et si difficiles.

A mes grands parents maternels, merci de m'avoir toujours soutenue sans faille et de tous ces moments de réconfort que vous m'avez donnés durant ces longues années ! Toutes ces heures passées sur la table de la salle à manger, protégée de cette petite nappe rouge, portent enfin leurs fruits ! Merci pour toutes les prières et les petites bougies allumées à chaque moment important…

A mes grands parents paternels, merci pour votre soutien et votre écoute attentive pendant toutes ces années d'étude. Merci de m'avoir poussée sur le chemin de la science, à travailler dur et à donner le meilleur de moi même.

A ma tante Noëlle, merci de m'avoir transmis la passion de la médecine, de ton écoute attentive et merci de m'avoir soutenue pendant toutes ces années.

A Frantz, merci de la patience dont tu fais preuve avec moi quand mes angoisses sont parfois irrationnelles ! Merci pour tes fréquentes petites attentions (en particulier culinaires !) qui sont toujours si appréciées.

A mon oncle Cyril, ma tante Céline, et mes trois cousines préférées Léa, Juliette et Clémentine. Merci de votre soutien et de chaque bon moment passé en votre compagnie. Courage à Léa qui s'est engagée cette année sur la belle voie de l'anesthésie-réanimation, à qui je souhaite le meilleur. Bravo à ses deux soeurs, qui ont également des parcours professionnels admirables et brillants ! Je suis fière de vous.

A mes amis,

A Jess, mon amie de toujours, merci d'avoir supporté les « non je ne viens pas aujourd'hui car je dois réviser » pendant de nombreuses années sans agacement (en tout cas extérieurement !). Merci d'avoir fêté avec moi chaque réussite à un examen et d'avoir écouté mes « râleries » ! Merci pour tous ces moments festifs, pour tous nos fous rires et nos aventures depuis la 6e, qui je l'espère ne s'arrêteront pas de si tôt!

A Anne, mon petit ange gardien de la médecine, merci pour ce voyage au canada inoubliable, merci pour tous tes conseils avisés et pour avoir veillé sur moi durant toutes ces années de médecine.

A Maxime, sans qui cette vocation n'aurait jamais vu le jour. Merci.

A toutes les « Meufs », ces nanas hautes en couleurs avec qui nous avons traversé les étapes de nos vies d'étudiantes en médecine : Candou et ses commentaires râleurs toujours hilarants, Morghi toujours prête à faire la fête, Fanny dont la gaieté et la bonne humeur sont absolument contagieuses, Diani aux multiples idées pour passer les vacances ou les soirées les plus folles, Mélanie, maman du groupe, toujours réfléchie et bienveillante, Julie toujours calme, souriante et à l'écoute, Marie pleine de bons conseils déco, fringues et bonnes affaires, Ingrid et ses tenues toujours ravissantes, Audrey notre réunionnaise, reine de la tarte au citron, et aux trois basques: Edurne, Itsaso et Eztitxu, sans qui ce groupe n'aurait peut être pas existé. Encore merci pour ces dix années de bonheur à vos côtés et merci à tous vos chéris qui ont courageusement intégré ce groupe d'amies délurées !

A mes deux co-externes préférées Camille et Hélène, sans qui l'externat aurait été bien fade, merci pour toutes ces soirées post-confs où nous révassions à notre avenir, merci pour tous ces fous rires et ces soirées improbables et à nos voyages passés et à venir.

A mes amis du Lycée de Bayonne, Elodie et Elisa merci pour toutes ces soirées entre filles qui font oublier les problèmes, pour tous les ragots et les fous rires et que l'on a

vécu et tous ceux à venir. A Thomas qui est parti à l'autre bout de la Terre mais que l'on n'oublie pas, merci de m'avoir soutenue pendant ces longues années.
A Lolo, Vincent P., Vincent A. et Quentin, merci pour ces bonnes soirées passées à vos côtés!

A mes co-internes, Merci à Guillaume et Manon, mes mentors, qui ont assisté à mes premiers pas d'interne et qui m'ont appris à faire les ordonnances d'Emend et de morphine !!
Merci aux co-internes Bayonnais : Baptiste, Florence, Charlotte, Maiana, Héloise, Quentin et Ines, pour ce joli semestre ensoleillé rempli de beaux souvenirs.
Merci à Jean, Raphaelle et Vincent pour ce semestre haut en couleur au pays du Lymphome et de la Leucémie.
Merci à Simon, Luc, Matthieu, Anthony et Clément pour ce semestre inoubliable à Saint André, pour ces petits goûters au soleil, pour ces RCP post soirées, vos blagues incessantes et pour m'avoir fait tant rire.
Merci aux internes de radiothérapie Maëlle, Morgane, Nicolas, Virginie et Pierre pour m'avoir permis de m'épanouir dans ce monde si technique, royaume de la physique !
Et enfin, merci à mes co-internes de l'HDJ de Bergo, Manon (encore et toujours), Maxime, Laura, Pauline, Gautier, Agathe et Marine de m'avoir soutenue dans les dernières étapes de préparation de cette thèse!

A tous les services qui m'ont accueillie,
Au personnel des unités 8, 35 et 36, merci d'avoir guidé mes premiers pas d'interne.
Aux médecins de ces unités : Amandine Quivy, Amaury Daste, Marine Gross Goupil, Baptiste Sionneau, Nathalie Trufflandier, Isabelle Catry Thomas, Louis François et Charlottes Domblides merci pour votre bienveillance et tous vos enseignements.

Au service d'oncologie de Bayonne, Jean-Philippe Dutin, Anne Sevilla, et leur équipe paramédicale si joyeuse et festive. Grandement merci pour ce fabuleux semestre parmi vous, pour votre convivialité, votre accueil, votre enseignement et de la confiance que vous m'avez accordée.

Au service d'hématologie du G5 de Haut Lévèque, merci à Marie Sarah Dilhuydy, Krimo Bouabdallah, FX Gros, au Professeur Millepied, et à leur équipe paramédicale merci pour tous leurs enseignements et à ce beau semestre parmis eux.

Au service de radiothérapie de l'hôpital Haut Lévèque : Renaud Trouette, Charles Dupin, Thibault Haaser, Claudia Pouypoudat, Delphine Dumont Lecomte, Nora Bouzid et tous les manipulateurs, aides soignants et secrétaires pour leur accueil chaleureux !

A l'ancien 4e étage de Bergonie, merci pour ce semestre passé à vos côtés. Merci à Thomas Grellety, Mikael Desroches et Sophie Cousin pour avoir rendu ces 6 mois inoubliables et riches d'apprentissages. Merci à cette si belle équipe paramédicale qui fait passer le bien être de nos patients toujours au premier plan et qui leur apporte une joie de vivre indéfinissable. Merci également à l'équipe des essais précoces toujours de bonne humeur et source de paroles réconfortantes !
Merci au service de l'hôpital de jour à tous les médecins de l'Institut Bergonie pour leur disponibilité et leur vif intérêt dans notre formation : Corentin Lefebvre, Mariella Spalato, Kevin Bourcier, Camille Chakiba, Anne Floquet, Guilhem Roubaud, Laura Salabert, Nathalie Quenel Tueux, Mathilde Cabart, Marc Debled, Fontanet Bijou, Anna Schmitt, Coriolan Lebreton, Maud Toulmonde, Laura Haik, Mylene Annonay, le Professeur Bonnefoi et le Professeur Italiano.

A Edouard, qui sera mon mari dans quelques mois, merci de l'intérêt que tu portes à mon métier et à mes études, et de ne pas en en être effrayé. Merci de la curiosité dont tu fais preuve, de ton écoute attentive lors de chaque situation complexe que je vis à l'hôpital, et d'essayer de m'aider à répondre aux questionnements éthiques si présents dans cette spécialité.
Merci pour ces longs moments passés sur Excel et Word à tenter de m'en expliquer le fonctionnement avec patience, sans lesquels cette thèse n'aurait jamais aboutie.
Merci pour l'amour que tu me donnes, pour la fierté que je lis dans tes yeux et qui a le don de me bouleverser. Merci pour chaque moment passé à tes côtés et pour toutes les belles choses qui nous attendent.

Table des Matières

Abréviations....8

Introduction générale....9

Article....24

Title: Characteristics of patients with IDH-mutant gliomas with non-canonical IDH mutations....24

Introduction....25

Materials and methods....26

A. Patients....26

B. Clinico-radiological features....26

C. Histo-Molecular features....26

Statistical analysis....27

Results....28

A. Characteristics of patients with non-canonical IDH-mutant gliomas....28

B. Comparison between gliomas with non-canonical and canonical IDH mutations....29

Discussion....30

Conclusion....34

Table 1: Characteristics of IDH-mutant gliomas with non-canonical IDH mutations compared to R132H-mutant gliomas. 35

Table 2: Type and frequency of non-canonical *IDH* mutations....37

Table 3: Familial history of tumor in patients with non-canonical IDH mutant glioma 38

Figure 1: Example of patients MRI with IDHm glioma. 43

Figure 2. Overall survival of patients with non-canonical (*IDH*1m (A), *IDH*2 (B), Total *IDH*m (C)) compared to *R132H IDH*1 (D) mutant gliomas with Kaplan-Meier analysis. 44

Discussion....45

Conclusion....56

Références bibliographiques....57

Serment d'Hippocrate....65

Résumé....66

Titre : Caractéristiques des patients atteints de gliomes portant une mutation minoritaire de l'isocitrate déshydrogénase. 66

Abstract....67

Title: Characteristics of patients with IDH-mutant gliomas with non-canonical IDH mutations....67

Abréviations

a-KG	Alpha-cetoglutarate
AII	Grade II astrocytoma
AIII	Grade III astrocytoma
ATRX	Alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked
ANOCEF	Association des Neuro-Oncologue d'Expression Française
CCNU	Lomustine
CIC	Homolog of Drosophila capicua
FLAIR	Fluid attenuation inversion recovery
GBM	Glioblastome
IDH	Isocitrate deshydrogénase
IDHm	IDH minoritaires
IDH1m	Isocitrate déshydrogénase 1 minoritaire
IDH2	Isocitrate déshydrogénase 2
IMRT	Radiothérapie par modulation d'intensité
MGMT	O-Methyle guanine methyle transferase
NADP+ / NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide
NOS	Brain tumor not otherwise specified
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OII	Grade II oligodendroglioma
OIII	Grade III oligodendroglioma
PCV	Procarbazine, CCNU, Vincristine
POLA	Prise en charge des Oligodendrogliomes Anaplasiques
SEGA	Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes
TERT	Telomerase reverse transcriptase
2HG	R(-)-2-hydroxyglutarate

Introduction générale

Les gliomes diffus de l'adulte sont les tumeurs cérébrales primitives du système nerveux central les plus fréquentes avec, environ, 3000 nouveaux cas en France chaque année[1, 2].

Avant 2016, la classification des gliomes diffus reposait uniquement sur leur aspect histologique et sur leur grade. Si l'anatomopathologie retrouvait une majorité de cellules de phénotype oligodendroglial, la tumeur était classée comme un oligodendrogliome, si l'aspect des cellules tumorales évoquait plutôt un astrocyte, celle-ci était classée astrocytome. La présence des deux phénotypes était classée oligo-astrocytome. Le grade, ensuite, prenait en compte la densité cellulaire, la présence de mitoses, d'atypies nucléaires, d'une prolifération endothélio-capillaire et la présence ou non de foyers de nécrose. On opposait donc les tumeurs de grade II et III (bas grades) au grade IV, ou glioblastomes (GBM), tumeurs de haut grade.
Les glioblastomes correspondent aux tumeurs gliales les plus agressives (grade IV de l'OMS) apparaissant à un âge médian de 64 ans[3]. On distingue les GBM de novo (90%), (tumeurs se développant rapidement avec une courte histoire clinique), des GBM secondaires compliquant l'évolution d'un gliome de grade II ou III (10%). Ces tumeurs ont un mauvais pronostic avec une médiane de survie de 15 mois malgré un traitement optimal. Les gliomes de bas grade (oligodendrogliomes et astrocytomes) sont des tumeurs bien différenciées, à croissance lente, qui se développent préférentiellement au niveau sus-tentoriel préférentiellement chez l'adulte jeune (43 et 48 ans d'âge médian au diagnostic respectivement selon Ostrom et al[3]). Elles s'infiltrent dans le tissu cérébral sain et se transforment fréquemment en un gliome anaplasique voire en un gliobastome secondaire.

Cependant, il était observé une hétérogénéité de comportement tumoral et un pronostic variable au sein de groupes censés être homogènes sur un plan anatomopathologique. Dans une analyse génomique réalisée en 2008[4], la mutation de l'Isocitrate deshydrogenase (*IDH*) a été identifiée dans environ 12% de

glioblastomes et en particulier dans une majorité de glioblastomes secondaires. Yan et al[5] démontrent en 2009 l'apport majeur de la biologie moléculaire dans la classification des gliomes, et ainsi l'importance capitale de la présence ou non de la mutation du gène de l'*IDH*[5,6] . Les gliomes présentant une mutation de l'IDH avaient des caractéristiques cliniques et génétiques différentes de ceux ne présentant pas la mutation et présentaient un meilleur pronostic.

Depuis 2016[9], l'Organisation Mondiale de la Santé classe les gliomes diffus en différents groupes ayant chacun des comportements, évolutions et pronostics différents. Elle intègre à la classification histologique et au grading, la présence ou non de différents marqueurs moléculaires, non pas comme marqueurs à l'intérieur d'une même catégorie de maladies, mais comme critères de définition des différentes catégories.

Un des marqueurs moléculaires majeurs de cette nouvelle classification est donc la présence d'une mutation de l'isocitrate deshydrogénase. L'Isocitrate déshydrogénase 1 (*IDH1*) et l'isocitrate déshydrogénase 2 (*IDH2*) sont deux enzymes homodimériques appartenant à la même famille, jouant un rôle clef dans le métabolisme cellulaire et la production d'alfa-cétoglutarate (α-KG), métabolite du cycle de Krebs, essentiel à la respiration cellulaire. L'IDH catalyse la conversion de l'isocitrate en α-KG. Parallèlement à cette réaction, elles permettent la réduction du nicotinamide adénine dinucléotide NADP+ en NADPH.

L'IDH1 est présente dans le cytosol et le peroxysome tandis que l'IDH2 se trouve dans la mitochondrie. La mutation du gène de l'*IDH* (*IDH1 ou 2*) entraine un gain de fonction enzymatique permettant la production d'un oncométabolite, le 2-hydroxyglutarate (2-HG), responsable d'une modification de l'épigénétique des cellules gliales (méthylation, modification des histones…) [5,7].

Cette mutation, du fait des modifications épigénétiques qu'elle entraine, serait précocement intégrée dans la gliomagénèse[8]. Elle est retrouvée dans 70% des gliomes diffus de bas grade et leur confère un meilleur pronostic[5]. Cette mutation présente plusieurs sous-types : une mutation majoritaire de l'*IDH*, la mutation *IDH*1 R132H dans 90% des cas et des mutations minoritaires dans 10% des cas.

