

# Apport de la biologie moléculaire dans la classification des gliomes

Benenemissi H.I.<sup>(1)</sup> ; Benmohammed K.<sup>(2)</sup> ; Satta D.<sup>(1)</sup>

1)- Département de Biologie animale, Faculté des sciences de la vie et de la nature Université Constantine 1, Algérie.  
2)- Département d'Endocrinologie, Faculté de Médecine de Constantine, Université Constantine 3, Algérie

## Résumé

*La classification habituelle de l'OMS des gliomes datant de 2007, basée sur des éléments purement histologiques, a beaucoup de limites. Elle est peu reproductible et ne peut prédire ni le pronostic ni la réponse aux différentes thérapeutiques.*

*L'apport de la biologie moléculaire a complètement bouleversé la situation depuis près de 10 ans déjà. La découverte de nouvelles mutations des gènes de l'isocitrate déshydrogénase (IDH1 et 2) a permis de mettre au point de nouveaux outils diagnostiques, pronostiques et prédicteurs de réponse thérapeutique. Les gliomes exprimant le phénotype de méthylation du promoteur du gène MGMT (méthyl-guanine-DNA-méthyl-transférase) sont associés à une survie plus prolongée. De même, les difficultés rencontrées lors de la classification des tumeurs issues de la lignée oligodendrogliale peuvent être surmontées par la mise en évidence de la codéletion 1p/19q. Cette dernière représenterait un marqueur de chimiosensibilité des gliomes de grade II et III ainsi qu'un marqueur pronostic indépendant des traitements dans le même type histologique. Quant aux glioblastomes, antérieurement classés en primitifs et secondaires, ils sont actuellement subdivisés, sur la base de données de nouveaux profils d'expressions géniques, en 3 sous types : proneural, mésenchymateux et forme classique. La présence de mutations dans la région promotrice de la transcriptase reverse de la télomérase (TERTp ou telomerase reverse transcriptase) est corrélée aux formes de mauvais pronostic des glioblastomes.*

**Mots clés :** gliomes, glioblastomes, oligodendrogliomes anaplasiques.

## Abstract

### Contribution of molecular biology in gliomas classification

*The WHO classification of gliomas dating from 2007, based on histological elements, has many limitations. It is not reproducible and cannot predict either the prognosis or the response to the different therapies. The contribution of molecular biology has completely changed the situation for almost 10 years. The discovery of new mutations in Isocitrate dehydrogenase (IDH1 and 2) has led to the development of new diagnostic, prognostic tools and predictors factors of therapeutic response. Gliomas expressing the methylation phenotype of the methyl-guanine-DNA-methyl-transferase (MGMT) gene are associated with more prolonged survival. Similarly, the difficulties encountered in the classification of tumors from the oligodendroglial line can be overcome by the demonstration of a 1p / 19q codertion which represent a chemosensitivity marker for grade II and III gliomas as well as a prognostic marker independent of treatments in the same histological type. For glioblastomas, previously classified as primitive and secondary, they are currently subdivided according to the expression of the genes expressed in 3 subtypes : proneural, mesenchymatous and classical. The presence of mutations in the telomerase reverse transcriptase (TERTp) promotion region correlates with forms of poor glioblastoma prognosis.*

**Key words :** gliomas - glioblastomas - oligodendroglioma

Tirés à part : Benenemissi H.I., Département de Biologie animale, Faculté des sciences de la vie et de la nature Université Constantine 1, Algérie. / Email : benenemissi.hanaikram@yahoo.fr

## Introduction

Les gliomes ou tumeurs gliales, tumeurs primitives du cerveau les plus fréquentes chez l'adulte, sont de pronostic sombre. Elles représentent 2 % de la mortalité par cancer et sont la seconde cause de mortalité tumorale chez les enfants de moins de 15 ans après les leucémies. Plus de 22 400 cas de gliomes sont diagnostiqués chaque année aux états unis dont plus de 50 % sont des glioblastomes [1–5] (Figure 1).

Les gliomes sont développés au dépend des cellules spécialisées constituant le cerveau, en l'occurrence les cellules gliales, les astrocytes et les oligodendrocytes. Leurs particularités résident dans le fait qu'ils se développent au niveau du cerveau, organe doté d'un environnement immunologique spécifique et muni

d'une barrière hémato-encéphalique le rendant peu accessible aux différents agents administrés, d'où la difficulté du traitement de ce type de tumeurs. En outre, les tumeurs gliales ont une très grande capacité à infiltrer le tissu cérébral avoisinant à des distances allant jusqu'à plusieurs centimètres de la masse principale, et d'autre part, développent des mécanismes de résistance à la radiothérapie et chimiothérapie [5].

