



## ARTICLE ORIGINAL

# Approche Thérapeutique des Gliomes de Bas Grade : A propos de 101 cas de Gliomes de Bas Grade

M.Lekehal, S.Benabid, Y.Haddadi, M.Nebbal

Service de neurochirurgie Hôpital Central de l'Armée, HCA MDN, Algérie

### Résumé :

Les gliomes de bas grade sont des tumeurs de la neuroglie, la classification de l'OMS distingue pour l'essentiel les astrocytomes, les oligodendrogliomes, les oligoastrocytomes, les ependymomes sur la base de l'origine de la cellule tumorale et de son grade (I, II). Hormis l'astrocytome pilocytique et le subependymome qui représentent une entité particulière, la plupart de ces tumeurs évoluent en deux phases : la première quasi silencieuse correspondant à une lente croissance et la seconde, rapide, en rapport avec une transformation anaplasique (gliome de haut grade) qui concernera en grande partie les gliomes de grade II. Ces tumeurs concernent essentiellement des patients jeunes (âge médian 35 – 40 ans) et affectent leur qualité de vie. L'IRM est le gold standard dans le suivi de ces patients. En séquence T1, elle permet d'objectiver un hypersignal homogène et en séquence T2 et FLAIR, un hypersignal. Leur prise en charge demeure encore non standardisée. 101 patients ont été pris en charge, durant une période comprise entre 2002 et 2007, 86 patients ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale et 15 autres ont bénéficié d'une biopsie stéréotaxique, 42 patients ont subi une radiothérapie complémentaire, 11 patients ont été traités par chimiothérapie.

**Mots clés :** Gliomes ; Epilepsie, Chimiothérapie ; Chirurgie ; Qualité de vie.

### Abstract:

The low-grade gliomas are tumors of the glia. The WHO classification distinguishes essentially astrocytomas, oligodendrogliomas, oligoastrocytomas, ependymomas based on the origin of the tumor cell and grade (I, II). Except the pilocytic astrocytoma and subependymoma that represent a particular entity, most of these tumors progress in two phases. The first virtually silent corresponding to slow growth and the second is in connection with an anaplastic transformation which largely concerns the grade II gliomas. These tumors mainly relate to younger patients (median age 35-40 years) and affect their quality of life. MRI is the gold standard in the follow up of these patients. On T1, it allows to objectify a homogeneous low signal intensity and sequence T2 a fair hyperintensity. Treatment was developed with the evolution of imaging techniques, molecular biology and certain surgical techniques, but it is still the subject of debate. 101 patients were supported during a period between 2002 and 2007, 86 patients underwent surgical resection and 15 underwent stereotactic biopsy, 42 patients underwent radiotherapy, 11 patients were treated with chemotherapy.

**Keywords:** Epilepsy, Chemotherapy; surgery; Quality of life

## INTRODUCTION

En 1927 Bailey et Cushing publient la première monographie sur la classification des tumeurs gliales, en 1948 Ringertz et Norendstaw ont décrit les premiers astrocytomes cérébelleux. En 1979 une première classification de l'OMS a été établie, depuis de nombreux travaux ont été effectués pour regrouper ces tumeurs neuro-épitéliales qui présentent des similitudes et qui sont à la fois très disparates. La classification de l'OMS 2007 des gliomes reconnaît sept types histologiques de gliomes astrocytaires subdivisés en différentes variantes histologiques. Elle définit également les oligodendrogliomes et les gliomes mixtes oligoastrocytaires qui peuvent être de grade II ou III. L'incidence concernant les astrocytomes, les oligodendro-gliomes et les oligoastrocytomes de grade II est de 1 pour 100 000 habitants par an avec un sex ratio de 1,1. L'incidence des tumeurs gliales augmenterait avec l'âge, notamment au-delà de 60 ans. 2 pics d'incidence 35 ans – 60 ans concernent les GDBG. Les GDBG diffus présentent une croissance linéaire déterminée à partir d'un diamètre tumoral moyen lui-même estimé par le volume tumoral ( $DTM = [2 \cdot V]^{1/3}$ ), puis à partir d'une vitesse de croissance (évolution de ce DTM dans le temps). Les travaux préliminaires de Mandonn et Pallud ont estimé une vitesse de croissance moyenne de 4,4 mm par an à l'aide de 2 IRM espacées de 6 mois, préalablement à tout traitement. Diagnostiqués chez des patients jeunes, avec une vie familiale et socioprofessionnelle normale (médiane d'âge autour de 35 ans). La crise d'épilepsie est le symptôme révélateur. L'examen neurologique est en règle normal, les déficits peu fréquents et minimes s'ils sont présents. L'hypertension intracrânienne est quant à elle exceptionnelle, et ce malgré un volume tumoral parfois très important. Les TESTS neuropsychologiques retrouvent l'existence très fréquente de troubles des fonctions cognitives (notamment de l'attention et de la mémoire de travail). Actuellement, les principaux facteurs de risque reconnus sont génétiques: (Neurofibromatose I- II, syndrome de Li Fraumeni, syndrome de Turcot) et l'exposition aux radiations ionisantes. Les GDBG sont des tumeurs infiltrantes. L'IRM est le gold standard dans le suivi de ces patients. En séquence T1, elle