L'immunohistochimie est la méthode de choix pour la détection de la mutation majoritaire de l'*IDH*. Un anticorps anti-*IDH1* R132H permet de révéler sur les coupes d'anatomopathologie fixées au formol et inclues en paraffine la présence de cette mutation. Sa sensibilité et sa spécificité sont très bonnes. Les mutations minoritaires d'*IDH*1 ainsi que celles d'*IDH*2 ne peuvent cependant pas être déterminées par cette technique.
Le séquençage moléculaire en utilisant la méthode de Sanger permet de déterminer les mutations d'*IDH*1 comme d'*IDH*2, qu'elles soient majoritaires ou minoritaires. Son inconvénient est la présence d'un bruit de fond du fait de la présence d'ADN non tumoral parfois présent dans les échantillons de biopsie. Sa sensibilité en est donc légèrement impactée. Cette technique est utilisée en routine lors de l'absence de positivité de l'immunohistochimie pour la mutation *IDH*1 R132H pour les gliomes de bas grade.
Les mutations minoritaires de l'*IDH* (soit *IDH*1 non R132H et *IDH*2) sont considérées à l'heure actuelle comme similaires à la mutation majoritaire *IDH*1 R132H en termes de survie et de caractéristiques cliniques des patients.

Une autre anomalie importante retrouvée dans les gliomes diffus de bas grade est la codélétion 1p-19q, perte complète du bras chromosomique 1p et 19q consécutive à une translocation chromosomique, à distinguer de la délétion partielle de 1p, retrouvée dans les tumeurs astrocytaires et qui est de mauvais pronostic. La co-délétion 1p-19q est un très bon facteur pronostique et est associée depuis 1998 à une très bonne réponse aux traitements alkylants de type procarbazine, Lomustine (CCNU), vincristine avant ou après la radiothérapie. Elle est présente chez 80% des gliomes de phénotype oligodendroglial. Les gliomes portant la codélétion 1p-19q sont toujours associés à la mutation d'*IDH*1 ou 2[10.]
La détection de la co-délétion 1p-19q est déterminée par des techniques de Single nucléotides arrays, d'hybridation génomique comparative (CGH arrays) ou analyse des marquages micro satellitaires.

Les mutations spécifiques et mutuellement exclusives des gènes *H3F3A* et *HIST1H3B* codant respectivement pour les histones H3.3 et H3.1 sont surtout observées dans les gliomes diffus pédiatriques de la ligne médiane, du tronc cérébral

et du thalamus[11]. La mutation de l'histone H3.3 ou H3.1 entraîne une perte de la triméthylation en position 28 (Mutation c.83A>T or p.K28M (p.Lys28Met)) et de son expression qui peut être visualisée par méthode d'IHC. Dénommée le plus souvent *H3*K27M suite à une erreur d'identification de codon lors de sa découverte cette anomalie moléculaire se trouve bien au niveau du codon 28.Un autre moyen diagnostique est la mise en évidence directe de la protéine mutée *H3*K28M, également par méthode d'IHC.

Parmi les processus de survie des cellules tumorales, celles-ci peuvent notamment maintenir de façon anormale la longueur de leurs télomères et donc ainsi échapper à la sénescence réplicative habituelle, c'est-à-dire au raccourcissement des télomères à chaque mitose survenant à l'état normal. Dans l'oncogenèse des gliomes, deux mécanismes mutuellement exclusifs interviennent : les mutations du promoteur de *TERT* (le plus souvent référée comme C228T et C250T mais dénommée c.-124C>T and c.-146C>T respectivement dans la nomenclature actuelle) et les mutations d'*ATRX* (Alpha-Thalassemia / mental Retardation syndrome X-linked) [12,13]. A l'état normal, l'expression de la protéine ATRX est ubiquitaire. Sa perte d'expression (mutuellement exclusive avec la codélétion de 1p-19q) caractérise le phénotype astrocytaire et peut être mise en évidence par technique d'IHC qui révèle une absence de marquage des cellules tumorales, reflétant la mutation du gène dans 80 % des cas.

La O6-méthylguanine transférase (MGMT) est une enzyme de réparation de l'ADN, notamment des dommages induits par les agents alkylants tels que le témozolomide. La méthylation du promoteur de cette enzyme entraîne son inactivation et par voie de conséquence une meilleure efficacité de la chimiothérapie par une absence de réparation. Elle représente ainsi un bon marqueur prédictif à la réponse aux agents alkylants des glioblastomes. Elle est présente dans environ 40 % des cas. Pour les gliomes de grade III, la méthylation du promoteur *MGMT* est en général corrélée à la présence du phénotype d'hyperméthylation induit par les mutations du gène *IDH* et représente donc plutôt un marqueur pronostique[14, 15.]

La classification OMS 2016 nous permet donc de réaliser un diagnostic intégré à la fois histologique et moléculaire, et de différencier plusieurs sous groupes de gliomes diffus de bas grade[5, 9.]

La première étape est de porter le diagnostic histologique de gliome diffus selon des critères morphologiques et l'aide de l'immunohistochimie grâce à des anticorps spécifiques de lignée cellulaire tels que la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP) exprimée par les astrocytes, oligodendrocytes et cellules épendymaires.

La deuxième étape est la confrontation de l'aspect histologique (oligodendrogliome, astrocytome, oligoastrocytome, glioblastome) avec des données moléculaires obtenues soit par IHC pour l'identification directe de mutations (*IDH*1 R132H, *H3*K28M) ou prédictive du statut mutationnel de certains gènes (*ATRX, p53*) ; soit par techniques de biologie moléculaire pour détecter des altérations génétiques (codélétion 1p -19q, gain du 7p, perte du 10q, amplification de *EGFR* ; recherche de mutations minoritaires des gènes de l'*IDH*, mutations des histones *H3.1* et *H3.3* et mutation du promoteur de *TERT*).

Trois des biomarqueurs moléculaires cités ci-dessus sont essentiels à cette classification : le statut *IDH*, la co-délétion 1p-19q, la mutation de l'histone H3K28M. Le statut MGMT a une valeur pronostique pour les gliomes diffus de bas grade mais confère un intérêt thérapeutique aux glioblastomes. La perte de l'expression d'ATRX la présence de la mutation de *TP53* ou la mutation du promoteur de *TERT* nous confortent dans le diagnostic d'une catégorie de gliome si les données précédentes sont manquantes.

On distingue donc plusieurs sous-groupes de gliomes aux profils moléculaires différents mais aux pronostics et caractéristiques cliniques homogènes[9, 17] :

- Les oligodendrogliomes ou oligodendrogliomes anaplasiques *IDH* mutés et codélétés 1p-19q : Ces gliomes présentent l'association de la mutation d'*IDH* et la présence d'une codélétion 1p/19q. Sur le pan moléculaire, ils sont associés à un maintien de l'expression d'*ATRX*, l'absence de mutation de *TP53* et très souvent la mutation du promoteur de *TERT* leur conférant un meilleur pronostic. Ce groupe correspond aux gliomes présentant le meilleur pronostic en termes de survie (survie médiane de 15 ans), et sont très chimio

et radiosensibles. Le traitement[17] de ces gliomes, s'ils sont de grade II (ou diffus), repose le plus souvent sur une surveillance active clinique et par imagerie (IRM). S'ils sont de grade III (anaplasique) ou, si après une période de surveillance, l'oligodendrogliome de grade II montre des signes de croissance rapide ou d'agressivité, le traitement consiste en une chirurgie la plus complète possible[18], pouvant se faire en condition éveillée[19] pour éviter au patient des séquelles fonctionnelles. On y associe une irradiation de type radiothérapie par modulation d'intensité (IMRT) et une chimiothérapie adjuvante de type PCV (procarbazine, CCNU, vincristine) pendant une durée de 9 mois[20, 21].

Une étude posant la question d'une décroissance du traitement des gliomes de grade III présentant une codélétion 1p-19q est en cours d'inclusion en France : l'étude POLCA (menée par l'Association des Neuro-Oncologue d'Expression Française (ANOCEF)). Elle propose de ne pas irradier immédiatement ces patients présentant un pronostic excellent, pour limiter les effets neurocognitifs de la radiothérapie. Les patients sont randomisés (1:1) entre deux bras de traitement après chirurgie la plus optimale possible : radiothérapie suivie d'une chimiothérapie de type PCV versus chimiothérapie de type PCV seule. La réponse à cette étude sera donnée dans les années qui viennent. Un autre essai en cours (REVOLUMAB) étudie l'intérêt de l'inhibiteur de checkpoint Nivolumab (anti-PD1) chez les gliomes de grade III mutés *IDH* en rechute.

- Les astrocytomes diffus ou astrocytomes anaplasiques *IDH* mutés non codélétés 1p-19q : Ce groupe de pronostic intermédiaire est souvent associé à la présence d'une inactivation du gène *ATRX* et à la présence d'une mutation somatique de *TP53* (63% des cas). La survie médiane est d'environ 7 ans. Ils sont classés comme astrocytomes de par l'absence de la co-délétion 1p19q. Leur traitement consiste, tout comme la catégorie précédente, à avoir une attitude de surveillance s'ils sont de grade II (diffus), mais à intensifier le traitement à l'aide de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie s'ils sont de grade III (anaplasique). La chimiothérapie utilisée dans ce cas-là en première intention est du Temozolomide, associée à la radiothérapie, à la

dose de 75mg/m2, puis en maintenance à la dose de 150mg/m2 pendant 6 mois (schéma de Roger STUPP)[22, 23]. Une chimiothérapie de type PCV peut également être discutée en fonction des caractéristiques d'agressivité de la tumeur.

- Les astrocytomes diffus ou anaplasiques (ou glioblastomes) sans mutation de l'*IDH* ni codélétion 1p/19q. Ces tumeurs évoluent de manière plus agressive et leur profil moléculaire est très proche de celui des glioblastomes, ainsi que leur survie médiane (20 mois). Leur traitement est donc similaire à celui des glioblastomes : chirurgie la plus complète possible suivie d'un protocole de radio-chimiothérapie concomitante selon le schéma de Roger STUPP[22.]

- Les glioblastomes sans mutation d'*IDH*, sont la catégorie de tumeurs ayant le pronostic le plus sombre (survie médiane de 15 mois). La plupart des glioblastomes sont *IDH* sauvages. Les glioblastomes à cellules géantes, les gliosarcomes et les glioblastomes epithelioides sont inclus dans cette catégorie. Environ 50% des rares glioblastomes épithelioides présentent une mutation de BRAF et sont éligibles à un traitement par inhibiteur de *BRAF*. Le traitement consiste comme pour les astrocytomes anaplasiques en une chirurgie la plus complète possible associée à une radiothérapie et une chimiothérapie par Temozolomide[22]. La présence d'une hyperméthylation du promoteur *MGMT* est un facteur de bon pronostic et un facteur prédictif de réponse au traitement par temozolomide et permet au praticien de guider son choix thérapeutique chez les personnes plus âgées (70 ans ou plus)[24] : si le promoteur *MGMT* est méthylé et que le patient est en bon état général un schéma de traitement de type protocole STUPP est envisagé, si l'état général est plus précaire ou si le promoteur de *MGMT* n'est pas méthylé un schéma de radiothérapie hypofractionnée (40 Gy en 15 fractions) doit être envisagé. De nombreuses altérations génétiques très hétérogènes sont observées chez les GBM *IDH* non mutés. Les plus caractéristiques sont un gain de 7p et une perte de 10q, et / ou une amplification de l'*EGFR* (Epidermal Growth Factor Receptor). Cette dernière s'observe dans 40 % des GBM « *IDH*-non mutés » et pourrait avoir un intérêt prédictif au traitement par immunothérapie. D'autres

voies peuvent être affectées telles les voies du récepteur tyrosine kinase / Ras / PI(3)K, p53 et rétinoblastome, mais actuellement sans implication clinique[25].

- Les gliomes de la ligne médiane présentant une mutation des histones *H3*K28M sont d'office classés comme gliomes de grade IV par cette nouvelle classification OMS 2016. Ces tumeurs envahissent le plus souvent le tronc cérébral, le thalamus et la moelle épinière chez l'enfant et l'adulte (rare). Les traitements chirurgicaux sont limités de par leur localisation médiane, le traitement par radiothérapie ne donne pas de résultats satisfaisant et n'est pas validé. Le pronostic de cette entité est sombre[11, 26.]

La classification OMS 2016, en distinguant ces deux entités de phénotype astrocytaire ou oligodendroglial présumé (mais parfois mixte), et complétée de la biologie moléculaire, laisse une place très réduite aux oligo-astrocytomes (seulement lorsque la biologie moléculaire complémentaire n'est pas contributive). Ces tumeurs sont donc classées comme NOS (Not otherwised specified) et ce diagnostic doit être évité le plus possible par les praticiens, qui doivent s'assurer de la qualité du matériel biopsié ou prélevé pour que les analyses anatomopathologiques et moléculaires puissent être réalisées.
Tout gliome diffus quel qu'en soit l'anatomopathologie ou le grade, pour lequel la biologie moléculaire ne peut être déterminée sera classé comme gliome NOS.

Chez les patients présentant des gliomes diffus, une histoire familiale tumorale est rarement retrouvée (environ 5% des cas) [27.] Parfois, cela peut s'intégrer dans un syndrome de prédisposition génétique. Parmi ces syndromes on retrouve :

- La neurofibromatose de type I qui se détermine par une mutation du gène *NF1* localisé sur le chromosome 17. Elle associe manifestations neurologiques (neurofibromes, gliomes des voies optiques, gliomes diffus, troubles cognitifs) et des manifestations cutanées (tâches café au lait). Elle touche une personne sur 20 000.

- La Neurofibromatose de type II touche environ une personne sur 40.000, elle est donc beaucoup plus rare que la NF1. Cette pathologie est caractérisée par des neurinomes du nerf acoustique (VIII) et des tumeurs multiples du système nerveux central (méningiomes, gliomes, épendymome et schwannomes).

- Le syndrome de Li-Fraumeni, mutation germinale autosomique dominante du gène suppresseur de tumeur *TP53* associant des cancers de types gliomes diffus, sarcomes des tissus mous, ostéosarcomes, cancers du sein, maladies hématologiques.

- Le syndrome de Turcot (mutation du gène *APC* ou présence d'une instabilité microsatellitaire *(MMR))*, associe des tumeurs primitives malignes neuro-épithéliales du système nerveux central et une polypose adénomateuse recto-colique. Il s'agit d'une maladie rare, à potentiel évolutif assez grave en absence de diagnostic précoce.

- La sclérose tubéreuse de Bourneville est caractérisée par des hamartomes multi systémiques affectant le plus souvent la peau, le cerveau, les reins, les poumons et le cœur, apparaissant à des âges différents. La tumeur cérébrale qui s'y associe est l'astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes (SEGA).

Malheureusement, dans la majorité de cas familiaux de gliomes l'anomalie génétique reste indéterminée, malgré la description de plus en plus fréquente de polymorphisme de susceptibilité aux gliomes[28].