L'organisation mondiale de la santé (OMS) a classé en 2007 les gliomes selon les phénotypes des cellules tumorales (astrocytaires, oligodendrocytaires, ou mixtes) et le grade de malignité (du grade I au grade IV) (Tableau I). Ce dernier paramètre prend en compte la densité cellulaire, la présence de nécrose, de néovaisseaux, mitoses et atypies cellulaires. Les principaux types de gliomes individualisés sont : les astrocytomes

Figure 1 : Fréquence des différents types histologiques des tumeurs gliales du système nerveux central chez 95 564 patients tout âge confondus, Données issues du rapport Américain du CBTRUS 2007 - 2011 [adapté de la référence 1]

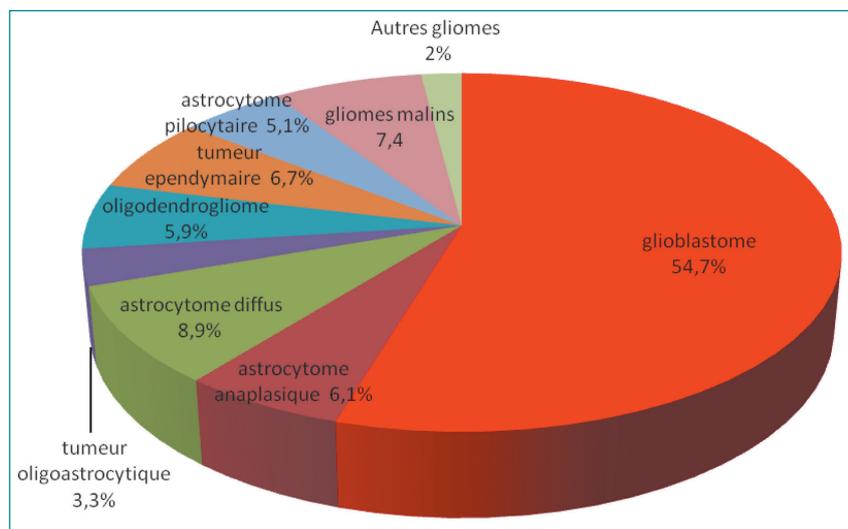


Tableau I : Classification des gliomes selon l'Organisation Mondiale de la Santé de 2007 [4].

Type histologique	Grade de malignité
<b>• Tumeurs astrocytaires</b>	
– Astrocytome à cellules géantes sous - épendymaire	Grade I
– Astrocytome pilocyttaire	Grade I
o Astrocytome pilocyttaire, variant pilomyxoïde	Grade II
– Astrocytome diffus	Grade II
– Astrocytome anaplasique	Grade III
– Xanthoastrocytome pleiomorphe	Grade II
– Glioblastome	Grade IV
o Glioblastome à cellules géantes	Grade IV
o Gliosarcome	Grade IV
– Gliomatose	Grade III
<b>• Tumeurs oligodendrogliales</b>	
– Oligodendrogliome	Grade II
– Oligodendrogliome anaplasique	Grade III
<b>• Tumeurs oligoastrocytaires</b>	
– Oligoastrocytome	Grade II
– Oligoastrocytome anaplasique	Grade III

de grade I à IV (astrocytome grade IV est aussi appelé glioblastome (GBM) et constitue la forme la plus fréquente des gliomes), les oligodendrogliomes de grade II et III et les oligoastrocytomes ou gliomes mixtes de grade II et III [4].

Cette classification est donc basée sur les critères purement histologiques, qui manquent de reproductibilité, avec une variabilité inter-observateur de 30 %, et de précision pour prédire la réponse aux différentes thérapeutiques. De plus, les tumeurs du même grade peuvent avoir différentes évolutions cliniques [6, 7].

Les difficultés à classer certaines tumeurs en astrocytomes, oligodendrogliomes ou gliomes mixtes, le manque de reproductibilité de la classification OMS de 2007 sont le reflet de l'incertitude quant à l'histogénèse de ces tumeurs : cellules souches neurales, précurseurs gliaux ou cellules différenciées, raison pour laquelle, l'OMS a reclassé en 2016 ces tumeurs en se basant sur les anomalies rencontrées aussi bien histologiques que moléculaires (Figure 2) [8–10].

