



**HAL**  
open science

# Gliomes infiltrants IDH non mutés de l'adulte de grade histologique II ou III présentant les caractéristiques moléculaires récurrentes des glioblastomes : pronostic des patients traités au CHU de Lille

Nelly Guilain

## ► To cite this version:

Nelly Guilain. Gliomes infiltrants IDH non mutés de l'adulte de grade histologique II ou III présentant les caractéristiques moléculaires récurrentes des glioblastomes : pronostic des patients traités au CHU de Lille. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-02934881

**HAL Id: dumas-02934881**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02934881>**

Submitted on 9 Sep 2020

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

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

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2020

n°2020 - 66

**GLIOMES INFILTRANTS IDH NON MUTES DE L'ADULTE DE GRADE  
HISTOLOGIQUE II OU III PRESENTANT LES CARACTERISTIQUES  
MOLECULAIRES RECURRENTES DES GLIOBLASTOMES :  
Pronostic des patients traités au CHU de Lille**

THESE DE DOCTORAT EN MÉDECINE  
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

DIPLOME D'ÉTAT

PRÉSENTÉ ET SOUTENU PUBLIQUEMENT

LE 1<sup>ER</sup> JUILLET 2020

PAR

**Nelly GUILAIN**

Née le 24 octobre 1991

**Membres du Jury :**

**Président du Jury :** Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

**Assesseurs :** Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

Monsieur le Professeur Jean Marc CONSTANS

Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT

Madame le Docteur Julie DREMAUX

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Romain PERBET

A mon Maitre et président du jury :

**Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE**

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens

Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens Picardie

Adjoint au chef de l'Oncopôle

Vous me faites l'honneur de présider ce jury,

Je vous suis profondément reconnaissante de m'avoir accompagnée tout au long de ces années. Votre confiance et votre bienveillance à mon égard me touchent sincèrement.

Votre expérience, votre savoir et votre sincérité sont une source d'inspiration.

A mon maître :

**Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Anatomie et cytologie pathologique)

C'est en assistant au premier cours d'anatomie pathologique que tu as donné quand j'étais en troisième année de médecine que j'ai découvert cette spécialité et c'est grâce à toi que j'ai voulu en faire mon métier. Tu as continué à m'apprendre beaucoup au cours de ces années et je t'en remercie.

Ta rigueur et ta simplicité suscitent l'admiration.

A mon maître :

**Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS**

Responsable du centre d'activité de Neuroradiologie

Coresponsable de l'équipe Universitaire CHIMERE

Coordonnateur du DES d'Imagerie Médicale

Responsable Médical et de la recherche clinique sur l'IRM de recherche du GIE Faire Face

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Radiologie et Imagerie médicale)

Pôle Imagerie

Vous m'avez accueilli très chaleureusement dans votre service il y a quelques années et vous m'avez apporté de nouvelles connaissances en neuro-radiologie. Vous avez toujours fait preuve de bienveillance à mon égard et je vous exprime ma profonde gratitude.

A mon maître :

**Monsieur le Professeur Bruno CHAUFFERT**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Chef du service d'Oncologie médicale

CHU d'AMIENS

Vous avez accepté simplement et spontanément de juger ce travail et faire partie de mon jury.

Je vous exprime ma reconnaissance et mon respect le plus sincère.

A mon maître :

**Madame le Docteur Julie DREMAUX**

Docteur en pharmacie

Praticien hospitalier au CHU d'AMIENS

Je te remercie d'avoir accepté spontanément de faire partie de mon jury de thèse.

Je me réjouis de travailler avec toi pour faire le lien entre nos deux spécialités.

A mon maître et directeur de thèse :

**Monsieur le Docteur Romain PERBET**

Docteur en Anatomie et cytologie pathologiques

Assistant Hospitalo-Universitaire au CHU de LILLE

Je te remercie de m'avoir apporté tes connaissances en neuropathologie pendant ce semestre passé à Lille, j'ai beaucoup appris grâce à toi. C'est donc avec beaucoup d'enthousiasme que j'ai accepté ce travail.

Ta gentillesse et ta patience n'ont pas d'égal.

## REMERCIEMENTS

Au service d'anapath d'Amiens (« la maison ») :

- A Carole, merci pour votre rigueur et pour m'avoir apporté le sens du détail ;
- A Jean Fortuné, merci pour votre bonne humeur et votre gentillesse ;
- A Christophe (« M'sieur Attencourt »), footballeur à ses heures perdues, merci pour ta constante bienveillance et pour avoir converti tout le monde à MPG (même moi) ;
- A Alex, rayon de soleil au quotidien, tu illumines le service par ta bonne humeur et toutes tes histoires ;
- A Lewis, le calme incarné et l'indécision permanente, merci d'avoir pris le temps de relire quelques passages de cette thèse ;
- A Guillaume, oui tu seras toujours de « la maison » ☺ Merci de me faire continuellement relativiser, tu m'apaises et c'est un bonheur de passer du temps avec toi. Je sais que je pourrais toujours compter sur toi et tu pourras toujours compter sur « tata ».
- A Estelle, ma copine de la première heure. La première fois qu'on s'est rencontré on terminait déjà les phrases de l'autre. Merci d'apporter ta fraîcheur, ta simplicité et ta spontanéité dans ma vie. J'espère qu'on continuera encore longtemps à se raconter nos vies et s'amuser dans de folles soirées ;
- A Jean Re, tu parles beaucoup trop de foot, de MPG, de jeux vidéo... mais je te pardonne ces ignominies (oui il fallait que je le place). On a fait nos études ensemble et je me réjouis qu'on soit « chefs » ensemble.
- A Benjamin, merci pour ta douce présence au quotidien, de m'écouter râler et parler toute seule... mais tu me le rends bien aussi :) ;

- A Amine, le maitre de l'hémato, merci d'être toujours prêt à sortir, à t'intéresser à tout (même à la neuro). Tu as toujours le mot pour rire et je sens que tu vas être encore plus insupportable après ton séjour parisien ;) ;
- A Pierre : tu as déjà fait mille et une choses dans ta vie, pourtant tu restes simple et tu gardes les pieds sur terre, n'hésitant jamais à filer un coup de main, merci ;
- A mes autres co-internes, Robin *le marseillais fournisseur officiel de vin*, Clémence *maman*, Petite Clémence, Arnaud *monsieur muscle*, Ahmed *roi du café*, Amel *la directe*. Je vous remercie de votre présence au quotidien et je suis contente de vous retrouver chaque jour ; A mes anciens co-internes Mickael (*tes « genre, en mode » résonnent encore dans le service*) et Soufiane (*maintenant il n'y a plus personne pour parler de tout et de rien, en même temps ;))*
- A Louis Victor, toujours de bonne humeur (même si parfois un peu ronchon en fin de journée), tu prends le temps de m'écouter lors de nos discussions « hebdomadaires » en macro, merci ;
- A Chloé, merci pour ton soutien et ta gentillesse au quotidien, tellement hâte de passer des soirées jeux & raclette dans votre nouvelle maison ;
- A Richard, merci pour ton calme et tes répliques qui me font toujours rire ;
- A Mahé, petite chèvre de MPG, un jour tu deviendras grand (peut-être) ;
- A Dom, toujours présent, toujours gentil, merci d'être là et de toujours nous dire au revoir en partant. Je n'imagine même pas comment le service pourrait survivre sans toi ;
- A Babeth et Isabelle, mes premiers « bonjour » du matin sont pour vous, et vous avez toujours un mot gentil, de petites attentions, merci ;
- A tous les autres membres du service (Valentine, Elodie, Christine, Nathalie, Élise, Florine, Isabelle, Matthieu, Cathy, Marie Pierre, Catherine, Dorothée, Sophie, Marie et Valérie)

#### Au service d'Anapath de Lille :

- A Claude-Alain, ces six mois passés à vos côtés ont été très formateurs, j'ai énormément appris en peu de temps grâce à votre pédagogie, merci ;
- A Fabienne Escande, merci d'avoir contribué à réaliser ce travail ;
- Au « bureau du love » : Bryan (*qui comprend tellement les filles*), Amandine (*qui pourrait me vendre n'importe quoi*), Christelle (*qui a toujours de folles histoires*) et Clémence (*mon modèle*). Je ne peux pas vous dire à quel point je suis heureuse que la vie nous ai mis sur le même chemin, et surtout dans le même bureau :) Merci d'être là et de toujours me soutenir ;
- A Zoé, merci pour ta gentillesse et ton écoute ;
- A Mélanie, je suis très heureuse d'avoir appris à te connaître au fil des remplas, à nous deux on pourrait écrire un sacré roman avec toutes nos histoires ;
- A Cyril et Momo (*alias FC loose et Libercool sur MPG*), merci pour vos petites attentions et votre générosité, je suis contente de vous retrouver à chaque fois que je viens faire un tour dans le service ;
- A tous les autres médecins, internes et techniciens du service d'anapath de Lille, merci de m'avoir intégrée si facilement ;

#### Au Centre de Pathologie d'Amiens :

- Aux médecins (Thomas, Philippe, Claire, Pascal Richard, Céline et Francis), merci de m'avoir tant appris, pour votre bienveillance et votre confiance ;
- A la sacré team macro (Thomas, Pauline, Solène, Cindy), travailler n'a jamais été aussi amusant ;
- A Fred, c'est tellement facile de parler avec toi, merci pour ta bonne humeur au quotidien ;
- A tous les autres membres du centre de Pathologie, merci de m'avoir si gentiment accueilli ;

#### Aux hors-anapath :

- À François, « *crossfit addict* », toujours à l'appel quand il est question de sortir, merci de ta présence ;

- À Charlotte, douce et généreuse, je suis heureuse que tu aies enfin trouver chaussure à ton pied, tu le mérites ;
- A Louise, mon alter égo pour les films romantiques, j'ai hâte de pouvoir recommencer ces petites soirées entre filles (avec ta petite +1 qui va bientôt débarquer) ;
- Aux radiologues (Pich, Nico, Riyad, Jérémie, Kévin, Jeff), merci pour toutes ces soirées mémorables passées à vos côtés ;
- Aux ophtalmo (Romain, Godefroy, Sophie, Camille, Maxence, Marine), à chaque stage je vous ai découvert et c'est un plaisir de vous connaître ;

#### A ma famille :

- À mes parents, qui m'ont toujours soutenu dans tous mes projets et pendant ces longues études. Vous êtes d'un soutien sans faille et vous avez tout fait pour moi, autant dans mes études que dans mes loisirs... C'est grâce à vous que je suis là et j'espère ne jamais vous décevoir.
- À ma sœur, Jenny, qui est un bol d'air frais dans ma vie et qui m'a toujours aidé dans les moments difficiles. Je me rappellerai toujours ces soirées bien arrosées et tous ces fous rires. J'espère qu'il y en aura encore bien d'autres pendant longtemps. Merci d'être toi, je suis très fière d'être ta sœur. Pensées pour ma nièce Eva, j'espère être un modèle pour elle, quand elle grandira et qu'elle sera une bête en maths...
- À mon frère, Dada, qui me fait rire et qui est toujours égal à lui-même. Grâce à toi j'ai cette culture des séries et des films, et je me souviendrai toujours de ces bons moments dans mon enfance avec toi à regarder Malcolm ou Parker Lewis après l'école. Ta petite famille, Mélanie, Olivier, Robin et Lara sont ton accomplissement et je suis très fière d'en faire partie.
- À Manine, j'espère que tu me vois de là où tu es. Tu restes dans mon esprit et je me rappellerai toujours ces longs moments passés au téléphone à parler de tout le midi quand je n'avais pas stage. J'aurai tellement voulu que tu sois à mes côtés ce jour.
- À pépé et mémé, partis trop vite. J'espère que vous êtes fiers de moi.

A tous les +1 (Marine, Grôme, Mary Aude, My Lienh, Abigail), merci d'être là,  
 À tous ceux que j'aurai pu oublier, je m'en excuse.

**LISTE DES ABBREVIATIONS UTILISEES :**

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**IDH** : Isocitrate Dehydrogenase

**IDH<sup>wt</sup>** : IDH sauvage ou non muté

**cIMPACT NOW** : Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS  
Tumor Taxonomy

**EGFR** : Epidermal Growth Factor Receptor

**CGH** : Comparative Genomic Hybridation (ou hybridation génomique comparative)

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**TERT** : Télomerase Reverse Transcriptase

**ADICAP** : Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et Anatomie  
Pathologique

**HE** : Hématéine Éosine

**MGMT** : Méthyle guanine méthyle transférase

## **TABLE DES MATIERES :**

<b>I. INTRODUCTION</b> .....	
<b>II. MATERIEL ET METHODES</b> .....	
1) Critères d'inclusion et de non inclusion.....	
2) Relecture anatomopathologique.....	
3) Collecte des données cliniques et radiologiques.....	
4) CGH array.....	
5) Méthylation du promoteur MGMT.....	
6) Analyse statistique.....	
<b>III. RESULTATS</b> .....	
1) Description de la population.....	
2) Étude des astrocytomes IDH non mutés de grade histologique II et III (AII/III IDH $wt$ ).....	
a) Analyse descriptive.....	
b) Analyse de la survie.....	
c) Analyse des facteurs pronostiques.....	
3) Étude des « glioblastomes moléculaires ».....	
a) Analyse descriptive.....	
b) Analyse de la survie.....	
c) Analyse des facteurs pronostiques.....	
4) Étude des astrocytomes IDH non mutés de grade histologique II et III sans critère moléculaire de glioblastome.....	
<b>IV. DISCUSSION</b> .....	
<b>V. CONCLUSION</b> .....	
<b>VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	
<b>VII. ANNEXES</b> .....	

## I. INTRODUCTION

Les gliomes diffus sont les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes chez l'adulte, et représentent près de la moitié des tumeurs cérébrales primitives du système nerveux central (SNC) (1,2). Auparavant classées selon la similitude morphologique des cellules tumorales avec un référentiel histopathologique consensuel, les tumeurs ont été reclassées dans la version de 2016 de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en fonction de leurs données moléculaires. Ces altérations génétiques sont considérées comme impliquées dans l'oncogenèse des tumeurs du SNC et plus particulièrement des gliomes (3,4) et conditionnent la prise en charge des patients et le pronostic des patients qui en sont atteints.