Parmi les gliomes diffus de grade II et III, 74% d'entre eux présentent une mutation d'*IDH1* et 3% une mutation d'*IDH2*[29]. La mutation du gène de l'*IDH* implique *IDH*1 dans 96% des cas comme l'*IDH*2 (4%). Quand elle survient dans le gène *IDH*1, on observe une mutation non-sens au niveau du codon 132 substituant une arginine par une histidine dans la plupart des cas. La mutation *IDH*1 R132H est donc le phénotype majoritaire (90% des cas). Des phénotypes minoritaires tels que *IDH*1 R132C, *IDH*1

R132G, *IDH*1 R132S, *IDH*1 R132M, *IDH*1 R132L existent également dans 10% des cas.
Concernant, *IDH*2, la mutation non-sens intervient le plus souvent au niveau du codon 172 (65%).
Ces mutations minoritaires de l'*IDH* (*IDH*1 minoritaire et *IDH*2) n'ont jamais été décrites à part entière d'un point de vue clinique, radiologique et surtout sur le plan famililal dans la littérature. Elles ont toujours été associées à la mutation majoritaire de l'IDH. Il en résulte que la prise en charge thérapeutique et familiale de ces patients n'est pas différente de ceux porteurs d'une mutation *IDH*1R132H.

Dans la littérature, on retrouve l'association régulière de gliomes avec mutation minoritaires de l'*IDH* et d'une prédisposition génétique familiale. La mutation minoritaire *IDH*1 R132C est fréquemment retrouvée dans des gliomes survenant dans le cadre de la maladie familiale de Li-Fraumeni, impliquant une mutation germinale du gène de *TP53*. Watanabe et al[30] décrivent en 2009, les cas de 3 familles connues pour un syndrome de Li-Fraumeni. Ces familles présentent une majorité de tumeurs du système nerveux central dans leur spectre tumoral. Sur sept patients présentant un gliome diffus dans ces familles, cinq d'entre eux possédaient la mutation *IDH*1 R132C et les deux autres ne présentaient pas de mutation de l'*IDH*. L'exclusivité de cette mutation et l'absence de la mutation majoritaire d'IDH retrouvée dans ces familles, suggèrent fortement l'association de la mutation *IDH*1 R132C avec une prédisposition familiale telle que celle du syndrome de Li-Fraumeni. Hayes et al[31], décrivent également dans un cas clinique l'association de la mutation *IDH*1 R132C et d'une mutation germinale de *TP53*, chez une jeune femme de 23 ans.

Les enchondromatoses sont dues à une mutation mosaïque somatique de l'IDH pouvant prédisposer les patients à la survenue à un âge jeune (âge médian de 25 ans) d'un gliome présentant une mutation du gène *IDH*. Ces gliomes peuvent présenter une mutation minoritaire de l'*IDH* et sont plus fréquemment situés en sous-tentoriel ou sont multicentriques, en comparaison à des gliomes mutés *IDH* R132H[32]. Ces caractéristiques particulières sont intéressantes car il s'agit de patients naissant avec une mutation de l'IDH en mosaïque. Il existe une forme impliquant les articulations seules appelée maladie d'Ollier (enchondromes multiples pouvant

dégénérer en chondrosarcomes) ou associées à une atteinte cutanée alors appelée syndrome de Mafucci (hémangiome). Ces anomalies en mosaïque impliquent parfois le système nerveux central, avec alors un surrisque d'aparition d'un gliome porteur d'une mutation de l'*IDH*. L'hypothèse actuelle est que la mutation de l'IDH soit une des mutations impliquées très précocement dans la gliomagénèse. L'âge médian au diagnostic de gliome chez ces patients de 25 ans confirme le caractère lentement évolutif de la gliomagénèse.

Des cas cliniques publiés dans la littérature[33, 34, 35] décrivent également ces mutations minoritaires dans le cadre de gliomes avec des localisations peu habituelles : sous tentorielles ou alors multicentriques. L'adjectif multicentrique est utilisé pour caractériser des lésions gliales plurifocales, de découverte synchrones, et évoluant pour leur propre compte. Ces lésions sont distinctes les unes des autres et sont donc des maladies différentes, à ne pas confondre avec un gliome multifocal où le même gliome est allé se loger dans des endroits différents par contiguïté. Hayes et al[31] décrivent le cas d'une jeune femme de 23 ans présentant un gliome multicentrique. En effet, la patiente présentait deux lésions distinctes dans le lobe frontal gauche, sans réhaussement en T2 FLAIR et séparées par du parenchyme d'allure saine en IRM. Les analyses histo-moléculaires des deux lésions retrouvaient, pour la première, un astrocytome de grade II, *IDH*1 R132H positif en immunohistochimie, *TP53* fortement positif, et 1p-19q non codélété. La deuxième lésion était un astrocytome de grade II, *IDH*1 R132C positif, non codélété 1p-19q exprimant fortement *TP53*. La présence de deux astrocytomes synchrones aux caractéristiques moléculaires différentes sont en faveur de deux tumeurs distinctes évoluant chacune pour leur propre compte. Chez cette jeune patiente, ce tableau clinique était évocateur d'une prédisposition génétique sous-jacente. Une recherche d'oncogénétique effectuée a mis en évidence une mutation de *TP53*. La patiente n'avait ni antécédent personnel, ni antécédent familial de cancer.

Une étude anatomopathologique réalisée par Hartmann et al en 2009[29], dans plusieurs centres allemands, retrouvaient sur 1010 patients avec des astrocytomes, oligodendrogliomes ou oligoastrocytomes de grades II et III identifiés, 716 mutations d'IDH1 (majoritaire et minoritaire) et 31 mutations d'*IDH*2. Parmi les mutations

d'*IDH*1, 92,7% étaient représentées par la mutation *IDH*1 R132H, les autres étaient minoritaires et la mutation la plus fréquente parmi les mutations minoritaires était la mutation *IDH*1 R132C. Ils notaient un âge moyen significativement plus jeune pour les patients présentant la mutation *IDH*1 R132C et *IDH*1 R132S (34,6 ans et 36,7 ans) mais non significativement plus jeune pour les patients présentant une mutation *IDH*1 R132G (37,9 ans) en comparaison aux patients porteurs de la mutation majoritaire (42,9 ans).
Par ailleurs, les patients présentant un gliome avec une mutation minoritaire d'*IDH*1, en particulier la mutation *IDH*1 R132C présentaient un phénotype majoritairement astrocytaire de manière significative (29 patients IDH1 R132C observés avec 17 AII, 7 A III, 2 O III, 1 OA II et OA III). Les patients porteurs d'un gliome présentant une mutation d'*IDH*2 étaient majoritairement des tumeurs de phenotype oligodendroglial. A noter que dans cette étude le diagnostic anatomopathologique n'était pas le diagnostic intégré de la classification OMS 2016.
Une autre étude rétrospective réalisée grâce au réseau POLA en 2018[36] comparait la population de gliomes mutés *IDH*2 aux gliomes mutés *IDH*1(mutations majoritaires et minoritaires). Cette étude ne retrouvait pas de différence sur le plan de l'âge, de la survie et des caractéristiques cliniques des gliomes porteurs de la mutation *IDH*2. Ils avaient cependant une présentation plus souvent multilobée.

Yan et al[5,] sont les premiers auteurs à décrire l'impact pronostique de la présence d'une mutation de l'*IDH* ne font pas de distinction entre la mutation majoritaire et les mutations minoritaires. On observe seulement dans cette étude que le métabolisme de chaque type de mutation est différent, à l'origine de concentrations de 2-HG différentes, et pourrait être source d'un impact sur la gliomagénèse spécifique de chaque gliome porteur d'un sous type de mutation, et ainsi rendre ces différentes mutations de l'*IDH* non équivalentes.

Au vu des éléments de la littérature évoquant un caractère familial, un âge plus jeune au diagnostic, retrouvant parfois des localisations inhabituelles, et le manque de données sur les patients porteurs de gliomes avec mutations minoritaires de l'IDH, l'objectif de notre étude est d'analyser précisément les caractéristiques cliniques, radiologiques, anatomopathologiques ainsi que les antécédents personnels et

familiaux de tumeurs des patients atteints de gliomes avec mutation minoritaire de l'*IDH*1 et de l'*IDH*2, afin de déterminer s'ils sont différents de ceux des patients suivis pour des gliomes avec une mutation majoritaire classique IDH1 R132H, et s'il est pertinent de suspecter un caractère héréditaire de leur maladie.

Pour réaliser notre étude, nous avons fait appel au réseau national POLA (Prise en charge des Oligodendrogliomes Anaplasiques). Ce réseau est dédié à la prise en charge et à la recherche des tumeurs oligodendrogliales de haut grade. Il regroupe à ce jour 41 centres hospitaliers (Centres hospitalo-universitaire, Centres hospitalier généraux, Centre de lutte contre le cancer, Hôpitaux d'instruction des armées, cliniques privées) répartis sur l'ensemble du territoire français avec deux centres coordonnateurs nationaux : le centre de référence d'anatomopathologie dirigé par le Pr Dominique Figarella-Branger à l'hôpital de la Timone de Marseille et le centre de référence clinique dirigé par le Pr Jean-Yves Delattre de la Pitié-Salpêtrière à Paris. Toutes les régions administratives françaises sont représentées dans le réseau POLA, l'objectif étant que la prise en charge des patients soit la même quel que soit leur lieu de résidence. Chaque centre régional est nommé centre expert régional.
Dans le cadre du réseau POLA, le diagnostic est réalisé par deux anatomopathologistes, le pathologiste local et le Pr Dominique Figarella-Branger (pour les cas du centre de Marseille le second diagnostic ou relecture histologique est fait par le Dr Karima Mokhtari à la Pitié-Salpêtrière).
Une des innovations de POLA est la réalisation en urgence (2-3 semaines après la chirurgie) d'une étude des caractéristiques moléculaires et un génotypage de la tumeur par les techniques les plus modernes, souvent couteuses qui ne peuvent être réalisées par tous les hôpitaux de France. Ces analyses moléculaires sont effectuées pour l'ensemble des patients acceptant de participer au réseau POLA et sont essentielles pour déterminer la prise en charge du patient par son oncologie référent. Des réunions de concertations pluridisciplinaires (RCP) nationales sont d'ailleurs organisées tous les mois afin d'aider au mieux les médecins dans le choix du traitement.
Le second objectif du réseau POLA est le développement de la recherche sur ces tumeurs cérébrales qui restent peu connues en raison de leur rareté. Pour cela, différents groupes de travail regroupant des médecins de spécialités différentes

(Neurochirurgie, Radiothérapie, Onco-neurologie, Radiologie) ont vu le jour : un groupe épidémiologie étudiant la répartition géographique et les facteurs de risque liés au développement des oligodendrogliomes, un groupe d'anatomopathologiste dont l'objectif est d'améliorer les critères du diagnostic histologique, un groupe radiologie ayant pour objectif de décrire les critères radiologiques de ces tumeurs, un groupe translationnel dont le but est de mieux en comprendre les mécanismes biologiques en cause dans leur développement, et en particulier certaines anomalies génétiques et moléculaires, un groupe essais cliniques dont l'objectif est la mise en place d'un protocole clinique dédié au réseau POLA et un groupe OncoNeurotox ayant pour objectif de cibler les conséquences possibles de la radiothérapie sur les fonctions neurologiques des patients en cours de traitement.
Toutes ces recherches sont possibles grâce à la participation volontaire des patients au réseau POLA qui acceptent que leurs données personnelles soient recueillies.

Pour atteindre les objectifs de notre étude, nous avons analysé rétrospectivement depuis 2007 l'ensemble des gliomes avec mutation *IDH*1 minoritaires (IDH1m) ou *IDH*2 répertoriés dans la base du réseau national POLA provenant de 25 centres français. Nous avons contacté les cliniciens responsables du réseau POLA dans chaque centre où les patients avaient été inclus pour compléter les données du réseau POLA. Nous y avons associé des cas recensés localement en dehors du réseau POLA auprès des services de neuro-oncologie volontaires du CHU de Lyon, Toulouse, Nantes, Nancy, Brest et Bordeaux pour former une cohorte de 166 patients porteurs de mutations minoritaires de l'IDH.

Nous avons comparé ces patients atteints de gliomes diffus porteurs de mutation minoritaire de l'IDH à une cohorte contrôle de 155 patients consécutifs atteints de gliomes mutés IDH1R132H diagnostiqués au CHU de Lyon et de Bordeaux entre 2007 et 2013. Les données cliniques, histopathologiques, radiologiques, thérapeutiques ainsi que les antécédents familiaux et personnels de tumeurs étaient recensés.

Voici l’article en anglais présentant les données de cette étude. La présente étude compare les caractéristiques cliniques, histopathologiques, radiologiques et familiales des patients atteints de gliomes présentant une mutation minoritaire aux patients présentant un gliome avec la mutation classique majoritaire IDH1 R132H.

Article

Title: Characteristics of patients with IDH-mutant gliomas with non-canonical IDH mutations

L. Poetsch[1] , H. Loiseau[2,3], J.S Frénel[4] , A. Siegfried[5] , R. Seizeur[6] , G. Gauchotte[7] , D. Cappellen[8,9] , JY Delattre[10] , D. Figarella-Branger[11], S. Eimer[3,12] , F. Ducray[13] , C. Bronnimann[1] POLA network[14],

[1]Service d'Oncologie Médicale, CHU de Bordeaux- Hôpital Saint André, 33000 Bordeaux, France.
[2]Service de Neurochirurgie B, CHU de Bordeaux - Hôpital Pellegrin, 33076, Bordeaux, France.
[3]EA 7435 – IMOTION (Imagerie moléculaire et thérapies innovantes en oncologie) Université de Bordeaux, 33076 Bordeaux France
[4] Institut de Cancérologie de l'Ouest, Centre René Gauducheau, 44800 Saint Herblain, France,
[5]Service de Pathologie, Institut Universitaire du Cancer de Toulouse Oncopole, Toulouse, France.
[6]Service de Neurochirurgie, Hôpital de la Cavale Blanche, CHRU de Brest, Université de Brest, Brest, France. [7] Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CRB BB-0033-00035, CHRU de Nancy ; INSERM U1256, Université de Lorraine ; 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France
[8] U1035 Inserm - Biothérapie des Maladies Génétiques, Inflammatoires et Cancers (BMGIC), Univ. Bordeaux, 33076 Bordeaux, France
[9]Service de Biologie des Tumeurs, CHU de Bordeaux - Hôpital du Haut Lévêque, 33604 PESSAC, FRANCE
[10]AP-HP, Hôpitaux Universitaires La Pitié Salpêtrière - Charles Foix, Service de Neurologie 2-Mazarin, Sorbonne Université, Inserm, CNRS, UMR S 1127, Institut du Cerveau et de la Moelle Epiniere, ICM, 75013, Paris, France.
[11] Aix-Marseille Univ, APHM, CNRS, INP, Inst Neurophysiopathol, CHU Timone, Service d'Anatomie Pathologique et de Neuropathologie, Marseille, France
[12] Service de Pathologie, CHU de Bordeaux, Hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux, France
[13]Centre de recherche en Cancérologie de Lyon, INSERM U1052, CNRS UMR 5286, Cancer Cell Plasticity department, Université Claude Bernard Lyon 1and Neuro-oncology department, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France.