En effet, l'évolution de la recherche en cytogénétique et en biologie moléculaire a pu enrichir cette classification en essayant d'élucider les mécanismes moléculaires de la gliomagenèse permettant ainsi de prédire les réponses aux traitements, avoir un intérêt diagnostique mais également pronostique (Tableau II).

### Principaux marqueurs moléculaires des gliomes

La gliomagenèse fait intervenir des altérations moléculaires du type mutation génique telles que les amplifications et les mutations ponctuelles, des réarrangements chromosomiques et des dérégulations épigénétiques de certains gènes.

Les altérations génétiques principalement rencontrées dans les gliomes activent certaines voies de transduction du signal ou entraînent une dérégulation du cycle cellulaire. Il s'agit surtout de surexpression de facteurs de croissance, de mutations « gain-de-fonction » de récepteurs à activité tyrosine kinase et de mutations « perte-de fonction » de gènes suppresseurs de tumeurs.

Par ailleurs, plusieurs types de pertes chromosomiques sont rapportés dans les gliomes, dont l'identification et la fonction des gènes touchés ne sont pas encore tous identifiés [11].

En moyenne, le nombre de mutations somatiques détectées par séquençage complet est estimé à ~ 16 dans les astrocytomes, 36 dans les astrocytomes anaplasiques et 46 à 50 dans les GBM. Parmi ces nombreuses altérations génétiques, quelques-unes seulement, détaillées plus bas, semblent être pertinentes pour la classification des gliomes du fait de : leur fréquence, et la technique de détection plus ou moins facile. Elles permettent aussi de distinguer les différents sous-groupes des gliomes [12].

### Les mutations de l'isocitrate-déshydrogénase (IDH)

L'IDH catalyse la conversion de l'isocitrate en  $\alpha$ -céto-glutarate dans le cycle de l'acide citrique. IDH1 et IDH2 sont impliqués dans un certain nombre de processus métaboliques tels que la transduction du signal, la synthèse des lipides, le stress oxydatif et la respiration oxydative.

Les mutations des gènes de l'IDH 1 et 2 sont caractéristiques des gliomes de grade I et II. Ces mutations ponctuelles récurrentes codon spécifique sont à l'origine d'une nouvelle fonction enzymatique, induisant de fortes concentrations d'un métabolite (le 2-hydroxyglu-

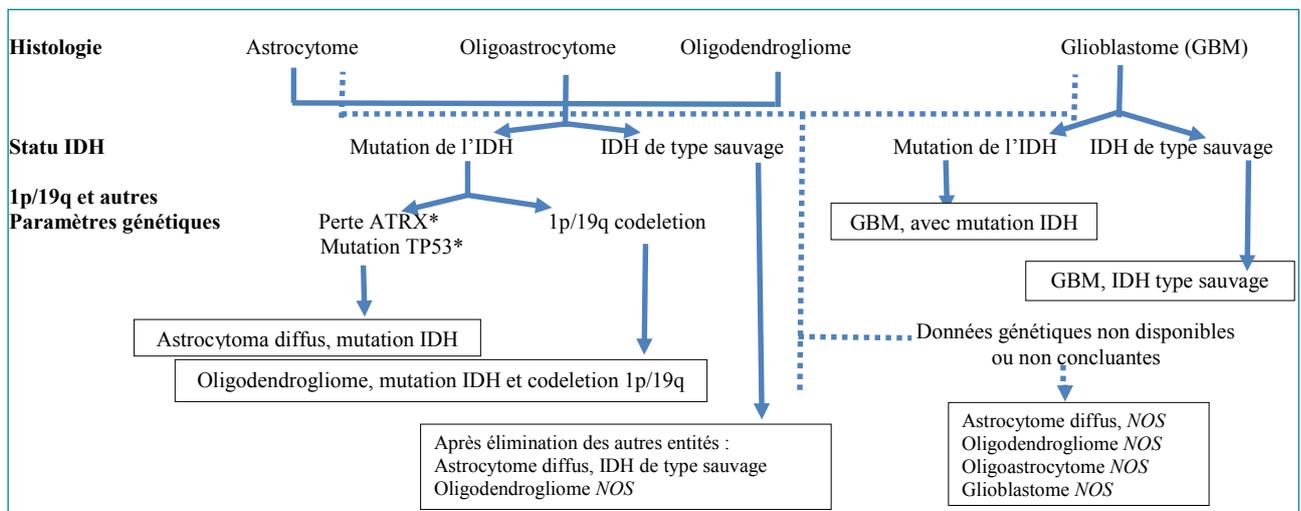


Figure 2 : Algorithme simplifié de la classification des gliomes diffus selon l'OMS 2016, basés sur les données histologiques et génétiques [10]