Trois anomalies génétiques sont actuellement indispensables à rechercher pour classer les gliomes infiltrants : les mutations IDH1 et IDH2, la codélétion 1p/19q et les mutations histones. La combinaison du diagnostic histologique de gliome infiltrant avec ces trois données moléculaires permet d'établir un diagnostic « intégré » histo-moléculaire, selon les recommandations de la dernière classification OMS de 2016 (3–8) (annexe 1).

Ainsi, les gliomes astrocytaires IDH mutés sont classés en astrocytomes diffus IDH mutés de grade II, en astrocytomes anaplasiques IDH mutés de grade III ou en glioblastomes IDH mutés de grade IV selon des critères précis, reposant sur le nombre de mitoses, la présence de nécrose ou de prolifération endothélio-capillaire (PEC). De même pour les oligodendrogliomes IDH mutés, 1p19q codélétés de grade II, qui ne présentent ni PEC, ni nécrose, contrairement aux oligodendrogliomes anaplasiques IDH mutés, 1p19q codélétés de grade III. Chacune de ces tumeurs a un pronostic bien défini, sensiblement corrélé à son grade histologique (9).

Les gliomes astrocytaires IDH non mutés sont majoritairement représentés par les glioblastomes IDH non mutés (GB IDH $wt$ ). Cette classe de tumeur est hétérogène et les voies oncogéniques sont multiples (Récepteur tyrosine kinase/PI3K/PTEN/AKT/mTOR, p53/MDM2/p14ARF, CDKN2A/CDK4/rétinoblastome...). La voie histone H3 est mutuellement exclusive de celle d'IDH, représentée par les gliomes diffus de la ligne médiane mutés H3-K27M ou histones mutés G34R/V chez les adultes jeunes (10).

Les astrocytomes IDH $wt$  sont gradés de la même manière que les astrocytomes IDH mutés en astrocytomes diffus de grade II ou en astrocytomes anaplasiques de grade III en fonction du

compte mitotique. Cependant, leur pronostic est variable et leur grading histopathologique est controversé (11–13).

Ces dernières années, de nombreuses études se sont attachées à étudier leurs altérations moléculaires afin de mettre en place un « grading moléculaire » ayant pour but de définir des sous-groupes de bon et de mauvais pronostic et de proposer une prise en charge thérapeutique plus adaptée. Ainsi, de nombreuses anomalies moléculaires trouvées classiquement dans les glioblastomes tels que l'amplification d'EGFR, la mutation du promoteur de TERT et le gain du chromosome 7 associé à la perte du chromosome 10 (7+/10-) ont été décrites dans certains astrocytomes IDH $wt$  de grade II et III (7,12–16). Il a été démontré que leur présence leur conférait un pronostic plus réservé par rapport aux autres astrocytomes ne comportant aucune de ces altérations (11,17). Ce pronostic serait comparable à celui des glioblastomes IDH $wt$  de grade IV (11,12,16,18), avec une médiane de survie de 14 à 17 mois (1), ceci malgré l'absence de PEC et de nécrose. Or, ces critères moléculaires ne sont pas établis dans la classification OMS actuelle.

La récente publication en 2018 de cIMPACT-NOW Update 3, a ainsi permis d'établir un consensus afin d'identifier ces gliomes diffus astrocytaires IDH non mutés qui correspondent histologiquement à des grades II ou III (sans nécrose ni prolifération endothélio-capillaire), et qui présentent un caractère cliniquement agressif similaire à celui des glioblastomes IDH $wt$ . La définition de « gliome astrocytaire diffus IDH non muté, présentant les caractéristiques moléculaires de glioblastome, grade IV de la classification OMS » ou « astrocytome IDH1/2 $wt$  de grade IV » (19,20) a donc été établie selon ces trois critères moléculaires : la présence d'une amplification d'EGFR ou la présence de la combinaison gain du chromosome 7 et perte du chromosome 10 (7+/10-) ou la mutation du promoteur de TERT. Seul un de ces trois critères est nécessaire afin de poser ce diagnostic (19).

Deux de ces trois marqueurs (amplification d'EGFR et 7+/10-) sont analysables grâce à la CGH array (21,22). Cette technique est largement utilisée au CHU de Lille pour le diagnostic des tumeurs cérébrales, du fait du recrutement des équipes locales et de la fréquence des gliomes opérés. En effet, la CGH array a été pratiquée sur plus de 400 tumeurs depuis 2016, dont 311 gliomes infiltrants (tous types et grades confondus).

Cette technique a ainsi permis de reclasser certains astrocytomes IDH $wt$  de grade histologique II ou III en gliome astrocytaire diffus IDH non muté, présentant les caractéristiques moléculaires de glioblastome, grade IV de la classification OMS.

Les objectifs de notre étude étaient :

1) d'étudier les facteurs pronostiques des astrocytomes de grade histologique II et III IDH non mutés ;

2) de vérifier l'absence de différence pronostique entre les astrocytomes IDHwt de grade histologique II ou III présentant les caractéristiques moléculaires des glioblastomes (ou « glioblastomes moléculaires ») et les glioblastomes IDHwt ;

3) de mettre en évidence d'éventuels facteurs pronostiques dans le sous-groupe de glioblastomes moléculaires et dans le sous-groupe des astrocytomes IDHwt de grade histologique II ou III ne présentant pas les caractéristiques moléculaires des glioblastomes.

## II. MATERIEL ET METHODES

### 1) Critères d'inclusion et de non inclusion

Cette étude rétrospective a inclus les gliomes IDH non mutés de grade histologique II et III, chez les patients âgés de plus de 18 ans suivis au CHU de Lille. La constitution de la cohorte de gliomes IDH non mutés de grade II et III s'est faite par consultation des archives du service de biologie moléculaire de Lille, correspondant aux analyses moléculaires par CGH array du 1<sup>er</sup> janvier 2016 au 31 août 2019. Trois sous-groupes ont ainsi été définis :

- Les astrocytomes IDH non mutés de grade II/III (AII/III IDH<sub>wt</sub>) ne présentant pas les critères moléculaires de glioblastomes
- Les astrocytomes IDH non mutés de grade II/III comportant des critères moléculaires de glioblastomes ou « glioblastomes moléculaires » (figures 1 et 2)
- Les astrocytomes IDH non mutés de grade II/III (AII/III IDH<sub>wt</sub>) dont l'analyse en CGH array n'était pas interprétable

Les critères moléculaires de glioblastomes étaient définis par la présence d'un gain du chromosome 7 associé à la perte du chromosome 10 et/ou la présence d'une amplification d'EGFR, détectés par CGH array.

La recherche de la mutation du promoteur de TERT n'a pu être effectuée car la technique n'était pas initialement intégrée au panel NGS et sa mise en place a dû être repoussée en raison des conditions sanitaires liées à l'épidémie Covid-19.

La population contrôle, constituée de glioblastomes IDH non mutés, grade IV de la classification OMS 2016 (figure 3 et 4) a été constituée à partir de la base de données du logiciel DIAMIC à l'aide de la codification ADICAP « N7X0 » correspondant au code lésion « glioblastome » (du 1<sup>er</sup> janvier 2016 au 31 août 2019). Compte tenu du faible effectif de la population de glioblastomes moléculaires, les cas ont été appariés un à un à la population témoin sur les critères suivants : l'âge ( $\pm 5$  ans), l'indice de Karnofsky et le type de résection (biopsie, exérèse subtotale ou exérèse complète).

Les patients ont signé le consentement autorisant l'utilisation de leurs données à visée scientifique, comme le permet la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 « informatique et liberté ».

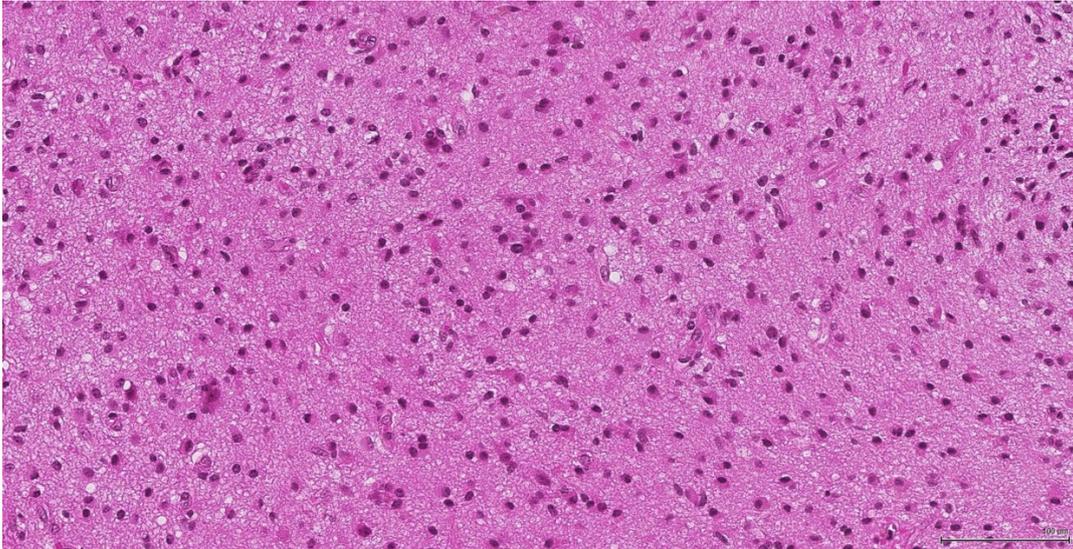


Figure 1 : Gliome diffus avec une cellularité modérée et des cellules tumorales au noyau élargi, discrètement atypique. Absence de mitose, de nécrose et de prolifération endothélio-capillaire, correspondant morphologiquement à un astrocytome diffus (grade II de la classification OMS 2016), mais la présence d'un 7+/10- et/ou d'une amplification d'EGFR le classe en « glioblastome moléculaire » (HE x200).

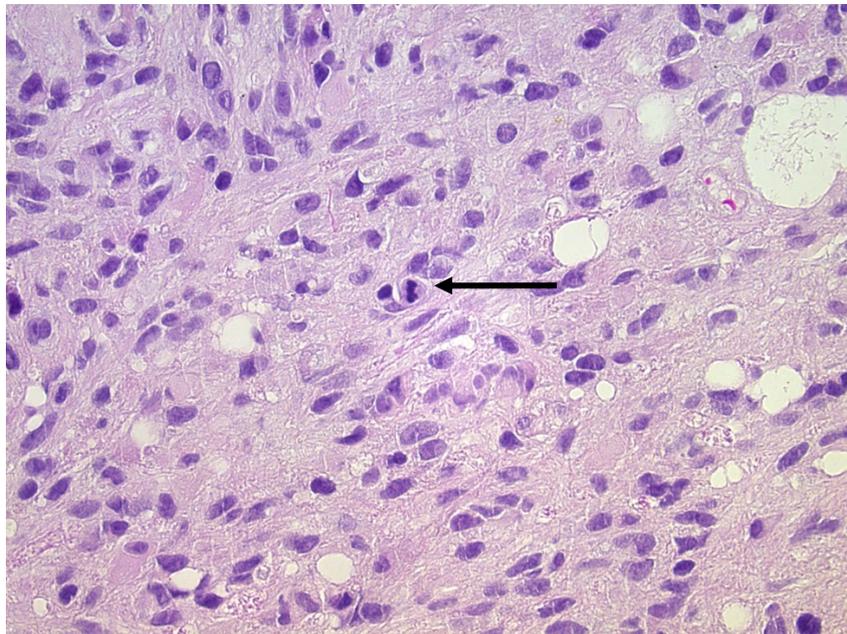


Figure 2 : Gliome diffus avec une cellularité élevée et des cellules tumorales au noyau élargi, irrégulier. Les mitoses sont visibles (flèche noire), sans nécrose ni prolifération endothélio-capillaire. Il correspond morphologiquement à un astrocytome anaplasique (grade III de la classification OMS 2016) mais la présence d'un 7+/10- et/ou d'une amplification d'EGFR le classe en « glioblastome moléculaire » (HE x400).

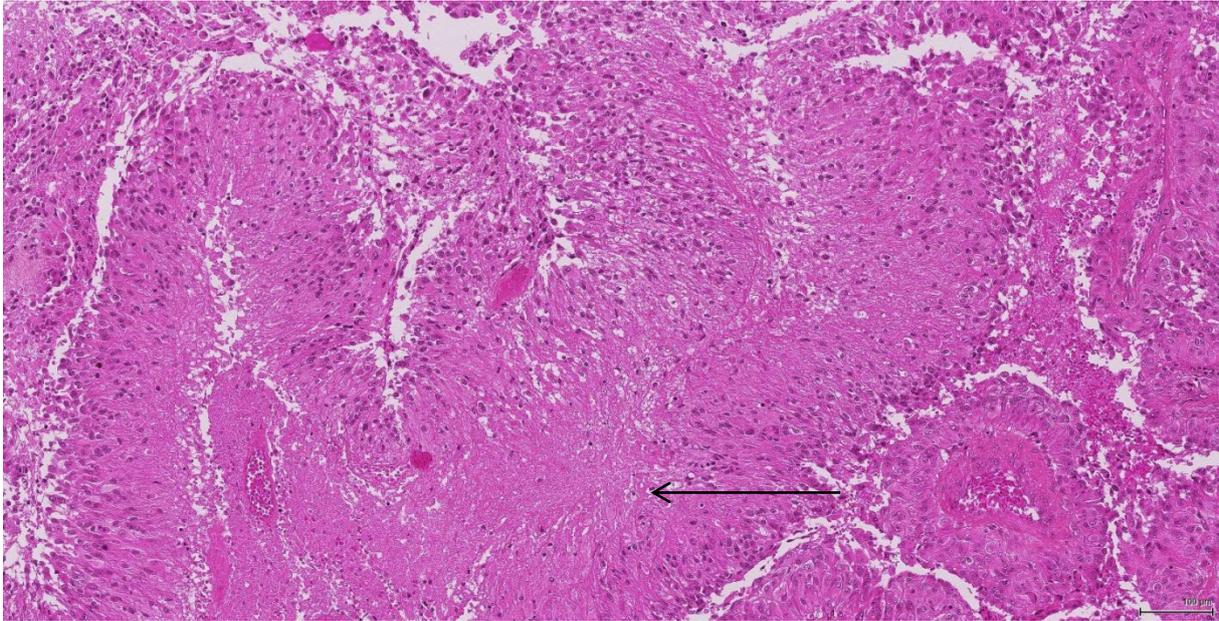


Figure 3 : Gliome diffus dont la cellularité est élevée, avec un large foyer de nécrose palissadique (flèche noire), correspondant morphologiquement à un glioblastome (grade IV de la classification OMS 2016). HE x 100.