[14]POLA network : 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 (R. Seizeur, 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 (E. Le Rhun, CA. Maurage,), Limoges (EM. Gueye, F. Labrousse), Lyon (F. Ducray, D. Meyronnet), Marseille (D. Figarella-Branger, O Chinot), Montpellier (L. Bauchet, V. Rigau) , Nancy (P. Beauchesne, G. Gauchotte), Nantes (M. Campone, D. Loussouarn), Nice (D. Fontaine, F. VandenbosBurel) , Orléans (C. Blechet, M. Fesneau), Paris (A. Carpentier, C. Dehais, JY Delattre, K. Mokhtari, M. Polivka), Poitiers (S. Milin, M. Wager), 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 (AL Di Stéfano, C. Villa), Tours (C. Rousselot-Denis, I. Zemmoura), Toulon (N. Desse), Toulouse (E. Cohen-Moyal, E. Uro-Coste), Villejuif (F. Dhermain).

Introduction

Isocitrate dehydrogenase (*IDH*)-mutant gliomas represent approximately 40% of adult gliomas.[5,9] Adult gliomas include *IDH*-mutant diffuse astrocytoma, *IDH*-mutant anaplastic astrocytoma, *IDH*-mutant or *IDH*-wild-type glioblastoma (GBM), 1p/19q co-deleted oligodendrogliomas, and anaplastic oligodendrogliomas. Although the majority of *IDH* mutant gliomas harbour mutation of arginine to histidine on codon 132 (R132H), approximately 10% of the cases display non-canonical *IDH* mutations in *IDH*1 or *IDH*2 genes[5]. Although according to the 2016 World Health Organisation (WHO) glioma classification, the type of *IDH* mutation has no impact on diagnosis, several studies have suggested that non-canonical *IDH* mutations are associated with distinct unusual characteristics. However, the characteristics of non-canonical *IDH*-mutant gliomas have not been fully described yet.[30,31,32,36,37] In this study, we analysed the characteristics of a series of non canonical *IDH*-mutant gliomas (non-canonical *IDH*1 or *IDH*2 mutations) in comparison with those of *IDH*1 R132H mutant gliomas.

Materials and methods

A. Patients

We retrospectively reviewed 166 glioma cases who harboured non-canonical *IDH*1 or *IDH*2 mutations of any type, who were included in the French nation-wide POLA (a national network for high-grade oligodendroglial tumors) cohort (N=92), or who were referred to the neuro-oncology departments of Bordeaux (N=22), Lyon (N=19), Nantes (N=12), Toulouse (N=8), Brest (N=8), or Nancy (N=5). The characteristics of non-canonical *IDH*-mutant gliomas were compared with those of 155 consecutive patients with *IDH*1 (R132H)-mutant glioma diagnosed between 2007 and 2013 in Lyon (N=109) and Bordeaux (N=46). All patients provided written consent for clinical data collection, genetic analysis, and publication, according to national and POLA network policies.

B. Clinico-radiological features

Clinical data collected included gender, age at surgery, extend of surgical resection, tumour localisation, contrast enhancement, type of adjuvant therapy, time to progression, time to death, as well as personal and family history of cancer. History of cancer was collected in patient database completed with the referent-physician. Multicentric gliomas were defined as multiple gliomas without connecting T2/FLAIR signal abnormality and were distinguished from multifocal gliomas with connecting T2/FLAIR signal abnormality.[38] Overall survival (OS) was defined as the time from surgery to death from any cause; alive patients were censored at the last follow-up.

C. Histo-Molecular features

Tumour diagnosis was performed according to the 2016 WHO classification of tumours of the central nervous system (CNS).[9] *IDH* mutation status was evaluated using automated immunohistochemistry (IHC) and direct sequencing using the Sanger method, as previously described.[38] The genomic profile and assessment of the 1p/19q co-deletion status were determined based on single nucleotide polymorphism (SNP) arrays, comparative genomic hybridisation (CGH) arrays, or microsatellite marker analysis as previously described.[38] Mutational hotspots of the *TERT* promoter (often referred as C228T and C250T but known as - 8 - c.-124C>T

and c.-146C>T respectively in the current nomenclature), MGMT promoter methylation, loss of ATRX and *TP53* somatic mutations were also investigated.

Statistical analysis

Comparisons in categorical variables were performed using Fisher's exact test, while Student's t-test was used to compare quantitative variables. P=0.05 was used as a threshold for statistical significance. Overall survival of patients with non-canonical *IDH*-mutant and *IDH*1 (R132H)-mutant gliomas was determined using Kaplan Meier analysis.

Results

A. Characteristics of patients with non-canonical IDH-mutant gliomas

The characteristics of patients with non-canonical IDH-mutant gliomas are summarised in Table 1. One hundred and five patients had gliomas that harboured non-canonical IDH1 mutations, while 61 patients had gliomas with non-canonical IDH2 mutations (Table 2).

The median age at glioma diagnosis was 35 for patients with non-canonical IDH1-mutant gliomas and 42 for patients with IDH2-mutant gliomas. The clinical presentation included seizures (54%), intracranial hypertension (30%), and progressive focal deficit (10%).

Thirteen patients (7.8%) had a personal history of cancer, while 37 patients (22%) had a family history of cancer, including glioma (18%), lung cancer (10.7%), breast cancer (9%), acute myeloid leukaemia (7%), and colorectal cancer (5.5%; supplementary data). Among - 9 - patients with family history of cancer, a 19-year-old patient with an infra-tentorial IDH1 R132C glioma had a half-brother with radiological supra-tentorial NOS glioma, and a 35- year-old patient diagnosed for an IDH1 R132S glioma had a sister with a histologicallyproven IDH1 R132H-mutant oligodendroglioma. Other malignancies diagnosed in families of our study cohort of non canonical IDH mutated gliomas included acute myeloid leukaemia, lung cancer, prostatic adenocarcinoma, digestive cancer, and hepatocarcinoma. All patients had radiological findings suggestive of diffuse glioma (Fig. 1A). Most tumours were localised in the frontal lobe (67%), while nine patients had tumours in the brainstem (5.4%; Fig. 1B). Eight patients (4.8%) had synchronous multicentric gliomas (Fig. 1C). Multicentric gliomas (IDH1 R132S/L/G-mutant GBM, N=3; IDH1 R132C and IDH2 R132M or R172L mutant oligodendroglioma, N=3; IDH1 R132S and IDH2 R172M mutant astrocytoma, N=2) were supra-tentorial in seven patients, and both supra- and infra-tentorial (brainstem) in one patient. The majority of non-canonical IDH1-mutant gliomas were astrocytomas (65.7%), whereas most IDH2 mutant gliomas were oligodendrogliomas (85%; $P<0.05$).

Patients were treated with surgical resection (74.5%), radiotherapy (62%) and/or chemotherapy (61.4%). The median overall survival was 136 months in patients with noncanonical IDH1-mutant gliomas; median overall survival was not reached in patients with IDH2-mutant gliomas.

B. Comparison between gliomas with non-canonical and canonical IDH mutations

A family history of cancer was more frequent among patients with non-canonical *IDH*-mutant gliomas compared with patients with gliomas that harboured *IDH*1 R132H mutations (22.2% vs 5.1%; P<0.05). Compared with *IDH*1 R132H-mutant gliomas, gliomas with non-canonical *IDH* mutations were more frequently localised in the infratentorial region (5.5% vs 0%; P<0.05) and were more often multicentric (4.8% vs 0.9%; P<0.05). Furthermore, compared with *IDH*1 R132H-mutant gliomas, gliomas with non-canonical *IDH*1 mutations were more frequently astrocytomas (65.7% vs 43.7%; P<0.05) while oligodendrogliomas were more common among *IDH*2-mutant tumours (85% vs 48%, P<0.05). Median overall survival did not differ significantly between patients with *IDH*1 R132H-mutant and non-canonical *IDH*-mutant gliomas (136 months vs not reach at 134 months); this remained true when accounting for grade and 1p1/9q co-deletion (Fig. 2). Methylation of the *MGMT* gene promoter did not impact survival with a reduced number of gliomas analysed (Table 1).

Discussion

Even though most IDH-mutant gliomas harbour *IDH*1 R132H mutations, approximately 10% of cases have non-canonical mutations in *IDH*1 or *IDH*2 genes[5]. In our study, gliomas with non-canonical *IDH* mutations have distinct radiological and histological characteristics. A large portion of these tumours are linked to family history of cancer, and often have atypical infra-tentorial or multicentric localisation.

Although the 2016 World Health Organisation (WHO) glioma classification does not distinguish between different types of *IDH* mutations[17,] the impact of non-canonical *IDH* mutations on the clinical characteristics of glioma patients have not been fully described yet. In this study, the majority of patients with non-canonical *IDH*-mutant gliomas presented clinical and radiological characteristics indicative of low-grade glioma. In patients with non canonical *IDH*-mutant gliomas, tumours were predominantly localised in the frontal lobe, and the median age at diagnosis was non-significantly lower compared with patients with *IDH*1 R132H gliomas. Regardless of the type of *IDH*1 mutations, the anatomopathological features of tumours resembled diffuse low-grade or anaplastic gliomas rather than glioblastomas. However, non-canonical *IDH*-mutant gliomas differed from *IDH*1 R132H-mutant gliomas in several aspects.

In this study, we found a higher incidence of family history of cancer among patients with non-canonical IDH-mutant gliomas. Systemic cancers found in this study were acute myeloid leukemia, lung cancer, prostatic adenocarcinoma, digestive cancer and hepatocarcinoma[39,40]. This finding suggests an important role of inherited genetic alterations predisposing to glioma. Among germline mutations that predispose to glioma formation, *NF1*, *TP*53, *MMR*, and *APC* mutations are the most common ones.[41, 42,43]

Moreover, Li-Fraumeni syndrome has been associated with the development of *IDH*1 R132C mutant astrocytomas[30]. The presence of non-canonical *IDH* mutations in gliomas could suggest the presence of known or unknown inherited genetic alterations that predispose to the accumulation of somatic mutations, including non-canonical *IDH* mutations[30]. The inherited risk allele on chromosome 8, near CCDC26 (allele G in rs55705857), increases the relative risk of glioma development by

approximately 6-fold; these tumours often exhibit an oligodendroglial component or *IDH*1/*IDH*2 mutations[44]. Although Jenkins and al. did not assess the role of non-canonical *IDH*1 mutations in glioma, they found a higher prevalence of *IDH*2-mutant glioma among patients carrying the inherited risk allele[44]. *IDH* mutations in glioma accompanied by enchondromatosis have been associated with an earlier diagnosis of gliomas (25.6 years)[32]; nevertheless, we found a similar median age at diagnosis between patients with non-canonical *IDH*-mutant gliomas and patients with *IDH*1 R132H-mutant gliomas. Due to slow progression of gliomas after *IDH* mutation acquisition, the patients of this study were likely to have acquired *IDH* mutations at a similar age, regardless of the type of mutations, in contrast to enchondromatosis patients who carry somatic mosaic *IDH* mutations.

A study involving adult patients with midline gliomas reported the presence of histone *H3* K28M mutations (*H3*K28M) (often referred as *H3*K27M mutation following a mistake when establishing nomenclature but known as mutation c.83A>T or p.K28M (p.Lys28Met) in the current nomenclature) and unexpected non-canonical mutations in a subset of brainstem gliomas.[37]

Consistently, we found that non-canonical *IDH*-mutant gliomas were frequently localised in the brainstem (5.5% versus 0% in *IDH*1 R132H gliomas), including one patient with R132S-mutant grade 2 astrocytoma with a bifocal localisation in the cerebellum and pineal gland. This infra-tentorial localisation is similar to the localisation preference observed in *H3*K28M- mutant gliomas, which are frequently found in the brainstem in children but are less habitual in adults.[29,45] Interestingly, molecular analysis of adult patients with midline diffuse gliomas identified IDH1 mutations in the brainstem, most of which were non-R132H5 . Since both *H3*-K28M mutations and IDH mutations affect histone methylation, the development of brainstem gliomas may require histone modification in precursor cells at an early stage.[46] Accurate discrimination between *IDH*-mutant diffuse midline glioma and *IDH* wild-type diffuse midline glioma is essential for appropriate disease management.[37] Although *IDH* mutations in infra-tentorial low-grade gliomas without histone mutations are rare, their detection is crucial for treatment decision making.

Multicentric gliomas (i.e., with no apparent continuity between tumors) were more common among non-canonical *IDH* mutant tumours compared with *IDH* R132H mutant tumours. Multicentric gliomas are commonly considered as clonal tumours and account for 2-5% of sporadic gliomas.[33] However, in some cases, different synchronous tumours with multicentric localisation have distinct histology (*IDH* wild-type high-grade glioma and *IDH* mutated glioma), suggesting these tumours can arise from different cell clones[34, 35,37]. Moreover, multicentric gliomas are more common among patients with glioma predisposition[30,47]. The high prevalence of other malignancies among patients with multicentric gliomas supports the multiclonal origin of gliomas in patients who have genetic predisposition[26]. Interestingly, among *IDH*1 R132H patients, one patient with a multicentric *IDH*1 R132H-mutant grade 2 astrocytoma was also diagnosed with a stage IIB ovarian serous carcinoma and uterine endometrioid adenocarcinoma consistent with genetic cancer predisposition; *IDH*1 R132H mutations were not present in the two gynaecological cancers.

Hartmann et al,[29] conducted a study in 1010 patients with diffuse glioma and found that *IDH*1 R132C mutations were strongly associated with astrocytoma, while *IDH*2 mutations were predominantly found in oligodendroglial tumours. The effects of non-canonical *IDH* and *IDH*1 R132H mutations on enzyme function were similar, since all four types of mutations in *IDH*1 and *IDH*2 tested (R132H, R172G, R172K and R172M) reduced the isocitrate dehydrogenase enzymatic activity [5,46]
In contrast to *IDH*1-mutant gliomas, which often have an astrocytic molecular profile without 1p19q co-deletion, *IDH*2 gliomas frequently exhibit an oligodendroglial molecular profile with the presence of 1p/19q co-deletion[29, 36].

The present results need to be interpreted with caution, as the selection of the 92 patients from the POLA network was based on different inclusion criteria (i.e, high grade glioma with oligodendroglial component) compared to the 76 patients from different French neurooncology departments. To minimise the impact of such discrepancies, we used data from consecutive glioma patients with *IDH*1 R132H mutation from two different neuro-oncology departments (more representative of current distribution of *IDH* mutant gliomas). Our findings suggest that patients with family history of cancer and infra-tentorial localisation or multicentric localisation of

suspected low-grade glioma without *IDH*1 R132H mutations should be profiled for *IDH*1 and *IDH*2 mutation and referred for oncogenetic consultation. Future studies are required to identify additional germline polymorphisms predisposing to the development of non-canonical *IDH* mutant gliomas. A comprehensive molecular and genetic analysis in these patients could provide further insight into the clinical relevance of *IDH* mutations.