\* Caractéristique mais non nécessaire au diagnostic, NOS : not otherwise specified (la désignation NOS implique qu'il n'y a pas suffisamment d'informations pour attribuer un code plus spécifique).

tarate), normalement absent. La mutation Arg132His de IDH1 représente plus de 90 % des mutations. D'autres mutations moins fréquentes portant sur les codons 132 et 172 du gène IDH2 sont aussi décrites [13]. L'oncométabolite produit, inhibe des enzymes impliqués dans la régulation épigénétique de certains gènes, ce qui crée un *CpG-island methylator phenotype* (CIMP). Les mutations de IDH1/2 et le CIMP qui leur est associé sont typiques des gliomes malins secondaires, en l'occurrence les GBM et les astrocytomes anaplasiques se développent à partir de gliomes de bas grade [11]. La découverte de telles mutations au sein d'une tumeur gliale a un intérêt pronostic majeur indépendant puisque les gliomes de haut grade présentant des mutations des gènes IDH1 ou IDH2 ont un meilleur pronostic. De plus, leur intérêt peut être aussi diagnostique. En effet, ce type de mutations est quasi absent dans les autres tumeurs solides constituant ainsi une piste diagnostique intéressante : dans le cas où les biopsies sont blanches, ne ramenant pas de tissu glial, rendant ainsi le diagnostic difficile mais également si elle n'est pas réalisable incitant à utiliser des marqueurs sanguins (ADN circulant éventuellement). En outre, la mutation du gène IDH1 R132H la plus fréquemment retrouvée (>90 %) est mise en évidence par immunohistochimie (IHC). Par ailleurs, cette voie pourrait constituer une cible thérapeutique visant la voie des glutamines et ce, en développant des inhibiteurs de la glutaminase (la dégradation de la glutamine permet de fournir, indirectement, un intermédiaire du cycle de Krebs, l' $\alpha$ -cétoglutarate).

### Loss of Heterozygosity (LOH) 1p/19q

La codélétion du bras court du chromosome 1 (1p) et du bras long du chromosome 19 (19q) a été identifiée comme le résultat de la translocation réciproque (1 ; 19) (p10 ; q10) dont la conséquence possible est une inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs. La codélétion 1p/19q est caractéristique d'un sous-groupe d'oligodendrogliomes à évolution clinique plus lente, de meilleur pronostic et de bonne réponse à la chimiothérapie et radiothérapie. La forte corrélation entre la codélétion de 1p/19q et les mutations des gènes IDH est aussi à souligner [11].

### La méthylation du promoteur MGMT

Le gène MGMT (O<sup>6</sup>-Méthyl-Guanine-DNA-Méthyl-Transférase), localisé en 10q26, code pour une protéine clé de la réparation de l'ADN après action des agents alkylants. Les produits de chimiothérapie alkylante, tels que les nitroso-urées ou le témozolomide, transfèrent des groupements alkyles sur différents sites de l'ADN, notamment la position O<sup>6</sup> de la guanine. Ceci conduit à des erreurs d'appariement des bases lors de la réplication de l'ADN, entraînant des ruptures létales de la double hélice d'ADN. La proté-

ine MGMT répare cependant cette alkylation O<sup>6</sup>. Une lésion cellulaire létale survient uniquement si l'activité de la MGMT est insuffisante ou absente.

En somme, la protéine MGMT répare les lésions causées par les agents alkylants dans les cellules tumorales, favorise la survie de ces cellules et confère à la tumeur une chimiorésistance. Une inhibition donc de MGMT, le plus souvent par une méthylation de son promoteur, empêche la réparation de l'ADN et rend la tumeur plus chimiosensible.

Dans 40 à 45 % des GBM, le gène codant pour la MGMT est épigénétiquement modifié par une méthylation de sa région promotrice, ce qui le rend inactif [11].