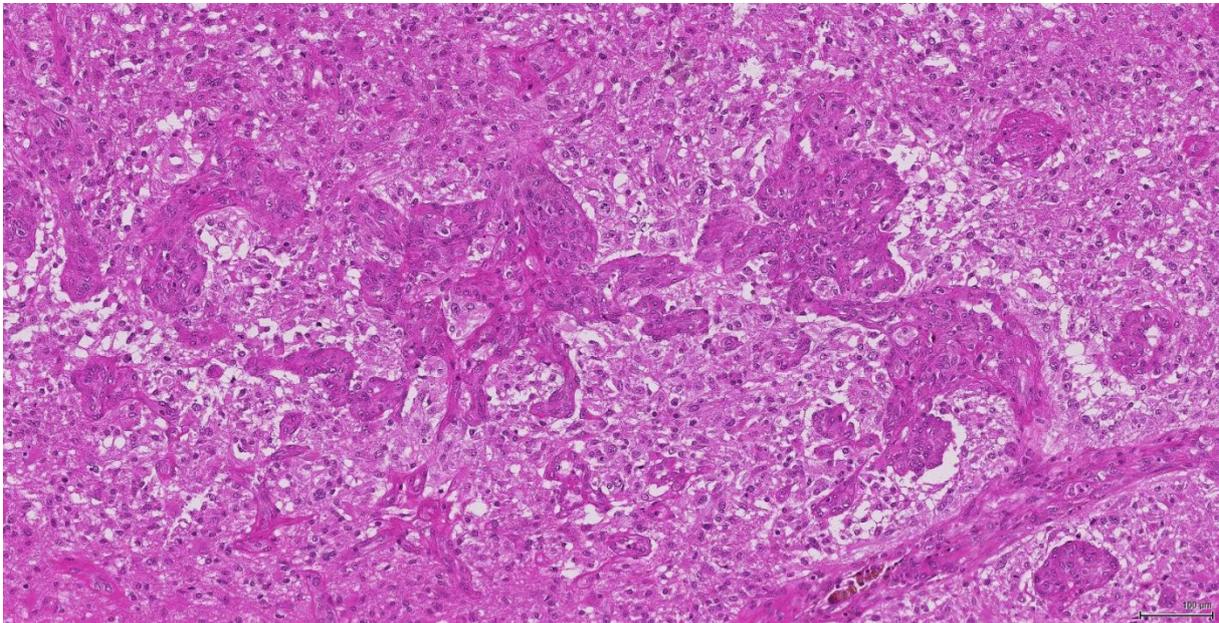


Figure 4 : Gliome diffus dont la cellularité est élevée, avec prolifération endothélio-capillaire, correspondant morphologiquement à un glioblastome (grade IV de la classification OMS 2016). HE x 100.

## 2) Relecture anatomopathologique

L'ensemble des tumeurs a été revu pour validation du diagnostic histologique. Le nombre de mitoses a été compté sur 10 champs au fort grossissement (diamètre du champ : 0,3 mm<sup>2</sup>).

## 3) Collecte des données cliniques et radiologiques

Les informations suivantes ont été collectées à l'aide du système informatique de gestion des données-patients du CHU de Lille (logiciel SILLAGE) :

- index de Karnofsky,
- type de résection (biopsie, exérèse subtotale ou exérèse complète),
- traitement initial post-chirurgie,
- principal mode de révélation clinique,
- date du décès ou des dernières nouvelles,
- date de la récurrence ou progression tumorale en IRM,
- localisation de la tumeur et nombre de lobes atteints,
- prise de contraste en imagerie et caractéristique de la prise de contraste.

## 4) CGH array

L'extraction de l'ADN génomique tumoral a été réalisée grâce au kit QIAamp DNA FFPE Tissue (Qiagen) avec une puce SurePrint G3 Human CGH Microarray 8x60K (Agilent). Le logiciel d'analyse était CytoGenomics v2.7 et le degré de résolution de 1 Mb (figure 5).

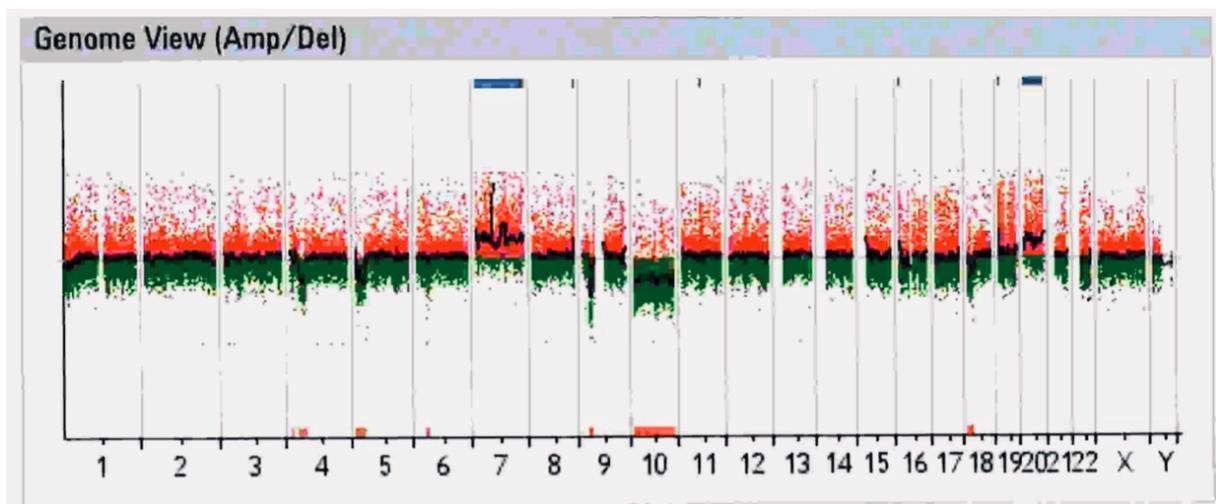


Figure 5 : Résultat de CGH array mettant en évidence un gain du chromosome 7 avec amplification du gène EGFR, une perte du chromosome 10, un gain du chromosome 20 et des pertes partielles des bras courts des chromosomes 4, 5, 9 et 18.

### **5) Méthylation du promoteur MGMT**

La mesure quantitative de l'état de méthylation de l'exon 1 du gène MGMT a été réalisée par pyroséquençage. La tumeur était considérée comme méthylée si le pourcentage obtenu était supérieur à 8%.

### **6) Analyse statistique**

Les variables qualitatives sont décrites par l'effectif et le pourcentage. Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne et son écart type, et la médiane et son intervalle interquartile.

La comparaison des caractéristiques entre les groupes a été réalisée par un test de Student pour les variables quantitatives et un test du Chi2 pour les variables qualitatives.

L'estimation de la fonction de survie a été réalisée selon la méthode de Kaplan Meier.

La comparaison des survies médianes a été estimée par le test du Log Rank.

L'analyse des facteurs pronostiques a été réalisée grâce à un modèle de Cox et à la méthode de Kaplan Meier pour les variables qualitatives (la valeur de  $p$  était estimée par le test du Log Rank).

Les résultats étaient considérés comme significatif si  $p < 0,05$ .

### III. Résultats

#### 1) Description de la population

Entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 et le 31 août 2019, 39 gliomes IDH non mutés de grade histologique II et III ont bénéficié d'une analyse en CGH array. Vingt-trois d'entre eux comportaient des critères moléculaires de glioblastomes et ont été inclus dans le groupe « glioblastomes moléculaires ». Treize ne présentaient pas de critères moléculaires de glioblastome. La CGH array n'était pas interprétable chez 3 patients (figure 6).

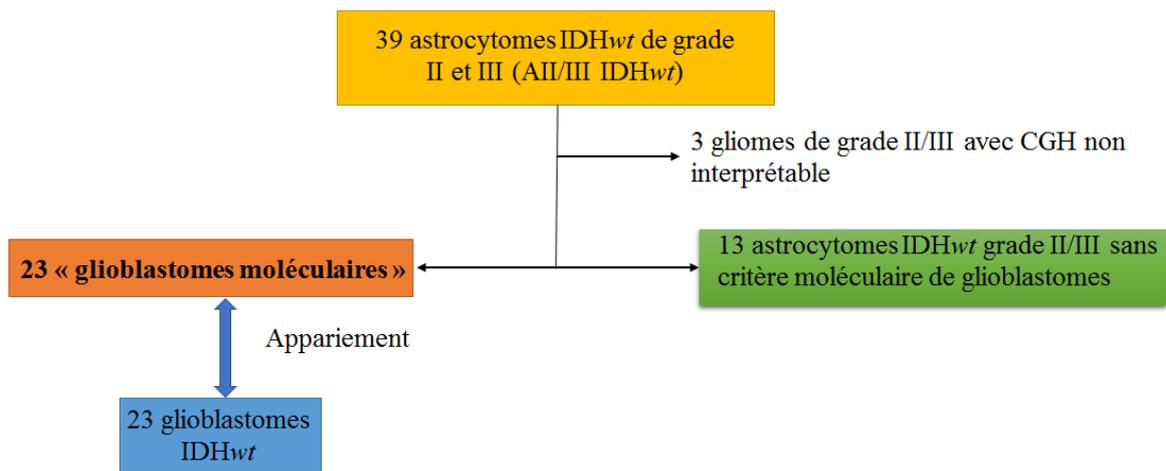


Figure 6 : diagramme de flux

## 2) Étude des astrocytomes IDH non mutés de grade histologique II et III (AII/III IDHwt)

### a) Analyse descriptive

#### - Données épidémiologiques, cliniques, radiologiques et histologiques (tableau 1)

- Age et sexe : L'âge moyen des patients au sein de la cohorte des AII/III IDHwt était de 61,2 ans  $\pm$  12,6. Il était comparable entre les patients du groupe glioblastome moléculaire (58,9 ans  $\pm$  12,7) et les patients du groupe AII/III IDHwt sans critère moléculaire de glioblastome (62,2 ans  $\pm$  12,0),  $p = 0,444$ . L'effectif était composé de 26 hommes (66,7%) et de 13 femmes (33,3%) au sein de la cohorte d'AII/III IDHwt.
- Type de résection : La majorité des patients (74,4%) ont bénéficié d'une biopsie, dont 10 patients (76,9%) du groupe AII/III IDHwt sans critère moléculaire de glioblastome et 16 patients (69,6%) du groupe glioblastomes moléculaires.
- Indice de Karnofsky : Il n'y avait pas de différence significative sur l'indice de Karnofsky entre les différents sous-groupes de la cohorte d'AII/III IDHwt. En effet, les patients du groupe AII/III IDHwt sans critère moléculaire de glioblastome avaient un indice de Karnofsky moyen à 90,9%  $\pm$  10,8% et les patients du groupe glioblastomes moléculaires à 91,5%  $\pm$  13,4%,  $p = 0,880$ .
- Grade histologique : La répartition des grades II et III était similaire entre les différents sous-groupes : les tumeurs du groupe glioblastome moléculaire étaient de grade II dans 30,4% des cas et les tumeurs du groupe AII/III IDHwt sans critère moléculaire de glioblastome étaient de grade II dans 38,5% des cas,  $p = 0,069$ .
- Nombre de mitoses : Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre le nombre moyen de mitoses des glioblastomes moléculaires (4,13  $\pm$  4,98) et celui des AII/III IDHwt sans critère moléculaire de glioblastome (4,00  $\pm$  6,30),  $p = 0,951$ .
- Mode de révélation clinique : La tumeur était le plus souvent révélée par une crise d'épilepsie chez les patients du groupe glioblastome moléculaire (14/23, 60,9%) et par des troubles moteurs chez les patients du groupe AII/III IDHwt sans critère moléculaire de glioblastome (4/13, 30,8%).

- Localisation et nombre de lobes atteints : La tumeur était le plus souvent localisée au niveau des lobes frontaux (17/39, 43,6%) et temporaux (20/39, 51,3%).  
Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le nombre moyen de lobes atteints chez les patients du groupe glioblastome moléculaire ( $1,35 \pm 0,78$  lobes) et chez ceux du groupe AII/III IDHwt sans critère moléculaire de glioblastome ( $1,69 \pm 0,95$  lobes),  $p = 0,276$ .
- Prise de contraste en imagerie : Une prise de contraste était observée chez 26 patients (66,7%) de la cohorte des AII/III IDHwt, dont 11 patients (84,6%) du groupe AII/III IDHwt sans critère moléculaire de glioblastome et 15 patients (65,2%) du groupe glioblastome moléculaire. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative ( $p = 0,212$ ).
- Traitement de première ligne : Onze patients (47,8%) du groupe glioblastome moléculaire ont bénéficié d'un traitement dans le cadre du protocole STUPP contre 5 patients (38,5%) dans le groupe AII/III IDHwt sans critère moléculaire de glioblastome. Sept patients (30,4%) du groupe glioblastome moléculaire et 4 patients (30,8%) du groupe AII/III IDHwt sans critère moléculaire de glioblastome ont reçu un traitement par témozolomide (Témodal®) seul.

Tableau 1 : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histologiques et radiologiques des AII/III IDHwt

Astrocytomes IDH non mutés de grade II/III (n = 39 <sup>1</sup> )				
	Total	AII/III IDHwt sans critère moléculaire de glioblastome n = 13	Glioblastomes moléculaires n = 23	<i>p</i>
<b>Age</b>				
Moyenne ± écart type	61,2 ± 12,6	62,2 ± 12,0	58,9 ± 12,7	0,444*
Médiane [Q1 ; Q3]	60,8 [55,3 ; 69,3]	61,3 [55,8 ; 70,7]	58,8 [53,6 ; 68,1]	
Minimum   Maximum	32,1   84,0	36,6   82,3	32,1   78,4	
<b>Sexe (n, %)</b>				
Homme	26 (66,7)	8 (61,5)	15 (65,2)	0,825**
<b>Type de résection (n, %)</b>				
Biopsie	29 (74,4)	10 (76,9)	16 (69,6)	0,993**
Exérèse subtotale	7 (17,9)	2 (15,4)	5 (21,7)	
Exérèse totale	3 (7,7)	1 (7,7)	2 (8,7)	
<b>Index de Karnofsky</b>				
Moyenne ± écart type	91,3 ± 11,5	91,5 ± 13,4	90,9 ± 10,8	0,880*
Médiane [Q1 ; Q3]	100 [85 ; 100]	100 [90 ; 100]	90 [85 ; 100]	
Minimum   Maximum	60   100	60   100	70   100	
<b>Grade histologique</b>				
Grade II	15 (38,5)	5 (38,5)	7 (30,4)	0,069**
Grade III	24 (61,5)	8 (61,5)	16 (69,6)	
<b>Nombre de mitoses</b>				
Moyenne ± écart type	3,79 ± 5,25	4,00 ± 6,30	4,13 ± 4,98	0,951*
Médiane [Q1 ; Q3]	2,5 [0 ; 4]	2 [0 ; 3,25]	3 [0,5 ; 6]	
Minimum   Maximum	0   23	0   21	0   23	

<sup>1</sup> le nombre total de patients inclus les glioblastomes moléculaires, les AII/III IDHwt sans critère moléculaire de glioblastomes et les AII/III IDHwt dont la CGH n'était pas interprétable (n = 3).

