

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

Année 2012

N°088

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Qualification en Radiodiagnostic et Imagerie médicale

par

*Monsieur Pierre-Paul ARRIGONI*

Né le 3 octobre 1983 à Paris

Présentée et soutenue publiquement le *12 octobre 2012 à Nantes*

***Etude de la corrélation entre le statut des mutations des gènes IDH et les données de l'IRM dans les tumeurs oligodendrogiales de grade II et III de la classification OMS.***

Président : Monsieur le Professeur Hubert-Armand DESAL

Directeur de thèse : Mademoiselle le Docteur Frédérique TOULGOAT

Membres du jury : Monsieur le Professeur Hubert-Armand DESAL, Monsieur le Professeur Benoît DUPAS, Monsieur le Professeur Marc DENIS, Mademoiselle le Docteur Frédérique TOULGOAT

# Table des matières

<b>Remerciements</b> .....	Erreur ! Signet non défini.
<b>1 – Introduction</b> .....	<b>3</b>
<b>2 - Rappels</b> .....	<b>4</b>
2 - 1 <i>Classifications des gliomes</i> .....	4
2 - 2 <i>Les tumeurs oligodendrogiales</i> .....	4
2 - 3 <i>Biologie moléculaire des tumeurs oligodendrogiales</i> .....	5
2 - 3 - 1 Généralités .....	5
2 - 3 - 2 Codéletion 1p19q, internexine $\alpha$ , gène TP53, protéine p53 et marqueur de prolifération Ki67 .....	7
2 - 3 - 3 Mutations des gènes IDH .....	7
2 - 4 <i>Imagerie des tumeurs oligodendrogiales</i> .....	9
<b>3 - Matériels et méthodes</b> .....	<b>11</b>
3 - 1 <i>Patients et données cliniques</i> .....	11
3 - 2 <i>Anatomopathologie et biologie moléculaire</i> .....	11
3 - 2 - 1 Anatomopathologie .....	11
3 - 2 - 2 Immunohistochimie .....	11
3 - 2 - 3 PCR spécifique d'allèle (mutation R132H).....	12
3 - 2 - 4 Séquençage de l'ADN .....	14
3 - 3 <i>Imagerie</i> .....	14
3 - 4 <i>Traitement statistique des données</i> .....	16
<b>4 - Résultats</b> .....	<b>17</b>
4 - 1 <i>Caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et de biologie moléculaire de la population étudiée</i> 17	
4 - 2 <i>Comparaison des patients avec / sans mutation IDH</i> .....	19
4 - 2 - 1 Données d'imagerie .....	19
4 - 2 - 1 - 1 Ensemble des patients .....	19
4 - 2 - 1 - 2 Tumeurs de grade II.....	21
4 - 2 - 1 - 3 Tumeurs de grade III.....	22
4 - 2 - 2 Données cliniques et « histo-moléculaires ».....	23
4 - 2 - 2 - 1 Ensemble des patients .....	23
4 - 2 - 2 - 2 Tumeurs de grade II.....	23
4 - 2 - 2 - 3 Tumeurs de grade III.....	23
<b>5 - Discussion</b> .....	<b>25</b>
<b>6 - Conclusion</b> .....	<b>31</b>
<b>Références</b> .....	<b>32</b>
<b>Annexes</b> .....	<b>37</b>

## **1 - Introduction**

Les moyens diagnostiques et thérapeutiques pour prendre en charge les gliomes sont en constante évolution, faisant intervenir oncologues médicaux, radiothérapeutes, neurochirurgiens, anatomopathologistes, biologistes, médecins nucléaires et radiologues. La biologie moléculaire des tumeurs gliales a en particulier connu ces dernières années un important essor, avec le développement de nombreux biomarqueurs. Ainsi, la détermination du profil génétique des gliomes conduit à réaliser une véritable classification diagnostique « histo-moléculaire » de ces lésions, permettant de préciser leur pronostic voire d'orienter les choix thérapeutiques (1)(2)(3)(4). Les mutations des gènes codant l'isocitrate dehydrogénase (IDH), d'individualisation récente, sont des marqueurs reconnus de meilleur pronostic des tumeurs gliales de bas et de haut grade, et sont relativement spécifiques des gliomes (5)(6). L'identification de ces mutations n'est à l'heure actuelle réalisable que de manière invasive au sein d'un échantillon tumoral obtenu lors d'une exérèse ou d'une biopsie chirurgicale.

La recherche d'une corrélation entre certains « statuts génétiques » des tumeurs oligodendrogiales et leur aspect IRM a été le sujet de nombreuses publications, notamment concernant la codéletion 1p19q, retrouvant un aspect IRM spécifique des tumeurs mutées (7)(8)(9)(10)(11)(12)(13). Par contre, la relation entre les mutations des gènes IDH et les données de l'IRM, a peu été étudiée (14)(15)(16). On connaît donc mal le profil IRM des tumeurs gliales mutées IDH.

Ce travail concerne les tumeurs oligodendrogiales de grade II et III de la classification OMS. L'objectif principal de cette étude est la recherche d'une corrélation entre la présence d'une mutation des gènes IDH et les données de l'IRM. Le but est de déterminer si la présence d'une mutation IDH peut être approchée de manière non invasive par une IRM cérébrale réalisable en routine. L'objectif secondaire de ce travail est la recherche d'une corrélation entre la présence d'une mutation IDH et d'autres paramètres, cliniques et « histo-moléculaires ».

## **2 - Rappels**

### **2 - 1 Classifications des gliomes**

Les tumeurs gliales, ou gliomes, constituent le groupe de tumeur cérébrale primitive le plus fréquent. Les gliomes représentent 32% des tumeurs cérébrales primitives, et leur incidence est d'environ 7 cas pour 100 000 habitants par an (17). Il s'agit d'un groupe hétérogène de tumeurs, séparées en fonction de leur degré de malignité en quatre grades anatomopathologiques par la classification OMS actualisée en 2007 (18). Le grade I est la seule tumeur gliale bénigne. Les grades II, III et IV correspondent aux lésions gliales « infiltrantes » (ou encore « diffuses »), le grade II étant de « bas grade » et les grades III et IV de « haut grade » de malignité. Les tumeurs de grade III sont encore appelées « anaplasiques » et les grades IV « glioblastomes ». Les gliomes infiltrant, quels que soient leur grade, sont des lésions de pronostic réservé, évolutives et récidivantes malgré une exérèse chirurgicale macroscopiquement complète, et évoluant vers une lésion de plus haut grade de malignité. Une lésion de grade II (« bas grade ») évoluera à terme vers une lésion de plus haut grade (III ou IV).

Une deuxième classification des tumeurs gliales, celle de l'hôpital Sainte-Anne, est également couramment utilisée (19). Elle distingue les lésions gliales en grade A ou B, en fonction d'un critère histologique (présence ou non d'une hyperplasie endothéliale, reflet de la microangiogenèse) et d'un critère d'imagerie (présence ou non d'une prise de contraste). Les tumeurs de grade A n'ont aucun des deux critères, celles de grade B ont un ou deux des critères. Il n'y a pas une stricte corrélation entre les deux classifications. Ainsi, les tumeurs de grade III et IV de la classification OMS correspondent au grade B de la classification Sainte Anne, les tumeurs de grade II pouvant correspondre à un grade A ou B.

### **2 - 2 Les tumeurs oligodendrogiales**

Les tumeurs oligodendrogiales, auxquelles nous nous sommes intéressées dans ce travail, constituent un sous groupe de tumeurs gliales. Ce sous groupe (incluant oligodendrogliomes et oligoastrocytomes), est séparé par la classification OMS en tumeur oligodendrogliale de bas grade (grade II) ou de haut grade (anaplasique, grade III). Ces tumeurs représentent selon les sources 2 à 15% des tumeurs cérébrales primitives (17)(20). L'âge moyen au diagnostic est de 41 ans pour les grades II et 46 ans pour les grades III (21). Il existe une discrète prédominance masculine (ratio homme/femme de 1,3 pour les grades II, 1,6 pour les grades III). Le

taux de survie à 5 ans est de 79% pour les grades II et de 48% pour les grades III (17).

Le traitement des tumeurs oligodendrogiales est sujet à controverse (22)(3). Dans tous les cas une chirurgie d'exérèse macroscopiquement complète, quand elle est possible, est conseillée (23)(24). Dans le cas des grades II, une simple surveillance est le plus souvent réalisée après la chirurgie. En cas de récurrence, une nouvelle chirurgie est effectuée. Chez les patients inopérables le choix thérapeutique s'oriente vers la radiothérapie ou la chimiothérapie de type témozolomide ou PCV (procarbazine, CCNU, vincristine). Pour les lésions de grade III, après la chirurgie initiale, le traitement standard est la radiothérapie, pouvant être associée ou remplacée par une chimiothérapie. La récurrence est traitée par chimiothérapie.

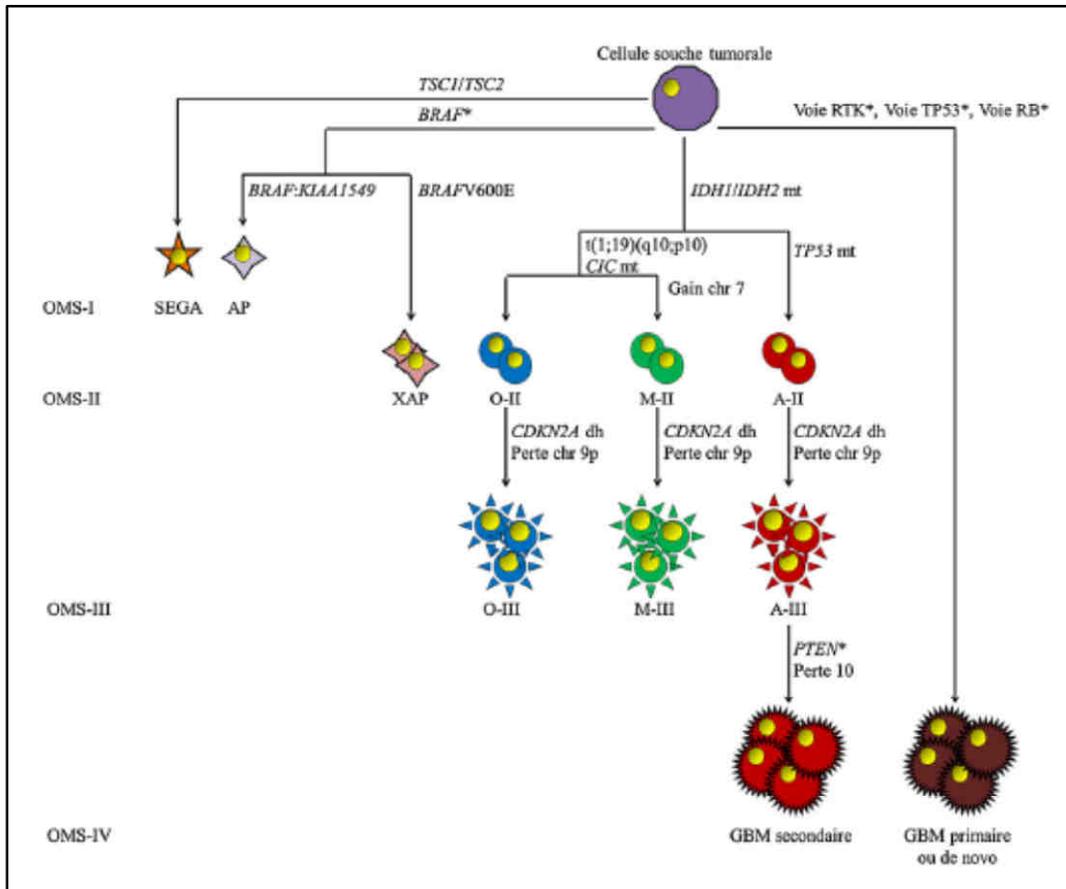
Les facteurs cliniques influant le pronostic des lésions oligodendrogiales sont nombreux, comprenant l'âge, l'état clinique initial, la taille tumorale et sa topographie, la qualité de l'exérèse chirurgicale, la réalisation d'une chimiothérapie (23)(24)(25)(26)(27)(28).

## **2 - 3 Biologie moléculaire des tumeurs oligodendrogiales**

### 2 - 3 - 1 Généralités

La biologie moléculaire dans le domaine des gliomes a pris une place particulièrement importante ces dernières années. On parle maintenant de classification « histo-moléculaire » des tumeurs gliales. En effet, les diverses anomalies génétiques identifiées sont des outils diagnostiques, pronostiques voire prédictifs de la réponse au traitement (1)(2)(3)(4). L'oncogenèse des tumeurs gliales est résumée dans la figure 1 (d'après Alentorn et al,(4)).

Figure 1 - Oncogénèse des tumeurs gliales (d'après Alentorn et al (4)).



### Altérations génétiques somatiques (acquises) et gliomes

-I: grade de malignité I; -II: grade de malignité II; -III: grade de malignité III; -IV: grade de malignité IV; A: astrocytome; AP: astrocytome pilocytique; BRAF: *V-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1*; CDKN2A: *cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*; chr: chromosome; CIC: *capicua homolog (Drosophila)*; GBM: glioblastome ou astrocytome grade de malignité IV; IDH1: *isocitrate dehydrogenase 1*; IDH2: *isocitrate dehydrogenase 2*; M: oligoastrocytome ou gliome mixte; mt: mutation; O: oligodendrogliome; OMS: Organisation Mondiale de la Santé; PTEN: *phosphatase and tensin homolog*; RB: *retinoblastoma*; RTK: récepteur transmembranaire aux facteurs de croissance et à activité tyrosine kinase; SEGA: astrocytome subépendymaire à cellules géantes; TSC1: *tuberous sclerosis 1*; TSC2: *tuberous sclerosis 2*; TP53: tumor protein p53; voie: voie de signalisation intracellulaire; XAP: xanthoastrocytome pléomorphe; \*: altération génétique.

### 2 - 3 - 2 Codélétion 1p19q, internexine $\alpha$ , gène TP53, protéine p53 et marqueur de prolifération Ki67

La présence d'une codélétion 1p19q, est fréquente dans les tumeurs oligodendrogiales, en particulier dans les oligodendrogliomes (50 à 70%) (29)(30)(31). Elle correspond à une translocation non équilibrée t(1 ; 19) (p10 ; q10) (32). Elle est associée à un meilleur pronostic et est prédictif d'une meilleure réponse à la chimiothérapie (33)(34)(35). Sur le plan biologique, les conséquences de cette codélétion sont encore mal connues. Ducray et al ont montré que les tumeurs oligodendrogiales codélétées exprimaient des gènes de la lignée neuronale (36). Cette codélétion peut de manière fiable en routine être révélée par la mise en évidence d'une expression forte de l'internexine  $\alpha$  par immunohistochimie (37).

Le gène TP53 (suppresseur de tumeur) joue un rôle clé dans la régulation du cycle cellulaire et l'apoptose. La mutation de ce gène est fréquemment retrouvée dans les astrocytomes et oligoastrocytomes, mais est peu fréquente dans les oligodendrogliomes (5 à 10%) (29)(30)(31). Sa signification pronostique est controversée (38)(39)(40). Cette mutation est corrélée à une expression forte de la protéine p53, qui est recherchée en routine par immunohistochimie (2). La mutation TP53 et la codélétion 1p19q sont mutuellement exclusives dans les gliomes (41)(42).

Le Ki67 est un marqueur de prolifération cellulaire reconnu, évalué en routine par immunohistochimie.

### 2 - 3 - 3 Mutations des gènes IDH

Seuls deux des cinq gènes codant l'isocitrate déhydrogénase nous intéressent dans le cadre de la pathologie tumorale: les gènes IDH1 et IDH2. Ces mutations sont d'individualisation récente (5). Elles sont relativement spécifiques des gliomes (retrouvées également dans certaines leucémies myéloïdes aiguës) (43). Ces mutations sont particulièrement fréquentes dans les tumeurs oligodendrogiales (environ 75% sont mutées IDH1) et dans les glioblastomes secondaires (environ 83% sont mutés IDH1) (6).

Ces deux mutations sont généralement mutuellement exclusives, la mutation du gène IDH1 étant beaucoup plus fréquente (44). Elles sont hétérozygotes (6). Il a été montré que la mutation IDH1 est un événement génétique précoce dans le développement des gliomes, survenant avant la mutation du gène TP53 ou la codélétion 1p19q (45). L'isocitrate déhydrogénase est un enzyme qui catalyse la transformation de l'isocitrate en  $\alpha$ -kétoglutarate dans le cytosol (IDH1) ou dans la mitochondrie (IDH2) (46). Dans la mitochondrie, cette réaction fait partie du cycle de Krebs. Ces réactions enzymatiques impliquent le NADP<sup>+</sup> comme accepteur

d'électron, conduisant à la production de NADPH, élément important dans la protection cellulaire contre le stress oxydatif (47).