### Autres altérations moléculaires [14]

**Les mutations du gène TP 53 (*tumor suppressor protein p53*) :** le gène TP53 codant pour la protéine p53 est parmi les gènes les plus connus et incriminés dans l'oncogenèse. La grande majorité de ses mutations sont de type faux-sens conduisant à un produit mutant dysfonctionnel p53 dont la recherche en pratique reste très laborieuse. De ce fait, l'IHC utilisant la protéine anti-p53 est considérée comme un marqueur de substitution raisonnable pour la recherche de la mutation TP53. En effet, la plupart des protéines mutantes présentent une demi-vie beaucoup plus longue et montrent une immunopositivité marquée, tandis que la protéine p53 de type sauvage a une demi-vie très courte et habituellement ne présente pas de forte coloration en IHC.

**Les mutations du gène TERT (*telomerase reverse transcriptase*) :** Le gène TERT code pour la transcriptase reverse de la télomérase, une unité essentielle du complexe de la télomérase dont l'augmentation anormale de l'activité permet une extension indéfinie du télomère aboutissant à une l'immortalisation cellulaire.

Des mutations ponctuelles spécifiques ont été décrites dans la région promotrice du gène *TERT*. Ces mutations ont été rapportées d'abord dans le mélanome puis dans les gliomes. Les deux mutations ponctuelles les plus communes de *TERT* (C228T et C250T) conduisent à une transition cytosine/thymine aux positions 228 ou 250 en amont du codon d'initiation de *TERT* à l'origine d'une activité anormalement élevée de la télomérase.

**Les mutations du gène ATRX (Alpha-Thalassemia/mental Retardation syndrome X-linked) :** Le gène ATRX est localisé en Xq13. Il code pour la protéine ATRX, un composant central du complexe de remodelage de la chromatine qui fonctionne au niveau des télomères. Une mutation d'inactivation unique de l'allèle actif est donc suffisante pour la perte de la fonction ATRX. La perte d'ATRX conduit à la déstabilisation

des télomères et à une élongation anormale des télomères et probablement à une instabilité génomique.

Les mutations du gène ATRX ont été détectées en premier lieu dans les tumeurs neuroendocrines puis dans les gliomes. Ces mutations sont soit des mutations entraînant l'apparition de protéines tronquées (3/4) soit des mutations faux-sens de la région hautement conservée de la protéine, principalement dans le domaine de l'hélicase (1/3). Ces altérations sont fortement associées à une coloration négative en IHC.

En pratique clinique, la coloration négative en IHC pour ATRX est utilisée comme marqueur de substitution indiquant la présence de mutations ATRX (27).

**LOH 10q** (*Loss of heterozygosity on chromosome 10q*) : Les délétions alléliques englobant tout ou une partie du bras chromosomique 10q ont été aussi signalées comme une altération génétique fréquente dans les GBM primaires et secondaires, témoignant que la perte d'un ou plusieurs gènes suppresseurs de tumeurs localisés dans cette région et jouant un rôle dans la formation de GBM.

L'un des gènes cibles de cette délétion est le gène suppresseur de tumeur PTEN (*phosphatase and tensin homolog*), situé dans le locus 10q23 et codant pour une protéine phosphatase inactivant la voie de signalisation phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/ serine/thréonine kinase (Akt), jouant ainsi un rôle clé dans la régulation de la prolifération cellulaire, la croissance, l'apoptose et l'invasion tumorale. L'activation de cette voie est considérée comme essentielle pour le GBM. PTEN se présente actuellement comme un marqueur moléculaire pronostique car les patients ayant une perte de PTEN ont une survie diminuée. Il s'agit aussi d'un biomarqueur prédictif possible de la réponse du gliome à des thérapies spécifiques.

**L'amplification du gène EGFR** (*epidermal growth factor receptor*) : l'amplification du gène de l'EGFR en 7p12 est l'une des premières anomalies génétiques identifiées dans les GBM favorisant un signal pro-prolifératif. La surexpression de l'EGFR est retrouvée dans 33 à 100 % des GBM. La forme la plus fréquente est le variant III (EGFRvIII). L'intensité d'expression de l'EGFR en IHC a une valeur diagnostique importante pour les gliomes infiltrants, y compris de haut grade de malignité, avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 100 %. Quant au caractère pronostique de l'amplification de l'EGFR, il a fait l'objet de plusieurs controverses. Les premières études étaient en faveur

d'un plus mauvais pronostic pour les formes surexprimées. D'autres travaux plus récents ont démontré une relation entre l'âge et le degré d'amplification de l'EGFR. Elle serait un facteur de bon pronostic pour les patients de plus de 60 ans, et de mauvais pronostic pour les sujets jeunes (Tableau II).