\*test de comparaison de moyenne (test de Student) entre AII/III IDHwt ne comportant pas les critères moléculaires de glioblastomes et les glioblastomes moléculaires \*\* test du Chi2. NC : non calculé

Tableau 1 (suite) : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques, histologiques et radiologiques des AII/III IDHwt

Astrocytomes IDH non mutés de grade II/III (n = 39<sup>1</sup>)

	AII/III IDHwt sans critère			p
	Total	moléculaire de glioblastome n = 13	Glioblastomes moléculaires n = 23	
<b>Localisation (n, %)</b>				NA
Temporale	20 (51,3)	8 (61,5)	11 (47,9)	
Frontale	17 (43,6)	6 (46,2)	10 (43,5)	
Pariétale	11 (28,2)	6 (46,2)	3 (13,0)	
Occipitale	1 (2,6)	0	1 (4,3)	
Thalamus	5 (12,8)	1 (7,7)	4 (17,4)	
Fosse postérieure	1 (2,6)	1 (7,7)	0	
<b>Nombre de lobes atteints</b>				
Moyenne ± écart type	1,46 ± 0,82	1,69 ± 0,95	1,35 ± 0,78	0,276*
Médiane [Q1 ; Q3]	1 [1 ; 2]	1 [1 ; 3]	1 [1 ; 1]	
Minimum   Maximum	1   4	1   3	1   4	
<b>Prise de contraste (n, %)</b>				0,212**
Oui	26 (66,7)	11 (84,6)	15 (65,2)	
Punctiforme	10 (38,5)	4 (36,4)	6 (40,0)	
Annulaire	3 (11,5)	0	3 (20,0)	
Hétérogène	8 (30,8)	5 (45,5)	3 (20,0)	
Homogène	0	0	0	
Non précisée	5 (19,2)	2 (18,1)	3 (20,0)	
<b>Traitement (n, %)</b>				NC
Radiothérapie seule	1 (2,6)	1 (7,7)	0	
Chimiothérapie seule	5 (12,8)	3 (23,1)	2 (8,7)	
Chimiothérapie et radiothérapie	3 (7,7)	0	3 (13,0)	
Témodal® seul	12 (30,8)	4 (30,8)	7 (30,4)	
STUPP	17 (43,6)	5 (38,5)	11 (47,8)	

<sup>1</sup> le nombre total de patients inclus les glioblastomes moléculaires, les AII/III IDHwt sans critère moléculaire de glioblastomes et les AII/III IDHwt dont la CGH n'était pas interprétable (n = 3).

\*test de comparaison de moyenne (test de Student) entre AII/III IDHwt ne comportant pas les critères moléculaires de glioblastomes et les glioblastomes moléculaires \*\* test du Chi2. NC : non calculé

- Données moléculaires (tableau 2)
  - o Statut de méthylation du promoteur de MGMT

Parmi les tumeurs qui ont bénéficié d'une analyse par pyroséquençage pour l'évaluation de leur statut de méthylation, 8/22 tumeurs (36,4%) du groupe glioblastome moléculaire avaient une hyperméthylation du promoteur du gène MGMT, contre 1/6 tumeurs (16,7%) du groupe AII/III IDH $wt$  sans critère moléculaire de glioblastome.

Le pourcentage de méthylation était significativement plus élevé dans les glioblastomes moléculaires ( $13,93 \pm 18,31\%$ ) que dans les AII/III IDH $wt$  sans critère moléculaire de glioblastome ( $3,36 \pm 5,06\%$ ),  $p = 0,024$ .

- o CGH array

Dix-neuf AII/III IDH $wt$  (52,8%) comportaient un gain du chromosome 7 associé à une perte du chromosome 10. Douze d'entre eux (33,3%) comportaient une amplification d'EGFR. Ces critères permettaient de les classer dans le groupe glioblastome moléculaire.

Parmi les AII/III IDH $wt$  sans critère moléculaire de glioblastome, un gain isolé du chromosome 7 était détecté dans 4 (30,8%) d'entre eux et une perte isolée du chromosome 10 dans 2 (15,4%) d'entre eux.

Une délétion homozygote de CDKN2A était présente avec une fréquence comparable dans les deux groupes : 5 (38,5%) dans le groupe AII/III IDH $wt$  sans critère moléculaire de glioblastomes et 8 (34,8%) dans le groupe glioblastome moléculaire.

Le nombre moyen d'altérations chromosomiques était similaire entre les tumeurs du groupe glioblastome moléculaire ( $6,52 \pm 2,79$ ) et les tumeurs du groupe AII/III IDH $wt$  sans critère moléculaire de glioblastome ( $5,23 \pm 2,98$ ),  $p = 0,214$ .

**Tableau 2 :** Caractéristiques moléculaires des AII/III IDHwt

Astrocytomes IDH non mutés de grade II/III (n = 36)

	Total	AII/III IDHwt sans critère moléculaire de glioblastome n = 13	Glioblastomes moléculaires n = 23	<i>p</i>
<b>MGMT<sup>1</sup></b>				
Moyenne ± écart type	10,89 ± 16,20	3,36 ± 5,06	13,93 ± 18,31	<b>0,024*</b>
Médiane [Q1 ; Q3]	2,6 [1,80 ; 17,2]	1,57 [0,15 ; 3,50]	2,60 [1,60 24,20]	
Minimum   Maximum	0,02   60,0	0,02   13,2	1,0   60,0	
Gain du chr. 7	25 (69,4)	4 (30,8)	21 (91,3)	<b>0,0002**</b>
Perte du chr. 10	22 (61,1)	2 (15,38)	20 (87,0)	<b>0,0001**</b>
Gain du 7/perte du 10	19 (52,8)	0	19 (82,6)	NC
Amplification EGFR	12 (33,3)	0	12 (52,2)	NC
CDK4	4 (11,1)	1 (7,7)	3 (13,0)	0,624**
PDGFRA	3 (8,3)	2 (15,4)	1 (4,3)	0,917**
CDKN2A	13 (36,1)	5 (38,5)	8 (34,8)	0,825**
<b>Nombre d'altérations chromosomiques</b>				
Moyenne ± écart type	6,06 ± 2,89	5,23 ± 2,98	6,52 ± 2,79	0,214*
Médiane [Q1 ; Q3]	6 [4 ; 8]	5 [3 ; 7]	6 [4,5 ; 8]	
Minimum   Maximum	1   13	1   11	3   13	

<sup>1</sup>Analyse par pyroséquençage réalisée sur 22 glioblastomes moléculaires, 6 AII/III IDHwt sans critère moléculaire de glioblastomes et 3 AII/III IDHwt dont la CGH n'était pas interprétable.

\*test de comparaison de moyenne (test de Student) entre AII/III IDHwt ne comportant pas les critères moléculaires de glioblastomes et les glioblastomes moléculaires \*\* test du Chi2. NC : non calculé

## b) Analyse de la survie

Vingt-deux décès (56,4%) sont survenus au cours du suivi au sein de la cohorte des AII/III IDH<sub>wt</sub> :

- Six décès (46,2%) dans le groupe AII/III IDH<sub>wt</sub> sans critère moléculaire de glioblastome
- Quatorze décès (60,9%) dans le groupe glioblastome moléculaire
- Deux décès (66,7%) dans le groupe des AII/III IDH<sub>wt</sub> dont la CGH n'était pas interprétable

La durée médiane de suivi [IC95%] était de 12,92 mois [5,29 ; 22,97] pour l'ensemble des AII/III IDH<sub>wt</sub>.

Elle était de 19,06 mois [6,54 ; 22,58] pour les patients du groupe AII/III IDH<sub>wt</sub> sans critère moléculaire de glioblastome ; de 12,92 mois [6,64 ; 24,6] pour les patients du groupe glioblastome moléculaire et de 4,90 mois [3,01 ; 9,40] pour les patients du groupe AII/III IDH<sub>wt</sub> dont la CGH n'était pas interprétable.

Le taux de survie globale à 12 et 24 mois était respectivement de 61,2 ± 0,078% et 40,2 ± 0,089% (figure 7).

La durée médiane de survie [IC95%] était de 15,58 mois [0,61 ; 30,54] pour l'ensemble des AII/III IDH<sub>wt</sub> (figure 7).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la durée médiane de survie des patients du groupe glioblastome moléculaire (14,36 mois [8,60 ; 20,12]) et celle des patients du groupe AII/III IDH<sub>wt</sub> sans critère moléculaire de glioblastome (22,25 mois),  $p = 0,420$  (figure 8).

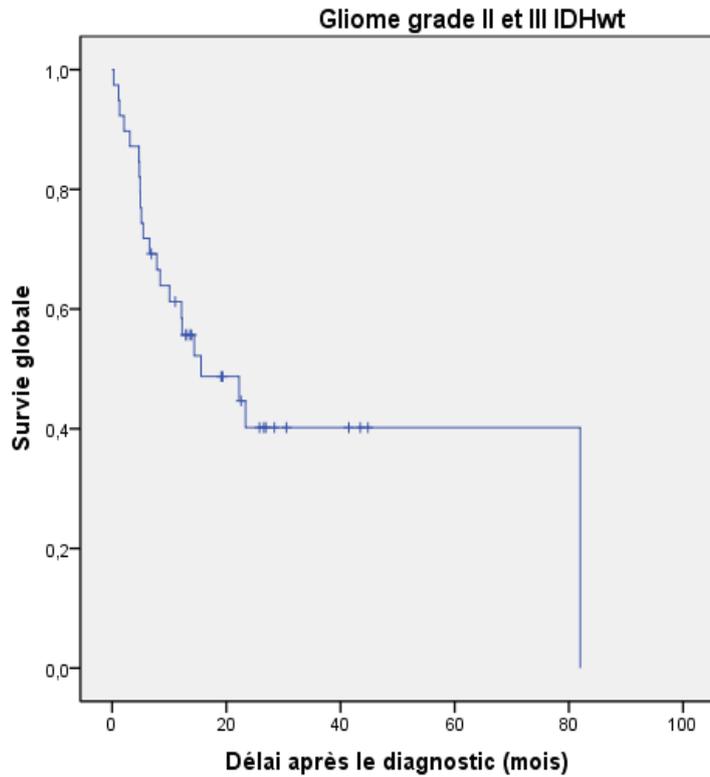


Figure 7 : Courbe de survie globale des AII/III IDHwt

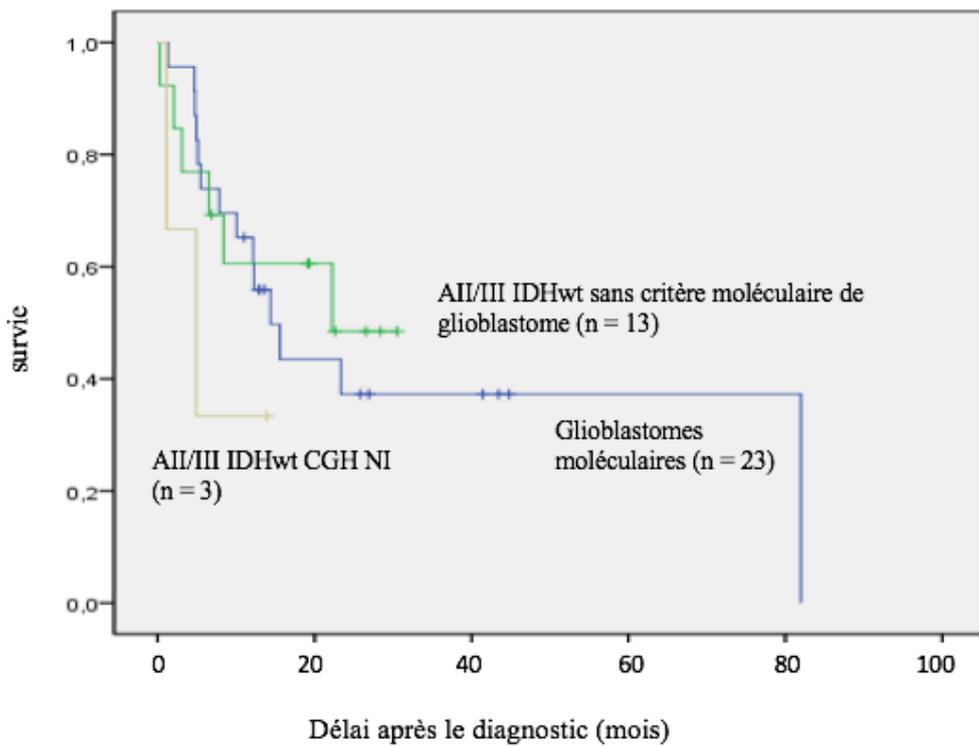


Figure 8 : Courbe de survie en fonction des sous-groupes (glioblastomes moléculaires, AII/III IDHwt sans critère moléculaire de glioblastomes et AII/III IDHwt dont la CGH n'est pas interprétable)

### c) Analyse des facteurs pronostiques

Parmi les variables étudiées avec le modèle de Cox en analyse univariée, trois d'entre-elles étaient associées de façon statistiquement significative au décès (tableau 3) :

- l'âge (HR 1,047 ;  $p = 0,019$ ) ;
- le statut de méthylation du promoteur de MGMT (HR 0,956 ;  $p = 0,014$ ) ;
- le nombre de lobes atteints (HR 1,76 ;  $p = 0,011$ ).

L'indice de Karnofsky, le type d'exérèse, le nombre d'altérations chromosomiques, la prise de contraste en imagerie, le grade histologique et la présence d'une délétion homozygote de CDKN2A n'étaient pas des facteurs de risque significativement associés à une survie inférieure dans les AII/III IDH $wt$ .