Conclusions

In addition to its retrospective design, limitations of the present study include 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 non-canonical IDH mutated gliomas suggests the presence of an inherited genetic predisposition to gliomas. Gliomas with IDHm at diagnosis should be referred to oncogenetic physician.

Table 1: Characteristics of IDH-mutant gliomas with non-canonical IDH mutations compared to R132H-mutant gliomas.

Part. 1

	Non-canonical *IDH*1 mutant gliomas	***IDH*2 mutant gliomas**	**Total non-canonical *IDH* mutant glioma**	***R132H IDH*1 mutant gliomas**	**p**
Number of patients	105	61	166	155	-
Median age at diagnosis (years)	35	42	38	43	-
Sex ratio (M/F)	1,28	1,44	1,33	1,42	-
Personal and familial history of cancer					
Familial	20,9% (n=22)	24,5 % (n=15)	22,2% (n=37)	5,1% (n=8)	p<0,05*
Personal	7,6% (n=8)	8% (n=5)	7,8% (n=13)	5,8% (n=9)	-
Histo-molecular diagnosis					
Grade 2 Oligodendroglioma profile (1p19q codeleted)	5,7% (n=6)	8% (n=5)	6,6% (n=11)	27,7% (n=43)	-
Grade 3 Oligodendroglioma profile (1p19q codeleted)	11,4% (n=12)	77% (n=47)	35,5 (n=59)	20,6% (n=32)	p<0,05***
Grade 2 Astrocytoma profile (non 1p19q codeleted)	24,7% (n=26)	6,5% (n=4)	18% (n=30)	29,6% (n=46)	p<0,05**
Grade 3 Astrocytoma profile	40,9% (n=43)	3% (n=2)	27,1% (n=45)	14,1% (n=22)	p<0,05**
GBM	17,1% (n=18)	1,7% (n=1)	11,4% (n=19)	-	p<0,05*
IDH mutated low grade glioma not otherwise specified	-	3% (n=2)	-	7,7% (n=12)	-

Table 1 - part.2

	Non-canonical *IDH*1 mutant gliomas	***IDH*2 mutant gliomas**	**Total non-canonical *IDH* mutant glioma**	***R132H IDH*1 mutant gliomas**	**p**
Other molecular abnormalities					
TERT mutation	30% (n=13/43)	88% (n=30/34)	55% (n=43/77)	50% (n=2/4)	p<0,05***
CIC mutation	30% (n=6/20)	52% (n=9/17)	40% (n=15/37)	-	-
MGMT methylation	63% (n=17/27)	91% (n=10/11)	71% (n=27/38)	80% (n=52/65)	-
ATRX (maintain)	22,4% (n=13/58)	90,9% (n=40/44)	51% (n=53/102)	71,4% (n=5/7)	p<0,05***
TP53	80% (n=56/70)	43% (n=22/51)	64,4% (n=78/121)	50% (n=61/122)	p<0,05**
Location					
Frontal	67% (n=72)	72% (n= 44)	70% (n=116)	75% (n=117)	-
Other hemispheric	23% (n=24)	19,6% (n=12)	21,6% (n=36)	25% (n=37)	-
Infratentorial	6,5% (n=7)	3,2% (n=2)	5,5% (n=9)	-	p<0,05*
Undetermined	6,6 % (n=2)	4,9% (n=3)	3% (n=5)	0.9% (n=1)	-
Multicentric	4,7% (n=5)	4,9% (n=3)	4,8% (n=8)	0,9 % (n=1)	p<0,05*

* Comparison of total non-canonical IDH mutant glioma versus R132H IDH1 mutant gliomas statistically significant $p < 0.05$

** Comparison of non-canonical IDH1 mutant gliomas versus IDH 2 mutant gliomas and versus R132H IDH1 mutant gliomas statistically significant $p < 0.05$

*** Comparison of non-canonical IDH2 mutant gliomas versus IDH 1 mutant gliomas and versus R132H IDH1 mutant gliomas statistically significant $p < 0.05$

Table 2: Type and frequency of non-canonical *IDH* mutations

Type of IDH non-canonical mutation	N (Total=166)
Non-canonical IDH1	***105***
R132C	36
R132G	35
R132S	26
R132L	7
R132K	1
IDH2	***61***
R172K	25
R172L	12
R172M	10
R172W	6
R172S	3
R132K	2
R172G	1
R172I	1
R132M	1

Table 3: Familial history of tumor in patients with non-canonical IDH mutant glioma

Table 3 - Part.1

Index Patient				Personnal history of cancer	Familial history of cancer			
Patient no.	**Age at diagnosis**	**Pathology**	***IDH***		**Presence of familial history of cancer**	**Familial relation**	**Familial gliomas**	**Others familial tumors**
1	27	AIII	R132G	No	Yes	NA	NA	NA
2	25	AII	R132S	No	Yes	Grand mother	0	Uterine cancer
						Great Uncle	0	Digestive cancer
3	27	AIII	R132G	Acute lymphoid leukemia	Yes	NA	NA	NA
4	59	GB	R132G	No	Yes	NA	NA	NA
5	31	GB	R132C	No		Mother	0	Breast cancer
6	44	OIII	R132C	GIST	Yes	Father	NOS	0
						Mother	0	Uterine cancer
						Brother	0	Acute myeloid leukemia
						Aunt	0	Head and Neck cancer
7	46	GB	R132S	No	Yes	Father	0	Lung cancer

Table 3 – Part.2

Index Patient				**Personal history of cancer**	**Familial history of cancer**			
Patient no.	**Age at diagnosis**	**Pathology**	***IDH***		**Presence of familial history of cancer**	**Familial relation**	**Familial gliomas**	**Others familial tumors**
8	34	AIII	R132G	No	Yes	NA	NA	NA
9	26	OII	R132L	No	Yes	NA	NOS	0
						NA	0	Lung cancer
10	31	AII	R132C	No	Yes	Father	0	Colorectal Cancer
11	24	OII	R132S	No	Yes	Uncle	0	NA
12	24	AII	R132C	No	Yes	Cousin (maternal)	NOS	0
13	43	OIII	R132S	No	Yes	NA	NA	NA
14	39	GB	R132C	No	Yes	Sister	0	Cancer of Jaw
15	35	OIII	R132S	No	Yes	Sister	OII *R132H IDH*1	0
16	30	GB	R132S	No	Yes	NA	NA	NA
17	41	OIII	R132S	No	Yes	Grand mother	0	Breast cancer
18	38	AIII	R132C	No	Yes	Father	0	Colorectal Cancer

Table 3 – Part.3

Index Patient				Personal history of cancer	Familial history of cancer			
Patient no.	**Age at diagnosis**	**Pathology**	***IDH***		**Presence of familial history of cancer**	**Familial relation**	**Familial gliomas**	**Others familial tumors**
19	40	AII	R132C	No	Yes	Mother	0	Lung cancer
						Grand mother	0	Acute myeloid leukemia
						Uncle	0	Acute myeloid leukemia
20	40	AIII	R132G	Benign tongue tumor	Yes	Mother	NOS	0
						Sister	0	Lymphoma
21	19	AII	R132C	No	Yes	Halfbrother	NOS	0
22	40	AII	R132L	No	Yes	Aunt	NOS	0
						Uncle	NOS	0
						father	0	pancreas cancer
						mother	0	Uterine cancer and Breast cancer triple negative
23	24	OIII	R172M	No	Yes	Grand mother	GB	0

Table 3 – Part. 4

Index Patient				Personal history of cancer	Familial history of cancer			
Patient no.	**Age at diagnosis**	**Pathology**	***IDH***		**Presence of familial history of cancer**	**Familial relation**	**Familial gliomas**	**Others familial tumors**
24	19	OIII	R132K	No	Yes	Cousin (paternal)	0	sacrum sarcoma
						Uncle	0	Acute myeloid leukemia
25	16	OII	R172K	No	Yes	NA	NA	NA
26	43	OIII	R172K	No	Yes	Father	0	prostate cancer
27	54	OIII	R172M	No	Yes	Mother	0	breast cancer
						Father	0	hepatocarcinoma
28	28	OIII	R172L	No	Yes	Grand father	0	Lung cancer
						Grand mother	0	Lung cancer
29	24	OIII	R172K	No	Yes	Mother	0	Breast cancer
30	38	OIII	R172K	No	Yes	Mother	0	Breast cancer
						Father	0	Rectal cancer

Table 3 – Part. 5

Index Patient				Personal history of cancer	Familial history of cancer			
Patient no.	**Age at diagnosis**	**Pathology**	***IDH***		**Presence of familial history of cancer**	**Familial relation**	**Familial gliomas**	**Others familial tumors**
31	54	OIII	R172W	No	Yes	Mother	0	Uterine cancer
32	28	OIII	R172K	No	Yes	NA	NA	NA
33	37	OIII	R172L	No	Yes	Mother	0	Uterine cancer
34	35	OIII	R172L	No	Yes	Cousin	NOS	0
35	51	OIII	R172L	No	Yes	NA	NA	NA
36	66	OIII	R172M	No	Yes	Brother	0	Prostate cancer
37	44	AIII	R132C	No	Yes	Father	0	Lung cancer
						Uncle	0	Heand adn Neck Cancer

NA : data not avialable, NOS : glioma not otherwise specified, AII : grade II astrocytoma, AIII : grade III astrocytoma, OII : grade II oligodendroglioma, OIII : grade III oligodendroglioma, GIST : gastro-intestinal stromal

Figure 1: Example of patients MRI with IDHm glioma.

A. Axial brain MRI (T1 enhanced sequence) of a 40 year old man left with R132G IDH1 mutated astrocytoma involved in the left frontal lobe.

B. Sagittal brain MRI (FLAIR sequence) of a 20 year old patient with R132C IDH1 mutated glioma involved in brainstem

C. Sagittal brain MRI (FLAIR sequence) of a 23 year old man with R132G IDH1 multicentric mutated astrocytoma, involved in pineal gland and cerebellum

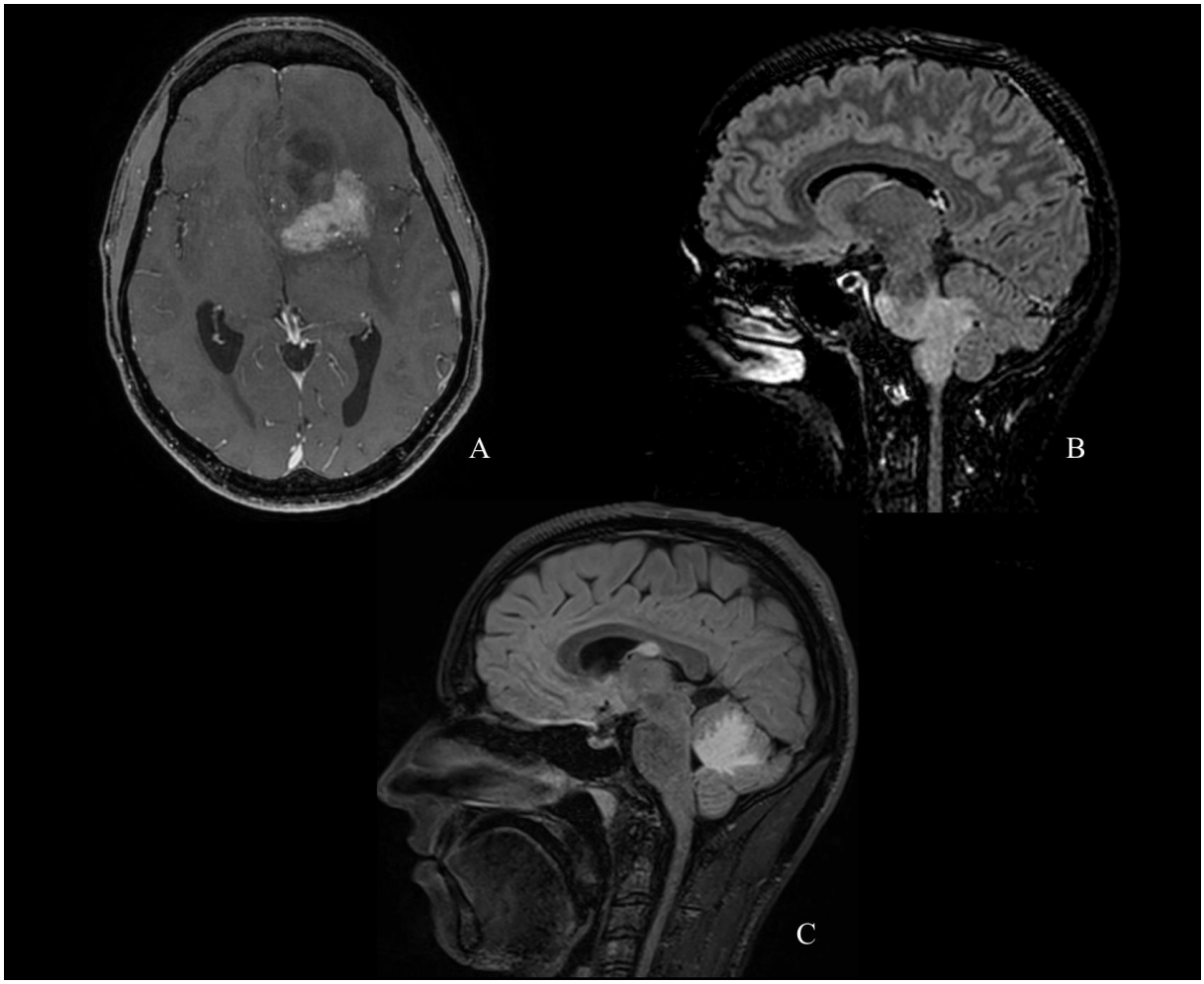
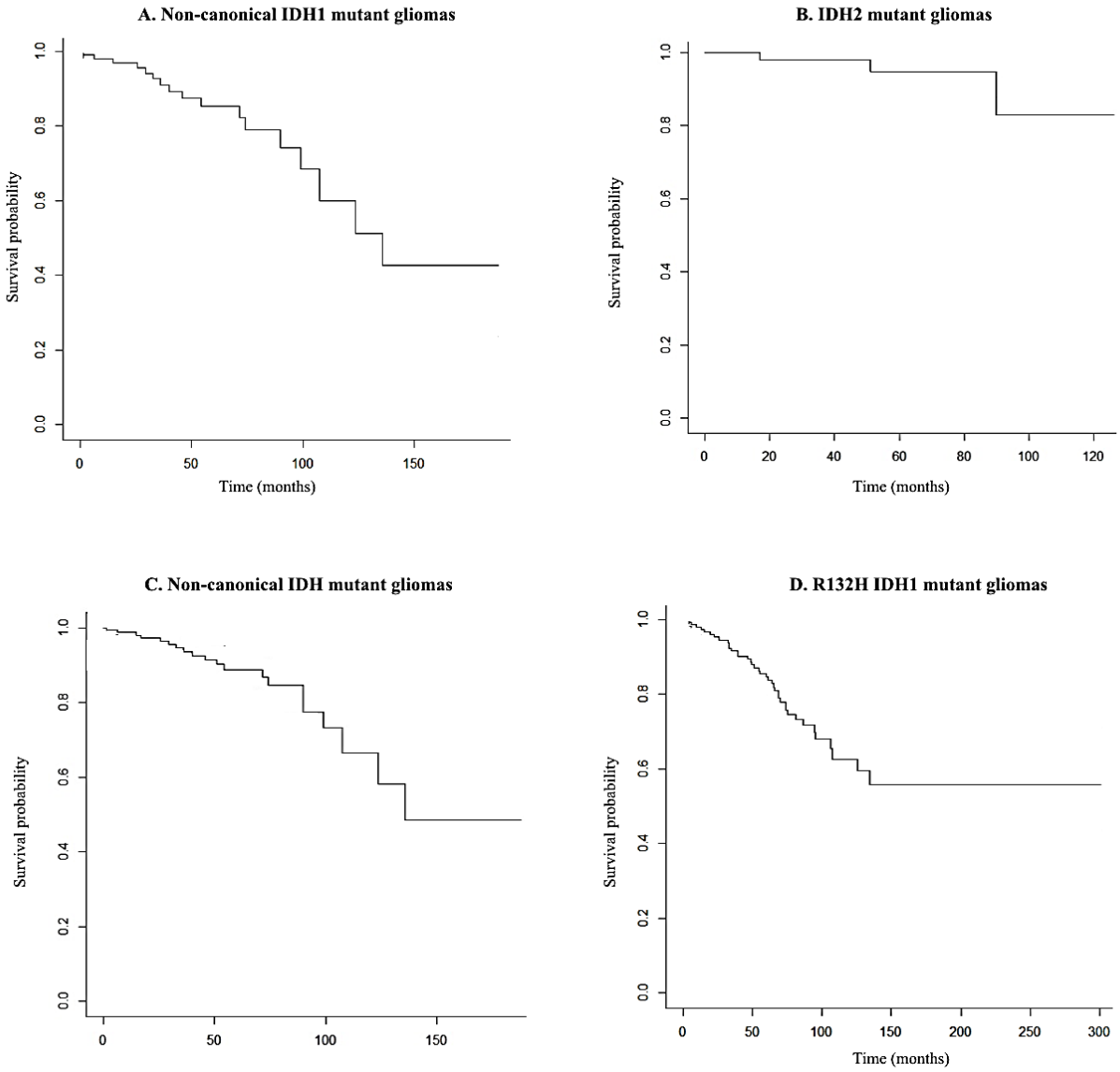