### Corrélations entre les altérations moléculaires et les différentes classes histologiques des gliomes

**Les gliomes de bas grades (grade II, OMS 2007)** : les gliomes de bas grades sont classés en trois types : astrocytomes, oligoastrocytomes, oligodendrogliomes (Tableau I) [4]. Sur le plan génétique, 70-80 % des gliomes de bas grades comportent la mutation du gène IDH1, quant à la mutation de TP-53, elle est présente dans 60 % des astrocytomes et 70 % des oligodendrogliomes présentent la codélétion 1p/19q. Les anomalies les plus fréquemment rencontrées dans les oligoastrocytomes mixtes sont : la mutation de TP-53 et la codélétion 1p/19q [15, 16].

**Les astrocytomes anaplasiques et oligodendrogliomes anaplasiques (OA) (grade III, OMS 2007)** : Ce type de tumeur représente 6,7 % de la totalité des gliomes, la moyenne de survie des patients atteints de ce type de tumeurs, est de 5 ans dans 30 % des cas. Il est à noter que certaines de ces tumeurs progressent en glioblastomes (grade IV) [17].

En outre, les astrocytomes ont un meilleur pronostic que les OA. Sur le plan génétique, les mutations les plus fréquemment rencontrées dans les astrocytomes anaplasiques, qui proviennent de la progression des astrocytomes, sont localisées dans IDH 1/2, TP53, ATRX, EGFR et PTEN [18, 19].

Les oligodendrogliomes qui ont progressé au stade III, présentent des mutations de nature gain de fonction au niveau du chromosome 7 et des délétions au niveau du chromosome 10, avec une amplification du l'EGFR et une délétion de PTEN comme c'est le cas dans les glioblastomes [20-22].

**Les glioblastomes (gliome grade IV, OMS 2007)** : Les GBM, représentant 55 % de la totalité des gliomes, sont les plus agressifs. La survie des patients varie entre 12 et 15 mois malgré les thérapies disponibles. Leur incidence est de 3.19/100 000 aux USA. En IHC, les anticorps les plus utilisés sont les anti : IDH1, ATRX et P53 [15, 23].

Tableau II : Intérêt des Marqueurs génétiques dans la prise en charge des gliomes

Intérêt	Marqueurs génétiques
Diagnostique	IDH1, IDH2, 1p19q, TP53, +/-TERTp
Pronostique	IDH1, IDH2, 1p19q, TERTp, MGMT-m, LOH10q, EGFR, PTEN
Théranostique	IDH1, IDH2, 1p19q, TERTp, MGMT-m

Les GBM se divisent sur des bases génétiques en deux sous-groupes. Les GBM primaires, qui sont les plus communs sont 90 % du total des GBM. Ils sont connus comme étant des lésions de novo sans progression. Ce type est fréquent chez des patients dont l'âge dépasse 60 ans. Le deuxième type représente les GBM secondaires, intéressant des sujets plus jeunes et résultant de la progression de gliomes de bas grade (un grade II/III selon la classification OMS) [24–26].

L'analyse génomique des GBM, a pu mettre en évidence plusieurs oncogènes et suppresseurs de tumeurs dans les deux sous types de GBM. Trois grandes voies de signalisation sont ainsi identifiées : RTK–RAS–MAPK–PI3KA ; la voie P53 et la voie RB [27–31]. Dans les GBM primaires, les mutations les plus communes sont : un gain de fonction sur le chromosome 7, une surexpression de l'EGFR, une délétion sur le chromosome 10 et des délétions dans le gène PTEN. Quant aux GBM secondaires, les mutations les plus connues sont portées par les gènes IDH, TP53 et ATRX [16, 31].

Le TCGA (Cancer Genome Atlas) a pour la première fois séquencé le génome des GBM.

Les études de caractérisation des altérations génétiques ayant porté sur l'ADN, les ARNm, les microARN et les profils épigénétiques ont permis l'identification des quatre sous types moléculaires [32, 33] : proneural, mésenchymateux, tumeurs classiques et neurales.