permet d'objectiver un hyposignal homogène et en séquence T2 et FLAIR, un hypersignal. Néanmoins, il semblerait que les séquences IRM ne permettent pas de définir l'extension spatiale réelle des GDBG. La réalisation de biopsie à distance des limites de l'IRM retrouve en effet des cellules tumorales isolées c'est pour toutes ces raisons que la plupart des centres élargissent l'exploration à l'IRM de diffusion, à l'IRM de perfusion, à la spectro IRM, et à la tomographie à émission de positons. A l'heure actuelle la traditionnelle attitude attendiste, dite « wait and see » n'est plus aussi souvent de mise, lui fait suite une prise en charge plus active ou la chirurgie tient une place primordiale. Les indications de la chirurgie de la radiothérapie et de la chimiothérapie dépendent de l'âge du patient, de son Karnovski, du volume tumoral, de la localisation en zone fonctionnelle ou en région profonde de la tumeur

## MATERIEL ET METHODE

Nous rapportons une étude rétrospective de 101 patients, colligés sur une période de 05 ans (2002-2007). L'âge des patients varie entre 0 et 65 ans (l'âge moyen est de 32 ans) avec une prédominance masculine (73 hommes pour 28 femmes). Les principaux signes cliniques étaient marqués par l'épilepsie dans 32 cas (32,32%), l'HIC dans 20 cas (20,20%), le déficit moteur dans 16 cas (16,16%). Une association d'un gliome des voies optiques à une NF1 a été objective dans 1 cas. Le Karnovski était compris entre 80 et 100% chez 70 patients (69,30%), il était à 70% chez 13 patients (12,87%) et était inférieur à 60% chez 18 patients (17,82%). Le délai diagnostic variait de 7 jours à 12 ans. Les gliomes avaient une localisation lobaire (frontale, pariétale, occipitale, temporale, multilobaire) dans 52 cas (52,52%), cérébelleuse dans 21 cas (21,21%), au niveau du tronc cérébral dans 6 cas (6,6%), pinéale dans 3 cas (3,03%), au niveau des noyaux gris dans 4 cas (4,04%), au niveau parahypocampique dans 1 cas (1,1%), dans la région sellaire dans 3 cas (3,03%), au niveau du V3 dans 3 cas (3,03%), au niveau paraventriculaire dans 1 cas (1,01%), au niveau des voies optiques dans 3 cas (3,03%), au niveau du corps calleux dans 3 cas (3,03%) et au niveau du carrefour ventriculaire dans 1 cas (1,1%)

Critères cliniques des malades opérés		Valeurs
Age	Extrême inférieure	3mois
	Extrême supérieure	65ans
Sexe	Age moyen	24,4ans
	Hommes	73(73,73%)
	Femmes	27(27,27%)
Clinique	KPI 100%	70cas (70,70%)
	KPI 80-70%	13cas (13,13%)
	KPI 60%	18cas (18,18%)
Critères radiologiques	Diamètre tumoral	3à12cm
	Hydrocéphalie	17cas (17,17%)
	Présence de kystes	54cas (54,54%)
	Rehaussement	43cas (43,43%)
	Calcifications	12cas (12,12%)

**Tableau 1 :** Récapitulatif des principales caractéristiques cliniques et radiologiques des 101 patients.

Quatre-vingt-six patients ont bénéficié d'une intervention chirurgicale visant une exérèse et 15 patients ont bénéficié d'une biopsie stéréotaxique. L'indication chirurgicale a été posée sur la présence d'une HIC associée à des signes radiologiques d'évolutivité tumorale (augmentation rapide du volume tumoral supérieur à 3 mm rehaussement du processus hypo- intense initialement, effet de masse important, déviation de la ligne médiane), une épilepsie rebelle au traitement médical ou un déficit moteur associé à des signes radiologiques d'évolutivité tumorale. 27 patients ont bénéficié d'une dérivation ventriculo-péritonéale.