Le rôle des mutations des gènes IDH dans l'oncogenèse est complexe, encore mal connu. Les mutations IDH résultent à la fois en une perte et en un gain d'activité :

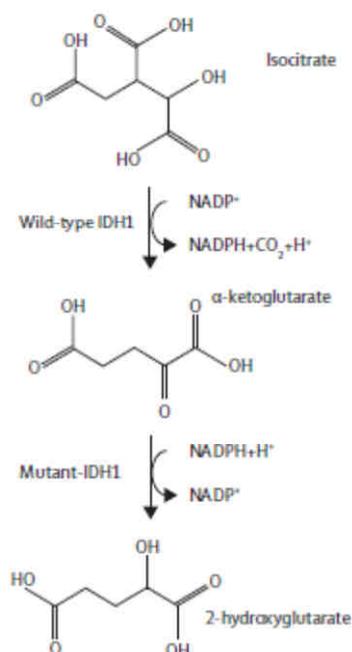
- d'un côté, la mutation entraîne une perte d'activité enzymatique, avec diminution de la production d' $\alpha$ -kétoglutarate et par conséquent de NADPH (48)(49). Ces éléments font suggérer une moindre résistance des cellules mutées au stress oxydatif, avec par conséquent un effet pro oncogène (instabilité génomique face au stress oxydatif), mais également une moindre résistance des cellules tumorales face aux agents thérapeutiques (47). Une étude réalisée par Zhao et al suggèrent que la diminution du taux d' $\alpha$ -kétoglutarate lors d'une mutation IDH est également responsable d'une inhibition de la dégradation de l'hypoxia-inductible-factor 1 (HIF-1), celui-ci étant donc retrouvé à des taux plus élevés dans les tumeurs mutées (49). Une activation de la voie HIF-1 aboutit à une induction du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) (50).

Néanmoins, deux études plus récentes n'ont pas trouvé d'association entre mutation IDH et expression d'HIF-1 (51)(52).

- d'un autre côté, Dang et al ont montré que la mutation aboutit à une nouvelle activité enzymatique, conduisant à l'accumulation du 2-hydroxyglutamate (IDH muté catalyse la transformation d' $\alpha$ -kétoglutarate en 2-hydroxyglutamate) (53). Le 2-hydroxyglutamate est connu pour s'accumuler lors d'une maladie neuro métabolique, « l'acidurie L-2-hydroxyglutarique ». Cette maladie est causée par une déficience de l'enzyme 2-hydroxyglutarate déshydrogénase, qui convertit le 2-hydroxyglutamate en  $\alpha$ -kétoglutarate (54). Dans cette maladie, il a été rapporté une fréquence accrue des tumeurs cérébrales, sans grande série disponible actuellement (55).

Les réactions enzymatiques catalysées par les enzymes IDH sauvages et mutées sont résumées par la figure 2 (d'après Kloosterhof et al (6)).

**Figure 2 - Réactions enzymatiques catalysées par IDH sauvage (Wild-type) et par IDH mutant (d'après Kloosterhof et al(6)).**



L'identification de ces mutations dans les gliomes présente plusieurs intérêts. D'une part, l'identification de cette mutation a un rôle diagnostique. Elle est par exemple fréquente dans les glioblastomes « secondaires » et les oligodendrogliomes, mais absente dans les astrocytomes pilocytiques, les épendymomes ou les méningiomes (6). Cette mutation est également absente dans la plupart des métastases cérébrales. D'autre part, et ce point est d'intérêt majeur, la présence d'une mutation IDH dans les gliomes est un facteur pronostique indépendant, avec une survie sans progression et une survie globale prolongées (6). De plus, une étude récente a mis en évidence une meilleure chimio sensibilité des tumeurs mutées IDH1 dans les gliomes de bas grade (56). Enfin, les conséquences métaboliques de ces mutations représentent d'éventuelles cibles thérapeutiques.

La mutation IDH1 la plus fréquente est la mutation R132H (environ 90% des mutations IDH1) (48). Cette mutation peut en routine être mise en évidence par immunohistochimie (57)(58). Elle est également identifiée de manière fiable par PCR spécifique d'allèle, technique utilisée en pratique courante au CHU de Nantes. Il existe d'autres mutations du gène IDH1, beaucoup plus rares, nécessitant un séquençage pour être mises en évidence. De même, la recherche d'une mutation du gène IDH2 se fait par séquençage, la mutation la plus fréquente étant la mutation R172K.

## **2 - 4 Imagerie des tumeurs oligodendrogiales**

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est également un outil majeur dans la prise en charge des gliomes, ayant un rôle diagnostique, d'évaluation pronostique, de décision thérapeutique et de suivi post thérapeutique.

Les séquences IRM réalisées en routine pour étudier ces tumeurs sont : T2, FLAIR, T2\*, T1 avant puis après injection de produit de contraste gadoliné. Les tumeurs oligodendrogiales sont le plus généralement rondes ou ovales, sus tentorielles, de contours nets, envahissent le cortex ou la substance blanche sous corticale et atteignent le plus souvent les lobes frontaux (28)(59). Ces tumeurs sont généralement en hypersignal T2 et FLAIR, souvent hétérogène, et en hyposignal T1 (59). Les calcifications sont évocatrices et fréquentes (28). La présence d'une portion kystique ou hémorragique n'est pas rare, et si la tumeur est suffisamment exophytique une érosion de la voûte crânienne peut être retrouvée (60). L'aspect microkystique en « rayon de miel » peut être retrouvé, et est évocateur d'oligodendrogliome (61). La prise de contraste est plus fréquente dans les tumeurs oligodendrogiales de grade III, mais elle n'est pas systématique et peut se voir dans les grades II (59). La prise de contraste est un marqueur de mauvais pronostic (28)(27). Sa détection permet également de diriger des biopsies neurochirurgicales sur la portion tumorale de plus haut grade.

Les séquences dites « fonctionnelles » (perfusion, spectroscopie et diffusion) sont également intéressantes, de plus en plus réalisées en routine. La perfusion avec la mesure du « Volume Sanguin Cérébral » ou « Cerebral Blood Volume » (exprimée sous forme de ratio : CBVr) est un reflet de la néoangiogenèse (62). Un CBVr élevé est élément de mauvais pronostic des oligodendrogliomes, et permet de prédire le grade tumoral (63)(64)(65). La perméabilité anormale des néo vaisseaux tumoraux peut quant à elle être étudiée par un autre paramètre de perfusion, le « fractional Blood Volume » (exprimée sous forme de ratio : fBVr), encore appelé « Microvascular Leakage » (MVL). Dhermain et al ont montré que ce paramètre était un facteur de mauvais pronostic des gliomes de bas grade (66).

La spectroscopie-IRM permet de détecter de manière semi quantitative la présence de métabolites, comme la choline, le N-Acétyl Aspartate (NAA), les lipides ou les lactates. Cette technique contribue à grader les lésions et à anticiper précocement la transformation d'une lésion de grade II en lésion de grade III (63)(64)(67)(68).

Le signal observé sur la séquence de diffusion est le reflet de la mobilité des molécules d'eau au sein de la tumeur (69). Le paramètre de diffusion le plus utilisé est le coefficient apparent de diffusion ou « Apparent Diffusion Coefficient » (ADC), exprimé sous la forme d'un ratio (ADCr), en comparant l'ADC de la tumeur et l'ADC du parenchyme cérébral « sain » controlatéral. L'ADC est un paramètre intéressant pour tenter de différencier les gliomes de bas et de haut grade, l'ADC étant souvent plus bas dans les tumeurs de haut grade (70). La cellularité tumorale est probablement le paramètre le plus important pour expliquer les variations d'ADC. Une forte cellularité entraînerait une réduction de l'espace extra cellulaire, et donc réduit la mobilité des molécules d'eau, entraînant par conséquent une chute de l'ADC (et donc de l'ADCr) (71)(72). Toutefois, dans le cadre des oligodendrogliomes, une étude a montré l'absence de corrélation entre ADC et cellularité, soulevant l'hypothèse que la composition de la matrice extra cellulaire pouvait modifier l'ADC (73).

### **3 - Matériels et méthodes**

Il s'agit d'un travail rétrospectif portant sur une cohorte de patients suivis au Centre Hospitalier Universitaire de Nantes et au Centre Régional de Lutte Contre le Cancer René Gauducheau (Institut Cancérologique de l'Ouest), entre 2005 et 2011.

#### **3 - 1 Patients et données cliniques**

Une cohorte de patients pris en charge pour une tumeur oligodendrogliale a été recueillie. Tous ces patients ont été traités. La date du diagnostic recueillie correspond à la date du diagnostic histologique. L'âge au moment du diagnostic et le Karnofsky performance scale (KPS) au diagnostic ont été colligés. Les cas de récurrence de tumeur gliale ont été exclus.

#### **3 - 2 Anatomopathologie et biologie moléculaire**

##### 3 - 2 - 1 Anatomopathologie

Toutes les tumeurs étaient des lésions oligodendrogiales de grade II et III de la classification OMS (oligodendrogliomes et oligoastrocytomes confondus) prouvées histologiquement par examen de la biopsie ou de la pièce d'exérèse chirurgicale. Les lames ont été lues par un anatomopathologiste qualifié en neuro-oncologie. Le grade tumoral selon les classifications OMS 2007 (grade II ou III) et de l'Hôpital Sainte-Anne (A ou B) a été recueilli.

##### 3 - 2 - 2 Immunohistochimie

Les recherches de la mutation R132H du gène IDH1, de l'expression de l'interneurine  $\alpha$  et de p53, ainsi que l'évaluation de l'index de prolifération Ki67, ont été réalisées par immunohistochimie grâce à un automate (*Dako, Autostainer immunotech a coulter company*).

Pour chacune des tumeurs, un bloc de paraffine représentatif a été choisi. Des coupes de 4  $\mu$ m ont été déparaffinées, puis réhydratées et rincées. Un démasquage antigénique par la chaleur a ensuite été effectué dans une solution de tampon adapté. Les peroxydases endogènes ont été inhibées par une solution de peroxyde d'hydrogène. Les coupes ont alors été incubées avec l'anticorps primaire correspondant pendant 30 minutes. Les anticorps primaires utilisés et leurs caractéristiques sont détaillés dans le tableau 1.

Tableau 1 - Anticorps primaires utilisés en immunohistochimie (IHC)

Anticorps	Espèce	Référence	Pré-traitement	Dilution	Fournisseur
IDH1	Monoclonal de souris	DIA-H09	Tampon EDTA	1/40ème	Dianova
p53	Monoclonal de souris	M3627	Tampon EDTA	1/30ème	Dako
Internexine $\alpha$	Monoclonal de souris	2E3	Tampon EDTA	1/100ème	Interchim
Ki67	Monoclonal de souris	MIB1	Tampon EDTA	1/100ème	Dako

La révélation et la détection de l'activité peroxydasique ont été effectuées à l'aide du kit *Dako (Dako Real Detection System, Peroxydase/Diaminobenzidène rabbit/mouse, référence K5001)*. La contre-coloration a été faite avec l'hématoxyline durant deux minutes suivie d'un rinçage à l'eau courante. La déshydratation des lames a ensuite été réalisée dans deux bains d'alcool pur puis dans deux bains de toluène. Après montage des lamelles, les lames ont été étudiées au microscope optique par un anatomopathologiste qualifié en neuro-oncologie.

Pour IDH1, le marquage était interprété comme positif si les cellules tumorales présentaient un marquage cytoplasmique fort et diffus. Concernant p53, le marquage était interprété comme positif si plus de 10% des cellules tumorales présentaient un marquage nucléaire de forte intensité. Pour l'Internexine  $\alpha$ , le marquage était cytoplasmique sous la forme d'un croissant ou d'une boule paranucléaire. Le résultat était considéré positif si plus de 10% des cellules tumorales étaient marquées avec présence d'au moins un amas ("cluster") tumoral. Enfin, pour Ki67, l'évaluation était semi-quantitative sur les noyaux tumoraux marqués dans les secteurs les plus actifs.

### 3 - 2 - 3 PCR spécifique d'allèle (mutation R132H)

La recherche de la mutation R132H du gène IDH1 a également été réalisée par PCR spécifique d'allèle.

Les coupes tumorales choisies ont été déparaffinées. Les zones d'intérêts ont été grattées au scalpel afin de récupérer le tissu tumoral. L'extraction de l'ADN a été réalisée sur automate *iprep2™ (Invitogen, Life Technologies SAS, Villebon sur Yvette, France)* à l'aide de kit *iprep™ charge Switch Forensic*. L'ADN extrait a été dosé par spectrophotométrie à 260 nm sur *Nanodrop® (Thermo Fisher Scientific, Cergy Pontoise, France)*.

Pour chaque échantillon, 2 PCR ont été réalisées utilisant toujours la même amorce 3' « anti-sens » (AS), avec dans chaque réaction une amorce 5' « sens » spécifique d'un nucléotide particulier:

- une PCR avec l'amorce IDH1 R132 « sens » (sauvage) et IDH1 « anti-sens » servant de contrôle positif d'amplification pour la recherche de la mutation R132H

- une PCR avec l'amorce IDH1 R132H « sens » (muté) et IDH1 « anti-sens » permettant de rechercher la mutation du codon 132 (R132H).

Les caractéristiques des amorces utilisées sont résumées dans le tableau 2. Les PCR ont été réalisées sur l'appareil *Rotorgene 2000* (Qiagen, Courtaboeuf, France) en utilisant le mix *SYBR Green LC480* (Roche Diagnostics, Meylan, France). Le milieu réactionnel est précisé par le tableau 3, les conditions de PCR par la figure 3.

Tableau 2 - Amorces utilisées pour la PCR spécifique d'allèle (Sigma aldrich, Saint-Quentin-Fallavier, France)

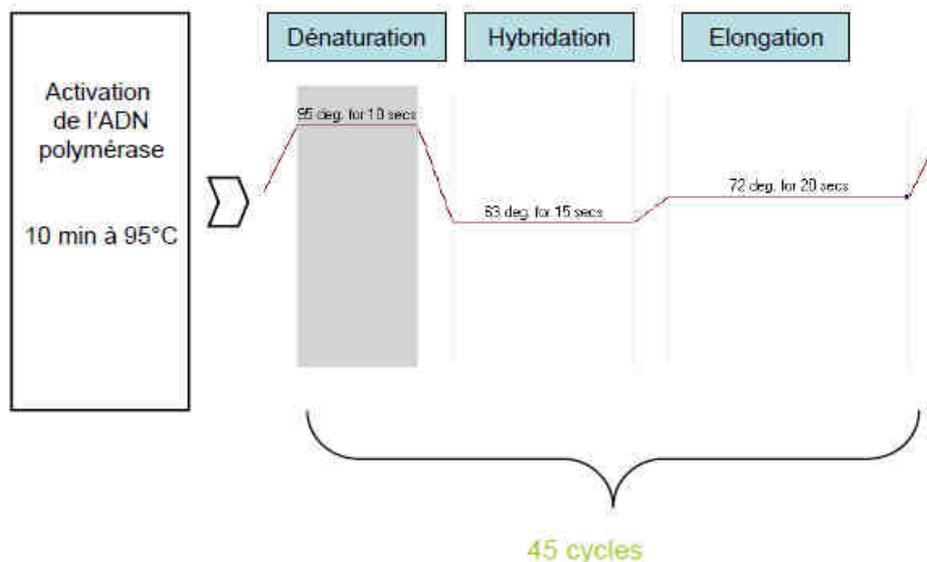
Amorce	Sens	Séquences (5' à 3')	Mutation spécifique	Tm°	Concentration (µM)
IDH1 R132	sens	GGTAAAACCTATCATCATAGGTCG	sauvage	61,3	100
IDH1 R132H	sens	GGGTAAAACCTATCATCATAGGTCA	R132H	62,7	100
IDH1 AS	antisens	CACATACAAGTTGGAAATTTCTGG		63,2	100

Tm°: température optimale d'hybridation

Tableau 3 - Milieu réactionnel

Réactifs	Volume (µL)
Mix SYBR Green LC480	10
Amorce 5' (à 10 pmoles/µL)	0,5
Amorce 3' (à 10 pmoles/µL)	0,5
ADN (à 10 ng/µL ou 2 ng/µL)	9
Total	20

Figure 3 - Figure 3 – Conditions de PCR (courtoisie du Dr Anne-Gaëlle Le Loupp, laboratoire de Biochimie, CHU de Nantes)



### 3 - 2 - 4 Séquençage de l'ADN

Le séquençage de l'ADN des prélèvements tumoraux a également été effectué pour rechercher les mutations décrites sur le gène IDH1 ainsi que celles décrites sur le gène IDH2. Pour IDH1, un fragment de l'exon 4 couvrant le codon 132 a été amplifié avec des amorces spécifiques et séquençé dans des conditions standards (*Beckman Coulter Genomics, Takeley, Royaume-Uni*). Pour IDH2, la même technique a été utilisée, avec amplification d'un fragment de l'exon 4 couvrant le codon 172. Le tableau 4 détaille les amorces utilisées.