Les GBM proneuraux représentent 10 % du total des GBM et concernent surtout les populations jeunes. Sur le plan génétique, ces tumeurs sont caractérisées par la présence de mutations des gènes IDH, TP-53, une méthylation du promoteur MGMT contrastant avec une expression normale des gènes EGFR/PTEN [13, 28, 33, 34]. Les GBM mésenchymateux, touchant principalement les populations plus âgées, sont de très mauvais pronostic. Ils sont caractérisés sur le plan moléculaire par la présence d'anomalies dans la voie de signalisation AKT, une augmentation de l'expression des peptides angiogéniques, une surexpression de gènes régulateurs de la motilité, de la matrice extracellulaire et de l'adhésion cellulaire.

Les derniers sous type des GBM, sont les formes neuronales et classiques, représentant la majorité des glioblastomes. Ils sont associés à une perte de fonction du gène PTEN et une amplification du gène EGFR [13]. Par ailleurs, deux études récentes avaient retrouvé des mutations dans la région promotrice de TERT dans les formes avec très mauvais pronostic des GBM [35, 36].

## Conclusion

Les gliomes font l'objet de recherches pointues dont l'objectif principal est d'éclaircir les mécanismes oncogéniques en jeu, et ce, afin de proposer des thérapies plus ciblées. Les défis lancés pour combattre cette maladie ne sont pas des moindres, du fait de la complexité de la pathologie et de la gravité de son pronostic. Les dernières recherches s'investissent, de ce fait, davantage dans la classification moléculaire pour l'exploiter aussi comme outils diagnostiques, et pronostiques mais également comme moyens prédisant la réponse thérapeutique.

## Références

- Ostrom Q T, Gittleman H, Liao P, *et al.* CBTRUS Statistical Report : Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro-Oncology* 2014 ; 16 :iv1–iv63.
- Ohgaki H, Kleihues P. Epidemiology and etiology of gliomas. *Acta Neuropathol* 2005 ; 109(1) :93–108.
- Wesseling P, Van den Bent M, Perry A. Oligodendroglioma : pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol* 2015 ; 129 :809–827.
- Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestel O.D., *et al.* The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathologica* 2007 ; 114 : 97–109.
- Behin, A., Hoang-Xuan, K., Carpentier, A. F., *et al.* Primary brain tumours in adults. *Lancet* 2003 ; 361(9354) : 323–31.
- Erridge SC, Hart MG, Kerr GR, *et al.* Trends in classification, referral and treatment and the effect on outcome of patients with glioma : a 20 year cohort. *J Neurooncol* 2011 ; 104 :789–800.
- Van den Bent MJ. Interobserver variation of the histopathological diagnosis in clinical trials on glioma : a clinician's perspective. *Acta Neuropathol* 2010 ; 120(3) : 297–304
- Colin C, Baeza N, Tong S, Bouvier C, Quilichini B, Durbec P, *et al.* In vitro identification and functional characterization of glial precursor cells in human gliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006 ; 32 :189–202.
- Figarella-Branger D, Colin C, Coulibaly B, *et al.* Classification histologique et moléculaire des gliomes. *Revue neurologique* 2008 ; 164 : 505–515
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System : a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 ;131(6) :803–20.
- Stupp R, Hottinger A. F, Hegi MA. E, Weller MH. Diagnostic et traitement des gliomes. *Forum Med Suisse* 2013 ; 13(22) :421–426
- Ryohei O, Takeo U, Keisuke U. Classification of adult diffuse gliomas by molecular markers—a short review with historical footnote. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2016, 1–5
- Vigneswaran K, Neill S, Hadjipanayis CG. Beyond the World Health Organization grading of infiltrating gliomas : advances in the molecular genetics of glioma classification. *Ann Transl Med* 2015 ; 3(7) :95
- Mairéad G. McNamara, Solmaz Sahebjam, *et al.* Emerging Biomarkers in Glioblastoma. *Cancers (Basel)* 2013 ; 5(3) : 1103–1119.
- Jiao Y, Killela PJ, Reitman ZJ, *et al.* Frequent ATRX, CIC, FUBP1 and IDH1 mutations refine the classification of malignant gliomas. *Oncotarget* 2012 ; 3 :709–22.
- Sahm F, Reuss D, Koelsche C, *et al.* Farewell to oligoastrocytoma : in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol* 2014 ; 128 :551–9.
- Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, *et al.* CBTRUS statistical report : Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006–2010. *Neuro Oncol.* 2013 ; 15 Suppl 2 :iii1–56.