## RESULTATS

Dans les localisations lobaires 30 exérèses totales, 13 exérèses subtotaales et 9 exérèses partielles ont été réalisées. En région sellaire ; 2 exérèses subtotaales et une exérèse partielle ont été réalisées. Dans les localisations ventriculaires une exérèse totale et 2 exérèses partielles ont été réalisées. Dans la localisation paraventriculaire ; une exérèse subtotale a été réalisée, dans la localisation au sein du carrefour ventriculaire une exérèse partielle a été réalisée, au niveau des voies optiques 3 exérèses partielles ont été réalisées, dans les localisations cérébelleuses 21 exérèses totales et 1 exérèse subtotale ont été réalisées. Des complications à type de déficits régressifs ont été objectivés notamment des troubles cognitifs qui ont cédé dans les trois mois qui ont suivi l'intervention, une monoparésie du membre inférieur qui a cédé sous corticoïdes, une hémiplégie qui n'a régressé que partiellement dans les mois qui

ont suivi l'intervention, des troubles mnésiques, un cas de méningite qui a répondu au traitement antibiotique, une hydrocéphalie post-opératoire qui a bénéficié de la mise en place d'une dérivation ventriculo-péritonéale, un abcès de la cavité opératoire et un hématome extra-dural qui ont bénéficié d'une évacuation chirurgicale. La mortalité opératoire globale est de 5%. L'étude histologique retrouve une nette prédominance des astrocytomes pilocytiques que l'on retrouve dans la tranche d'âge (0-19ans) au nombre de 34 (34,34%); on retrouve également des astrocytomes fibrillaires 17cas (17,17%), des oligodendrogliomes 16cas (16,16 %). D'autres types histologiques tels que les astrocytomes protoplasmiques, astrocytomes gemmiformes, oligoastrocytomes, ependymomes, subependymomes et oligoastrocytomes) sont objectivés en moindre fréquence comme l'objective le tableau n°3 récapitulatif des types histologiques rapportés.

**Radiothérapie :** Vingt-huit patients ayant bénéficié d'une chirurgie d'exérèse ont eu une radiothérapie complémentaire ; vingt-trois de ces patients présentaient un gliome de grade II qui se localisait en région lobaire sus-tentorielle, un patient présentait un gliome du grade II qui se localisait en région paraventriculaire, un patient présentait un gliome de grade II qui se localisait en région pinéale, trois patients présentaient un gliome de grade I qui se localisait au niveau des voies optiques, l'exérèse ayant été partielle ou subtotale pour l'ensemble des patients irradiés. Les neuf patients ayant bénéficié d'une

biopsie stéréotaxique ont également bénéficié d'une radiothérapie complémentaire il s'agissait de trois patients dont la tumeur se localisait au niveau du tronc cérébral et qui présentaient un grade II, d'un patient présentant une localisation au niveau du corps calleux qui était du grade I, de trois patients dont la tumeur se localisait au niveau de la région pinéale et qui était du grade II, d'un patient dont la tumeur se localisait au niveau des noyaux gris et qui était du grade II et d'un patient dont la tumeur avait une localisation parahypocampique et qui était du grade I.

**Chimiothérapie :** Un patient a bénéficié d'une chimiothérapie associée à une chirurgie, ce patient avait un gliome de grade II et avait moins de 6 ans. Huit patients ont bénéficié d'une chimiothérapie après reprise évolutive

tumorale, ils avaient bénéficié en première intention d'une chirurgie et d'une radiothérapie complémentaire. Un patient présentant un gliome du tronc cérébral de grade II a bénéficié d'une chimiothérapie étant donné qu'il avait bénéficié d'une radiothérapie initiale et que la tumeur malgré cela a continué d'évoluer.

**Récidives :** La période de suivi a duré 5ans huit 8 cas de récidives ont été objectivés, le délai d'apparition de celles-ci variait entre six mois et quatre ans. La moyenne de survie après l'apparition d'une récidive est de vingt mois.

**Reprise Evolutive :** Huit patients ont présenté une reprise évolutive après avoir bénéficié d'une chirurgie partielle et d'une radiothérapie.