Tableau 4 - Amorces utilisées pour le séquençage des gènes IDH1 et IDH2  
(Beckman Coulter Genomics, Takeley, Royaume-Uni)

Amorces	Sens	Séquences (5' à 3')	Taille amplicon (pb)
IDH1	sens	CGGTCTTCAGAGAAGCCATT	122
	antisens	CACATTATTGCCAACATGAC	
IDH2	sens	GGGGTTCAAATTCTGGTTGA	290
	antisens	CTAGGCGAGGAGCTCCAGT	

pb: paires de bases

### **3 - 3 Imagerie**

L'IRM utilisée pour le recueil de données de chaque patient était l'IRM préopératoire (pré biopsie ou pré exérèse chirurgicale). Cette IRM a été réalisée au maximum trois mois avant l'intervention. Les patients sans IRM pré thérapeutique ont été exclus.

Les IRM ont été réalisées sur différents appareils 1,5T. Les séquences réalisées étaient : T1, T2, FLAIR, T2\*, T1 après injection de Gadolinium, diffusion avec cartographie ADC (B0/B1000), perfusion avec mesure du CBV et de la perméabilité (fBV), spectroscopie-IRM monovoxel à TE 30 et TE 135.

Toutes les IRM ont été lues par un neuro-radiologue sénior et un radiologue junior. Chaque lecteur a interprété l'IRM sans connaître les résultats de l'interprétation de l'autre lecteur, et sans connaître les données cliniques, anatomopathologiques et de biologie moléculaire des patients. Les résultats des deux interprétations ont ensuite été confrontés : en cas de discordance, une troisième lecture a été effectuée par les deux radiologues, afin de trouver un consensus.

Les IRM ont été interprétées sur console *Carestream PACS (Carestream Health, version 11.0)*. Les séquences de perfusion ont été interprétées sur console *Sonata (Siemens)*, avec le logiciel de post-traitement constructeur (*Numaris 4 version syngo MRA35*) pour calcul de la cartographie CBV. Les séquences de spectroscopie-IRM ont également été interprétées sur console *Sonata*, avec un logiciel de post-

traitement adapté, développé par le service de Neuro-Radiologie du CHU de Nantes. Le fBV a été calculé à l'aide du logiciel *DP Tools* (*Denis Ducreux, version 5.0.21.0*). Les cartographies ADC, fournies par les différentes IRM utilisées dans ce travail, ont été interprétées sur console *Carestream PACS*.

Les caractéristiques IRM recueillies étaient les suivantes (en cas de lésions multiples, ces caractéristiques IRM concernent la lésion dont on connaissait les données histo-moléculaires):

- nombre de lobe(s) atteint(s) par la tumeur
- lobe(s) atteint(s) (frontal, pariétal, temporal, insulaire, occipital, région des noyaux gris centraux)
- latéralité (droite ou gauche)
- lésion centrée sur le carrefour ventriculaire (oui ou non)
- atteinte du corps calleux (oui ou non)
- diamètre maximal en coupe axial (mm) et surface maximale (mm<sup>2</sup>) sur les séquences T2 ou FLAIR
- signal en T1 : « homogène » (iso ou hypo signal T1 diffus) ou « hétérogène » (portion en hyper signal T1)
- signal en T2 et/ou FLAIR : « homogène » (hyper signal T2 et /ou FLAIR diffus) ou « hétérogène » (portion en hypo signal T2 et/ou FLAIR)
- présence d'une composante macro kystique (sur les séquences T1, T2, FLAIR ou T1 après injection)
- présence d'un aspect micro kystique (sur les séquences T1, T2, FLAIR ou T1 après injection)
- contours : nets (sur plus de 50%), flous ou mixtes (50%-50%) (sur les séquences FLAIR ou T2).
- présence ou absence de rehaussement après injection
- présence « d'artefacts de susceptibilité magnétique », correspondant à des remaniements hémorragiques ou à des calcifications (séquence T2\* ou à défaut B0 de la diffusion)
- ADCr min: l'ADC de la lésion et de la substance blanche controlatérale a été mesuré en plaçant 3 ROI de 20 mm<sup>2</sup> sur la cartographie ADC, sur les zones apparaissant visuellement le plus en restriction de diffusion. La ROI avec l'ADC le plus bas a été retenue de chaque côté, puis le ratio a pu être calculé (ADCr min= ADC minimal de la lésion / ADC minimal de la substance blanche controlatérale)
- CBVr max: le CBV de la lésion et de la substance blanche controlatérale a été mesuré en plaçant 3 ROI de 50 mm<sup>2</sup> sur la cartographie CBV, sur les zones apparaissant visuellement avec le CBV le plus élevé (à distance des vaisseaux visibles). La ROI avec le CBV le plus élevé a été retenue de chaque côté, puis le ratio a pu être calculé (CBVr max= CBV maximal de la lésion / CBV maximal de la substance blanche controlatérale)
- fBvr max: le fBV de la lésion et de la substance blanche controlatérale a été mesuré en plaçant 3 ROI de 150 mm<sup>2</sup> sur la cartographie fBV, sur les zones apparaissant visuellement avec le fBV le plus élevé. La ROI avec le fBV le plus élevé

a été retenue de chaque côté, puis le ratio a pu être calculé (fBVr max= fBV maximal de la lésion / fBV maximal de la substance blanche controlatérale)

- Spectroscopie IRM :

- présence d'un pic de choline et/ou d'une chute du NAA (évaluation qualitative à TE 135), et valeur de leurs intégrales (à TE 135)
- calcul des ratios choline/créatinine, NAA/créatinine, choline/NAA (en utilisant la valeur des intégrales de chaque métabolite à TE 135)
- présence d'un pic de lipides et/ou de lactates (à TE 30 et TE 135).

### **3 - 4 Traitement statistique des données**

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé avec la *version 2.15.0 du logiciel R* (74). Les analyses ont été faites pour l'ensemble des patients et par sous groupe selon le grade tumoral (grade II et grade III).

La comparaison des caractéristiques des patients avec ou sans mutation IDH a été effectuée à l'aide de régressions logistiques, afin de déterminer les *odds ratio* (OR) et la valeur des  $p$  (significativité si  $p < 0,05$ ). Un test de Fisher a été utilisé dans certains cas.

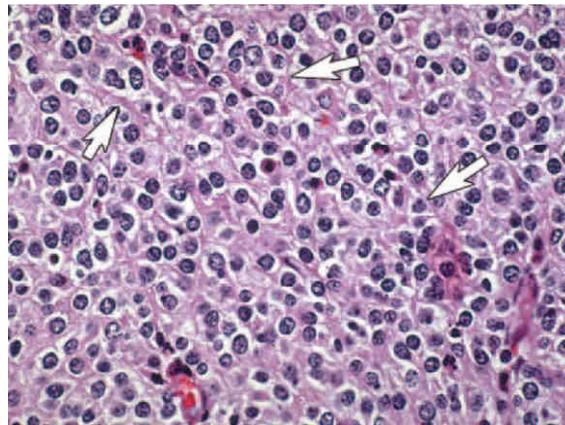
## **4 - Résultats**

### **4 - 1 Caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et de biologie moléculaire de la population étudiée**

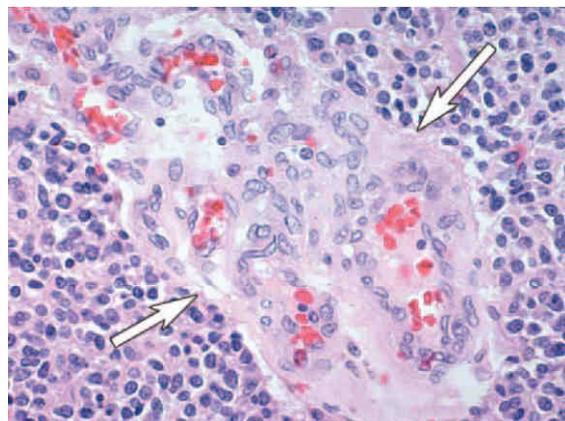
Une cohorte de 68 patients a été recueillie (28 femmes et 40 hommes). L'âge moyen au diagnostic était de 46 ans, et le KPS initial de quasi 100%.

Il y avait 37 tumeurs oligodendrogiales de grade II (54%) pour 31 de grade III (46%) selon la classification OMS et 26 grades A (38%) pour 42 grades B (62%) selon la classification de l'hôpital Sainte-Anne. 65 tumeurs étaient des oligodendrogliomes et 3 des tumeurs mixtes (oligoastrocytomes). Des exemples de coupes histologiques d'oligodendrogliomes de grade II et III correspondent aux figures 4 et 5 (d'après Koeller et Rushing(59)).

**Figure 4 – Oligodendrogliome bien différencié (x40 ; coloration hématoxyline-éosine). Cellules rondes uniformes, interrompues par un réseau dense de capillaires branchés (flèches blanches). D'après Koeller et Rushing (59).**



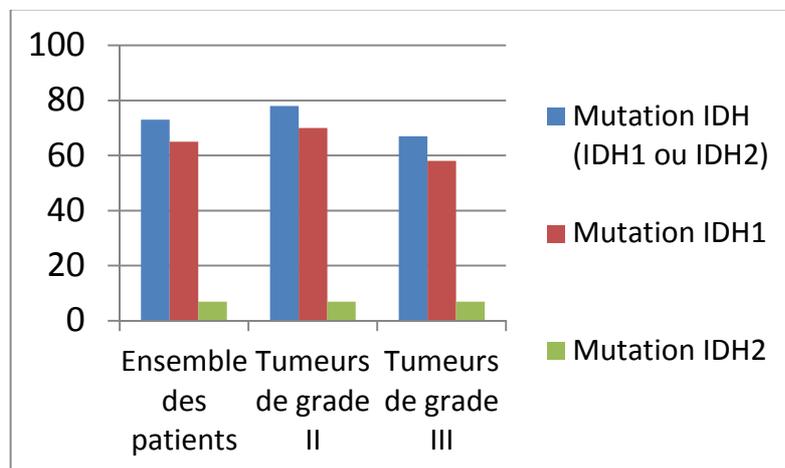
**Figure 5 – Oligodendrogliome anaplasique (x40 ; coloration hématoxyline-éosine). Importante prolifération microvasculaire (flèches blanches) dans une morphologie oligodendrogliale typique. D'après Koeller et Rushing (59).**



Les recherches de la mutation R132H du gène IDH1, de l'expression de l'internexine  $\alpha$  et de p53, ainsi que l'évaluation de l'index de prolifération Ki67, ont été réalisées par immunohistochimie sur les 68 tumeurs. La recherche de la mutation R132H par PCR spécifique d'allèle a été effectuée sur 62 des 68 tumeurs (matériel épuisé pour les 6 autres tumeurs). Le séquençage de l'ADN des prélèvements tumoraux a été effectué pour rechercher les mutations IDH1 (sur 62 des 68 tumeurs) ainsi que celles décrites sur le gène IDH2 (sur 60 des 68 tumeurs).

Pour l'ensemble des patients, 48 tumeurs (73%) présentaient une mutation IDH (IDH1 ou IDH2). 78% des tumeurs de grade II étaient mutées IDH contre 67% des tumeurs de grade III. Les résultats sont détaillés par la figure 6.

**Figure 6 – Répartition des mutations IDH en fonction des grades histologiques**



Parmi les mutations du gène IDH1, 42 présentaient la mutation R132H (mises en évidence par immunohistochimie, PCR spécifique d'allèle et séquençage). Une tumeur présentait la mutation R132C et une autre la mutation R132S, mises en évidence par séquençage. A noter que pour une tumeur, seule la technique par PCR spécifique d'allèle mettait en évidence la mutation R132H, les techniques de séquençage et d'immunohistochimie restant négatives : cette tumeur a donc été considérée comme non mutée IDH1.

Parmi les tumeurs présentant une mutation IDH2 (mise en évidence par séquençage), il y avait 3 mutations R172K et 1 mutation R172S.

24 (35%) exprimaient l'internexine  $\alpha$  de manière significative, 28 (41%) avaient une mutation de la protéine p53 et 21 (31%) présentaient un index de prolifération Ki67 élevé.

Les résultats pour l'ensemble des patients sont détaillés dans le tableau A (annexe).

## 4 - 2 Comparaison des patients avec / sans mutation IDH

### 4 - 2 - 1 Données d'imagerie

#### 4 - 2 - 1 - 1 Ensemble des patients

La prise de contraste tumorale était moins fréquente en cas de mutation IDH (44% versus 72%) de manière significative ( $p=0.045$ ) (figures 7 et 8). En cas de mutation, la topographie frontale de la tumeur était plus fréquente (87% versus 56% ;  $p=0.007$ ), et la topographie temporale moins fréquente (10% versus 39% ;  $p=0.012$ ).

Sans atteindre de significativité statistique, on constatait en cas de mutation IDH pour l'ensemble des patients que le nombre de lésions était moins souvent multiple (2% versus 17% ;  $p=0,060$ ). La présence d'une composante macro kystique était plus fréquente (19% versus 0% ;  $p=0.098$ ) (figure 9) ainsi que l'aspect micro kystique (22% versus 0% ;  $p=0.098$ ) (figure 10).

Le calcul du fBv<sub>r</sub> ne retrouvait pas de différence entre les deux groupes (figure 11).

On constatait en cas de mutation IDH que le CBv<sub>r</sub> max est moins élevé (3.5 versus 5.4 ;  $p=0.175$ ) (figure 12) et que le ratio Choline/NAA est moins élevé (5.6 versus 8.1 ;  $p=0,529$ ) (figure 13).

Les résultats pour l'ensemble des patients sont détaillés dans les tableaux B et C en annexe.

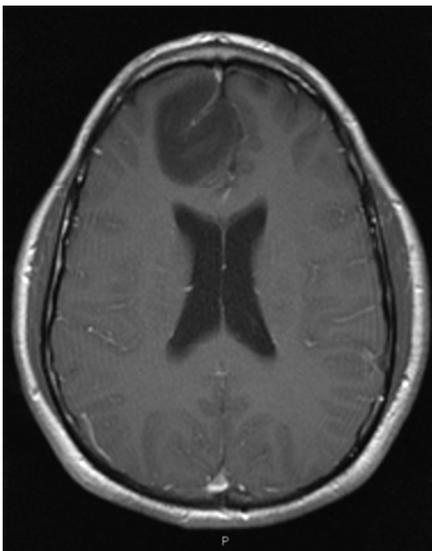


Figure 7 – Séquence T1 après injection de gadolinium. Oligodendrogliome de grade II, muté IDH. Absence de prise de contraste.