Le taux de survie à 12 mois était significativement plus faible chez les patients n'ayant pas d'hyperméthylation du promoteur de MGMT (45,5 mois  $\pm$  0,106) par rapport aux patients ayant une tumeur hyperméthylée (87,5 mois  $\pm$  0,117),  $p = 0,022$ .

Le type d'exérèse et le grade histologique n'étaient pas des facteurs statistiquement significatifs impliqués dans la survie des AII/III IDH $wt$ , respectivement  $p = 0,249$  et  $p = 0,791$  (tableau 4).

	Hazard Ratio	95% Hazard ratio	<i>p value</i>
Sexe	0,955	0,395 - 2,307	0,918
Age	1,047	1,004 - 1,092	<b>0,019</b>
Karnofsky	0,985	0,953 - 1,017	0,363
MGMT	0,956	0,914 - 0,999	<b>0,014</b>
Exérèse	0,503	0,197 - 1,287	0,104
Nombre de lobes atteints	1,76	1,192 - 2,599	<b>0,011</b>
Nombre d'altérations chromosomiques	0,965	0,826 - 1,128	0,652
Prise de contraste	1,854	0,673 - 5,111	0,211
Grade histologique	1,053	0,975 - 1,138	0,231
Délétion homozygote CDKN2A	1,254	0,504 - 3,121	0,626

**Tableau 3** : Analyse univariée (modèle de Cox) des facteurs de risque de décès des AII/III IDHwt

		Nombre de cas	% survie à 12 mois ± erreur standard (nombre d'évènements)	<i>p value</i>
MGMT	< 8%	22	45,5 ± 10,6 (12)	<b>0,022</b>
	> 8%	9	87,5 ± 11,7 (1)	
Exérèse	Biopsie	29	51,1 ± 9,4 (14)	0,249
	Exérèse subtotale	7	85,7 ± 13,2 (1)	
	Exérèse totale	3	100 (0)	
Grade histologique	Grade II	15	66,0 ± 12,4 (5)	0,791
	Grade III	24	58,3 ± 10,1 (10)	

**Tableau 4** : Analyse des facteurs de risque de décès des AII/III IDHwt (méthode de Kaplan Meier)

### 3) Étude des « glioblastomes moléculaires »

Étant donné le faible effectif du groupe glioblastome moléculaire, chaque patient a été apparié à un patient de la cohorte de glioblastomes IDH $wt$  selon l'âge, le type de résection et l'indice de Karnofsky. Ces facteurs sont reconnus comme impliqués dans la survie des glioblastomes IDH $wt$ . Cela a permis de comparer leur pronostic en s'affranchissant d'éventuels facteurs de confusion.

#### a) Analyse descriptive

##### - Données épidémiologiques, cliniques et radiologiques (tableau 5)

Les patients du groupe glioblastome IDH $wt$  étaient âgés de 58,3 ans  $\pm$  11,7 ans. L'effectif était constitué de 18 hommes (78,3%).

Les glioblastomes IDH $wt$  étaient le plus souvent révélés par des troubles moteurs (43,5%) ou une épilepsie (26,1%). Comme les AII/III IDH $wt$ , ils étaient le plus souvent localisés au niveau des lobes temporaux (34,8%) et frontaux (21,7%).

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le nombre moyen de lobes atteints chez les patients du groupe glioblastomes IDH $wt$  ( $1,39 \pm 0,66$ ) et celui des patients du groupe glioblastome moléculaire ( $1,35 \pm 0,78$ ),  $p = 0,838$ .

Une prise de contraste était plus fréquente dans les tumeurs du groupe glioblastome IDH $wt$  (91,3%) que chez celles du groupe glioblastome moléculaire (65,2%). Cette différence était statistiquement significative ( $p = 0,032$ ).

**Tableau 5** : Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et radiologiques des glioblastomes moléculaires et des glioblastomes IDHwt

	Glioblastomes moléculaires n = 23	Glioblastomes IDHwt n = 23	<i>p</i>
<b>Age</b>			
Moyenne ± écart type	58,9 ± 12,7	58,3 ± 11,7	0,861*
Médiane [Q1 ; Q3]	58,8 [53,6 ; 68,1]	60,3 [52,5 ; 65,3]	
Minimum   Maximum	32,1   78,4	33,3   76,8	
<b>Sexe (n, %)</b>			
Homme	15 (65,2)	18 (78,3)	0,326**
<b>Type de résection (n, %)</b>			
Biopsie	16 (69,6)	16 (69,6)	1**
Exérèse subtotale	5 (21,7)	5 (21,7)	
Exérèse totale	2 (8,7)	2 (8,7)	
<b>Index de Karnofsky</b>			
Moyenne ± écart type	90,9 ± 10,8	91,7 ± 9,84	0,777*
Médiane [Q1 ; Q3]	90 [85 ; 100]	90 [90 ; 100]	
Minimum   Maximum	70   100	70   100	
<b>Mode de révélation clinique (n, %)</b>			
Épilepsie	14 (60,9)	6 (26,1)	0,058**
Troubles phasiques	4 (17,4)	3 (13,0)	
Céphalées	1 (4,3)	3 (13,0)	
Troubles moteurs	2 (8,7)	10 (43,5)	
Fortuit	1 (4,3)	0	
Autres	1 (4,3)	1 (4,3)	

\*test de comparaison de moyenne (test de Student) entre les glioblastomes moléculaires et les glioblastomes IDHwt \*\* test du Chi2.

**Tableau 5 (suite) :** Caractéristiques épidémiologiques, cliniques et radiologiques des glioblastomes moléculaires et des glioblastomes IDHwt

	Glioblastomes moléculaires n = 23	Glioblastomes IDHwt n = 23	<i>p</i>
<b>Localisation (n, %)</b>			NC
Temporale	11 (47,9)	8 (34,8)	
Frontale	10 (43,5)	5 (21,7)	
Pariétale	3 (13,0)	6 (26,1)	
Occipitale	1 (4,3)	3 (13,0)	
Thalamus	4 (17,4)	4 (17,4)	
Autre	0	3 (13,0)	
<b>Nombre de lobes atteints</b>			
Moyenne ± écart type	1,35 ± 0,78	1,39 ± 0,66	0,838*
Médiane [Q1 ; Q3]	1 [1 ; 1]	1 [1 ; 2]	
Minimum   Maximum	1   4	1   3	
<b>Prise de contraste (n, %)</b>			<b>0,032**</b>
Oui	15 (65,2)	21 (91,3)	
punctiforme	6 (40,0)	0	
annulaire	3 (20,0)	3 (14,3)	
hétérogène	3 (20,0)	8 (38,1)	
homogène	0	2 (9,5)	
non précisée	3 (20,0)	8 (38,1)	
<b>Traitement (n, %)</b>			
Radiothérapie seule	0	2 (8,7)	NC
Chimiothérapie seule	2 (8,7)	1 (4,3)	NC
Chimiothérapie et radiothérapie	3 (13,0)	0	NC
Témodal® seul	7 (30,4)	1 (4,3)	<b>0,020**</b>
STUPP	11 (47,8)	17 (73,9)	0,070**

\*test de comparaison de moyenne (Student) entre les glioblastomes moléculaires et les glioblastomes IDHwt \*\* test du Chi2. NC : non calculé

- Données moléculaires (tableau 6)

- Statut de méthylation du promoteur de MGMT

Sept patients (30,4%) du groupe glioblastome IDH $wt$  avaient une hyperméthylation du promoteur du gène MGMT.

Il n'existait pas de différence statistiquement significative entre le pourcentage de méthylation des tumeurs du groupe glioblastome moléculaire ( $13,93 \pm 18,31\%$ ) et celui du groupe glioblastome IDH $wt$  ( $12,14 \pm 17,47\%$ ),  $p = 0,739$ .

- CGH array

Une seule tumeur du groupe glioblastome IDH $wt$  avait une CGH array non interprétable.

Nombre d'altérations chromosomiques : aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur le nombre moyen d'altérations chromosomiques détectées en CGH array entre les tumeurs du groupe glioblastome IDH $wt$  ( $6,50 \pm 2,94$ ) et celles du groupe glioblastome moléculaire ( $6,52 \pm 2,79$ ),  $p = 0,980$ .

Gain du chromosome 7 et perte du chromosome 10 et amplification d'EGFR : la combinaison 7+/10- était trouvée dans 14 glioblastomes IDH $wt$  (63,6%) et l'amplification d'EGFR dans 9 d'entre eux (40,9%). Un gain du chromosome 7 était détecté dans plus de tumeurs du groupe glioblastome moléculaire (91,3%) par rapport à celles du groupe glioblastome IDH $wt$  (63,6%),  $p = 0,026$ . Ceci n'est pas surprenant puisqu'il s'agit de critères diagnostiques de glioblastome moléculaire.

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre les deux groupes concernant les autres altérations moléculaires détectées en CGH array, telles que l'amplification de CDK4 ( $p = 0,317$ ), la délétion homozygote de CDKN2A ( $p = 0,102$ ) et l'amplification de PDGFRA ( $p = 0,140$ ).

**Tableau 6** : Caractéristiques moléculaires des glioblastomes moléculaires et des glioblastomes IDHwt

	Glioblastomes moléculaires n = 23	Glioblastomes IDHwt n = 22	<i>p</i>
<b>MGMT<sup>1</sup></b>			
Moyenne ± écart type	13,93 ± 18,31	12,14 ± 17,47	0,739*
Médiane [Q1 ; Q3]	2,60 [1,60 ; 24,20]	3,60 [1,50 ; 11,50]	
Minimum   Maximum	1,0   60,0	0,12   55,80	
Gain du chr. 7	21 (91,3)	14 (63,6)	<b>0,026**</b>
Perte du chr. 10	20 (87,0)	15 (68,2)	0,130**
Gain du 7/perte du 10	19 (82,6)	13 (59,1)	0,082**
Amplification EGFR	12 (52,2)	9 (40,9)	0,449**
CDK4	3 (13,0)	1 (4,5)	NC
PDGFRA	1 (4,3)	4 (18,2)	NC
CDKN2A	8 (34,8)	13 (59,1)	0,102**
<b>Nombre d'altérations chromosomiques</b>			0,980*
Moyenne ± écart type	6,52 ± 2,79	6,50 ± 2,94	
Médiane [Q1 ; Q3]	6 [4,5 ; 8]	7 [4,25 ; 9,00]	
Minimum   Maximum	3   13	2   12	

<sup>1</sup>Analyse par pyroséquençage réalisée sur 22 glioblastomes moléculaires et 23 glioblastomes IDHwt.

\*test de comparaison de moyenne (test de Student) entre glioblastomes moléculaires et glioblastomes IDHwt \*\*test du Chi2. NC : non calculé.

b) Analyse de la survie

Dix-sept décès ont été observés dans le groupe glioblastome IDHwt ( $p = 0,397$ ). La durée médiane de suivi [IC95%] était de 10,85 mois [4,35 ; 17,35].

Le taux de survie à 12 et 24 mois dans ce groupe était respectivement de  $56,2\% \pm 0,104\%$  et  $38,9 \pm 0,111\%$ .

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la durée médiane de survie des patients du groupe glioblastome IDHwt (13,44 mois [6,14 ; 20,74]) et celle des patients du groupe glioblastome moléculaire (14,36 mois [8,60 ; 20,12]),  $p = 0,269$  (figure 9).

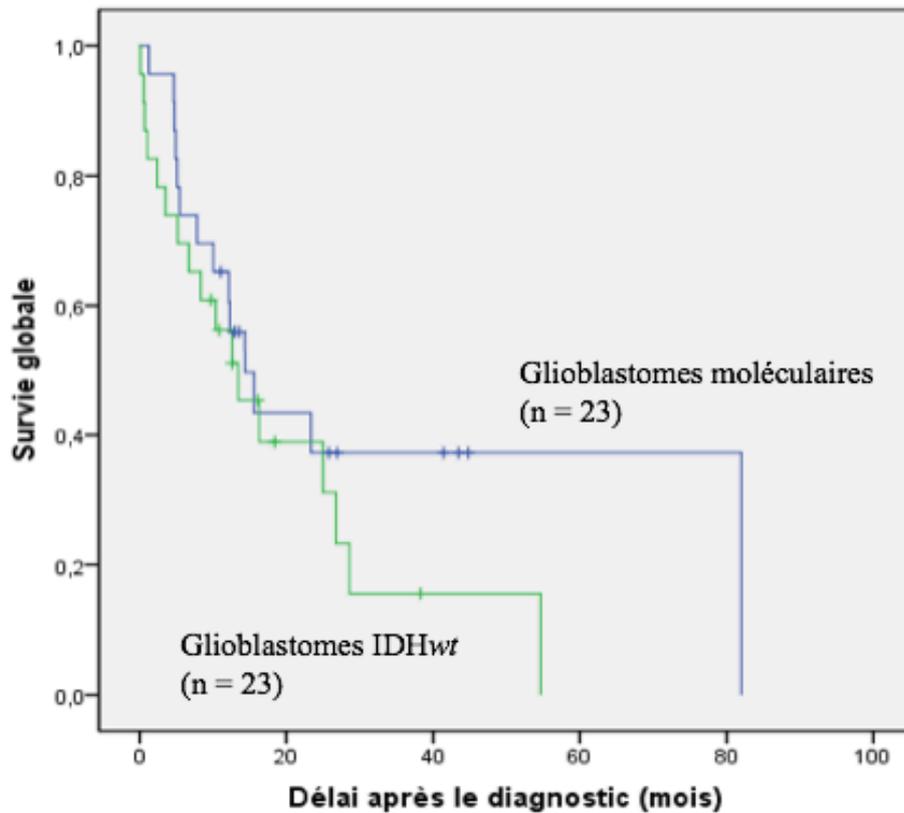


Figure 9 : Courbe de survie selon les deux groupes (glioblastome moléculaire et glioblastome IDHwt),  $p = 0,269$

### c) Analyse des facteurs pronostiques

Parmi les variables analysées grâce au modèle de Cox, seul le statut de méthylation du promoteur MGMT était un facteur de risque significatif impliqué dans la survie des glioblastomes moléculaires (HR 0,948 ; p : 0,009) (tableau 7).

Le taux de survie à 12 mois des patients ayant un glioblastome moléculaire avec hyperméthylation du promoteur de MGMT était significativement supérieur ( $87,5 \pm 11,7\%$ ) à ceux dont la tumeur n'était pas méthylée ( $50,0 \pm 13,4\%$ ),  $p = 0,018$  (tableau 8).