18. Guan X, Vengoechea J, Zheng S, *et al.* Molecular subtypes of glioblastoma are relevant to lower grade glioma. *PLoS One* 2014 ; 9 :e91216.
19. Neill SG, Fisher KE. Section III : Molecular diagnostics in neuro-oncology. *Curr Probl Cancer* 2014 ; 38 :175-9.
20. Suzuki A, Nobusawa S, Natsume A, *et al.* Olig2 labeling index is correlated with histological and molecular classifications in low-grade diffuse gliomas. *J Neurooncol* 2014 ; 120 : 283-91.
21. Boots-Sprenger SH, Sijben A, Rijntjes J, *et al.* Significance of complete 1p/19q co-deletion, IDH1 mutation and MGMT promoter methylation in gliomas : use with caution. *Mod Pathol* 2013 ; 26 :922-9.
22. Gupta K, Salunke P. Molecular markers of glioma : an update on recent progress and perspectives. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012 ; 138 :1971-81.
23. Agarwal S, Sharma MC, Jha P, *et al.* Comparative study of IDH1 mutations in gliomas by immunohistochemistry and DNA sequencing. *Neuro Oncol* 2013 ; 15 : 718-26.
24. Huse JT, Wallace M, Aldape KD, *et al.* Where are we now ? And where are we going ? A report from the Accelerate Brain Cancer Cure (ABC2) low-grade glioma research workshop. *Neuro Oncol* 2014 ; 16 :173-8.
25. Le Mercier M, Hastir D, Moles Lopez X, *et al.* A simplified approach for the molecular classification of glioblastomas. *PLoS One* 2012 ; 7 :e45475.
26. Nicolaidis S. Personalized medicine in neurosurgery. *Metabolism* 2013 ; 62 Suppl 1 :S45-8.
27. Olar A, Aldape KD. Using the molecular classification of glioblastoma to inform personalized treatment. *J Pathol* 2014 ; 232 :165-77.
28. Theeler BJ, Yung WK, Fuller GN, *et al.* Moving toward molecular classification of diffuse gliomas in adults. *Neurology* 2012 ; 79 :1917-26.
29. Masui K, Cloughesy TF, Mischel PS. Review : molecular pathology in adult high-grade gliomas : from molecular diagnostics to target therapies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012 ; 38 :271-91.
30. Aldave G, Tejada S, Pay E, *et al.* Prognostic value of residual fluorescent tissue in glioblastoma patients after gross total resection in 5-aminolevulinic Acid-guided surgery. *Neurosurgery* 2013 ; 72 : 915-20 ; discussion 920-1.
31. Weller M, Pfister SM, Wick W, *et al.* Molecular neurooncology in clinical practice : a new horizon. *Lancet Oncol* 2013 ; 14 : e370-9.
32. Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, *et al.* Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell* 2006 ; 9 :157-73.
33. Verhaak RG, Hoadley KA, Purdom E, *et al.* Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell* 2010 ; 17 : 98-110.
34. Noushmehr H, Weisenberger DJ, Diefes K, *et al.* Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell* 2010 ; 17 : 510-22.
35. Simon M, Hosen I, Gousias K, *et al.* TERT promoter mutations : a novel independent prognostic factor in primary glioblastomas. *Neuro Oncol* 2015 ;17 : 45-52.
36. Labussière M, Boisselier B, Mokhtari K, *et al.* Combined analysis of TERT, EGFR, and IDH status defines distinct prognostic glioblastoma classes. *Neurology* 2014 ; 83 : 1200-6.

## Liste des abréviations

- ADN : Acide désoxyribonucléique  
 ATRX : alpha thalassemia/mental retardation syndrome X-linked  
 CIMP : *CpG-island methylator phenotype*  
 EGFR : *epidermal growth factor receptor*  
 GBM : glioblastomes  
 IDH : *isocitrate déshydrogénase*  
 IHC : immunohistochimie  
 LOH : *loss of heterozygosity*  
 MGMT : méthyl-guanine-DNA-méthyl-transférase  
 OA : oligodendrogliomes anaplasiques  
 OMS : organisation mondiale de la santé  
 PI3K : phosphatidylinositol 3-kinase  
 PTEN : *phosphatase and tensin homolog*  
 TERT : *telomerase reverse transcriptase*  
 TCGA : *The cancer genome Atlas*  
 TP-53 : *tumor suppressor protein p53*