Figure 2. Overall survival of patients with non-canonical (*IDH*1m (A), *IDH*2 (B), Total *IDH*m (C)) compared to *R132H IDH*1 (D) mutant gliomas with Kaplan-Meier analysis.



Y axis: survival probability, X axis: time in months. The median overall survival in non canonical IDH-mutant was 136 months and R132H IDH1 mutant gliomas patients was not reach at 134 months (55% of survival). The median overall survval of IDH2 mutant gliomas was not reach and the median overall survival of IDH1 non canonical mutant gliomas wax 123 months. There wax no significant statistical differences ($p>0.05$) This remained true when accounting for grade and 1p-19q codeletion.

Discussion

Cette étude compare les caractéristiques cliniques, radiologiques, anatomo-pathologiques et familiales des patients atteints de gliomes mutés *IDH*1 minoritaires et *IDH*2 aux patients atteints de gliomes porteurs de la mutation majoritaire classique du gène de l'isocitrate déshydrogénase (*IDH*) : la mutation *IDH*1 R132H. Le taux important de gliomes multicentriques, la présence plus fréquente de localisations sous-tentorielle ainsi que la plus haute fréquence d'antécédents familiaux de tumeurs suggèrent que le développement des gliomes porteurs d'une mutation minoritaire du gène *IDH* pourrait résulter d'une prédisposition génétique.

La force de notre étude est le nombre élevé de cas de notre série multicentrique (166 patients) qui est la plus importante comparativement à la littérature pour cette maladie rare (moins de 10% de la population des gliomes porteurs d'une mutation du gène *IDH*). Il s'agit de la première étude s'intéressant aux données cliniques de cette sous-population de gliomes avec mutation de l'*IDH* en dehors de la mutation classique R132H. Les données des patients proviennent pour une grande partie du réseau national POLA (N=92). Le réseau POLA nous soutient pour cette étude et a donné son accord pour ce travail en décembre 2018. Nous y avons associé des patients supplémentaires (N=74) provenant des centres volontaires de neuro-oncologie de Bordeaux, Lyon, Nantes, Toulouse, Brest et Nancy. Les patients du réseau POLA avaient auparavant donné leur accord pour que leurs données médicales soient réutilisées à des fins de recherche. Les patients hors POLA ont reçu un courrier de notre part, expliquant les tenants et aboutissants de l'étude, les assurant de leur anonymat dans le recueil de données, et leur permettant de refuser de participer à notre étude. Aucun de ces patients n'a refusé la participation.

Nous avons comparé cette cohorte à une série consécutive exhaustive de patients atteints de gliomes mutés *IDH*1R132H diagnostiqués dans les services de neuro-oncologie du CHU de Bordeaux et de Lyon entre 2007 et 2013 dans le but d'avoir une cohorte contrôle la plus représentative de la distribution normale des gliomes.

Dans notre série, les gliomes porteurs d'une mutation *IDH* minoritaire (*IDH*m) avaient une présentation clinique et radiologique classique de gliomes de bas grade, comparable aux gliomes de la cohorte contrôle avec mutation majoritaire *IDH*1R132H. En effet, ces gliomes étaient le plus fréquemment localisés dans le lobe frontal, l'âge médian au diagnostic était légèrement plus jeune mais de manière non significative en comparaison avec les gliomes *IDH*1R132H (42 ans vs 44 ans) [29] et la présentation clinique reposait sur une épilepsie partielle symptomatique, un déficit neurologique ou des céphalées.

Une partie des données de notre étude est concordante avec la littérature.

Sur le plan anatomo-pathologique, comme cela a été le cas des gliomes mutés *IDH*1R132H, nous avons retrouvé de manière plus fréquente des gliomes diffus de grade 2 ou des gliomes anaplasiques en comparaison aux glioblastomes secondaires. Il n'existait pas de différence anatomo-pathologique entre les groupes. *IDH*m et *IDH*1R132H.

Sur le plan moléculaire, nous n'avons pas retrouvé de mutation de *BRAF* V600E chez les patients atteints gliomes porteurs de mutation *IDH* minoritaire, ce qui est plutôt concordant avec la littérature. La mutation activatrice non-sens au niveau du codon 600 remplace une valine en acide glutamique. Elle exerce son activité oncogénique en activant la voie des MAPK (mitogen activated protein kinase). En effet, la mutation de *BRAF* est fréquente (50% des cas) dans un sous type histologique de glioblastome (IDH négatif) : les glioblastomes épithelioides ainsi que dans les xanthoastrocytomes (grade II de l'OMS) qui apparaissent de manière prédominante chez l'enfant ou l'adulte jeune (70%). S'ils sont d'emblée anaplasiques ou se transforment en xanthoastrocytome anaplasique, l'inhibiteur de *BRAF* V600E, le Vemurafenib semble avoir un intérêt thérapeutique[48,49.]

La mutation de *BRAF* V600E se retrouve également un peu plus fréquemment (environ 20%) chez l'enfant, dans les gliomes pédiatriques de bas grade. Leur pronostic est mauvais, ils répondent de manière médiocre à la radiothérapie ainsi qu'aux chimiothérapies classiques cytotoxiques. Le vemurafenib présente un intérêt thérapeutique également et quelques études réalisées sur peu de patient ont démontré une certaine efficacité[50.]

La mutation du promoteur de *TERT* était présente de manière plus importante et significative chez les patients porteurs de gliomes mutés *IDH*2, en majorité de phénotype oligodendroglial. Ceci est concordant avec la littérature, l'étude d'Eckel Passow et al[42], a permis en 2015, de définir une population d'oligodendrogliome de pronostic beaucoup plus favorable lorsqu'elle été associée à la mutation de *TERT*. Ces gliomes sont appelés « triples positifs », et sont également associés à la présence du variant allélique en 8q24 (SNP rs55705857) et à une meilleure survie. Des données du RTOG (Radiation Therapy Oncology group) suggèrent que ces gliomes sont plus sensibles à la chimiothérapie ainsi qu'à une irradiation[42 ,51.]

Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes *IDH*m et *IDH1*R132H quant à la méthylation du promoteur de *MGMT* dans notre étude. On observe dans l'étude en sous-groupe une fréquence plus importante de la méthylation du promoteur *MGMT* chez les patients mutés *IDH*2 (90%). Ceci est toujours en rapport avec le phénotype oligodendroglial majoritaire de ces gliomes. En effet, d'après Van den Bet et al[48,] la méthylation du promoteur *MGMT* est fortement associée au phénotype oligodendroglial anaplasique (88%) et donc à la co-délétion 1p-19q. C'est un marqueur pronostique qui ne donne pas un avantage de réponse au traitement par temozolomide adjuvant et à la radiothérapie[52].Il n'y avait pas de différence de survie entre les gliomes *IDH*m *MGMT* méthylé et les gliomes mutés *IDH*1R132H *MGMT* méthylé.

Il en est de même pour la perte d'*ATRX*. Celle-ci est présente de manière plus significative dans le groupe *IDH1*m que dans le groupe *IDH2* de par leur phénotype astrocytaire majoritaire. En effet, *ATRX* est un marqueur spécifique de la lignée astrocytaire et est exclusif avec la co-délétion 1p19q, cette anomalie est associée à la mutation somatique de *TP53* et à la mutation de l'*IDH*.

De manière concordante avec la littérature, les mutations minoritaires de l'IDH présentées par nos patients étaient plus souvent les mutations *IDH*1 R132C, R132G, R132S et IDH2 R172L, R172W, R172K [5, 9,17]. Les diverses mutations minoritaires de l'*IDH* et la mutation majoritaire *IDH1* R132H, sont toutes considérées comme similaires et capable d'induire une activité réduite de la protéine codée. Nous avons étudié chaque sous-groupe de mutation et n'avons pas trouvé de différence d'âge médian au diagnostic, de survie, ou de différence dans la prévalence des antécédents familiaux et personnels de cancers. Cependant nous disposions de petits effectifs dans chaque

sous-groupe, rendant les comparaisons complexes. La seule différence observée était sur le plan anatomo-pathologique et moléculaire ou les patients porteurs d'une mutation *IDH*2 avait un profil plutôt oligodendroglial alors qu'un profil astrocytaire était plutôt observé chez les patients porteurs d'une mutation *IDH*1m.

Si le mécanisme d'initiation physiopathologique de ces gliomes avec mutation minoritaire *IDH* semble être différent, l'évolution clinique et le pronostic semblent en revanche similaires aux gliomes classiques. Comme précédemment décrit par Hartman et al[29,] les gliomes mutés *IDH*1m présentaient plutôt un profil moléculaire d'astrocytome, alors que les gliomes mutés *IDH*2 présentaient plutôt un phénotype oligodendroglial avec une co-délétion 1p19q[52, 53].

Les analyses de survie ne retrouvaient pas de différence significative entre les groupes *IDH*m et *IDH*1R132H. La survie médiane du groupe *IDH*1R132H n'était pas atteinte, on retrouvait 55% de survie à 11 ans et 4 mois versus 50% de survivants à 11 ans et 4 mois également. L'absence d'atteinte de la médiane de survie dans le groupe *IDH*1 R132H peut s'expliquer par l'absence de glioblastomes secondaires ou primaires dans la cohorte *IDH*1 R132H, du fait de l'absence de recherche de la mutation IDH dans les glioblastomes entre 2007 et 2013 dans les centres lyonnais et bordelais. Les analyses de survie en sous-groupe (astrocytome de grade III IDH1m vs astrocytome de grade III muté *IDH*2 par exemple) ne retrouvaient pas de différence en survie comme décrit par Appay et al[36] en 2018. On retrouvait une meilleure survie chez les patients atteints de gliomes *IDH*2 mutés mais non significative en comparaison aux *IDH*1m et *IDH*1 R132H. La différence des résultats de survie entre *IDH*1m et *IDH*2 sont concordants avec le phénotype histopathologique : on retrouve une meilleure survie, mais non significative chez les patients mutés *IDH*2 en majorité de phénotype oligodendroglial. Les différences de survie ne seraient donc pas imputables au type de mutation de l'*IDH* mais plutôt à la présence de la co-délétion 1p19q. Par ailleurs, l'âge au diagnostic des patients atteint de gliomes mutés *IDH*2 était plus élevé que les autres (non significatif), de manière concordante avec la littérature[36]. Appay et al[36] ont décrit dans la littérature, en incluant uniquement les patients de la base de données POLA, la population de gliomes mutés *IDH*2 et ne retrouvaient également pas de différence en survie, ni en terme d'âge au diagnostic. De même, les gliomes *IDH*2 présentaient plus fréquemment un phénotype oligodendroglial avec codélétion 1p-19q. De précédentes

études ont démontré que la production de 2-HG dépendait du sous type de mutation de l'*IDH*, on peut donc supposer que l'accumulation de 2-HG induite par IDH2, d'acquisition précoce dans la gliomagénèse, favorise l'apparition de la co-délétion 1p19q par la suite.

Cependant ces gliomes, diffèrent de ceux présentant une mutation majoritaire de l'IDH sur plusieurs aspects.

Premièrement, les gliomes mutés *IDH*m étaient significativement plus souvent localisés dans le tronc cérébral (5,5% vs 0% dans les gliomes *IDH*1 R132H). Cette localisation sous-tentorielle est plutôt associée aux gliomes du tronc cérébral de l'enfant (rare mais possible chez les adultes) présentant une mutation des histones (*H3*-K28M) et n'est habituellement pas associée à une mutation du gène *IDH*. Les gliomes du tronc cérébral avec mutation des histones ont un pronostic effroyable, ce qui diffère de nos patients présentant un gliome du tronc cérébral muté *IDH*m. Ceux-ci semblent présenter un pronostic similaire aux gliomes *IDH*m sus-tentoriels[37, 46.]
Une analyse moléculaire spécifique analysant des gliomes de la ligne médiane chez l'adulte a été réalisée par Picca et al en 2018[46]. Elle identifiait (en dehors des gliomes avec mutation des histones attendus) un sous-groupe de 6 gliomes porteurs d'une mutation du gène *IDH*. Ceux-ci étaient tous localisés dans le tronc cérébral et présentaient de manière intéressante, pour cinq d'entre eux, une mutation minoritaire de l'IDH (R132G,C et L) sans mutation des histones associée. Leur pronostic était également plus favorable que les autres gliomes de la ligne médiane puisque la survie médiane était estimée à 54 mois. L'incidence, habituellement inférieure à 10%, des mutations minoritaires par rapport aux gliomes mutés *IDH*1 R132H classique n'était donc pas respectée chez ces gliomes atypiques sous-tentoriels (5 minoritaires sur 6). De même, dans notre étude, nous n'observions aucun décès pour les gliomes du tronc cérébral après 18 mois de suivi, dont le pronostic semblait suivre celui des gliomes avec mutation *IDH* et non celui des gliomes de la ligne médiane.