Les autres facteurs étudiés (indice de Karnofsky, type de résection, nombre de lobes atteints, grade histologique, nombre de mitoses, traitement, nombre d'altérations chromosomiques, amplification d'EGFR, 7+/10- et délétion homozygote de CDKN2A) n'étaient pas significativement impliqués dans la survie des glioblastomes moléculaires (modèle de Cox et méthode de Kaplan Meier).

	Hazard Ratio	95% Hazard ratio	<i>p value</i>
Karnofsky	0,985	0,940 - 1,032	0,541
Biopsie/exérèse	0,386	0,085 - 1,745	0,171
MGMT	0,948	0,903 - 0,996	<b>0,009</b>
Nombre de lobes atteints	1,353	0,808 - 2,266	0,287
Grade histologique	1,291	0,314 - 4,228	0,668
Nombre de mitoses	1,011	0,900 - 1,135	0,858
STUPP	0,352	0,107 - 1,160	0,072
Témodal®	2,601	0,870 - 7,780	0,089
Nombre d'altérations chromosomiques	0,86	0,684 - 1,082	0,170
Amplification EGFR	0,481	0,156 - 1,480	0,194
7+/10-	3,103	0,402 - 23,963	0,203

Tableau 7 : Analyse univariée (modèle de Cox) des facteurs de risque de décès des glioblastomes moléculaires

		Nombre de cas	% survie à 12 mois ± erreur standard (nombre d'évènements)	<i>p</i> value
MGMT	< 8%	14	50,0 ± 13,4 (7)	<b>0,018</b>
	> 8%	8	87,5 ± 11,7 (1)	
Exérèse	Biopsie	16	56,3 ± 12,4 (7)	0,199
	Exérèse totale/subtotale	7	85,7 ± 13,2 (1)	
STUPP	Présence	11	81,8 ± 11,6 (2)	0,074
	Absence	12	50,0 ± 14,4 (6)	
7+/10-	Présence	19	63,2 ± 11,1 (7)	0,252
	Absence	4	75,0 ± 21,7 (1)	
Amplification EGFR	Présence	12	75,0 ± 12,5 (3)	0,192
	Absence	11	54,5 ± 15,0 (5)	
Délétion homozygote CDKN2A	Présence	8	50,0 ± 17,7 (4)	0,792
	Absence	15	73,3 ± 11,4 (4)	

**Tableau 8** : Analyse des facteurs de risque de décès des glioblastomes moléculaires (méthode de Kaplan Meier)

#### 4) Étude des astrocytomes IDH non mutés de grade histologique II et III sans critère moléculaire de glioblastome

Le nombre de lobes atteints était un facteur de risque associé au décès de façon statistiquement significative dans les AII/III IDHwt sans critère moléculaire de glioblastomes (HR : 6,065; p =0,004), de même que l'index mitotique élevé (HR : 1,167 ; p = 0,048) (tableau 9).

Les autres variables testées (âge, sexe, indice de Karnofsky, statut de méthylation du promoteur de MGMT, type de résection, la présence d'une prise de contraste, le grade histologique, le nombre d'altérations chromosomique et la présence d'une délétion homozygote de CDKN2A) n'étaient pas associées de façon significative au décès.

	Hazard Ratio	95% Hazard ratio	<i>p value</i>
Sexe	0,283	8,798	0,595
Age	1,000	1,000 - 1,000	0,105
Karnofsky	0,989	0,939 - 1,041	0,674
MGMT	0,963	0,700 - 1,324	0,807
Exérèse	0,451	0,052 - 3,910	0,433
Nombre de lobes atteints	6,065	1,173 - 31,356	<b>0,004</b>
Prise de contraste	32,403	0,008 - 129635, 285	0,082
Grade histologique	1,594	0,290 - 8,762	0,583
Nombre de mitoses	1,167	1,000 - 1,362	<b>0,048</b>
Nombre d'altérations chromosomiques	1,163	0,859 - 1,576	0,326
Délétion homozygote CDKN2A	1,661	0,335 - 8,245	0,537

**Tableau 9** : Analyse univariée (modèle de Cox) des facteurs de risque de décès des AII/III IDHwt sans critère moléculaire de glioblastomes.

#### IV. DISCUSSION

Le diagnostic histopathologique de gliome infiltrant a longtemps été un challenge pour les pathologistes. Depuis plusieurs années la biologie moléculaire est une aide précieuse pour le pathologiste, et le diagnostic intégré histo-moléculaire permet de définir des entités précises. Cependant, le diagnostic d'astrocytome IDH $wt$  de grade II/III reste problématique puisqu'il s'agit d'un diagnostic d'exclusion et d'une entité hétérogène du point de vue moléculaire ; le pronostic est d'ailleurs assez variable d'un patient à l'autre.

En effet, les biopsies sont parfois de petite taille ou non représentatives, posant la question d'un prélèvement réalisé en périphérie d'un véritable glioblastome, bien que la prolifération endothélio-capillaire (PEC) et/ou la nécrose ne soient pas représentées. Indépendamment de ce cas, la majorité des astrocytomes IDH $wt$  sont de mauvais pronostic, mais certains patients ont une survie prolongée : la prise en charge thérapeutique est donc difficile à définir.

Les publications du cIMPACT-NOW ont pour objectif d'introduire de nouvelles recommandations pour le diagnostic des tumeurs cérébrales dans le prolongement de la classification OMS 2016, en attendant la nouvelle classification qui paraîtra fin 2020 (23,24). Ainsi, à l'heure actuelle, six mises à jour ont été publiées, qui permettent de préciser certains points de la classification OMS (25,26) ou de proposer des critères moléculaires pour le diagnostic des tumeurs du SNC (19,27–29).

Les gliomes diffus IDH non mutés présentant les caractéristiques moléculaires récurrentes des glioblastomes ou « glioblastomes moléculaires », sont un nouveau sous-groupe de gliomes décrit dans la troisième publication du cIMPACT-NOW dans *Acta Neuropathologica* en 2018 (19). Il s'agit de gliomes infiltrants de grade histologique II et III présentant des caractéristiques moléculaires habituellement décrites dans les glioblastomes. Ainsi, la présence d'un 7+/10-, et/ou d'une amplification d'EGFR et/ou d'une mutation du promoteur de TERT permet de poser le diagnostic d'astrocytome IDH $wt$  de grade IV.

En avril 2020, la sixième publication du cIMPACT NOW est revenue sur ce diagnostic et a décidé de les appeler simplement « glioblastomes IDH $wt$  », la présence d'un des 3 critères moléculaires étant suffisant pour faire le diagnostic, au même titre que la présence de nécrose ou de PEC (29).

Notre étude rétrospective avait pour but d'étudier le pronostic de l'ensemble des astrocytomes IDH $wt$  de grade II et III, et plus particulièrement celui des glioblastomes moléculaires,

comme décrits dans le cIMPACT-NOW update 3. Nous avons également vérifié l'absence de différence pronostique entre les glioblastomes moléculaires et les glioblastomes IDHwt.

Notre étude montre que les astrocytomes IDHwt de grade II et III sont de mauvais pronostic, avec une médiane de survie de 15,58 mois [0,61 ; 30,54], en accord avec les données de la littérature (13,18). Cela peut s'expliquer par le fait que certains d'entre eux correspondent à des glioblastomes sous-diagnostiqués, en raison de l'analyse de biopsies non représentatives ou de trop petite taille qui ne permettent pas de mettre en évidence les critères histologiques de glioblastomes (16,18).

En comparant le pronostic des différents sous-groupes d'astrocytomes IDHwt basés sur la présence de critères moléculaires de glioblastome, même si la médiane de survie des glioblastomes moléculaires tend à être inférieure (14,36 mois) à celle des autres astrocytomes IDH non mutés de grade II et III (22,25 mois), cette différence n'est pas statistiquement significative dans notre étude ( $p = 0,420$ ). Ceci est probablement lié à la durée de suivi différente dans les deux groupes.

Cependant, l'étude de Lin et al., parue en janvier 2020 dans *Brain Pathology* (30), corrobore nos résultats, montrant une survie médiane proche entre ces deux groupes ( $p = 0,09$ ). En analysant le pronostic des astrocytomes IDHwt en fonction de leur grade histologique, les auteurs ont pu mettre en évidence que les astrocytomes IDHwt de grade II avaient une survie plus longue par rapport aux astrocytomes de grade III, dont la survie était comparable à celle des glioblastomes IDHwt. Pour eux, le grade histologique resterait donc un facteur pronostique indépendant, supérieur à la présence des critères moléculaires décrits dans les glioblastomes. Dans notre cohorte, nous n'avons pu mettre en évidence une différence de survie en fonction du grade histologique (HR 1,053,  $p = 0,231$ ). Seul l'index mitotique était corrélé à un mauvais pronostic dans les astrocytomes IDHwt de grade II et III sans critère moléculaire de glioblastome (HR 1,167 ;  $p = 0,048$ ) ; il ne l'était pas dans le groupe glioblastome moléculaire (HR 1,011  $p = 0,858$ ).

Même si d'autres études suggèrent l'importance du grade histologique dans le pronostic des astrocytomes IDHwt (17), les critères moléculaires restent objectifs dans la détermination du pronostic et permettent de pallier aux limites de l'examen histologique.

Ces critères semblent tout de même trop restrictifs, et d'autres marqueurs moléculaires pourraient être recherchés afin d'expliquer la faible survie des astrocytomes IDHwt ne présentant pas ces critères et ainsi élargir ainsi la définition des glioblastomes moléculaires.

Malgré le mauvais pronostic des astrocytomes IDH $wt$ , un sous-groupe avec une évolution plus favorable semble se détacher au sein de la cohorte étudiée par Aibaidula (12). En effet, les patients plus jeunes présentant un astrocytome de grade II sans critère moléculaire de glioblastome mais avec un réarrangement de MYB correspondraient au spectre des gliomes diffus de bas grade pédiatriques et présenteraient la même évolution clinique favorable que ceux-ci. Dans notre étude, 9 patients de la cohorte des AII/III IDH $wt$  avaient une durée de survie prolongée, supérieure à 2 ans : 6 dans le groupe glioblastome moléculaire (26%) et 3 dans le groupe AII/III sans critère moléculaire de glioblastome (23%). Il s'agissait de patients plus jeunes, dont l'âge moyen était de  $54,3 \pm 17,3$  ans, avec un indice de Karnofsky moyen à  $95,6 \pm 10,1\%$ . La tumeur était hyperméthylée chez tous les patients ayant eu une analyse par pyroséquençage. Elle n'atteignait qu'un seul lobe en imagerie et il n'y avait aucune prise de contraste ou uniquement punctiforme. En histologie, elle était de grade III dans 66,7% des cas. Une délétion homozygote de CDKN2A était trouvée chez 4 d'entre elles (44,4%).

La présence de ces longs survivants dans les AII/III IDH $wt$  sans critère moléculaire de glioblastome peut s'expliquer par le fait qu'il s'agisse d'un groupe de tumeur encore hétérogène au pronostic mal défini ou d'une meilleure réponse au traitement.

Il n'existe pas encore de données dans la littérature décrivant la particularité des longs survivants dans les glioblastomes moléculaires, mais ceux-ci semblent plus nombreux que dans les glioblastomes. En effet, d'après la littérature, seulement 15% des patients ayant un glioblastome (avec ou sans mutation IDH1/2) ont une survie supérieure à 2 ans (31).

Une étude complémentaire avec une recherche de nouveaux marqueurs moléculaires d'intérêt pronostique, tel qu'un réarrangement de MYB, semblerait intéressante dans ces cas.

Dans notre étude, le taux de survie à 12 mois des patients présentant un astrocytome IDH $wt$  avec hyperméthylation du promoteur de MGMT était significativement plus élevé que ceux n'ayant pas d'hyperméthylation (87,5 mois *vs* 45,5 mois,  $p = 0,022$ ). La méthylation du promoteur de MGMT a été initialement identifiée comme étant un marqueur de bon pronostic des glioblastomes traités par Temozolomide. MGMT est une protéine impliquée dans la réparation de l'ADN, entraînant une résistance aux agents alkylants. La méthylation permet une diminution de l'expression de cette protéine, et une augmentation de la réponse au traitement. Elle est habituellement trouvée dans presque la moitié des glioblastomes (4,32). Cette donnée confirme l'intérêt de cette analyse sur les astrocytomes IDH $wt$  grade II et III.

L'addition du témozolomide à la radiothérapie externe postopératoire (protocole STUPP) est devenue le traitement standard des glioblastomes. Le témozolomide est administré à une dose de 75 mg / m<sup>2</sup> par voie orale, en association avec la radiothérapie dont la dose totale est de 60 Gy en 30-33 fractions de 1,8-2 Gy.

Les astrocytomes IDHwt de grade II et III n'ont pas de traitement standard. Celui-ci est déterminé lors des réunions de concertation pluridisciplinaire, en fonction de l'âge du patient, son état général, l'aspect de la tumeur en imagerie et la qualité de sa résection (33). Il peut consister en une radiothérapie seule ou combinée avec une chimiothérapie adjuvante ou un protocole STUPP en fonction du statut de méthylation du promoteur de MGMT (34). Le Témzolomide semble une bonne alternative dans le traitement post-opératoire des gliomes de grade II et III « de haut risque », moins toxique que les autres chimiothérapies conventionnelles (35).

Dans notre travail, la majorité des astrocytomes IDHwt de grade II et III ont bénéficié d'un traitement initial par Témodal® seul (30,8%) ou d'un protocole STUPP (43,6%). Ces traitements n'étaient pas associés de façon significative à une survie supérieure des glioblastomes moléculaires, ni pour le protocole STUPP (HR 0,352, p = 0,072) ni pour le Témodal (HR 2,601, p = 0,089). Cela est probablement lié à un manque de puissance car aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence sur la survie des glioblastomes IDHwt de notre étude en fonction de ces traitements, alors qu'ils ont prouvés leur efficacité (36) (annexe 2).

Le comité du cIMPACT-NOW apporte une clarification dans la prise en charge thérapeutique des glioblastomes moléculaires, recommandant de les traiter comme des glioblastomes IDHwt.