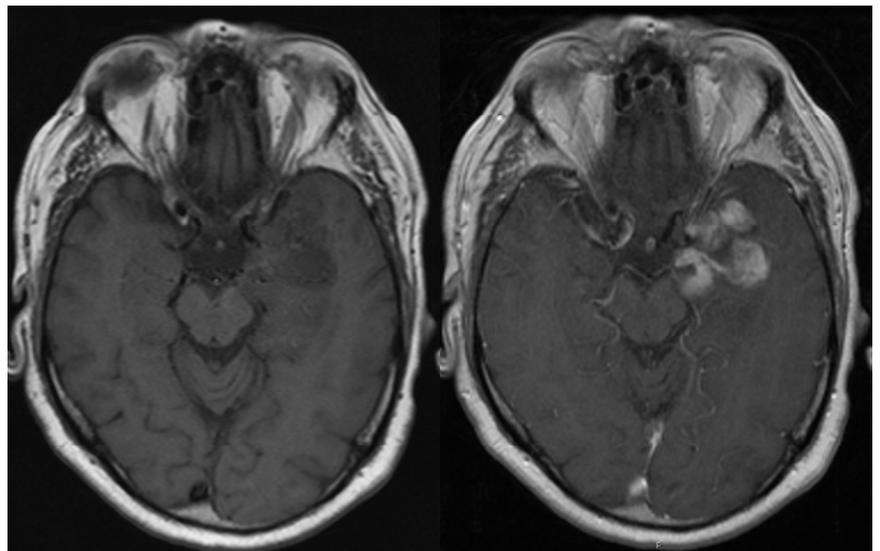
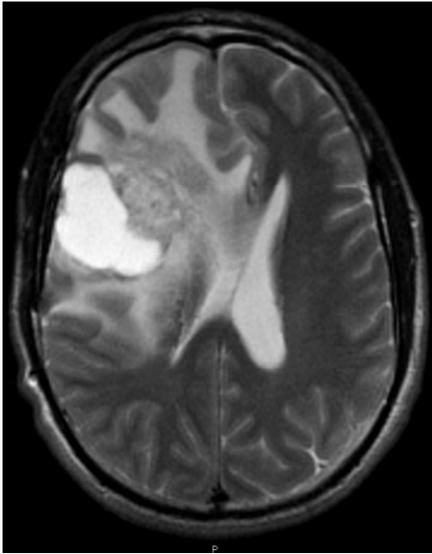
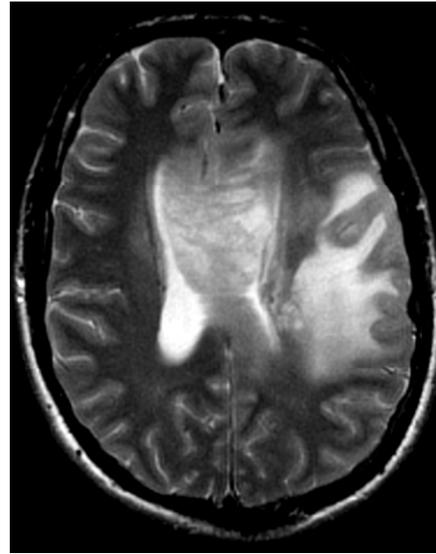


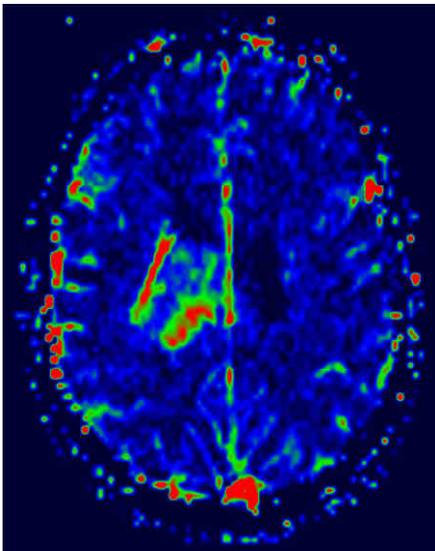
Figure 8 – Séquences T1 avant (à gauche) puis après (à droite) injection de gadolinium. Oligodendrogliome de grade III, non muté IDH.



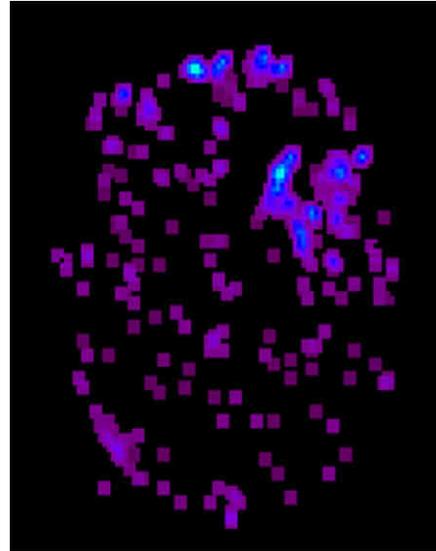
**Figure 9 – Séquence T2. Oligodendrogliome de grade III, muté IDH. Présence d'une composante macro kystique.**



**Figure 10 – Séquence T2. Oligodendrogliome de grade II, muté IDH. Aspect micro kystique de la tumeur.**



**Figure 12 – Perfusion, cartographie CBV. Oligodendrogliome de grade III, non muté IDH. Augmentation du CBV en regard de la lésion.**



**Figure 11 - Perfusion, cartographie fBV. Oligodendrogliome de grade III, muté IDH. Augmentation du fBV en regard de la lésion.**

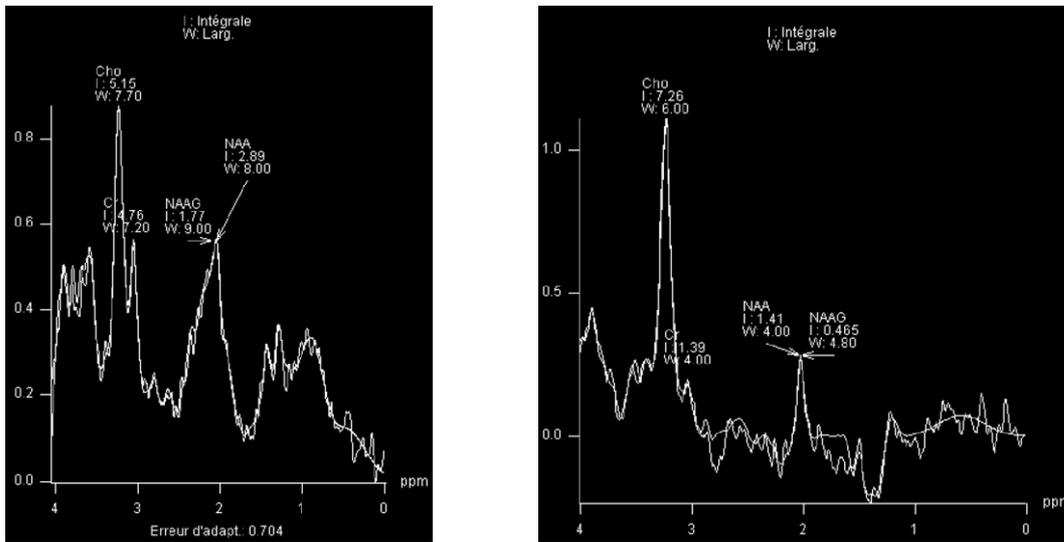


Figure 13 – Spectroscopie IRM à TE 30 (à gauche) et TE 135 (à droite). Oligodendrogliome de grade III, non muté IDH. Présence d'un pic de choline, d'une baisse du NAA, d'un pic de lipides et de lactates.

#### 4 - 2 - 1 - 2 Tumeurs de grade II

Dans ce sous groupe, on ne retrouvait aucune association significative entre mutation IDH et les données de l'IRM. Sans résultat statistiquement significatif, on constatait néanmoins en cas de mutation IDH que : la présence de contours flous était moins fréquente (14% versus 37% ;  $p=0.094$ ) (figures 14 et 15), la présence d'artefacts de susceptibilité magnétique était moins fréquente (15% versus 40% ;  $p=0.230$ ) (figure 16), l'aspect micro kystique était plus fréquent (22% versus 0% ;  $p=0.299$ ), le CBVr max était moins élevé (2.2 versus 5.2 ;  $p=0.126$ ). Les résultats sont détaillés dans les tableaux D et E en annexe.

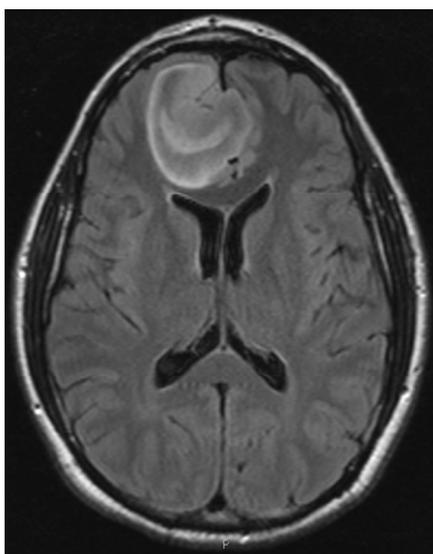


Figure 14 – Séquence FLAIR. Oligodendrogliome de grade II, muté IDH. Lésion de contours nets.

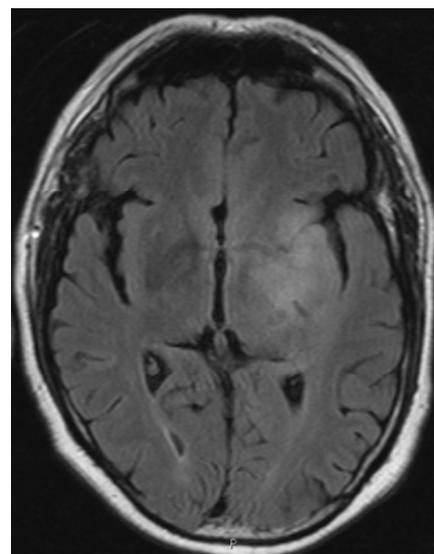


Figure 15 – Séquence FLAIR. Oligodendrogliome de grade III, non muté IDH. Lésion de contours flous.

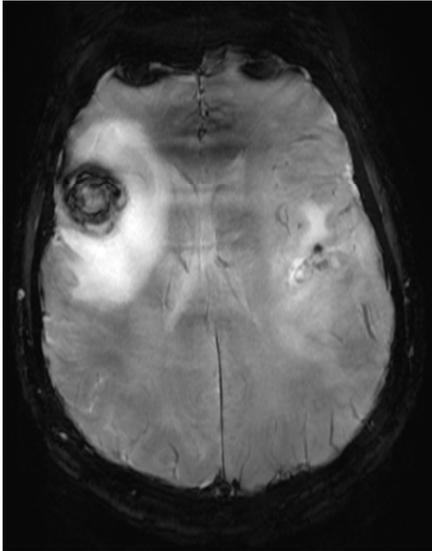


Figure 16 – Séquence T2\*. Oligodendrogliome de grade III, non muté IDH. Présence d'artefacts de susceptibilité magnétiques en hyposignal.

#### 4 - 2 - 1 - 3 Tumeurs de grade III

On ne retrouvait aucune association significative entre mutation IDH et données de l'IRM dans le groupe des tumeurs de grade III. Néanmoins on constatait que les tumeurs mutées IDH présentaient de manière plus fréquente : une atteinte du corps calleux (55% versus 20% ;  $p=0.081$ ), une composante macro kystique (35% versus 0% ;  $p=0.137$ ), un aspect micro kystique (21% versus 0% ;  $p=0.544$ ), des artefacts de susceptibilité magnétique (81% versus 50% ;  $p=0.217$ ), et un rapport de Choline/Créatinine plus élevé (3.45 versus 1,92 ;  $p=0.339$ ). Les résultats pour le groupe des tumeurs de grade III sont détaillés dans les tableaux F et G en annexe.

## 4 - 2 - 2 Données cliniques et « histo-moléculaires »

### 4 - 2 - 2 - 1 Ensemble des patients

Pour l'ensemble des patients, les patients présentant une tumeur mutée IDH étaient plus jeunes au diagnostic (43 ans versus 54 ans ;  $p=0.008$ ). De même, les tumeurs mutées IDH exprimaient beaucoup plus souvent l'interne  $\alpha$  (50% versus 0% ;  $p=0.00009$ ). Le tableau H en annexe détaille les résultats pour l'ensemble des patients.

### 4 - 2 - 2 - 2 Tumeurs de grade II

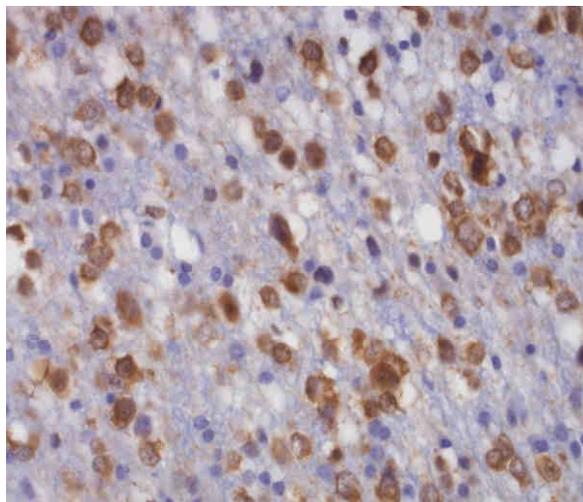
Dans le sous groupe des tumeurs de grade II, seul l'âge était associé à la mutation IDH, avec des patients plus jeunes au diagnostic en cas de mutation (40 ans versus 54 ans ;  $p=0.011$ ). Le tableau I en annexe détaille les résultats pour le sous groupe des tumeurs de grade II.

### 4 - 2 - 2 - 3 Tumeurs de grade III

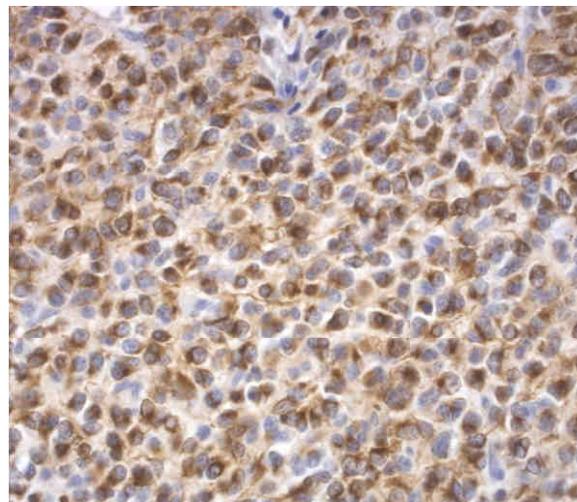
Pour le sous groupe des tumeurs de grade III, on mettait en évidence dans les tumeurs mutées IDH une fréquence plus élevée de l'expression de l'interne  $\alpha$  (90% versus 0% ;  $p=0$ ), et une mutation de p53 moins fréquente (25% versus 70% ;  $p= 0.024$ ). Le tableau J en annexe détaille les résultats pour le sous groupe des tumeurs de grade III.

Les figures 17 sont des coupes tumorales avec recherche de la mutation IDH1 R132H, de l'expression de l'interne  $\alpha$ , de l'expression de p53 et de Ki67, par des techniques d'immunohistochimie.

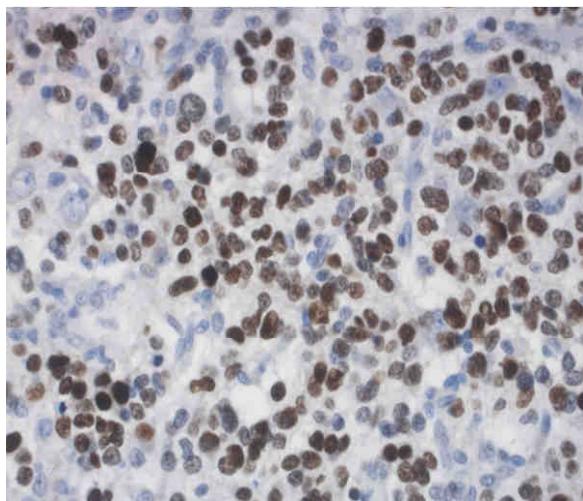
Figures 17 – Recherche par techniques d’immunohistochimie de la mutation IDH1 R132H, de l’expression de l’internexine  $\alpha$ , de p53 et de Ki67 (courtoisie du Dr Delphine Loussouarn, service d’Anatomopathologie, CHU de Nantes).



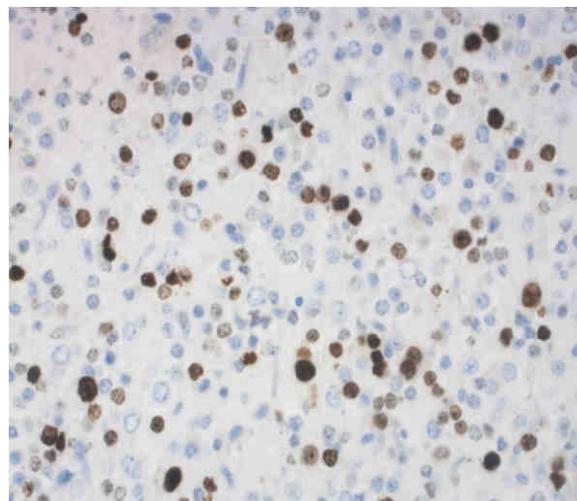
**IDH1: marquage cytoplasmique des cellules tumorales.**



**Internexine  $\alpha$  : marquage cytoplasmique en croissant ou en boule paranucléaire des cellules tumorales.**



**P53: marquage nucléaire des cellules tumorales (intensité +++ ; 90%).**



**Ki67: marquage nucléaire des cellules tumorales estimé à 30%**

## **5 - Discussion**

La mise en évidence des mutations des gènes IDH1 et IDH2 représente une importante avancée dans la prise en charge des tumeurs gliales. Outre leur rôle diagnostique, ces mutations constituent un facteur de bon pronostic des tumeurs gliales de grade II à IV (6)(48)(75)(76)(77). La valeur prédictive de réponse au traitement en cas de mutation n'est pas encore claire, mais une étude récente rapporte une meilleure chimio sensibilité des gliomes de bas grade mutés (56).