Localisation	Totale	Subtotale	Partielle
Lobaire sus tentorielle	30 cas (34,88%)	14 cas (16,27%)	9cas (10,65%)
Région sellaire		2 cas (2,32%)	1cas (1,62%)
Région paraventriculaire		1cas(1,62)	
V3	1cas (1,62%)		2cas (2 ,32%)
Carrefour ventriculaire	1cas (1,62%)		
Voies optiques			3cas (3 ,88%)

**Tableau 2** Récapitulatif des différents types de qualité d'exérèses chirurgicale en fonction des différentes localisations

Type histologique	0-19ans		21-40ans		41-65ans	
	n	%		%	n	%
Astrocytome pilocytique	27	27%	5	5,05	2	2,02%
Astrocytome pilocytique micro kystique	2	2%	1	1,05		
ependymome	1	1,01%				
subependymome			1	1,05		
Astrocytome protoplasmique	2	2,02%	4	4,04	2	2,02%
Astrocytome fibrillaire	4	4,04%	8	8,08	5	5,05%
Astrocytome.gemistocytique	5	5,05%	1	1,01	3	3,03%
oligodendrogliome	2	2,02%	9	9,09	2	2,02%
Oligoastrocytome	2	2,02%	3	3,03		
Gliome grade 2 sans typage histologique	2	2,02%	7	7,07	2	2,02%

**Tableau 3 :** Récapitulatif de l'ensemble des types histologiques

Patients(n)	Extension de la résection	n	Estimation de la survie			
			à plus de 5ans (%)		à moins de 5ans (%)	
52	Totale	25	25	59,93	27	41,71
19	Subtotale	6	6	31,57	13	68,43
15	Partielle	4	4	26,66	11	74,33
86		35	35			

**Tableau 4 :** Implication des résultats de la chirurgie à ciel ouvert dans l'allongement de la survie

## DISCUSSION

L'âge moyen de notre série est de 32 ans, ce qui correspond aux données de la littérature [2, 3,4]. La durée moyenne de la phase pré-diagnostique est de 6,5 ans cette période témoignant de la longue évolutivité de cette tumeur selon Blonski [8]. La symptomatologie clinique est dominée par l'épilepsie, le déficit focal ainsi que l'HIC sont plus rares rendant compte de la lente évolution des gliomes de bas grade [8]. L'exploration radiologique de base est représentée par l'IRM qui est le gold standard, a montré dans l'ensemble des cas une lésion hypointense en T1 et hyperintense en T2. Le traitement chirurgical a permis une survie à 5ans dans 59,89%, il est le seul garant d'un allongement de la survie. Ces résultats se corrélaient avec ceux retrouvés dans la littérature pour (49%,90%) Laws et Piepmeyer [1,2].

## CONCLUSION

Le traitement optimal des GBG continue d'être l'objet de nombreux travaux. La chirurgie est le traitement de base, L'étendue de l'exérèse détermine l'allongement de la survie. La radiothérapie se discute pour certains gliomes de bas grade, elle allonge toutefois le temps d'apparition des récurrences et de la reprise évolutive, son effet est incontestable

sur l'épilepsie. La chimiothérapie garde ses indications.

## REFERENCES

- [1]. Duffau H, Capelle L. Preferential brain locations of low-grade gliomas. *Cancer*. 2004; 100:2622-2626.
- [2]. Pallud J, Mandonnet E, Duffau H, et al. Prognostic value of initial magnetic resonance imaging growth rates for World Health Organization grade II gliomas. *Ann Neurol*. 2006; 60:380-383.
- [3]. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. *Cancer*. 1994; 74:1784-1791.
- [4]. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J Clin Oncol*. 2008; 26:1338-1345.
- [5]. Soffietti R, Baumert BG, Bello L, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: report of an EFNS-EANO\* Task Force. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 1124-1133.
- [6]. Duffau H, Taillandier L, Capelle L. Radical surgery after chemotherapy: a new therapeutic strategy to envision in grade II glioma. *J Neurooncol*. 2006; 80:171-176.
- [7]. Spina G, Garbossa D, Barletta L, Prevost C, Versari P. Preoperative chemotherapy for infiltrative low-grade oligoastrocytoma: a useful strategy to maximize surgical resection –case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50:410-413.
- [8]. Blonski M, Taillandier L, Herbet G, et al. Combination of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection as a new strategy for WHO grade II gliomas: a study of cognitive status and quality of life. *J Neurooncol*. 2011.