Certaines études ont démontrés que l'exérèse chirurgicale la plus complète possible dans les gliomes IDHwt était associée à une meilleure survie (37,38). Dans notre cohorte, seul un quart des astrocytomes IDH non mutés de grade II et III (25,6%) ont bénéficiés d'une exérèse totale ou subtotale. Cela peut s'expliquer par l'âge élevé des patients de notre étude (61,2 ans) et par le fait que la tumeur était le plus souvent étendue sur plusieurs lobes. Toutefois, probablement en raison d'un manque de puissance de notre étude, nous n'avons pas observé de différence significative sur la survie des astrocytomes IDHwt de grade II et III en fonction du type de résection (HR 0,503, p = 0,104). Par contre, le nombre de lobes atteints jouait un rôle pronostique dans la survie des AAI/III IDHwt (HR 1,76 ; p = 0,011), et plus particulièrement celle des gliomes sans critère moléculaire de glioblastome (HR 6,065 p = 0,04).

Notre travail confirme que la médiane de survie des glioblastomes moléculaires est similaire à celle des glioblastomes IDHwt, (14,36 mois vs 13,44 mois,  $p = 0,269$ ). La récente étude parue en avril 2020 dans *Neuro Oncology* (20) confirme ce résultat (23,8 mois versus 19,2 mois,  $p = 0,242$ ), même si les critères d'inclusion étaient plus strictes. En effet, les glioblastomes moléculaires étudiés étaient uniquement ceux dont l'imagerie était en faveur d'une tumeur de bas grade, permettant ainsi de s'affranchir du biais de biopsies réalisées en périphérie de véritables glioblastomes.

Plus de la moitié des glioblastomes moléculaires (60,9%) de notre étude n'avaient pas de prise de contraste ou une prise de contraste punctiforme. Les autres avaient une prise de contraste évoquant un gliome de haut grade en imagerie. Ce critère n'était pas associé de façon significative à une survie supérieure dans la cohorte d'astrocytomes IDHwt de grade II et III. Le comité du cIMPACT-NOW ne précise pas l'aspect en imagerie des glioblastomes moléculaires et permet ainsi de « rattraper » le diagnostic dans le cas de petits fragments biopsiques ou de biopsies réalisées en périphérie de PEC ou de nécrose, caractéristiques des glioblastomes (16).

D'un point de vue moléculaire, notre étude n'a pu analyser que deux des trois critères requis pour le diagnostic de glioblastome moléculaire : la combinaison gain du chromosome 7 et perte du chromosome 10 et l'amplification d'EGFR. Nous n'avons malheureusement pas pu observer la mutation du promoteur de TERT dans les gliomes diffus, car la technique n'était pas initialement intégrée au panel NGS et n'a pu être mise en place au moment de notre étude. De nombreux travaux ont mis en évidence qu'elle était associée à un pronostic plus réservé dans les gliomes IDHwt (12,16). L'étude de Tesileanu et al. démontre l'absence de différence significative entre la médiane de survie des « glioblastomes moléculaires » présentant cette mutation seule (14,4 mois) et celle des glioblastomes IDHwt (19,2 mois),  $p = 0,641$  (20). Cette mutation est très fréquemment trouvée dans les glioblastomes moléculaires, avec une fréquence comparable à celle des glioblastomes IDHwt (11,18), mais elle est peu spécifique (89,4%) pour le diagnostic de glioblastome IDHwt (15). En effet, elle peut être présente dans les glioblastomes IDH mutés, les oligodendrogliomes IDH mutés codélétés 1p19q, les médulloblastomes, les xanthoastrocytomes pléomorphes et les mélanomes. Il est donc recommandé de rechercher le statut IDH1/2 et BRAFV600E quand cette mutation est trouvée isolément afin de ne pas méconnaître un gliome IDH muté ou un xanthoastrocytome pléomorphe.

Dans notre cohorte, la combinaison du gain du chromosome 7 et de la perte du chromosome 10 (7+/10-) a été détectée dans 19 « glioblastomes moléculaires » (82,6%) et 13 glioblastomes IDH $wt$  (59,1%) ( $p = 0,082$ ). Cette signature moléculaire est très spécifique (98,0%) des glioblastomes IDH $wt$ , celle-ci n'étant trouvée que dans une minorité d'autres tumeurs (glioblastomes ou astrocytomes anaplasiques IDH mutés, et médulloblastomes) ; par contre sa sensibilité est faible (59%) (15). Elle serait un évènement de survenue précoce dans la formation des glioblastomes (39) et confère un mauvais pronostic aux gliomes de grade II et III (11,16), de même que certains gains et pertes partielles des chromosomes 7 et 10 : 7q+/10- et 7+/10q- (15). Ceux-ci étant rares et encore peu analysées, le comité du cIMPACT-NOW a décidé de ne tenir compte que du 7+/10- (19).

L'amplification d'EGFR a été trouvée avec une fréquence comparable dans les glioblastomes moléculaires (52,2%) et les glioblastomes IDH $wt$  (40,9%),  $p = 0,449$ . Il s'agit d'un marqueur moléculaire très spécifique pour le diagnostic de glioblastome (99,8%), mais peu sensible (36%) (15,16).

L'étude de Stichel et al. suggère que la présence d'une amplification d'EGFR combinée à un des deux autres marqueurs est hautement spécifique du diagnostic de glioblastome, et que la combinaison des 3 critères est exclusive de ce diagnostic (15).

Parmi les autres anomalies chromosomiques trouvées en CGH array, la délétion homozygote de CDKN2A a été détectée dans 34,8% glioblastomes moléculaires, 38,5% astrocytomes IDH $wt$  de grade II/III sans critère moléculaire de glioblastome et 59,1% des glioblastomes IDH $wt$ . Il ne s'agissait pas d'un critère significativement impliqué dans la survie des glioblastomes moléculaires ( $p = 0,792$ ) ou des AII/III sans critère moléculaire de glioblastome ( $p = 0,537$ ). Cette altération chromosomique est communément trouvée dans des gliomes de bas grade, tels que les xanthoastrocytomes pléomorphes ou une nouvelle entité décrite par Reinhardt : l'astrocytome anaplasique avec caractéristiques piloïdes et perte d'ATRX (29,40). Elle n'a donc pas été retenue comme critère afin de classer les gliomes diffus IDH $wt$  (19), mais sa présence dans les gliomes IDH mutés, quel que soit leur grade histologique, leur confère un pronostic plus sévère. Elle permet ainsi de reclasser un astrocytome IDH muté de grade histologique II ou III en astrocytome IDH muté de grade 4, même s'il n'y a ni nécrose ni de prolifération endothélio-capillaire (26,28,29).

En pratique, la majorité des astrocytomes de grade histologique II et III comportent une mutation IDH1/2 et ont un pronostic plus favorable que les astrocytomes IDHwt (12,41). La recherche du statut IDH et histone est donc indispensable afin de poser le diagnostic d'astrocytome IDHwt. Celui-ci impose au pathologiste de prescrire des tests moléculaires complémentaires afin de mettre en évidence un 7+/10- et/ou une amplification d'EGFR et/ou une mutation du promoteur de TERT. Ainsi, après réception des données moléculaires, le diagnostic intégré de « gliome diffus IDHwt présentant les caractéristiques moléculaires des glioblastomes, grade IV » ou « glioblastome IDHwt, grade IV » permettra aux cliniciens de prescrire une thérapeutique adaptée (figure 10). Le diagnostic d'astrocytome diffus (grade II) ou anaplasique (grade III) IDHwt doit donc être posé avec précaution (14), même s'il reste associé à un mauvais pronostic.

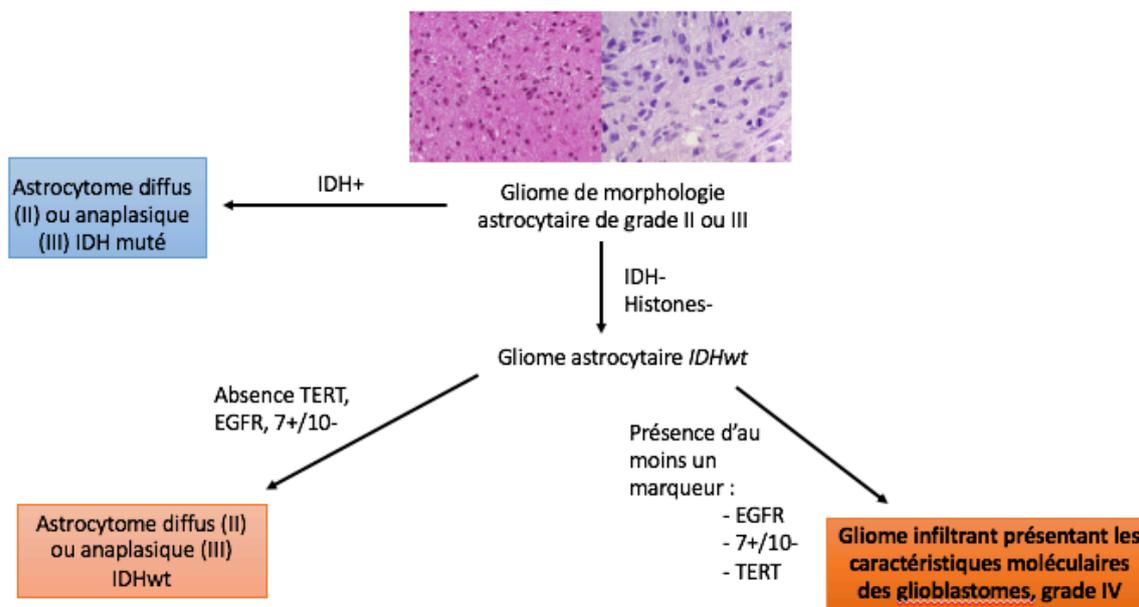


Figure 10 : Proposition d'algorithme pour le diagnostic des gliomes astrocytaires de grade II et III.

L'émergence d'une classification des gliomes en fonction du profil de méthylation de l'ADN a permis de mieux comprendre leur oncogénèse. Il s'agit d'une technique robuste et reproductible, déterminant des groupes pronostiques précis en fonction de leur signature génétique (42). Les études qui se sont appuyées sur le profil de méthylation et sur l'analyse des variations du nombre de copie (CNV) des astrocytomes de bas grade démontrent qu'ils

clustérisent avec les glioblastomes (14,43). Leur existence serait ainsi remise en question et ils correspondraient à des glioblastomes à un stade précoce de leur développement (44).

Notre étude a cependant quelques limites : en effet, il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique, comportant un faible nombre de cas par rapport aux autres études publiées. L'absence de mise en place de la technique permettant de mettre en évidence la mutation du promoteur de TERT a probablement créé un biais de sélection, certains astrocytomes IDH $wt$  de grade II et III n'ayant pu être reclassés en glioblastomes moléculaires.

## V. CONCLUSION

Notre étude confirme que le pronostic des gliomes astrocytaires IDH non mutés de grade II et III présentant les caractéristiques moléculaires récurrentes des glioblastomes est comparable à celui des glioblastomes IDH $wt$  en accord avec les données de la littérature et la troisième publication du cIMPACT-NOW.

Elle montre également que les astrocytomes IDH $wt$  de grade II et III sont des tumeurs de mauvais pronostic, même en l'absence des critères moléculaires décrits dans les glioblastomes. De manière inattendue les astrocytomes IDH $wt$  de grade II et III sans critère moléculaire de glioblastome avaient un pronostic similaire à celui des glioblastomes moléculaires. Il semble donc que ces critères soient trop restrictifs.

La méthylation du promoteur de MGMT est un facteur pronostique impliqué dans la survie des glioblastomes moléculaires, mais également de l'ensemble des astrocytomes IDH $wt$  de grade II et III. Sa recherche est donc indispensable dès que le diagnostic d'astrocytome IDH $wt$  de grade II ou III est posé, au même titre que les glioblastomes IDH $wt$ , afin d'adapter la prise en charge thérapeutique.

La détermination des anomalies moléculaires dans les gliomes aide à résoudre les biais des prélèvements biopsiques, liés à la quantité ou à la représentativité du matériel transmis afin d'obtenir un grading intégrant les données moléculaires.

Une alternative de choix dans le futur pourra être la détermination du profil de méthylation de ces tumeurs, notamment grâce au Méthylome, qui est une technique robuste et reproductible, afin d'obtenir un diagnostic encore plus précis.

## VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Rigau V, Zouaoui S, Mathieu-Daudé H, Darlix A, Maran A, Trétarre B, et al. French brain tumor database: 5-year histological results on 25 756 cases. *Brain Pathol.* nov 2011;21(6):633-44.
2. Darlix A, Zouaoui S, Rigau V, Bessaoud F, Figarella-Branger D, Mathieu-Daudé H, et al. Epidemiology for primary brain tumors: a nationwide population-based study. *J Neurooncol.* 2017;131(3):525-46.
3. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-20.
4. Ludwig K, Kornblum HI. Molecular markers in glioma. *J Neurooncol.* sept 2017;134(3):505-12.
5. Molinaro AM, Taylor JW, Wiencke JK, Wrensch MR. Genetic and molecular epidemiology of adult diffuse glioma. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(7):405-17.
6. Wood MD, Halpenny AM, Moore SR. Applications of molecular neuro-oncology - a review of diffuse glioma integrated diagnosis and emerging molecular entities. *Diagn Pathol.* 9 avr 2019;14(1):29.
7. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Sicotte H, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med.* 25 juin 2015;372(26):2499-508.
8. Malzkorn B, Reifenberger G. Integrated diagnostics of diffuse astrocytic and oligodendroglial tumors. *Pathologe.* juin 2019;40(Suppl 1):9-17.
9. van den Bent MJ, Smits M, Kros JM, Chang SM. Diffuse Infiltrating Oligodendroglioma and Astrocytoma. *J Clin Oncol.* 20 juill 2017;35(21):2394-401.
10. Weltgesundheitsorganisation. WHO classification of tumours of the central nervous system. Revised 4th edition. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, éditeurs. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016. 408 p. (World Health Organization classification of tumours).
11. Wijnenga MMJ, Dubbink HJ, French PJ, Synhaeve NE, Dinjens WNM, Atmodimedjo PN, et al. Molecular and clinical heterogeneity of adult diffuse low-grade IDH wild-type gliomas: assessment of TERT promoter mutation and chromosome 7 and 10 copy number status allows superior prognostic stratification. *Acta Neuropathol.* déc 2017;134(6):957-9.
12. Aibaidula A, Chan AK-Y, Shi Z, Li Y, Zhang R, Yang R, et al. Adult IDH wild-type lower-grade gliomas should be further stratified. *Neuro-Oncology.* oct 2017;19(10):1327-37.