Les mutations IDH sont particulièrement fréquentes dans les tumeurs oligodendrogiales ce qui est en accord avec notre série où 73% des tumeurs étaient mutées IDH (65% de tumeurs mutées IDH1, 7% mutées IDH2) (6). De la même façon, 78% des tumeurs de grade II étaient mutées IDH et 67% des tumeurs de grade III étaient mutées IDH, également en accord avec la littérature (76% des oligodendrogliomes de grade II et 67% des oligodendrogliomes de grade III) (6). Notre échantillon de patient était donc bien représentatif de la population générale des tumeurs oligodendrogiales sur cette donnée.

Dans ce travail, la présence d'une prise de contraste était presque deux fois moins fréquente en cas de mutation IDH (44% versus 72%;  $p=0.045$ ). Carrillo et al, dans une série de glioblastomes, retrouvaient de larges plages ne prenant pas le contraste sur toutes les tumeurs mutées (14/14) (16). Mettelus et al, dans leur série de gliomes de bas grade, ne faisaient pas la même constatation (14). Toutefois leur série concernait uniquement des tumeurs de grade II, et la présence ou non d'une prise de contraste était gradée de 0 à 2, à la différence de notre travail (présence versus absence). Sur le plan anatomopathologique, la prise de contraste correspond à une rupture de la barrière hémato encéphalique mais également dans une moindre mesure à l'hyper vascularisation tumorale (78)(79). Selon Zhao et al, la mutation d'un gène IDH s'associe à un taux plus élevé d'HIF-1, jouant un rôle dans l'induction du VEGF (49)(50). Le VEGF stimulant la prolifération des néo vaisseaux, on aurait pu s'attendre à une fréquence plus élevée de prise de contraste en cas de mutation IDH (80). Notre travail laisse au contraire plutôt penser que la présence d'une mutation IDH est associée à un taux plus faible de VEGF, ce qui est en accord avec d'autres travaux qui n'ont pas retrouvé de taux plus élevé d'HIF-1 en cas de mutation IDH (51)(52). De plus, la prise de contraste plus fréquente en l'absence de mutation IDH apparaît intuitivement logique, puisque l'absence de mutation IDH et la prise de contraste des tumeurs oligodendrogiales sont des marqueurs de mauvais pronostic (28)(27).

Concernant la perfusion, le CBVr est connu pour être corrélé à l'expression du VEGF : un CBVr élevé est associé à l'expression du VEGF (81). Cette constatation s'explique facilement, le CBVr étant le reflet de la néo angiogenèse (62). Dans ce travail, en présence d'une mutation IDH, le CBVr était en moyenne plus faible qu'en

l'absence de mutation (3,5 versus 5,4), sans toutefois d'association significative ( $p=0.175$ ). Cette tendance va néanmoins dans le même sens que les données concernant la prise de contraste et serait à confirmer sur un échantillon plus grand. A notre connaissance, aucune donnée de la littérature actuelle n'a étudié ce paramètre en lien avec la mutation IDH. Jenkison et al avaient mis en évidence une relation entre CBVr et la codélétion 1p19q dans une série de tumeurs oligodendrogiales, le CBVr étant plus élevé en cas de codélétion (10).

Le fBV, autre paramètre de perfusion permettant d'étudier la perméabilité anormale des néo vaisseaux tumoraux, n'a pas montré de différence entre les deux groupes. Néanmoins, ce paramètre n'a pu être étudié que sur un faible effectif (24 patients sur 68). Dans une série de 46 gliomes de bas grade, Dhermain et al ont montré que ce paramètre était un facteur de mauvais pronostic (66).

La présence d'une mutation IDH était dans ce travail associée à une topographie frontale plus fréquente (87% versus 56% ;  $p=0.007$ ) et à une topographie temporale moins fréquente (10% versus 40% ;  $p=0.012$ ). Sans association significative, cette tendance était retrouvée dans les analyses par sous groupes de grade II et III. Ces résultats sont en accord avec les précédentes études. Dans leur série, Carrillo et al (glioblastomes) et Stockhammer et al (astrocytomes de grade II) faisaient la même constatation pour la topographie frontale en cas de mutation IDH (16)(15). Ren et al ont trouvé dans leur série de 528 gliomes une fréquence plus élevée de mutation IDH en cas de topographie frontale que de topographie temporale (82). Ces résultats étaient confirmés dans leur sous groupe de tumeurs oligodendrogiales. Cette préférence topographique est également retrouvée en cas de codélétion 1p19q : dans une série de tumeurs oligodendrogiales de grade III, Kim et al retrouvaient une topographie frontale plus fréquente en cas de codélétion 1p19q (13). Cette constatation est également concordante avec nos résultats, les mutations IDH et la codélétion 1p19q étant fortement associées. La raison pour laquelle il existe une topographie préférentielle en fonction du statut génétique n'est pas claire. Zlatescu et al ont proposé une hypothèse intéressante (8). Celle-ci postule que les différents types de tumeurs gliales proviennent de cellules progénitrices différentes. On sait par ailleurs que les différentes régions cérébrales sont issues de migrations successives de cellules progénitrices distinctes (83). On pourrait donc imaginer que les cellules précurseurs des tumeurs mutées IDH auraient la même origine embryologique, et auraient une topographie frontale plus fréquente. Ces cellules seraient plus susceptibles que les autres cellules progénitrices d'acquérir une mutation IDH. Une autre hypothèse serait de penser que la survenue d'une mutation IDH serait pro-oncogène sur certaines cellules (de topographie spécifique en fonction de leur origine), mais pas sur d'autres, expliquant la topographie préférentielle des tumeurs mutées IDH.

La présence de contours tumoraux plus flous en hyper signal T2/FLAIR dans le sous groupe des tumeurs de grade II était plus fréquente en l'absence de mutation

IDH, sans toutefois d'association significative ( $p=0.094$ ). Metellus et al dans une précédente étude concernant une série de 47 gliomes de bas grade avait également mis en évidence des contours plus flous en l'absence de mutation (14). On peut supposer que ces contours plus flous, dans ces tumeurs non mutées et donc de plus mauvais pronostic, correspondent à une infiltration cellulaire tumorale gliale plus importante et donc à une tumeur plus agressive. Néanmoins, à l'encontre de cette hypothèse, plusieurs travaux ont mis en évidence des contours tumoraux plus flous en hypersignal T2 en cas de codélétion 1p19q (donc dans le groupe des tumeurs de meilleur pronostic) (12)(13). Il est reconnu que l'hypersignal T2 péri tumoral est d'interprétation délicate, pouvant correspondre soit à une infiltration cellulaire tumorale gliale, soit à un simple œdème vasogénique péri tumoral (84). La spectroscopie IRM, et la technique de tenseur de diffusion, non réalisée dans ce travail, apparaissent comme des outils intéressants pour distinguer infiltration tumorale et œdème vasogénique (85)(86).

Sans atteindre la significativité statistique ( $p=0.098$  pour les deux critères) dans ce travail, la présence d'une composante macro kystique et l'aspect micro kystique étaient plus fréquents en cas de mutation IDH. Aucune tumeur non mutée IDH ne présentait ces caractéristiques, alors que pour les tumeurs mutées 19 % présentaient une portion macro kystique et 20% un aspect micro kystique. Pour Lee, l'aspect micro kystique (en « nid d'abeille ») de la tumeur est une caractéristique évocatrice d'oligodendrogliome, reflet de leur cytoarchitecture particulière (61). La présence d'une composante macro kystique serait quant à elle liée non pas à un processus nécrotique, mais plutôt à un exsudat plasmatique secondaire à une rupture de la barrière hémato encéphalique. En effet, dans leur série de tumeurs gliales et de métastases, Lohle et al ont mis en évidence un taux élevé de protéine plasmatique au sein des macro kystes (87).

Dans le sous groupe des tumeurs de grade II la présence d'artefacts de susceptibilité magnétique était moins fréquente en cas de mutation IDH (15% versus 40%), sans association statistiquement significative ( $p=0.230$ ). La présence de ces artefacts au sein des gliomes, sous forme d'hypo signaux sur la séquence T2\* (ou à défaut sur la séquence B0), indique la présence de saignements anciens (dépôts d'hémosidérine) ou de calcifications (88)(89)(90)(91). La présence de calcification est fréquente dans les tumeurs oligodendrogiales, allant de 20 à 90% des cas (59)(60)(92). La présence de remaniement hémorragique est plus rare (60). Bagley et al ont montré un intérêt potentiel de la séquence T2\* pour grader les gliomes, les lésions de haut grade ayant plus d'artefacts de susceptibilité magnétique (93). La distinction en IRM entre hémosidérine et calcifications est difficile. Un scanner cérébral aurait été nécessaire pour les différencier, ce qui n'a pas été réalisé dans ce travail. Faire la distinction entre calcifications et remaniements hémorragique aurait peut-être montré des différences significatives entre les deux groupes. Néanmoins, les remaniements hémorragiques étant surtout visibles dans les tumeurs gliales

agressives, et en particulier dans les glioblastomes, on peut penser qu'une partie importante de ces hypo signaux correspondait à des calcifications.

Un diamètre tumoral supérieur à 6 cm est un facteur pronostic défavorable des gliomes de bas grade (25). Dans leur série de 47 gliomes de bas grade, Mettelus et al mettaient en évidence de manière significative un diamètre tumoral plus grand (> 6 cm) en T2 dans le groupe des tumeurs non mutées IDH (14). Cette donnée n'était pas confirmée par ce travail, retrouvant au contraire des surfaces et des diamètres tumoraux en moyenne plus grands en cas de mutation, sans toutefois de résultat statistiquement significatif.

Le type de signal tumoral en T1 et en T2/FLAIR (homogène versus hétérogène) n'était pas différent entre les 2 groupes. Mettelus et al avaient fait la même constatation dans leur série (14).

En routine, la spectroscopie IRM détecte 5 principaux métabolites, qui ont été étudiés dans ce travail : le N-Acétyl Aspartate (NAA) qui est un marqueur neuronal, la Créatine/phosphocréatine (Cr) qui est le reflet du métabolisme global, la Choline/phosphatidylcholine (Cho) marqueur de prolifération cellulaire, les lipides libres marqueurs de nécrose, et les lactates marqueurs de phénomènes ischémiques (85)(94). Pope et al dans une série de 27 gliomes, avec une IRM 3T, ont mis en évidence une élévation significative du pic de choline dans le groupe des tumeurs mutées IDH (95). Ce travail ne confirmait pas ces résultats. Les enzymes IDH jouant un rôle dans le métabolisme cellulaire, on aurait pu s'attendre à une différence entre les deux groupes. Néanmoins, seuls 33 patients sur 68 dans ce travail ont bénéficié d'une spectroscopie-IRM. De plus, ce travail a été réalisé avec une IRM 1.5T, et non une 3T. Jenkinson et al dans une série de 48 tumeurs oligodendrogiales ne retrouvaient par ailleurs pas d'association entre les résultats de la spectroscopie et la présence d'une codélétion 1p19q (96).

Pour l'ensemble des patients et dans le sous groupe des tumeurs de grade II, les patients atteints de tumeurs mutées IDH étaient en moyenne plus jeunes que les patients atteints de tumeurs non mutées (respectivement 43 ans versus 54 ans,  $p=0.008$  et 40 ans versus 54 ans,  $p=0.011$ ). L'association mutation IDH-âge a déjà été rapportée, ces deux éléments restant toutefois des facteurs pronostiques indépendants (6)(45)(48)(76).

La présence d'une mutation IDH était associée de manière significative à l'expression de l'internexine  $\alpha$  pour l'ensemble des patients ( $p=0.00009$ ) et pour le sous groupe des tumeurs de grade III ( $p=0$ ). L'expression de l'internexine  $\alpha$  étant un reflet fiable de la codélétion 1p19q, on peut avancer que dans ce travail la présence

d'une mutation IDH était associée à la présence d'une codélétion 1p19q (37). L'association mutation IDH - codélétion 1p19q a déjà été mise en évidence par plusieurs travaux (39)(45)(75)(97). La mutation IDH est un événement précoce dans la tumorigenèse gliale, survenant avant la codélétion 1p19q(45). Dans leur série, Labussière et al ont mis en évidence que toutes les tumeurs gliales codélétées 1p19q étaient mutées IDH1 ou IDH2 , ce qui est compatible avec nos résultats (toutes les tumeurs de notre série exprimant l'interneurine  $\alpha$  étaient mutées IDH) (98).

Dans ce travail, les tumeurs oligodendrogiales de grade III mutées IDH exprimaient moins souvent p53 que les tumeurs non mutées (25% versus 70% ;  $p=0.024$ ). L'expression de la protéine p53 étant liée à la mutation du gène TP53, on peut dire que dans le sous groupe des tumeurs de grade III les tumeurs mutées IDH étaient moins souvent mutées TP53 que les tumeurs non mutées IDH (2). L'association mutation IDH et mutation TP53 n'est pas claire pour tous, certains mettant en évidence une association, d'autres non (39)(75)(97). Néanmoins, la survenue d'une mutation IDH est un événement plus précoce dans la tumorigenèse gliale que la mutation TP53 (45). La tumorigenèse de ces tumeurs mutées TP53 et non IDH serait donc différente de la tumorigenèse classique, impliquant d'autres voies moléculaires.

Les différentes techniques utilisées pour mettre en évidence les mutations IDH, immunohistochimie, PCR spécifique d'allèle et séquençage, ont montré une reproductibilité quasi parfaite, les résultats n'étant discordants que pour un seul patient. Ces données confirment les données de la littérature (58).

Ce travail souffre de plusieurs critiques. Il s'agit d'une étude rétrospective sur un nombre limité de patients. Une cohorte plus importante aurait peut-être permis de mettre en évidence plus de résultats statistiquement significatifs, notamment concernant les critères d'imagerie. En effet certaines séquences IRM n'ont pu être réalisées que sur un faible nombre de patients, en particulier les séquences fonctionnelles de perfusion ou de spectroscopie. La population étudiée était par ailleurs hétérogène, mélangeant grade II et grade III, oligodendrogliomes et oligoastrocytomes, afin d'obtenir une cohorte suffisante. Enfin, les mutations IDH et la codélétion 1p19q étant très liées, on peut se demander si les critères IRM associés à IDH ne sont pas finalement la conséquence de la codélétion 1p19q. La taille de l'échantillon ne permettait pas d'effectuer de test statistique afin d'évaluer le caractère indépendant de ces 2 paramètres par exemple pour la topographie tumorale, qui semble similaire en cas de mutation IDH ou de codélétion 1p19q (82). Néanmoins, à notre connaissance, aucun travail n'a mis en évidence de corrélation entre prise de contraste et absence de codélétion 1p19q, alors que notre étude retrouve une association significative entre prise de contraste et absence de mutation

IDH. Des travaux complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer si les critères IRM retrouvés sont bien associés de manière indépendante à une mutation IDH.

## **6 - Conclusion**

La mise en évidence récente des mutations IDH constitue un tournant dans la compréhension et la prise en charge des gliomes. Ces mutations constituent un facteur pronostic indépendant des tumeurs gliales et sont spécifiques de certains sous types de tumeurs. Les conséquences physiopathologiques de ces mutations sont encore mal comprises, mais constitueront peut-être à l'avenir des cibles thérapeutiques. Ce travail a permis de mettre en évidence un profil IRM particulier des tumeurs oligodendrogiales mutées IDH, avec une prise de contraste moins fréquente et une topographie tumorale particulière. Ces données d'IRM « standard » n'apparaissent toutefois pas suffisantes pour déterminer de manière non invasive si la tumeur présente ou non la mutation.