Un autre contexte clinique rare et particulier correspond à des gliomes porteurs d'une mutation *IDH* apparaissant chez des patients atteint d'une enchodromatose (Maladie d'Ollier ou syndrome de Mafucci). Ces maladies sont secondaires à une mutation

somatique en mosaïque du gène *IDH*, et ces patients présentent des enchondromes, des sarcomes systémiques, des lésions cutanées caractéristiques et des gliomes. La localisation des gliomes pour ces patients était également plus fréquente au niveau sous-tentoriel[32]. La mutation d'*IDH* était présente en mosaïque dès l'embryogénèse chez ces patients et l'âge était plus jeune au diagnostic (25,6 ans) comparativement à la population contrôle des gliomes classiques avec mutation de l'*IDH*. Dans notre série, les patients atteints de gliomes sous-tentoriels étaient diagnostiqués à 34 ans, soit à un âge plus jeune que la cohorte contrôle avec mutation classique (43 ans) et que l'ensemble des gliomes avec mutation minoritaire (38 ans) mais de manière non significative[46]. Ces données confortent l'hypothèse que l'âge de début de gliomagénèse, lorsque les gliomes sont sous-tentoriels, est plus jeune que pour les gliomes sus-tentoriels habituels. Le tronc cérébral est possiblement plus sensible à la tumorigénèse dans l'enfance qu'à l'âge adulte.

Par ailleurs, le meilleur pronostic des gliomes de la ligne médiane présentant une mutation d'*IDH* (54 mois de survie globale dans l'étude de Picca et al[46], absence de décès après 18 mois de suivi dans notre étude, versus 12 mois) peut faire discuter une prise en charge thérapeutique moins agressive que chez les patients suivis pour des gliomes présentant une mutation des histones.
Le médecin prenant en charge ces patients atteint de gliomes sous-tentoriels doit être attentif à la présence d'une mutation d'*IDH* dans ces gliomes sous-tentoriels, et connaitre leur meilleur pronostic pour adapter au mieux sa prise en charge.

Deuxièmement, les gliomes multicentriques étaient significativement plus fréquents chez les patients présentant une mutation minoritaire du gène *IDH* que chez ceux présentant la mutation majoritaire classique.
Les gliomes multicentriques, représentant 2 à 5% des gliomes sporadiques dans la littérature, se différencient des gliomes multifocaux par le fait qu'il n'y a aucune continuité apparente entre les deux tumeurs. Ils sont considérés comme étant deux tumeurs distinctes, synchrones, à deux ou plusieurs endroits différents, alors que les gliomes multifocaux sont considérés comme étant un seul et même gliome ayant migré au niveau d'une deuxième localisation cérébrale contiguë. L'oncogenèse de chaque

gliome multicentrique peut provenir du même clone. Cependant, dans certains cas décrit dans la littérature, on retrouve des gliomes multicentriques présentant des histologies différentes, étayant l'hypothèse de plusieurs tumeurs à plusieurs localisations différentes sans lien l'une avec l'autre. Dans le cas clinique présenté par Hayes et al en 2018[31], une patiente présentait deux gliomes synchrones avec des histologies différentes: un gliome muté pour *IDH*1 R132H et un gliome muté *IDH*1 R132C. Une mutation germinale de TP53 était retrouvée chez cette patiente, affirmant un syndrome de Li-Fraumeni. Cependant aucun antécédent familial de cancer n'était retrouvé dans la famille. Ceci suggère une origine indépendante de chaque localisation tumorale, possiblement favorisée par un terrain génétique sous-jacent (dans cet exemple, le syndrome de Li-Fraumeni) [32, 33,34]. Dans notre étude, aucune prédisposition génétique n'avait été retrouvée (recherchée chez seulement deux patients). Le caractère multicentrique, au vu des données de la littérature, suggère cependant de faire rechercher chez ces patients les anomalies génétiques familiales connues.

D'autre part, le taux élevé de cancers systémiques associés chez les patients avec gliomes multicentriques retrouvé dans la littérature renforce l'hypothèse de l'apparition de multiples gliomes d'origines indépendantes, favorisés par une prédisposition génétique héréditaire[47]. Etrangement, les patients présentant des tumeurs multicentriques dans notre cohorte ne présentaient pas d'antécédents personnels ou familiaux de tumeurs. Dans la cohorte contrôle *IDH*1 R132H, une seule patiente présentait un gliome multicentrique. Ses antécédents médicaux incluaient une tumeur utérine de haut grade non mutée *IDH*1R132H. Aucune prédisposition génétique favorisant l'apparition de cancer n'avait été retrouvée chez cette patiente, mais la présentation clinique laisse envisager un terrain génétique non connu des connaissances médicales actuelles.

Une des limites de notre étude rétrospective concerne ces tumeurs multicentriques. L'imagerie était la seule donnée nous confirmant la présence de deux lésions ou plus, d'allure totalement distincte. L'anatomopathologie était obtenue sur une seule des lésions multiples, et non sur chacune d'entre elles. Nous ne pouvions donc pas les décrire avec précision et déterminer si elles avaient des caractéristiques moléculaires différentes comme dans l'étude de Hayes et al[31].

Troisièmement, le taux élevé d'antécédents familiaux de cancers et particulièrement de tumeurs gliales chez les patients atteints de gliomes porteurs d'une mutation IDH minoritaires dans notre étude renforce l'hypothèse de la présence d'une prédisposition génétique héréditaire, qui favoriserait l'apparition de ces gliomes. Les cancers systémiques retrouvés dans les familles de notre cohorte d'intérêt étaient des leucémies aiguës myéloïdes, des cancers pulmonaires, des adénocarcinomes de prostate, des cancers digestifs comme des hépatocarcinomes. Ces tumeurs sont d'ailleurs connues dans la littérature pour pouvoir porter, elles aussi, la mutation d'*IDH* mais ne sont pas associées à un caractère familial. Elles sont souvent plus agressives et présentes chez des patients plus âgés[39, 40,50].

Par ailleurs, la présence fréquente dans ces familles de tumeurs cérébrales, peut laisser présager une prédisposition génétique telle que celle de Li-Fraumeni, voire à un syndrome de Turcot (un seul patient de notre cohorte).

Les anomalies génétiques héréditaires connues influençant la formation de gliomes impliquent le gène *NF1* responsable des neurofibromatoses (mais les tumeurs cérébrales retrouvées dans ce genre de pathologie ne sont pas associées à une mutation de l'IDH), le gène *TP53* responsable de la maladie de Li-Fraumeni (souvent associée à des gliomes *IDH* mutés minoritaire de type *IDH*1R132C), le gène *MMR* responsable des instabilités microsatellitaires, le gène *APC* et rarement les gènes de *PTEN* et *CDK4*[26,41,42].

La mutation *IDH*1 R132C a déjà été associée dans la littérature à la maladie de Li-Fraumeni. Watanabe et al[30] ont décrit en 2009 les cas de trois familles présentant une maladie de Li-Fraumeni héréditaire. Parmi les membres de ces familles présentant des tumeurs cérébrales, certains étaient atteints de glioblastomes *IDH* sauvages. En revanche ceux atteints de gliomes mutés *IDH* présentaient la mutation minoritaire IDH1 R132C. La mutation majoritaire n'était jamais retrouvée.

Concernant les facteurs de prédisposition spécifiques des gliomes, la présence d'un polymorphisme de séquence d'un seul nucléotide (SNP) sur le chromosome 8 près du CCDC26 (allèle G rs55705857) confère approximativement un risque six fois plus élevé de développer un gliome à composante oligodendrogliale ou une mutation

d'*IDH*1/2[44.] Jenkins et al[44] n'ont pas individualisé de mutation minoritaire de l'IDH1 dans les gliomes étudiés (non recherchée) mais ont mis en évidence la fréquence plus importante des gliomes mutés *IDH*2. Ce polymorphisme n'a malheureusement pas pu être recherché dans notre série (donnée non collectée dans le réseau POLA et non faite en routine).

Les patients atteints d'enchondromatoses, dont on a déjà évoqué l'existence dans la partie sur les gliomes sous-tentoriels, présentent par définition une prédisposition génétique constitutionnelle. Ces maladies correspondent à une mutation du gène de l'*IDH* présente en mosaïque dès l'embryogénèse dans certains organes (peau, cartilage/os, cerveau). Contrairement aux patients présentant un gliome muté IDH dans le cadre d'une enchondromatose[32], nos patients présentaient un âge au diagnostic similaire à ceux porteurs d'une mutation majoritaire de l'*IDH*. Du fait du processus assez lent de la gliomagénèse après acquisition de la mutation du gène de l'*IDH* , les patients de notre étude ont ainsi potentiellement acquis la mutation de l'*IDH* au même âge que les patients atteints des gliomes sporadiques classiques présentant la mutation *IDH*1R132H. Des tests génétiques ont été effectués chez seulement deux de nos patients et n'ont pas pu permettre la mise en évidence d'une prédisposition génétique connue. De plus amples recherches pourraient nous aider à découvrir un polymorphisme ou une anomalie génétique prédisposant aux gliomes avec mutation minoritaire de l'*IDH*.

Une seule patiente de notre étude présentait une maladie d'Ollier (enchondromatose). Elle a déclaré un gliome *IDH*1 R132S à l'âge de 31 ans puis un chondrosarcome et des adénomes hépatiques par la suite.

A Bordeaux, nous proposons depuis les résultats de ce travail une consultation d'oncogénétique aux nouveaux patients atteints de gliomes avec mutation minoritaire de l'*IDH*.

De manière plus globale, la présence chez un patient atteint d'un gliome de bas grade *IDH*1R132H négatif, d'un antécédent familial de cancer, d'une localisation sous-tensorielle ou multicentrique doit faire compléter le diagnostic anatomo-pathologique par une analyse en biologie moléculaire des mutations de l'*IDH*1 et 2 et faire proposer une consultation d'oncogénétique.

Les avancées majeures autour du diagnostic et du pronostic permettent d'identifier des sous-groupes de plus en plus homogènes [9,17,41.] L'intérêt de ces sous-groupes est de permettre une personnalisation des traitements, et d'adapter la thérapeutique à chaque patient atteint de gliome. Notre étude n'a pas montré de différence en termes de survie pour les gliomes présentant une mutation minoritaire du gène *IDH*. Cependant, les caractères particuliers de ces gliomes avec une fréquence plus importante d'antécédents familiaux de cancer, et des localisations atypiques plus fréquentes font suspecter une oncogénèse peut-être différente des gliomes présentant la mutation classique, et pourrait bénéficier de traitements spécifiques dans le futur. Par exemple, il serait intéressant dans de futurs essais cliniques incluant des gliomes avec mutation *IDH* de préciser quelle mutation est présente, voire de n'inclure que les mutations classiques afin de ne pas mélanger des maladies qui pourraient être différentes dans leur processus d'oncogénèse. Les prochaines thérapies innovantes testées pour cette maladie pourraient être des inhibiteurs de l'*IDH*[55]. Une autre donnée de la littérature correspond aux récidives tumorales après chimiothérapie telle que le Temodal, pouvant présenter un profil d'hyperméthylation aberrante associées à une évolution tumorale rapide et donc un mauvais pronostic clinique[56]. L'essai clinique de phase II « REVOLUMAB » évalue l'efficacité de l'inhibiteur de checkpoint Nivolumab (anti-PD1). Il formule l'hypothèse que l'hyperméthylation induite par les multiples mutations (tel que l'inactivation des protéines MMR) chez des patients atteints de gliomes de haut grade mutés *IDH* en récidive après chimiothérapie alkylante et radiothérapie, serait potentiellement sensible à l'immunothérapie (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03925246). Les tumeurs de cette étude ayant un profil génétique potentiellement différent, il serait intéressant d'analyser les récidives après traitement par Temodal et notamment leur profil de méthylation qui pourrait peut-être montrer plus fréquemment un profil d'hyperméthylation aberrante. Actuellement, en pratique, la présence d'une mutation minoritaire de l'*IDH* ne modifie pas les traitements proposés. Notre étude ne suggère pas que le traitement des gliomes mutés *IDHm* doivent être modifié au vu du pronostic similaire en survie globale. La prise en charge reste ainsi basée sur une chirurgie maximaliste à chaque fois que possible, si le patient est opérable (si possible en condition éveillée si la tumeur est en zone fonctionnelle), associée ou non selon le grade à une radiothérapie et/ou une chimiothérapie.

Il est important également de rappeler que les 92 patients du réseau POLA inclus dans notre étude ne reflètent pas la distribution normale des gliomes par leurs critères d'inclusion dans le réseau (gliomes de haut grade avec composante oligodendrogliale). Nous avons également choisi un groupe contrôle incluant des patients des CHU de Lyon et de Bordeaux afin de garder ce reflet de l'épidémiologie classique des gliomes, et non des cas POLA qui auraient pu également représenter un biais. En effet, les patients des deux centres étaient consécutifs, ce qui permet une description la plus proche de la réalité possible. Si nous avions choisi la cohorte POLA comme groupe contrôle, il y aurait eu un pourcentage beaucoup plus important de tumeurs oligodendrogliales habituellement plus rares que les profils astrocytaires. Cela aurait notamment biaisé les résultats de survie car les oligodendrogliomes ont un meilleur pronostic que les astrocytomes. Ce choix est discutable, mais il nous semblait important de refléter au mieux une population habituelle de gliomes mutés dans notre groupe contrôle.

Conclusion

L’analyse des caractéristiques des patients atteints de gliomes présentant une mutation minoritaire du gène de l’*IDH* suggère la présence d’une prédisposition héréditaire aux gliomes et tumeurs systémiques, non encore définie. Cette prédisposition est fortement suspectée devant la présence de localisations sous-tentorielles et multicentriques chez ces patients, mais surtout par le taux élevé d’antécédents familiaux de tumeurs cérébrales et d’autres tumeurs systémiques. Ces patients devraient être adressés en oncogénétique pour que l’on puisse rechercher dans un premier temps les maladies génétiques familiales connues dans ce contexte. Nous avons d'ailleurs déjà débuté ce travail au CHU de Bordeaux au vu des résultats de notre étude rétrospective.

Références bibliographiques

1. 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.

2. Bauchet L, 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.

3. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, Liu M, Blanda R, Kromer C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. Neuro-Oncology. oct 2015;17(suppl 4):iv1-62.

4. Parsons DW, Jones S, Zhang X, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. Science 2008;321: 1807-12.

5. Yan H, McLendon R, Kos I, Riggins GJ, Reardon D, Velculescu VE, et al. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. The New England Journal of Medicine. 2009;9.

6. 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.

7. Zhang C, Moore LM, Li X, Yung WKA, Zhang W. IDH1/2 mutations target a key hallmark of cancer by deregulating cellular metabolism in glioma. Neuro-Oncology. sept 2013;15(9):1114-26.

8. Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 Mutations Are Early Events in the Development of Astrocytomas and Oligodendrogliomas. The American Journal of Pathology. avr 2009;174(4):1149-53.