13. Chan AK-Y, Yao Y, Zhang Z, Shi Z, Chen L, Chung NY-F, et al. Combination genetic signature stratifies lower-grade gliomas better than histological grade. *Oncotarget*. 28 août 2015;6(25):20885-901.
14. Reuss DE, Kratz A, Sahm F, Capper D, Schrimpf D, Koelsche C, et al. Adult IDH wild type astrocytomas biologically and clinically resolve into other tumor entities. *Acta Neuropathol*. sept 2015;130(3):407-17.
15. Stichel D, Ebrahimi A, Reuss D, Schrimpf D, Ono T, Shirahata M, et al. Distribution of EGFR amplification, combined chromosome 7 gain and chromosome 10 loss, and TERT promoter mutation in brain tumors and their potential for the reclassification of IDHwt astrocytoma to glioblastoma. *Acta Neuropathol*. nov 2018;136(5):793-803.
16. van den Bent MJ, Weller M, Wen PY, Kros JM, Aldape K, Chang S. A clinical perspective on the 2016 WHO brain tumor classification and routine molecular diagnostics. *Neuro-Oncology*. mai 2017;19(5):614-24.
17. Aoki K, Nakamura H, Suzuki H, Matsuo K, Kataoka K, Shimamura T, et al. Prognostic relevance of genetic alterations in diffuse lower-grade gliomas. *Neuro-oncology*. 10 2018;20(1):66-77.
18. Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RGW, Aldape KD, Yung WKA, Salama SR, et al. Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med*. 25 juin 2015;372(26):2481-98.
19. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Holland EC, Louis DN, Jenkins RB, et al. cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for « Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV ». *Acta Neuropathol*. 2018;136(5):805-10.
20. Tesileanu CMS, Dirven L, Wijnenga MMJ, Koekkoek JAF, Vincent AJPE, Dubbink HJ, et al. Survival of diffuse astrocytic glioma, IDH1/2-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV: a confirmation of the cIMPACT-NOW criteria. *Neuro-oncology*. 22 oct 2019;
21. Ruano Y, Mollejo M, Ribalta T, Fiaño C, Camacho FI, Gómez E, et al. Identification of novel candidate target genes in amplicons of Glioblastoma multiforme tumors detected by expression and CGH microarray profiling. *Mol Cancer*. 26 sept 2006;5:39.
22. Ruano Y, Mollejo M, de Lope AR, Hernández-Moneo JL, Martínez P, Meléndez B. Microarray-based comparative genomic hybridization (array-CGH) as a useful tool for identifying genes involved in Glioblastoma (GB). *Methods Mol Biol*. 2010;653:35-45.
23. Yeane GA, Brat DJ. What Every Neuropathologist Needs to Know: Update on cIMPACT-NOW. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1 avr 2019;78(4):294-6.
24. Louis DN, Ellison DW, Brat DJ, Aldape K, Capper D, Hawkins C, et al. cIMPACT-NOW: a practical summary of diagnostic points from Round 1 updates. *Brain Pathol*. 2019;29(4):469-72.

25. Louis DN, Wesseling P, Paulus W, Giannini C, Batchelor TT, Cairncross JG, et al. cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC). *Acta Neuropathol.* 2018;135(3):481-4.
26. Louis DN, Giannini C, Capper D, Paulus W, Figarella-Branger D, Lopes MB, et al. cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. *Acta Neuropathol.* 2018;135(4):639-42.
27. Ellison DW, Hawkins C, Jones DTW, Onar-Thomas A, Pfister SM, Reifenberger G, et al. cIMPACT-NOW update 4: diffuse gliomas characterized by MYB, MYBL1, or FGFR1 alterations or BRAFV600E mutation. *Acta Neuropathol.* 2019;137(4):683-7.
28. Brat DJ, Aldape K, Colman H, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giannini C, et al. cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol.* mars 2020;139(3):603-8.
29. Louis DN, Wesseling P, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Cree IA, et al. cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol.* 19 avr 2020;
30. Lin AL, Rosenblum M, Mellinghoff IK, Tabar VS, Ogilvie S, Schaff L, et al. Prognostic and radiographic correlates of a prospectively collected molecularly profiled cohort of IDH1/2-wildtype astrocytomas. *Brain Pathol.* 26 janv 2020;
31. Jovčevska I. Genetic secrets of long-term glioblastoma survivors. *Bosn J Basic Med Sci.* 20 mai 2019;19(2):116-24.
32. Chen R, Smith-Cohn M, Cohen AL, Colman H. Glioma Subclassifications and Their Clinical Significance. *Neurotherapeutics.* 2017;14(2):284-97.
33. Picca A, Berzero G, Sanson M. Current therapeutic approaches to diffuse grade II and III gliomas. *Ther Adv Neurol Disord.* 2018;11:1756285617752039.
34. Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al. European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):e315-29.
35. Geurts M, van den Bent MJ. On high-risk, low-grade glioma: What distinguishes high from low? *Cancer.* 15 2019;125(2):174-6.
36. Weller M, Le Rhun E, Preusser M, Tonn J-C, Roth P. How we treat glioblastoma. *ESMO Open.* 2019;4(Suppl 2):e000520.
37. Choi J, Kim SH, Ahn SS, Choi HJ, Yoon HI, Cho JH, et al. Extent of resection and molecular pathologic subtype are potent prognostic factors of adult WHO grade II glioma. *Sci Rep.* 7 févr 2020;10(1):2086.

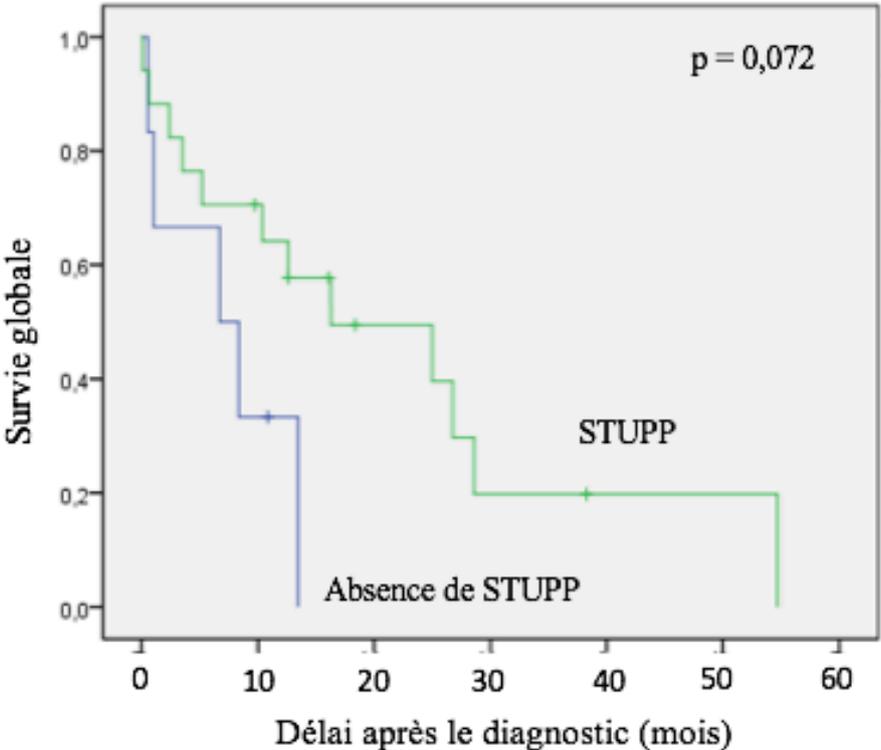
38. Delev D, Heiland DH, Franco P, Reinacher P, Mader I, Staszewski O, et al. Surgical management of lower-grade glioma in the spotlight of the 2016 WHO classification system. *J Neurooncol.* janv 2019;141(1):223-33.
39. Körber V, Yang J, Barah P, Wu Y, Stichel D, Gu Z, et al. Evolutionary Trajectories of IDHWT Glioblastomas Reveal a Common Path of Early Tumorigenesis Instigated Years ahead of Initial Diagnosis. *Cancer Cell.* 15 2019;35(4):692-704.e12.
40. Reinhardt A, Stichel D, Schrimpf D, Sahm F, Korshunov A, Reuss DE, et al. Anaplastic astrocytoma with piloid features, a novel molecular class of IDH wildtype glioma with recurrent MAPK pathway, CDKN2A/B and ATRX alterations. *Acta Neuropathol.* 2018;136(2):273-91.
41. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. *IDH1* and *IDH2* Mutations in Gliomas. *N Engl J Med.* 19 févr 2009;360(8):765-73.
42. Capper D, Jones DTW, Sill M, Hovestadt V, Schrimpf D, Sturm D, et al. DNA methylation-based classification of central nervous system tumours. *Nature.* 22 2018;555(7697):469-74.
43. Binder H, Willscher E, Loeffler-Wirth H, Hopp L, Jones DTW, Pfister SM, et al. DNA methylation, transcriptome and genetic copy number signatures of diffuse cerebral WHO grade II/III gliomas resolve cancer heterogeneity and development. *Acta Neuropathol Commun.* 25 2019;7(1):59.
44. Hasselblatt M, Jaber M, Reuss D, Grauer O, Bibo A, Terwey S, et al. Diffuse Astrocytoma, IDH-Wildtype: A Dissolving Diagnosis. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology.* 1 juin 2018;77(6):422-5.

## VII. ANNEXES

### Annexe 1 : Classification OMS 2016 des gliomes infiltrants

<b>Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours</b>	
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	9400/3
Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant	9411/3
<i>Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype</i>	9400/3
Diffuse astrocytoma, NOS	9400/3
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	9401/3
<i>Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype</i>	9401/3
Anaplastic astrocytoma, NOS	9401/3
Glioblastoma, IDH-wildtype	9440/3
Giant cell glioblastoma	9441/3
Gliosarcoma	9442/3
<i>Epithelioid glioblastoma</i>	9440/3
Glioblastoma, IDH-mutant	9445/3*
Glioblastoma, NOS	9440/3
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	9385/3*
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9450/3
Oligodendroglioma, NOS	9450/3
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9451/3
<i>Anaplastic oligodendroglioma, NOS</i>	9451/3
<i>Oligoastrocytoma, NOS</i>	9382/3
<i>Anaplastic oligoastrocytoma, NOS</i>	9382/3

Annexe 2 : Courbes de survie (Kaplan Meier) des glioblastomes IDHwt (n = 23) en fonction du traitement par STUPP (p = 0,072)



## **RÉSUMÉ**

**Introduction** : Les astrocytomes IDH non mutés présentant les caractéristiques moléculaires des glioblastomes (glioblastomes moléculaires, GM) sont un nouveau sous-groupe de gliomes décrit en 2018 par le cIMPACT NOW. Il s'agit d'astrocytomes IDH<sub>wt</sub> de grade II ou III (AII/III IDH<sub>wt</sub>) comportant une amplification d'EGFR et/ou un gain du chromosome 7 associé à une perte du chromosome 10 et/ou une mutation de TERT, leur conférant un pronostic similaire aux glioblastomes IDH<sub>wt</sub>. L'objectif de ce travail est d'étudier le pronostic des AII/III IDH<sub>wt</sub> et plus particulièrement celui des GM.

**Matériel et Méthodes** : L'ensemble des AII/III IDH<sub>wt</sub> ayant eu une CGH array entre le 1<sup>er</sup> janvier 2016 et le 31 août 2019 au CHU de Lille ont été inclus. Une analyse statistique a été réalisée afin de comparer la survie des GM et celle des AII/III IDH<sub>wt</sub> sans critère moléculaire de glioblastome. Une recherche des facteurs pronostiques impliqués dans leur survie a été effectuée.

**Résultats** : 23 GM et 13 AII/III IDH<sub>wt</sub> ont été inclus. Leur médiane de survie était comparable (14,36 mois vs 22,25 mois, p = 0,420). Le principal facteur impliqué dans la survie des GM était le statut de méthylation du promoteur de MGMT (HR 0,948; IC95%[0,903-0,996] ; p=0,009). Après appariement des GM avec des glioblastomes IDH<sub>wt</sub>, la survie médiane entre ces deux groupes était similaire (14,36 mois vs 13,44 mois, p = 0,269).

**Conclusion** : Notre étude confirme que la survie des GM est similaire à celle des glioblastomes IDH<sub>wt</sub>. Elle est également comparable à celle des autres AII/III IDH<sub>wt</sub>. D'autres marqueurs moléculaires semblent nécessaires à rechercher afin d'élargir les critères de GM.

**Mots clés**: Astrocytome, IDH, glioblastome, glioblastoma moléculaire, cIMPACT-NOW, MGMT

## **ABSTRACT**

**Introduction**: IDH<sub>wt</sub> astrocytomas with molecular features of glioblastomas (molecular glioblastomas, GMs) are a new subgroup of gliomas described in 2018 by cIMPACT NOW. They are grade II or III IDH<sub>wt</sub> astrocytomas (IDH<sub>wt</sub> AII/III) with EGFR amplification and/or gain of chromosome 7 and loss of chromosome 10 and/or TERT promoter mutation, giving them a depreciable prognosis similar to IDH<sub>wt</sub> glioblastomas. The objective of this work is to evaluate the prognosis of IDH<sub>wt</sub> AII/III and more particularly that of GMs.

**Material and Methods**: All the IDH<sub>wt</sub> AII/III that had a CGH array between 1 January 2016 to 31 August 2019 at Lille University Hospital were included. A statistical analysis was performed to compare the survival of GMs and that of IDH<sub>wt</sub> AII/III without molecular criteria of glioblastoma. A search for prognostic factors involved in their survival was performed.

**Results**: 23 GMs and 13 IDH<sub>wt</sub> AII/III were included. Their median survival was comparable (14.36 months vs. 22.25 months, p = 0.420). The main factor involved in GM survival was the methylation status of MGMT promoter (HR 0.948; 95% CI 0.903-0.996; p=0.009). After matching GMs with IDH<sub>wt</sub> glioblastoma, the median survival between these two groups was similar (14.36 months vs. 13.44 months, p=0.269).

**Conclusion**: Our study confirms that the survival of GMs is similar to that of IDH<sub>wt</sub> glioblastoma. It is also comparable to that of other IDH<sub>wt</sub> AII/III. It seems necessary to search for other molecular markers to broaden the GM criteria.

**Key Words**: Astrocytoma, IDH, glioblastoma, molecular glioblastoma, cIMPACT-NOW, MGMT