A l'heure où les développements dans le domaine de la biologie moléculaire et de la médecine nucléaire sont si importants, on peut se demander quels progrès peut encore réaliser la radiologie dans le domaine des tumeurs cérébrales (3). Une piste sérieuse s'est néanmoins ouverte récemment : la détection par spectroscopie – IRM d'un oncométabolite résultant d'une mutation IDH, le 2-hydroxyglutamate. En effet, Dang et al ont montré que la mutation IDH1 résultait en une nouvelle activité enzymatique, aboutissant à la production du 2-hydroxyglutamate (53). Dès lors, plusieurs équipes ont cherché à savoir si ce métabolite pouvait être détecté par spectroscopie-IRM, et si sa présence était bien corrélée à une mutation IDH. Pope et al, Kalinina et al, et Elkhalel et al, ont montré la faisabilité de détecter le 2-hydroxyglutamate « ex-vivo » par spectroscopie-IRM (99)(100)(101). Ils ont également démontré la corrélation entre détection du 2-hydroxyglutamate et présence d'une mutation IDH. Quant à eux, Andronesi et al, et Choi et al, ont montré qu'on pouvait détecter « in-vivo » la présence d'une mutation IDH, en mesurant le pic de 2-hydroxyglutamate (102)(103). Ces travaux récents sont particulièrement intéressants, car cette technique permettrait de détecter de manière non invasive la présence de la mutation, permettant de se passer de la biopsie cérébrale qui est à l'heure actuelle le seul moyen de mettre en évidence cette mutation. Bien que les techniques de biopsie cérébrale stéréotaxique soient maintenant bien connues, elles restent une source potentielle de complications non négligeables, avec entre autres le risque d'hématome intra crânien (104). La biopsie nécessite par ailleurs une hospitalisation, elle-même cause d'un surcoût. La détection par spectroscopie-IRM du 2-hydroxyglutamate pourrait également être un outil diagnostique intéressant, certaines tumeurs, comme les astrocytomes pilocytiques ou les épendymomes, ne présentant pas de mutation IDH (6). Cette technique pourrait également être utile pour différencier une tumeur gliale d'une métastase, dont la prise en charge est très différente. Enfin, elle pourrait permettre dans le suivi des tumeurs de distinguer récurrence tumorale et remaniements post-thérapeutiques, voire de suivre l'efficacité d'un éventuel traitement dirigé contre les enzymes IDH mutés. Cette technique de spectroscopie-IRM n'est pas réalisée en routine, mais pourrait devenir à terme une technique « standard », effectuée lors de toute IRM d'exploration de lésion cérébrale.

## Références

1. Riemenschneider MJ, Jeuken JWM, Wesseling P, Reifenberger G. Molecular diagnostics of gliomas: state of the art. *Acta Neuropathol.* 2010 nov;120(5):567-84.
2. Figarella-Branger D, Maues de Paula A, Colin C, Bouvier C. Histomolecular classification of adult diffuse gliomas: the diagnostic value of immunohistochemical markers. *Rev. Neurol. (Paris).* 2011 oct;167(10):683-90.
3. Ducray F, Dutertre G, Ricard D, Gontier E, Idhah A, Massard C. [Advances in adults' gliomas biology, imaging and treatment]. *Bull Cancer.* 2010 janv;97(1):17-36.
4. Alentorn A, Labussière M, Sanson M, Delattre J-Y, Hoang-Xuan K, Idhah A. [Genetics and brain gliomas.]. *Presse Medicale (Paris, France: 1983).*
5. Parsons DW, Jones S, Zhang X, Lin JC-H, Leary RJ, Angenendt P, et al. An integrated genomic analysis of human glioblastoma multiforme. *Science.* 2008 sept 26;321(5897):1807-12.
6. Kloosterhof NK, Bralten LBC, Dubbink HJ, French PJ, van den Bent MJ. Isocitrate dehydrogenase-1 mutations: a fundamentally new understanding of diffuse glioma? *Lancet Oncol.* 2011 janv;12(1):83-91.
7. Megyesi JF, Kachur E, Lee DH, Zlatescu MC, Betensky RA, Forsyth PA, et al. Imaging correlates of molecular signatures in oligodendrogliomas. *Clin. Cancer Res.* 2004 juill 1;10(13):4303-6.
8. Zlatescu MC, TehraniYazdi A, Sasaki H, Megyesi JF, Betensky RA, Louis DN, et al. Tumor location and growth pattern correlate with genetic signature in oligodendroglial neoplasms. *Cancer Res.* 2001 sept 15;61(18):6713-5.
9. Jenkinson MD, Smith TS, Brodbelt AR, Joyce KA, Warnke PC, Walker C. Apparent diffusion coefficients in oligodendroglial tumors characterized by genotype. *J Magn Reson Imaging.* 2007 déc;26(6):1405-12.
10. Jenkinson MD, Smith TS, Joyce KA, Fildes D, Broome J, du Plessis DG, et al. Cerebral blood volume, genotype and chemosensitivity in oligodendroglial tumours. *Neuroradiology.* 2006 oct;48(10):703-13.
11. Whitmore RG, Krejza J, Kapoor GS, Huse J, Woo JH, Bloom S, et al. Prediction of oligodendroglial tumor subtype and grade using perfusion weighted magnetic resonance imaging. *J. Neurosurg.* 2007 sept;107(3):600-9.
12. Jenkinson MD, du Plessis DG, Smith TS, Joyce KA, Warnke PC, Walker C. Histological growth patterns and genotype in oligodendroglial tumours: correlation with MRI features. *Brain.* 2006 juill;129(Pt 7):1884-91.
13. Kim JW, Park C-K, Park S-H, Kim YH, Han JH, Kim C-Y, et al. Relationship between radiological characteristics and combined 1p and 19q deletion in World Health Organization grade III oligodendroglial tumours. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 2011 févr;82(2):224-7.
14. Metellus P, Coulibaly B, Colin C, de Paula AM, Vasiljevic A, Taieb D, et al. Absence of IDH mutation identifies a novel radiologic and molecular subtype of WHO grade II gliomas with dismal prognosis. *Acta Neuropathol.* 2010 déc;120(6):719-29.
15. Stockhammer F, Misch M, Helms H-J, Lengler U, Prall F, von Deimling A, et al. IDH1/2 mutations in WHO grade II astrocytomas associated with localization and seizure as the initial symptom. *Seizure.* 2012 avr;21(3):194-7.
16. Carrillo JA, Lai A, Nghiemphu PL, Kim HJ, Phillips HS, Kharbanda S, et al. Relationship between Tumor Enhancement, Edema, IDH1 Mutational Status, MGMT Promoter Methylation, and Survival in Glioblastoma. *AJNR. American journal of neuroradiology [Internet].* 2012 févr 9 [cité 2012 août 15]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22322613>
17. Central Brain Tumor Registry of the United States. <http://www.cbtrus.org>.
18. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 2007 août;114(2):97-109.
19. Varlet P, Jouvet A, Miquel C, Saint-Pierre G, Beuvon F, Dumas-Duport C. [Criteria of diagnosis and grading of oligodendrogliomas or oligo-astrocytomas according to the WHO and Sainte-Anne classifications]. *Neurochirurgie.* 2005 sept;51(3-4 Pt 2):239-46.
20. Sant M, Minicozzi P, Lagorio S, Børge Johannesen T, Marcos-Gragera R, Francisci S. Survival of European patients with central nervous system tumors. *Int. J. Cancer.* 2012 juill 1;131(1):173-85.
21. Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V, Jukich PJ, Bruner JM, Davis FG. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994. *Neuro-oncology.* 1999 janv;1(1):14-25.
22. Ricard D, Idhah A, Ducray F, Lahutte M, Hoang-Xuan K, Delattre J-Y. Primary brain tumours in adults. *Lancet.* 2012 mai 26;379(9830):1984-96.

23. McGirt MJ, Chaichana KL, Attenello FJ, Weingart JD, Than K, Burger PC, et al. Extent of surgical resection is independently associated with survival in patients with hemispheric infiltrating low-grade gliomas. *Neurosurgery*. 2008 oct;63(4):700-707; author reply 707-708.
24. Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S, et al. Role of extent of resection in the long-term outcome of low-grade hemispheric gliomas. *J. Clin. Oncol.* 2008 mars 10;26(8):1338-45.
25. Pignatti F, van den Bent M, Curran D, Debruyne C, Sylvester R, Therasse P, et al. Prognostic factors for survival in adult patients with cerebral low-grade glioma. *J. Clin. Oncol.* 2002 avr 15;20(8):2076-84.
26. Yang L, Huang F, Zheng K, Zhang H, Zhou X, Bao X, et al. Factors affecting prognosis of patients with intracranial anaplastic oligodendrogliomas: a single institutional review of 70 patients. *J. Neurooncol.* 2010 oct;100(1):113-20.
27. Hamlat A, Saikali S, Chaperon J, Carsin-Nicol B, Calve ML, Lesimple T, et al. Proposal of a scoring scale as a survival predictor in intracranial oligodendrogliomas. *J. Neurooncol.* 2006 sept;79(2):159-68.
28. Engelhard HH, Stelea A, Mundt A. Oligodendroglioma and anaplastic oligodendroglioma: clinical features, treatment, and prognosis. *Surg Neurol.* 2003 nov;60(5):443-56.
29. Figarella-Branger D, Colin C, Coulibaly B, Quilichini B, Maues De Paula A, Fernandez C, et al. [Histological and molecular classification of gliomas]. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2008 juill;164(6-7):505-15.
30. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2005 juin;64(6):479-89.
31. Okamoto Y, Di Patre P-L, Burkhard C, Horstmann S, Jourde B, Fahey M, et al. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. *Acta Neuropathol.* 2004 juill;108(1):49-56.
32. Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M, et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res.* 2006 oct 15;66(20):9852-61.
33. Kaloshi G, Benouaich-Amiel A, Diakite F, Taillibert S, Lejeune J, Laigle-Donadey F, et al. Temozolomide for low-grade gliomas: predictive impact of 1p/19q loss on response and outcome. *Neurology.* 2007 mai 22;68(21):1831-6.
34. van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJB, Bernsen HJJA, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J. Clin. Oncol.* 2006 juin 20;24(18):2715-22.
35. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J. Clin. Oncol.* 2006 juin 20;24(18):2707-14.
36. Ducray F, Idhah A, de Reyniès A, Bièche I, Thillet J, Mokhtari K, et al. Anaplastic oligodendrogliomas with 1p19q codeletion have a proneural gene expression profile. *Mol. Cancer.* 2008;7:41.
37. Ducray F, Crinière E, Idhah A, Mokhtari K, Marie Y, Paris S, et al. alpha-Internexin expression identifies 1p19q codeleted gliomas. *Neurology.* 2009 janv 13;72(2):156-61.
38. Parkinson JF, Afaghi V, Payne CA, Buckland ME, Brewer JM, Biggs MT, et al. The impact of molecular and clinical factors on patient outcome in oligodendroglioma from 20 years' experience at a single centre. *J Clin Neurosci.* 2011 mars;18(3):329-33.
39. Kim Y-H, Nobusawa S, Mittelbronn M, Paulus W, Brokinkel B, Keyvani K, et al. Molecular classification of low-grade diffuse gliomas. *Am. J. Pathol.* 2010 déc;177(6):2708-14.
40. Hagel C, Krog B, Laas R, Stavrou DK. Prognostic relevance of TP53 mutations, p53 protein, Ki-67 index and conventional histological grading in oligodendrogliomas. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 1999 sept;18(3):305-9.
41. Mueller W, Hartmann C, Hoffmann A, Lanksch W, Kiwit J, Tonn J, et al. Genetic signature of oligoastrocytomas correlates with tumor location and denotes distinct molecular subsets. *Am. J. Pathol.* 2002 juill;161(1):313-9.
42. Watanabe T, Nakamura M, Kros JM, Burkhard C, Yonekawa Y, Kleihues P, et al. Phenotype versus genotype correlation in oligodendrogliomas and low-grade diffuse astrocytomas. *Acta Neuropathol.* 2002 mars;103(3):267-75.
43. Mardis ER, Ding L, Dooling DJ, Larson DE, McLellan MD, Chen K, et al. Recurring mutations found by sequencing an acute myeloid leukemia genome. *N. Engl. J. Med.* 2009 sept 10;361(11):1058-66.
44. Hartmann C, Meyer J, Balss J, Capper D, Mueller W, Christians A, et al. Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol.* 2009 oct;118(4):469-74.

45. Watanabe T, Nobusawa S, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations are early events in the development of astrocytomas and oligodendrogliomas. *Am. J. Pathol.* 2009 avr;174(4):1149-53.
46. Bolduc JM, Dyer DH, Scott WG, Singer P, Sweet RM, Koshland DE Jr, et al. Mutagenesis and Laue structures of enzyme intermediates: isocitrate dehydrogenase. *Science.* 1995 juin 2;268(5215):1312-8.
47. Rossetto M, Ciccarino P, Boisselier B, Labussiere M, Sanson M. Metabolism of glioma and IDH1/IDH2 mutations. *Rev. Neurol. (Paris).* 2011 oct;167(10):699-703.
48. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al. IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N. Engl. J. Med.* 2009 févr 19;360(8):765-73.
49. Zhao S, Lin Y, Xu W, Jiang W, Zha Z, Wang P, et al. Glioma-derived mutations in IDH1 dominantly inhibit IDH1 catalytic activity and induce HIF-1 $\alpha$ . *Science.* 2009 avr 10;324(5924):261-5.
50. Semenza GL. HIF-1 and human disease: one highly involved factor. *Genes Dev.* 2000 août 15;14(16):1983-91.
51. Metellus P, Colin C, Taieb D, Guedj E, Nanni-Metellus I, de Paula AM, et al. IDH mutation status impact on in vivo hypoxia biomarkers expression: new insights from a clinical, nuclear imaging and immunohistochemical study in 33 glioma patients. *J. Neurooncol.* 2011 déc;105(3):591-600.
52. Williams SC, Karajannis MA, Chiriboga L, Golfinos JG, von Deimling A, Zagzag D. R132H-mutation of isocitrate dehydrogenase-1 is not sufficient for HIF-1 $\alpha$  upregulation in adult glioma. *Acta Neuropathol.* 2011 févr;121(2):279-81.
53. Dang L, White DW, Gross S, Bennett BD, Bittinger MA, Driggers EM, et al. Cancer-associated IDH1 mutations produce 2-hydroxyglutarate. *Nature.* 2009 déc 10;462(7274):739-44.
54. Struys EA, Salomons GS, Achouri Y, Van Schaftingen E, Grosso S, Craigen WJ, et al. Mutations in the D-2-hydroxyglutarate dehydrogenase gene cause D-2-hydroxyglutaric aciduria. *Am. J. Hum. Genet.* 2005 févr;76(2):358-60.
55. Aghili M, Zahedi F, Rafiee E. Hydroxyglutaric aciduria and malignant brain tumor: a case report and literature review. *J. Neurooncol.* 2009 janv;91(2):233-6.
56. Houillier C, Wang X, Kaloshi G, Mokhtari K, Guillemin R, Laffaire J, et al. IDH1 or IDH2 mutations predict longer survival and response to temozolomide in low-grade gliomas. *Neurology.* 2010 oct 26;75(17):1560-6.
57. Capper D, Zentgraf H, Bals J, Hartmann C, von Deimling A. Monoclonal antibody specific for IDH1 R132H mutation. *Acta Neuropathol.* 2009 nov;118(5):599-601.
58. Loussouarn D, Le Loupp A-G, Frenel J-S, Leclair F, Von Deimling A, Aumont M, et al. Comparison of immunohistochemistry, DNA sequencing and allele-specific PCR for the detection of IDH1 mutations in gliomas. *Int. J. Oncol.* 2012 juin;40(6):2058-62.
59. Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: Oligodendroglioma and its variants: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 2005 déc;25(6):1669-88.
60. Lee YY, Van Tassel P. Intracranial oligodendrogliomas: imaging findings in 35 untreated cases. *AJR Am J Roentgenol.* 1989 févr;152(2):361-9.
61. Lee C, Duncan VW, Young AB. Magnetic resonance features of the enigmatic oligodendroglioma. *Invest Radiol.* 1998 avr;33(4):222-31.
62. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Hirai T, Okuda T, et al. Correlation of MR imaging-determined cerebral blood volume maps with histologic and angiographic determination of vascularity of gliomas. *AJR Am J Roentgenol.* 1998 déc;171(6):1479-86.
63. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003 déc;24(10):1989-98.
64. Spampinato MV, Smith JK, Kwock L, Ewend M, Grimme JD, Camacho DLA, et al. Cerebral blood volume measurements and proton MR spectroscopy in grading of oligodendroglial tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2007 janv;188(1):204-12.
65. Jiang Z, Le Bas J-F, Grand S, Salon C, Pasteris C, Hoffmann D, et al. Prognostic value of perfusion MR imaging in patients with oligodendroglioma: A survival study. *J Neuroradiol.* 2011 mars;38(1):53-61.
66. Dhermain F, Saliou G, Parker F, Page P, Hoang-Xuan K, Lacroix C, et al. Microvascular leakage and contrast enhancement as prognostic factors for recurrence in unfavorable low-grade gliomas. *J. Neurooncol.* 2010 mars;97(1):81-8.
67. Herminghaus S, Dierks T, Pilatus U, Möller-Hartmann W, Wittsack J, Marquardt G, et al. Determination of histopathological tumor grade in neuroepithelial brain tumors by using spectral pattern analysis of in vivo spectroscopic data. *J. Neurosurg.* 2003 janv;98(1):74-81.
68. Hlailhel C, Guilloton L, Guyotat J, Streichenberger N, Honnorat J, Cotton F. Predictive value of multimodality MRI using conventional, perfusion, and spectroscopy MR in anaplastic transformation of low-grade oligodendrogliomas. *J. Neurooncol.* 2010 mars;97(1):73-80.
69. Kastler B, Vetter D. *Comprendre l'IRM - Manuel d'auto-apprentissage.* 6 $^{\text{ème}}$  éd. Elsevier-Masson; 2006.