9. Louis, D. N., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W. K., … Ellison, D. W. (2016). The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathologica, 131(6), 803–820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1.

10. Wesseling P, van den Bent M, Perry A. Oligodendroglioma: pathology, molecular mechanisms and markers. Acta Neuropathologica. juin 2015;129(6):809-27.

11. Khuong-Quang, D.-A., Buczkowicz, P., Rakopoulos, P., Liu, X.-Y., Fontebasso, A. M., Bouffet, E., … Hawkins, C. (2012). K27M mutation in histone H3.3 defines clinically and biologically distinct subgroups of pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas. Acta Neuropathologica, 124(3), 439–447. doi:10.1007/s00401-012-0998-0

12. Amorim J, Santos G, Vinagre J, Soares P. The Role of ATRX in the Alternative Lengthening of Telomeres (ALT) Phenotype. Genes. 19 sept 2016;7(9):66.

13. Walsh KM, Wiencke JK, Lachance DH, Wiemels JL, Molinaro AM, Eckel-Passow JE, et al. Telomere maintenance and the etiology of adult glioma. Neuro-Oncology. nov 2015;17(11):1445-52.

14. Wu, G., Diaz, A. K., Paugh, B. S., Rankin, S. L., Ju, B., … Baker, S. J. (2014). The genomic landscape of diffuse intrinsic pontine glioma and pediatric non-brainstem high-grade glioma. Nature Genetics, 46(5), 444–450. doi:10.1038/ng.2938

15. Weller, M. MGMT promoter methylation in malignant gliomas : ready for personalized medicine?. Nat Rev Neurol 2010.

16. Weller, M., Stupp, R., Reifenberger, G., Brandes, A. A., van den Bent, M. J., Wick, W., & Hegi, M. E. (2009). MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? Nature Reviews Neurology, 6(1), 39–51. doi:10.1038/nrneurol.2009.197

17. Weller, M., van den Bent, M., Tonn, J. C., Stupp, R., Preusser, M., Cohen-Jonathan-Moyal, E., … Wick, W. (2017). European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. The Lancet Oncology, 18(6), e315–e329. doi:10.1016/s1470-2045(17)30194-8.

18. Stummer W, van den Bent MJ, Westphal M. Cytoreductive surgery of glioblastoma as the key to successful adjuvant therapies : new arguments in an old discussion. *Acta Neurochir (Wien)* 2011; 153: 1211–18.

19. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2559–65.

20. Buckner JC, Shaw EG, Pugh SL, et al. Radiation plus procarbazine, CCNU, and vincristine in low-grade glioma. *N Engl J Med* 2016; 374: 1344–55

21. Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 2013;31: 344–50

22. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on

survival inglioblastoma in a randomised phase III study : 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol. 2009;10:459-66.

23. Van den Bent M, Baumert B, Erridge SC, et al. Concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: interim results of the randomized intergroup CATNON trial (EORTC study 26053–22054). *Lancet* (in press).

24. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. N Engl J Med 2017; 376: 1027–37.

25. Aldape, K., Zadeh, G., Mansouri, S., Reifenberger, G., & von Deimling, A. (2015). Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers. Acta Neuropathologica, 129(6), 829–848. doi:10.1007/s00401-015-1432-1

26. 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.

27. 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.

28. Hartmann C, Meyer J, Balss J, Capper D, Mueller W, Christians A, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. Acta Neuropathologica. oct 2009;118(4):469-74.

29. Meyronet, D., Esteban-Mader, M., Bonnet, C., Joly, M.-O., Uro-Coste, E., Amiel-Benouaich, A., … Ducray, F. (2017). Characteristics of H3 K27M-mutant gliomas in adults. Neuro-Oncology, 19(8), 1127–1134. doi:10.1093/neuonc/now274.

30. Watanabe T, Vital A, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. Selective acquisition of IDH1 R132C mutations in astrocytomas associated with Li-Fraumeni syndrome. Acta Neuropathologica. juin 2009;117(6):653‑6

31. Hayes J, Yu Y, Jalbert LE, Mazor T, Jones LE, Wood MD, et al. Genomic analysis of the origins and evolution of multicentric diffuse lower-grade gliomas. Neuro-Oncology. 9 avr 2018;20(5):632-41.

32. Bonnet, C., Thomas, L., Psimaras, D., Bielle, F., Vauléon, E., Loiseau, H., … Ducray, F. (2016). Characteristics of gliomas in patients with somatic IDH mosaicism. Acta Neuropathologica Communications, 4(1). doi:10.1186/s40478-016-0302-y

33. Akimoto J, Sasaki H, Haraoka R, Nakajima N, Fukami S, Kohno M. A case of radiologically multicentric but genetically identical multiple glioblastomas. Brain Tumor Pathology. avr 2014;31(2):113-7.

34. Galuppini F, Opocher E, Tabori U, Mammi I, Edwards M, Campbell B, et al. Concomitant *IDH* wild-type glioblastoma and *IDH1* -mutant anaplastic astrocytoma in a patient with constitutional mismatch repair deficiency syndrome. Neuropathology and Applied Neurobiology. févr 2018;44(2):233-9.

35. Lombardi G, Della Puppa A, Gardiman MP, Rossi S, Candiotto C, Zanatta L, et al. Discordance of IDH mutational status between lesions in an adult patient with multifocal glioma. Neuro-Oncology. 5 juill 2018;20(8):1142-3.

36. Appay, R., Tabouret, E., Macagno, N., Touat, M., Carpentier, C., Colin, C., … Uro-Coste, E. (2018). IDH2 mutations are commonly associated with 1p/19q codeletion in diffuse adult gliomas. Neuro-Oncology. doi:10.1093/neuonc/noy014.

37. Picca A, Berzero G, Bielle F, Touat M, Savatovsky J, Polivka M, et al. *FGFR1* actionable mutations, molecular specificities, and outcome of adult midline gliomas. Neurology. 5 juin 2018;90(23):e2086‑94.

38. Tabouret, E., Nguyen, A. T., Dehais, C., Carpentier, C., Ducray, F., … Figarella-Branger, D. (2016). Prognostic impact of the 2016 WHO classification of diffuse gliomas in the French POLA cohort. Acta Neuropathologica, 132(4), 625–634. doi:10.1007/s00401-016-1611-8.

39. Chotirat S, Thongnoppakhun W, Promsuwicha O, Boonthimat C, Auewarakul CU. Molecular alterations of isocitrate dehydrogenase 1 and 2 (IDH1 and IDH2) metabolic genes and additional genetic mutations in newly diagnosed acute myeloid leukemia patients. Journal of Hematology & Oncology. 2012;5(1):5.

40. Toth LN, de Abreu FB, Tafe LJ. Non–small cell lung cancers with isocitrate dehydrogenase 1 or 2 (IDH1/2) mutations. Human Pathology. août 2018;78:138-43

41. 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.

42. Labreche K, Kinnersley B, Berzero G, Di Stefano AL, Rahimian A, Detrait I, et al. Diffuse gliomas classified by 1p/19q co-deletion, TERT promoter and IDH mutation status are associated with specific genetic risk loci. Acta Neuropathologica. mai 2018;135(5):743-55.

43. 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

44. Jenkins RB, Xiao Y, Sicotte H, Decker PA, Kollmeyer TM, Hansen HM, et al. A low-frequency variant at 8q24.21 is strongly associated with risk of

oligodendroglial tumors and astrocytomas with IDH1 or IDH2 mutation. Nature Genetics. oct 2012;44(10):1122-5.

45. Braunstein, S., Raleigh, D., Bindra, R., Mueller, S., & Haas-Kogan, D. (2017). Pediatric high-grade glioma: current molecular landscape and therapeutic approaches. Journal of Neuro-Oncology, 134(3), 541–549. doi:10.1007/s11060-017-2393-0.

46. Lu VM, McDonald KL. Isocitrate dehydrogenase 1 mutation subtypes at site 132 and their translational potential in glioma. CNS Oncology. janv 2018;7(1):41-50.

47. Auré, K., Laigle-Donadey, F., Kaloshi, G., Amiel-Benouaich, A., & Sanson, M. (2006). Les gliomes multiples : étude clinique et hypothèses physiopathologiques. Revue Neurologique, 162(8-9), 845–851. doi:10.1016/s0035-3787(06)75088-3.

48. Chamberlain MC. Salvage therapy with BRAF inhibitors for recurrent pleomorphic xanthoastrocytoma: a retrospective case series. *J Neurooncol* 2013; 114: 237–40.

49. Schindler G, Capper D, Meyer J, et al. Analysis of BRAF V600E mutation in 1,320 nervous system tumors reveals high mutation frequencies in pleomorphic xanthoastrocytoma, ganglioglioma and extra-cerebellar pilocytic astrocytoma. Acta Neuropathol 2011;121: 397–405.

50. Yen KE, Bittinger MA, Su SM, Fantin VR. Cancer-associated IDH mutations: biomarker and therapeutic opportunities. Oncogene. déc 2010;29(49):6409-17.

51. Weller M, Pfister SM, Wick W, Hegi ME, Reifenberger G, Stupp R. Molecular neuro-oncology in clinical practice: a new horizon. The Lancet Oncology. août 2013;14(9):e370-9.

52. Van den Bent MJ, Dubbink HJ, Sanson M, van der Lee-Haarloo CR, Hegi M, Jeuken JWM, et al. MGMT Promoter Methylation Is Prognostic but Not Predictive for Outcome to Adjuvant PCV Chemotherapy in Anaplastic Oligodendroglial Tumors: A Report From EORTC Brain Tumor Group Study 26951. Journal of Clinical Oncology. 10 déc 2009;27(35):5881-6.

53. Koh, J., Cho, H., Kim, H., Kim, S. I., Yun, S., Park, C.-K., Park, S.-H. (2014). IDH2mutation in gliomas including novel mutation. Neuropathology, 35(3), 236–244. doi:10.1111/neup.12187

54. Wang LM, Li Z, Piao YS, Cai YN, Zhang LY, Ge HJ, Xu WW, Lu DH. Clinico-neuropathological features of isocitrate dehydrogenase 2 gene mutations in lower-grade gliomas. Chin Med J 2019;132:2920–2926. doi: 10.1097/CM9.0000000000000565

55. Busch S, Krausert S, Fischer V, (…) Von Deimling A. Pan‐mutant IDH1 inhibitor BAY 1436032 for effective treatment of IDH1 mutant astrocytoma in vivo. Acta Neuropathol, 2017 Apr;133(4):629-644. doi: 10.1007/s00401-017-1677-y.

56. Awoke K, Netsuke A. Overview of DNA methylation in adult diffuse gliomas. Brain Tumor Pathol. 2019 Apr;36(2):84-91. doi: 10.1007/s10014-019-00339-w.

Serment d’Hippocrate

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.

Résumé

Titre : Caractéristiques des patients atteints de gliome portant une mutation minoritaire de l'isocitrate déshydrogénase.

Environ 10% des gliomes avec mutation du gène *IDH* présentent une mutation minoritaire (*IDH*1 hors R132H et *IDH*2). Notre étude compare les caractéristiques des patients atteints de gliomes mutés *IDH* minoritaire à une cohorte de gliomes avec la mutation *IDH*1R132H.

L'étude analyse rétrospectivement depuis 2007 l'ensemble des gliomes avec mutation *IDH*1 minoritaires (*IDH*1m) ou *IDH*2 répertoriés dans la base POLA provenant de 25 centres français associés aux cas recensés localement des CHU de Lyon, Toulouse, Nantes, Nancy, Brest et Bordeaux, en comparaison à une cohorte contrôle de 155 patients consécutifs atteints de gliomes mutés *IDH*1 R132H diagnostiqués aux CHU de Lyon et Bordeaux entre 2007 et 2013. Les données cliniques, histopathologiques, et radiologiques étaient recensées. 166 patients avec gliome muté *IDH* minoritaire (*IDH*1m N=105, IDH2 N=61) étaient inclus. L'âge médian au diagnostic était de 38 versus 43 ans respectivement pour les patients *IDH*m et *IDH*1 R132H. Les antécédents familiaux oncologiques étaient plus fréquents pour les *IDH*m (22,2% versus 5.1%, p<0.05). Le groupe *IDH*1m avait une présentation majoritairement astrocytaire (65,6% versus *IDH*2 9.8% et *IDH* R132H 43%, p< 0.05), le groupe *IDH*2 plus oligodendrogliale (85% versus IDH1m 17% et IDH1 R132H 48.3%, p<0.05). Les gliomes mutés *IDH*m présentent plus fréquemment une localisation inhabituelle sous-tentorielle (5,5% versus 0% p<0.05) ou multicentrique (4,8%, versus 0.9%, p<0.05). La survie globale médiane n'était pas différente entres les groupes.

Les gliomes avec mutation *IDH*m présentent des caractéristiques particulières avec un contexte oncologique familial possible, des localisations inhabituelles sous-tentorielle ou multicentrique mais un pronostic identique. Ces patients pourraient être adressés à un oncogénéticien.

Mots clés : [gliomes, gliomes multicentriques, isocitrate deshydrogenase, mutation IDH minoritaire]

Abstract

Title: Characteristics of patients with *IDH*-mutant gliomas with non-canonical *IDH* mutations

Approximately 10% of *IDH*-mutant gliomas harbour non-canonical *IDH* mutations (non-R132H *IDH1* and *IDH2* mutations). The aim of this study was to analyse the characteristics of non-canonical *IDH*-mutant gliomas.

We retrospectively analysed the characteristics of 166 patients with non-canonical *IDH* mutant gliomas and compared them to those of 155 consecutive patients with *IDH1* R132H mutant gliomas. The median age at diagnosis was 38 years in patients with non-canonical *IDH* mutant gliomas and 43 years in glioma patients with *IDH1* R132H-mutant tumours. Family history of cancer was more frequent among glioma patients harbouring non-canonical *IDH* mutations than in patients with *IDH1* R132H mutations (22.2% vs 5.1%; *P*<0.05). Tumours were predominantly localised in the frontal lobe regardless of the type of *IDH* mutation. Compared to *IDH1* R132H-mutant gliomas, tumours with non-canonical *IDH* mutations were more frequently found in the infratentorial region (5.5% vs 0%; *P*<0,05) and were often multicentric (4.8% vs 0.9%; *P*<0.05). Compared to *IDH1* R132H-mutant gliomas, tumours with non-canonical *IDH1* mutations were more frequently astrocytomas (65.6% vs 43%, *P*<0.05), while those with *IDH*2 mutations were more frequently oligodendrogliomas (85% vs 48.3%; *P*<0.05). The median overall survival was similar in patients with *IDH1* R132H-mutant gliomas and patients with non-canonical *IDH*-mutant gliomas.

Gliomas with non-canonical *IDH* mutations have distinct radiological and histological characteristics. The presence of such tumours seems to be associated with genetic predisposition to cancer development and thus, patients diagnosed with gliomas with non-canonical *IDH* mutations should be discussed with oncogenetician.

.

Keywords: [gliomas, IDH non canonical mutation, multi centric glioma]