70. Kono K, Inoue Y, Nakayama K, Shakudo M, Morino M, Ohata K, et al. The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001 juill;22(6):1081-8.
71. Gupta RK, Cloughesy TF, Sinha U, Garakian J, Lazareff J, Rubino G, et al. Relationships between choline magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficient and quantitative histopathology in human glioma. *J. Neurooncol*. 2000 déc;50(3):215-26.
72. Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, Ikushima I, Shigematu Y, Hirai T, et al. Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. *J Magn Reson Imaging*. 1999 janv;9(1):53-60.
73. Jenkinson MD, du Plessis DG, Smith TS, Brodbelt AR, Joyce KA, Walker C. Cellularity and apparent diffusion coefficient in oligodendroglial tumours characterized by genotype. *J. Neurooncol*. 2010 févr;96(3):385-92.
74. R Development Core Team (2012). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org/>.
75. Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbaih A, Laffaire J, Ducray F, et al. Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J. Clin. Oncol*. 2009 sept 1;27(25):4150-4.
76. Nobusawa S, Watanabe T, Kleihues P, Ohgaki H. IDH1 mutations as molecular signature and predictive factor of secondary glioblastomas. *Clin. Cancer Res*. 2009 oct 1;15(19):6002-7.
77. van den Bent MJ, Dubbink HJ, Marie Y, Brandes AA, Taphoorn MJB, Wesseling P, et al. IDH1 and IDH2 mutations are prognostic but not predictive for outcome in anaplastic oligodendroglial tumors: a report of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor Group. *Clin. Cancer Res*. 2010 mars 1;16(5):1597-604.
78. Zagzag D, Goldenberg M, Brem S. Angiogenesis and blood-brain barrier breakdown modulate CT contrast enhancement: an experimental study in a rabbit brain-tumor model. *AJR Am J Roentgenol*. 1989 juill;153(1):141-6.
79. Dumas-Duport C, Monsaigneon V, Blond S, Munari C, Musolino A, Chodkiewicz JP, et al. Serial stereotactic biopsies and CT scan in gliomas: correlative study in 100 astrocytomas, oligo-astrocytomas and oligodendrocytomas. *J. Neurooncol*. 1987;4(4):317-28.
80. Toi M, Matsumoto T, Bando H. Vascular endothelial growth factor: its prognostic, predictive, and therapeutic implications. *Lancet Oncol*. 2001 nov;2(11):667-73.
81. Maia ACM Jr, Malheiros SMF, da Rocha AJ, da Silva CJ, Gabbai AA, Ferraz FAP, et al. MR cerebral blood volume maps correlated with vascular endothelial growth factor expression and tumor grade in nonenhancing gliomas. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 avr;26(4):777-83.
82. Ren X, Cui X, Lin S, Wang J, Jiang Z, Sui D, et al. Co-deletion of chromosome 1p/19q and IDH1/2 mutation in glioma subsets of brain tumors in Chinese patients. *PLoS ONE*. 2012;7(3):e32764.
83. Marshall CAG, Suzuki SO, Goldman JE. Gliogenic and neurogenic progenitors of the subventricular zone: who are they, where did they come from, and where are they going? *Glia*. 2003 juill;43(1):52-61.
84. Kelly PJ, Dumas-Duport C, Kispert DB, Kall BA, Scheithauer BW, Illig JJ. Imaging-based stereotaxic serial biopsies in untreated intracranial glial neoplasms. *J. Neurosurg*. 1987 juin;66(6):865-74.
85. Galanaud D, Nicoli F, Figarella-Branger D, Roche P, Confort-Gouny S, Le Fur Y, et al. [MR spectroscopy of brain tumors]. *J Radiol*. 2006 juin;87(6 Pt 2):822-32.
86. Lu S, Ahn D, Johnson G, Law M, Zagzag D, Grossman RI. Diffusion-tensor MR imaging of intracranial neoplasia and associated peritumoral edema: introduction of the tumor infiltration index. *Radiology*. 2004 juill;232(1):221-8.
87. Lohle PN, Wurzer HA, Seelen PJ, Kingma LM, Go KG. The pathogenesis of cysts accompanying intra-axial primary and metastatic tumors of the central nervous system. *J. Neurooncol*. 1998 déc;40(3):277-85.
88. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2\*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999 avr;20(4):637-42.
89. Tsushima Y, Endo K. Hypointensities in the brain on T2\*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2006 août;35(4):140-50.
90. Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Haacke EM. Principles, techniques, and applications of T2\*-based MR imaging and its special applications. *Radiographics*. 2009 oct;29(5):1433-49.
91. Bami-Zylberberg F, Grand S, Le Bas J-F, Meder J-F. [MRI for oligodendrogliomas]. *Neurochirurgie*. 2005 sept;51(3-4 Pt 2):273-85.
92. Vonofakos D, Marcu H, Hacker H. Oligodendrogliomas: CT patterns with emphasis on features indicating malignancy. *J Comput Assist Tomogr*. 1979 déc;3(6):783-8.
93. Bagley LJ, Grossman RI, Judy KD, Curtis M, Loevner LA, Polansky M, et al. Gliomas: correlation of magnetic susceptibility artifact with histologic grade. *Radiology*. 1997 févr;202(2):511-6.

94. Ross B, Bluml S. Magnetic resonance spectroscopy of the human brain. *Anat. Rec.* 2001 avr;265(2):54-84.
95. Pope WB, Prins RM, Albert Thomas M, Nagarajan R, Yen KE, Bittinger MA, et al. Non-invasive detection of 2-hydroxyglutarate and other metabolites in IDH1 mutant glioma patients using magnetic resonance spectroscopy. *J. Neurooncol.* 2012 mars;107(1):197-205.
96. Jenkinson MD, Smith TS, Joyce K, Fildes D, du Plessis DG, Warnke PC, et al. MRS of oligodendroglial tumors: correlation with histopathology and genetic subtypes. *Neurology.* 2005 juin 28;64(12):2085-9.
97. Ichimura K, Pearson DM, Kocalkowski S, Bäcklund LM, Chan R, Jones DTW, et al. IDH1 mutations are present in the majority of common adult gliomas but rare in primary glioblastomas. *Neuro-oncology.* 2009 août;11(4):341-7.
98. Labussière M, Idbaih A, Wang X-W, Marie Y, Boisselier B, Falet C, et al. All the 1p19q codeleted gliomas are mutated on IDH1 or IDH2. *Neurology.* 2010 juin 8;74(23):1886-90.
99. Pope WB, Prins RM, Albert Thomas M, Nagarajan R, Yen KE, Bittinger MA, et al. Non-invasive detection of 2-hydroxyglutarate and other metabolites in IDH1 mutant glioma patients using magnetic resonance spectroscopy. *J. Neurooncol.* 2012 mars;107(1):197-205.
100. Elkhaled A, Jalbert LE, Phillips JJ, Yoshihara HAI, Parvataneni R, Srinivasan R, et al. Magnetic resonance of 2-hydroxyglutarate in IDH1-mutated low-grade gliomas. *Sci Transl Med.* 2012 janv 11;4(116):116ra5.
101. Kalinina J, Carroll A, Wang L, Yu Q, Mancheno DE, Wu S, et al. Detection of « oncometabolite » 2-hydroxyglutarate by magnetic resonance analysis as a biomarker of IDH1/2 mutations in glioma. *Journal of molecular medicine (Berlin, Germany)* [Internet]. 2012 mars 17 [cité 2012 août 15]; Available de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22426639>
102. Andronesi OC, Kim GS, Gerstner E, Batchelor T, Tzika AA, Fantin VR, et al. Detection of 2-hydroxyglutarate in IDH-mutated glioma patients by in vivo spectral-editing and 2D correlation magnetic resonance spectroscopy. *Sci Transl Med.* 2012 janv 11;4(116):116ra4.
103. Choi C, Ganji SK, DeBerardinis RJ, Hatanpaa KJ, Rakheja D, Kovacs Z, et al. 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas. *Nat. Med.* 2012 avr;18(4):624-9.
104. Nishihara M, Sasayama T, Kudo H, Kohmura E. Morbidity of stereotactic biopsy for intracranial lesions. *Kobe J Med Sci.* 2011;56(4):E148-153.

## Annexes

Tableau A - Description des données cliniques, anatomopathologiques et de biologie moléculaire pour l'ensemble des patients

	N	%
<b>Sexe</b>		
Femmes	28	41.2
Hommes	40	58.8
<b>Age</b>		
Moyenne	46	ans
<b>Grade OMS</b>		
II	37	54.4
III	31	45.6
<b>Classification Saint Anne</b>		
A	26	38.2
B	42	61.8
<b>Mutation IDH1</b>		
Non	24	35.3
Oui	44	64.7
<b>Mutation IDH2</b>		
Non	56	82.4
Oui	4	5.9
manquant	8	11.8
<b>Mutation IDH1 ou IDH2</b>		
Non	18	26.5
Oui	48	70.6
manquant	2	2.9
<b>Internexine <math>\alpha</math> (&gt;10%)</b>		
Négative	44	64.7
Positive	24	35.3
<b>Mutation p53 (&gt;10%)</b>		
Non	40	58.8
Oui	28	41.2
<b>Ki67 (&gt;10%)</b>		
Négatif	45	66.2
Positif	21	30.9
manquant	2	2,9

Tableau B - Association mutation IDH et caractéristiques IRM pour l'ensemble des patients

		IDH non muté		IDH muté		OR	IC95%	p
		N	%	N	%			
<b>Nombre de lésions</b>	1	15	83.3	47	97.9			
	>1	3	16.7	1	2.1	0.11	[0.01-1.1]	0.06017
<b>Nombre de lésions</b>	(moyenne)	1.17		1.06		0.6	[0.18-1.98]	0.39914
<b>Nombre de lobes atteints</b>	1	10	55.6	29	60.4			
	>1	8	44.4	19	39.6	0.82	[0.27-2.45]	0.72073
<b>Nombre de lobes atteints</b>	(moyenne)	1.94		1.56		0.67	[0.39-1.16]	0.15101
<b>Lésion centrée sur le CV</b>	Non	17	94.4	45	93.8			
	Oui	1	5.6	3	6.2	1.13	[0.11-11.66]	0.91618
<b>Atteinte du corps calleux</b>	Non	13	72.2	28	58.3			
	Oui	5	27.8	20	41.7	1.86	[0.57-6.05]	0.30396
<b>Latéralité</b>	Droit	11	61.1	20	41.7			
	Gauche	7	38.9	28	58.3	2.2	[0.73-6.66]	0.16303
<b>Diamètre maximal (mm)</b>	(moyenne)	57.14		61.83		1.01	[0.98-1.04]	0.46472
<b>Surface (mm<sup>2</sup>)</b>	(moyenne)	2542.86		3259.46		1	[1-1]	0.27627
<b>Signal T1 et T2/FLAIR</b>	Homogène	9	64.3	24	52.2			
	Hétérogène	5	35.7	22	47.8	1.65	[0.48-5.68]	0.42746
<b>Signal T1</b>	Homogène	11	73.3	34	72.3			
	Hétérogène	4	26.7	13	27.7	1.05	[0.28-3.9]	0.94018
<b>Signal T2/FLAIR</b>	Homogène	8	53.3	27	58.7			
	Hétérogène	7	46.7	19	41.3	0.8	[0.25-2.6]	0.71559
<b>Composante macro kystique</b>	Non	15	100	38	80.9			
	Oui	0	0	9	19.1	-	-	0.09793
<b>Aspect micro kystique</b>	Non	13	100	36	78.3			
	Oui	0	0	10	21.7	-	-	0.09785
<b>Contours</b>	Nets	7	46.7	21	45.7			
	Mixtes	3	20	14	30.4	1.56	[0.34-7.06]	0.56686
	Flous	5	33.3	11	23.9	0.73	[0.19-2.86]	0.65486
<b>Rehaussement</b>	Non	5	27.8	27	56.2			
	Oui	13	72.2	21	43.8	0.3	[0.09-0.97]	0.04475
<b>Artefacts de susceptibilité magnétique</b>	Non	5	55.6	20	55.6			
	Oui	4	44.4	16	44.4	1	[0.23-4.35]	1
<b>ADCr min</b>	(moyenne)	1.34		1.51		3.61	[0.43-30.42]	0.23723
<b>CBVr max</b>	(moyenne)	5.38		3.48		0.83	[0.64-1.09]	0.17491
<b>fBV</b>	(moyenne)	2.12		2.06		0.93	[0.31-2.79]	0.8957
<b>Pic de Choline</b>	Normal	0	0	2	7.7			
	Augmenté	3	100	24	92.3	-	(test Fisher)	1
<b>Choline (intégrale)</b>	(moyenne)	15.91		13.6		0.95	[0.79-1.14]	0.56653
<b>NAA (intégrale)</b>	(moyenne)	3.47		5.79		1.16	[0.81-1.66]	0.42633
<b>Choline/Créatinine (intégrale)</b>	(moyenne)	1.92		1.86		0.97	[0.44-2.17]	0.94568
<b>NAA/Créatinine (intégrale)</b>	(moyenne)	0.51		0.57		1.47	[0.06-36.79]	0.81421
<b>Choline/NAA (intégrale)</b>	(moyenne)	8.13		5.64		0.95	[0.81-1.12]	0.52893
<b>Lipides et/ou Lactates</b>	Non	0	0	3	10.7			
	Oui	3	100	25	89.3	-	(test Fisher)	1
<b>Lipides</b>	Non	0	0	13	46.4			
	Oui	3	100	15	53.6	-	(test Fisher)	0.24516
<b>Lactates</b>	Non	0	0	4	14.3			
	Oui	3	100	24	85.7	-	(test Fisher)	1

OR= odds ratio; CV= carrefour ventriculaire

Tableau C - Association mutation IDH et caractéristiques IRM pour l'ensemble des patients (suite)

		IDH non muté		IDH muté		OR	IC95%	p
		N	%	N	%			
<b>Lobe frontal atteint</b>	Non	8	44.4	6	12.5	1		
	Oui	10	55.6	42	87.5	5.6	[1.58-19.81]	0.00752
<b>Lobe pariétal atteint</b>	Non	15	83.3	42	87.5			
	Oui	3	16.7	6	12.5	0.71	[0.16-3.22]	0.66148
<b>Lobe temporal atteint</b>	Non	11	61.1	43	89.6			
	Oui	7	38.9	5	10.4	0.18	[0.05-0.69]	0.01193
<b>Lobe occipital atteint</b>	Non	18	100	48	100			
	Oui	0	0	0	0	-	-	-
<b>Lobe insulaire atteint</b>	Non	11	61.1	36	75			
	Oui	7	38.9	12	25	0.52	[0.17-1.66]	0.27086
<b>Noyaux gris centraux atteints</b>	Non	16	88.9	44	91.7			
	Oui	2	11.1	4	8.3	0.73	[0.12-4.36]	0.7275

Tableau D - Association mutation IDH et caractéristiques IRM pour les tumeurs de grade II

		IDH non muté		IDH muté		OR	IC95%	p
		N	%	N	%			
<b>Nombre de lésions</b>	1	6	75	27	96.4			
	>1	2	25	1	3.6	0.11	[0.01-1.43]	0.09231
<b>Nombre de lésions</b>	(moyenne)	1.25		1.11		0.66	[0.19-2.33]	0.52432
<b>Nombre de lobes atteints</b>	1	4	50	18	64.3			
	>1	4	50	10	35.7	0.56	[0.11-2.72]	0.46786
<b>Nombre de lobes atteints</b>	(moyenne)	1.88		1.57		0.73	[0.34-1.58]	0.4304
<b>Lésion centrée sur le CV</b>	Non	8	100	27	96.4			
	Oui	0	0	1	3.6	-	(test Fisher)	1
<b>Atteinte du corps calleux</b>	Non	5	62.5	19	67.9			
	Oui	3	37.5	9	32.1	0.79	[0.15-4.06]	0.77708
<b>Latéralité</b>	Droit	5	62.5	12	42.9			
	Gauche	3	37.5	16	57.1	2.22	[0.44-11.18]	0.33258
<b>Diamètre maximal (mm)</b>	(moyenne)	49.14		59.07		1.03	[0.98-1.08]	0.27335
<b>Surface (mm<sup>2</sup>)</b>	(moyenne)	1994.86		2958.21		1	[1-1]	0.27221
<b>Signal T1 et T2/FLAIR</b>	Homogène	7	87.5	20	71.4			
	Hétérogène	1	12.5	8	28.6	2.8	[0.3-26.57]	0.36976
<b>Signal T1</b>	Homogène	7	87.5	24	85.7			
	Hétérogène	1	12.5	4	14.3	1.17	[0.11-12.2]	0.89759
<b>Signal T2/FLAIR</b>	Homogène	7	87.5	22	78.6			
	Hétérogène	1	12.5	6	21.4	1.91	[0.19-18.69]	0.57855
<b>Composante macro kystique</b>	Non	8	100	25	92.6			
	Oui	0	0	2	7.4	-	(test Fisher)	1
<b>Aspect micro kystique</b>	Non	8	100	21	77.8			
	Oui	0	0	6	22.2	-	-	0.29937
<b>Contours</b>	Nets	2	25	16	57.1			
	Mixtes	3	37.5	8	28.6	0.33	[0.05-2.41]	0.27688
	Flous	3	37.5	4	14.3	0.17	[0.02-1.36]	0.09415
<b>Rehaussement</b>	Non	5	62.5	22	78.6			
	Oui	3	37.5	6	21.4	0.45	[0.08-2.47]	0.36114
<b>Artefacts de susceptibilité magnétique</b>	Non	3	60	17	85			
	Oui	2	40	3	15	0.26	[0.03-2.32]	0.22989
<b>ADCr min</b>	(moyenne)	1.57		1.64		2.09	[0.05-87.95]	0.69858
<b>CBVr max</b>	(moyenne)	5.23		2.18		0.72	[0.47-1.1]	0.12653
<b>fBV</b>	(moyenne)	1.8		1.9		1.17	[0.23-5.83]	0.84796
<b>Pic de Choline</b>	Normal	0	-	2	10			
	Augmenté	0	-	18	90	-	(test Fisher)	1
<b>Choline (intégrale)</b>	(moyenne)	-		13.03		1	[0-Inf]	1
<b>NAA (intégrale)</b>	(moyenne)	-		5.94		1	[0-Inf]	1
<b>Choline/Créatinine (intégrale)</b>	(moyenne)	-		1.39		1	[0-Inf]	1
<b>NAA/Créatinine (intégrale)</b>	(moyenne)	-		0.53		1	[0-Inf]	1
<b>Choline/NAA (intégrale)</b>	(moyenne)	-		5.43		1	[0-Inf]	1
<b>Lipides et/ou Lactates</b>	Non	0	-	2	9.1			
	Oui	0	-	20	90.9	-	(test Fisher)	1
<b>Lipides</b>	Non	0	-	12	54.5			
	Oui	0	-	10	45.5	-	(test Fisher)	1
<b>Lactates</b>	Non	0	-	3	13.6			
	Oui	0	-	19	86.4	-	(test Fisher)	1

OR= odds ratio; CV= carrefour ventriculaire

Tableau E - Association mutation IDH et caractéristiques IRM pour les tumeurs de grade II (suite)

		IDH non muté		IDH muté		OR	IC95%	p
		N	%	N	%			
<b>Lobe frontal atteint</b>	Non	3	37.5	3	10.7	5	[0.77-32.32]	0.09098
	Oui	5	62.5	25	89.3			
<b>Lobe pariétal atteint</b>	Non	7	87.5	25	89.3	0.84	[0.08-9.38]	0.8874
	Oui	1	12.5	3	10.7			
<b>Lobe temporal atteint</b>	Non	5	62.5	25	89.3	0.2	[0.03-1.29]	0.09098
	Oui	3	37.5	3	10.7			
<b>Lobe occipital atteint</b>	Non	8	100	28	100	-	-	-
	Oui	0	0	0	0			
<b>Lobe insulaire atteint</b>	Non	5	62.5	21	75	0.56	[0.1-2.94]	0.48964
	Oui	3	37.5	7	25			
<b>Noyaux gris centraux atteints</b>	Non	8	100	25	89.3	13614339.95	[0-Inf]	0.99426
	Oui	0	0	3	10.7			

Tableau F - Association mutation IDH et caractéristiques IRM pour les tumeurs de grade III

		IDH non muté		IDH muté		OR	IC95%	p
		N	%	N	%			
<b>Nombre de lésions</b>	1	9	90	20	100			
	>1	1	10	0	0	0	[0-Inf]	0.99423
<b>Nombre de lésions</b>	(moyenne)	1.1		1		0	[0-Inf]	0.99423
<b>Nombre de lobes atteints</b>	1	6	60	11	55			
	>1	4	40	9	45	1.23	[0.26-5.73]	0.79458
<b>Nombre de lobes atteints</b>	(moyenne)	2		1.55		0.61	[0.27-1.36]	0.22732
<b>Lésion centrée sur le CV</b>	Non	9	90	18	90			
	Oui	1	10	2	10	1	[0.08-12.56]	1
<b>Atteinte du corps calleux</b>	Non	8	80	9	45			
	Oui	2	20	11	55	4.89	[0.82-29.06]	0.08096
<b>Latéralité</b>	Droit	6	60	8	40			
	Gauche	4	40	12	60	2.25	[0.48-10.6]	0.30501
<b>Diamètre maximal (mm)</b>	(moyenne)	65.14		66.11		1	[0.96-1.05]	0.91255
<b>Surface (mm²)</b>	(moyenne)	3090.86		3728.06		1	[1-1]	0.52176
<b>Signal T1 et T2/FLAIR</b>	Homogène	2	33.3	4	22.2			
	Hétérogène	4	66.7	14	77.8	1.75	[0.23-13.31]	0.58876
<b>Signal T1</b>	Homogène	4	57.1	10	52.6			
	Hétérogène	3	42.9	9	47.4	1.2	[0.21-6.88]	0.83792
<b>Signal T2/FLAIR</b>	Homogène	1	14.3	5	27.8			
	Hétérogène	6	85.7	13	72.2	0.43	[0.04-4.57]	0.48642
<b>Composante macro kystique</b>	Non	7	100	13	65			
	Oui	0	0	7	35	-	-	0.13688
<b>Aspect micro kystique</b>	Non	5	100	15	78.9			
	Oui	0	0	4	21.1	-	-	0.54404
<b>Contours</b>	Nets	5	71.4	5	27.8			
	Mixtes	0	0	6	33.3	-	-	-
	Flous	2	28.6	7	38.9	3.5	[0.47-25.9]	0.21992
<b>Rehaussement</b>	Non	0	0	5	25			
	Oui	10	100	15	75	0	[0-Inf]	0.99503
<b>Artefacts de susceptibilité magnétique</b>	Non	2	50	3	18.8			
	Oui	2	50	13	81.2	4.33	[0.42-44.43]	0.21692
<b>ADCr min</b>	(moyenne)	1.16		1.32		4.24	0.16-111.69	0.38694
<b>CBVr max</b>	(moyenne)	5.53		5.53		1	[0.62-1.6]	1
<b>fBV</b>	(moyenne)	2.6		2.38		0.78	[0.15-4.16]	0.77434
<b>Pic de Choline</b>	Normal	0	0	0	0			
	Augmenté	3	100	6	100	-	(test Fisher)	1
<b>Choline (intégrale)</b>	(moyenne)	15.91		15.5		0.99	[0.82-1.21]	0.93446
<b>NAA (intégrale)</b>	(moyenne)	3.47		5.22		1.21	[0.74-1.99]	0.45012
<b>Choline/Créatinine (intégrale)</b>	(moyenne)	1.92		3.45		1.86	[0.52-6.6]	0.33935
<b>NAA/Créatinine (intégrale)</b>	(moyenne)	0.51		0.73		4.74	0.09-249.94	0.44199
<b>Choline/NAA (intégrale)</b>	(moyenne)	8.13		6.43		0.97	[0.79-1.19]	0.73498
<b>Lipides et/ou Lactates</b>	Non	0	0	1	16.7			
	Oui	3	100	5	83.3	-	(test Fisher)	1
<b>Lipides</b>	Non	0	0	1	16.7			
	Oui	3	100	5	83.3	-	(test Fisher)	1
<b>Lactates</b>	Non	0	0	1	16.7			
	Oui	3	100	5	83.3	-	(test Fisher)	1

OR= odds ratio; CV= carrefour ventriculaire

Tableau G - Association mutation IDH et caractéristiques IRM pour les tumeurs de grade III (suite)

		IDH non muté		IDH muté		OR	IC95%	p
		N	%	N	%			
<b>Lobe frontal atteint</b>	Non	5	50	3	15	5.67	[0.99-32.43]	0.0513
	Oui	5	50	17	85			
<b>Lobe pariétal atteint</b>	Non	8	80	17	85	0.71	[0.1-5.1]	0.72983
	Oui	2	20	3	15			
<b>Lobe temporal atteint</b>	Non	6	60	18	90	0.17	[0.02-1.15]	0.06919
	Oui	4	40	2	10			
<b>Lobe occipital atteint</b>	Non	10	100	20	100	-	-	-
	Oui	0	0	0	0			
<b>Lobe insulaire atteint</b>	Non	6	60	15	75	0.5	[0.1-2.53]	0.40174
	Oui	4	40	5	25			
<b>Noyaux gris centraux atteints</b>	Non	8	80	19	95	0.21	[0.02-2.67]	0.22898
	Oui	2	20	1	5			

Tableau H - Association mutation IDH et caractéristiques cliniques / histo-moléculaires pour l'ensemble des patients

		IDH non muté		IDH muté		OR	IC95%	p
		N	%	N	%			
<b>Age au diagnostic</b>	(moyenne)	53.61		43.46		0.94	[0.89-0.98]	0.00829
	<b>Sexe</b>							
	Femmes	7	38.9	20	41.7	0.89	[0.29-2.7]	0.83807
	Hommes	11	61.1	28	58.3			
<b>KPS initial</b>	(moyenne)	96.11		99.38		1.06	[0.98-1.14]	0.14206
<b>Grade OMS</b>								
	II	8	44.4	28	58.3	0.57	[0.19-1.7]	0.31541
	III	10	55.6	20	41.7			
<b>Classification St-Anne</b>	A	4	22.2	21	43.8	0.37	[0.11-1.28]	0.11606
	B	14	77.8	27	56.2			
<b>Internexine α (&gt;10%)</b>	Négative	18	100	24	50	-	-	9,00E-05
	Positive	0	0	24	50			
<b>Mutation p53 (&gt;10%)</b>	Non	9	50	30	62.5	0.6	[0.2-1.79]	0.35976
	Oui	9	50	18	37.5			
<b>Ki67 (&gt;10%)</b>	Négatif	11	61.1	33	71.7	0.62	[0.2-1.94]	0.4115
	Positif	7	38.9	13	28.3			

OR= odds ratio

Tableau I - Association mutation IDH et caractéristiques cliniques / histo-moléculaires pour les tumeurs de grade II

		IDH non muté		IDH muté		OR	IC95%	p
		N	%	N	%			
Age au diagnostic	(moyenne)	54		40	07	0.88	[0.8-0.97]	0.0111
	Sexe							
	Femmes	3	37.5	11	39.3	0.93	[0.18-4.69]	0.92721
	Hommes	5	62.5	17	60.7			
KPS initial	(moyenne)	100		100				
Classification St-Anne	A	4	50	21	75	0.33	[0.07-1.7]	0.18613
	B	4	50	7	25			
Internexine $\alpha$ (>10%)	Négative	8	100	22	78.6	-	-	0.30201
	Positive	0	0	6	21.4			
Mutation p53 (>10%)	Non	6	75	15	53.6	2.6	[0.45-15.18]	0.28846
	Oui	2	25	13	46.4			
Ki67 (>10%)	Négatif	8	100	28	100	-	-	-
	Positif	0	0	0	0			

OR= odds ratio

Tableau J - Association mutation IDH et caractéristiques cliniques / histo-moléculaires pour les tumeurs de grade III

		IDH non muté		IDH muté		OR	IC95%	p
		N	%	N	%			
Age au diagnostic	(moyenne)	53.3		48.2		0.97	[0.92-1.03]	0.33675
	Sexe							
	Femmes	4	40	9	45	0.81	[0.17-3.81]	0.79458
	Hommes	6	60	11	55			
KPS initial	(moyenne)	93		98.5		1.05	[0.97-1.14]	0.20076
Classification St-Anne	A	0	0	0	0			
	B	10	100	20	100			
Internexine $\alpha$ (>10%)	Négative	10	100	2	10	-	-	0
	Positive	0	0	18	90			
Mutation p53 (>10%)	Non	3	30	15	75	0.14	[0.03-0.77]	0.02396
	Oui	7	70	5	25			
Ki67 (>10%)	Négatif	3	30	5	27.8	1.11	[0.2-6.11]	0.90076
	Positif	7	70	13	72.2			

OR= odds ratio

**Titre de Thèse : Etude de la corrélation entre le statut des mutations des gènes IDH et les données de l'IRM dans les tumeurs oligodendrogiales de grade II et III de la classification OMS.**

---

## RESUME

Les mutations IDH1 et IDH2 sont des facteurs de bon pronostic des tumeurs gliales mais leur mise en évidence nécessite la réalisation d'un prélèvement tumoral. **Objectifs** : l'objectif principal de ce travail était la recherche d'une corrélation entre les données de l'IRM et le statut des mutations IDH, afin de déterminer si les tumeurs mutées IDH avaient un profil IRM particulier. L'objectif secondaire était de rechercher une corrélation entre la présence d'une mutation IDH et d'autres paramètres, cliniques et histo-moléculaires. **Matériels et méthodes** : cette étude a porté sur une cohorte de patients pris en charge pour une tumeur oligodendrogiale de grade II ou III de la classification OMS. Les critères IRM recueillis ont été les suivants : nombre de lésions, taille, topographie, signal en T1 et T2, contours, prise de contraste, présence d'artefacts de susceptibilité magnétique, composante micro ou macro kystique, aspect en diffusion (ADC), en perfusion (CBV et fBV) et spectroscopie. Les mutations IDH1 ont été recherchées par immunohistochimie, PCR spécifique d'allèle et séquençage. Les mutations IDH2 ont été recherchées par séquençage. L'expression de l'internexine  $\alpha$ , de p53 et du Ki67 ont été recherchées par immunohistochimie. Le sexe, l'âge, le KPS, le grade selon les classifications OMS et de l'hôpital Sainte Anne ont également été recueillis. **Résultats** : une cohorte de 68 patients a été recueillie. Les tumeurs mutées IDH présentaient moins souvent de prise de contraste (44% versus 72% ;  $p=0.045$ ), avaient une topographie frontale plus fréquente (87% versus 56% ;  $p=0.007$ ) et une topographie temporale moins fréquente (10% versus 39% ;  $p=0.012$ ). Un âge plus jeune (43 ans versus 53 ans en moyenne ;  $p=0.008$ ) et l'expression de l'internexine  $\alpha$  (50% versus 0% ;  $p=0.00009$ ) étaient également associés à la présence d'une mutation IDH. Dans le sous groupe des tumeurs de grade III, l'expression de p53 était associée à l'absence de mutation IDH (70% versus 25% ;  $p=0.024$ ).

---

## MOTS-CLES

Tumeurs oligodendrogiales - mutations IDH1 et IDH2 - IRM