

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique Moléculaire*

Intitulé :

**Etude épidémiologique et moléculaire des gliomes dans
l'Est Algérien**

Présenté et soutenu par :

Le : 01 /07/2015

- **DERARDJA IKRAM**
- **D.JALOUDI NARIMEN**

Jury d'évaluation :

Président du jury: M ^{me} SATTA Dalila.	Professeur Université des frères Mentouri.
Rapporteur : Mr DJEKKOUN Rachid	Professeur Université Constantine 3.
Co-encadreur : M ^{elle} : TOUATI Sabrina.	Doctorante UFM Constantine.
Examineurs : M ^{me} BECHKRI S.	Maitre assistante classe A UFM Constantine.

Année universitaire
2014 - 2015

Nous tenons tout d'abord à remercier **DIEU** tout
puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et
la patience d'accomplir ce modeste travail.

Remerciements

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours des personnes à qui nous voudrions témoigner toute notre reconnaissance.

Ce travail a été dirigé par **Mr DJEKKOUN R.** Professeur en Onco-radiothérapie au CHUC, que nous tenons à remercier très sincèrement pour son encadrement, sa disponibilité, le suivi de ce travail malgré toutes ses charges.

Nous remercions **M^{me} SATTA D.**, responsable de la filière Génétique Moléculaire pour l'orientation, la confiance, la patience qui a constitué un apport considérable et d'avoir accepté à présider ce jury.

Sans oublier **M^{elle} TOUATI S**, qui nous a coencadré, pour sa patience, sa mobilisation et son aide.

Merci et nous te souhaitons un futur plein de joie.

Nous tenons à remercier le professeur **ABADI N** qui nous a acceptées dans son laboratoire pour effectuer notre étude moléculaire. Sans oublier l'équipe du laboratoire de Génétique et Biologie moléculaire.

Nous remercions **M^{me} BECHKRI S** qui a accepté d'examiner ce travail en faisant partie du jury.

Nous tenons aussi à remercier **Mr REZGOUNE M.L** pour toutes ses gentillesse, sa disponibilité et son aide

Merci à **M^{me} TEBIBEL S.** qui nous a orientées dans notre recherche bibliographique.

Merci à tous nos enseignants et à tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin pour la réalisation de ce travail.

Dédicace

Avec le temps et la patience, la feuille du mûrier devient de la soie.

**J'ai l'honneur et le plaisir de dédier ce travail de fin de cycle
master :**

A mon père : STOPHA
Qui, j'espère, serait fier de moi.

A ma mère : AKILA
Sans son amour je ne serai pas arrivée à ce niveau.

Mes chers parents, les mots me manquent pour ce que vous avez fait pour moi et mes frères. Je demande une seule chose au miséricordieux, c'est de vous donner une longue vie pleine de santé pour enfin déguster le fruit de l'arbre que vous avez entretenu.

A mes frères : sur tout MAAMOUNE

A mes sœurs : HANA, ASMA, BALKIS, SALSABIL

A toute ma famille :
Qui m'a toujours soutenue

A mon binôme : NARIMEN
A toutes mes amies pour avoir partagé ensemble tant de bons moments.

Ames amies de promotion (**MASTER II GENETIQUE
MOLECULAIRE 2014/2015**).

A toute personne qui m'a aidé de loin ou de près pendant ma vie scolaire et universitaire.

A tous ceux que j'aime, tous ceux qui m'aiment et qui me respectent

IKRAM

DEDICACE

Je dédie ce mémoire a :

A mes très chers parents : **ABED ELRAHMEN** et **HAYET**.

Merci pour votre amour, votre soutien inconditionnel, votre aide sur tous les plans durant toutes ces années,... bref, pour tout ce que vous avez toujours fais et continuez encore à faire.
Vous êtes des parents extraordinaires.

A mon mari **ZEIN ELDINE** pour sa compréhension, et son soutien, sa patience.

A mon frère adoré **SALIM**, et ma sœur chérie **ANFEL**. Merci pour leurs soutient et encouragement.

A mon binôme **IKRAM**

NARIMEN

Sommaire

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

INTRODUCTION.....1

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I. Le Système Nerveux3

I.1 Embryologie du SN.....3

I.2 Anatomie du SN4

I.3 Histologie 6

II. Tumeurs cérébrales9

II.1 Classification des gliomes9

II.2 Epidémiologie10

III. Génétique des gliomes11

III.1 MTHFR..... 13

III.2 Polymorphisme du C677T.....14

IV. Prise en charge des malades.....15

METHODOLOGIE

I. Etude rétrospective 19

II. Etude transversale 20

II.1. Patients20

II.2 Méthodes20

RESULTATS ET DISCUSSIONS

I. Partie rétrospective..... 27

II. Partie transversale.....32

CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....35

Références bibliographiques

Liste des figures

Figure 1 : Organigramme du SN.....	3
Figure 2 : Anatomie du système nerveux centrale	4
Figure 3 : Lobes cérébraux	5
Figure 4 : Structure d'un neurone	6
Figure 5 : Les cellules gliales	7
Figure 6 : Schéma hypothétique des voies de progression gliale avec les principales altérations génétiques.....	12
Figure 7 : localisation du gène MTHFR.....	14
Figure 8 : Image TDM d'un gliome intracrânien	16
Figure 9 : le mécanisme d'action de HINF.....	25
Figure 10: Répartition selon le sexe.....	28
Figure 11: Répartition selon les tranches d'âge	29
Figure 12: Répartition géographique	29
Figure 13: Répartition selon la localisation	30
Figure 14: Répartition selon le type histologique	31
Figure 15: Répartition selon les grades	32

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Patients atteints de gliomes et recrutés pour le génotypage de la MTHFR.....27

Liste des abréviations

BBP : Bleu de BromoPhénol.

BET : Bromure d'éthidium.

CpG: Cytosine phosphate Guanine.

EDTA: Ethylene Diamine Tetracetic Acid

EGF : Epidermal Growth Factor, Facteur de croissance épidermique.

EGF-R :Epidermal Growth Factor, Récepteur du Facteur de croissance épidermique.

GFAP : Protéine Glio-Fibrillaire Acide.

HIC : Hypertension Intra Crânienne.

HIF : *Haemophilus influenzae*

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien.

MDM2: The Murine Double Minute 2

MEC : Matrice Extra Cellulaire.

MGMT :Methylguanine-Methyltransferase.

MTHFR :Méthylène tétrahydrofolate réductase

PDGF: Platelet Derived Growth Factor.

PTEN: Phosphatase and Tensin homolog.

RB1: Rétinoblastoma protein .

SB: Substance Blanche.

SG: Substance Grise.

SNC : Système Nerveux Central.

SNP : Système Nerveux Périphérique.

TBE : Tris Borate EDTA.

TDM : TomoDensitoMetric.

TE : Tris EDTA

UV : Ultra Violets.

INTRODUCTION

Introduction

INTRODUCTION :

Un cancer du système nerveux central est une masse plus ou moins volumineuse au niveau du cerveau ou de la moelle épinière, due à une multiplication anormale de cellules de ces organes.

Le plus souvent, ces cancers se développent à partir des cellules gliales et portent le nom de gliome. Les gliomes, ne doivent pas être confondus avec les métastases au cerveau, ces dernières sont des tumeurs dites secondaires qui se développent à partir d'un cancer situé dans une autre partie du corps. (Anonyme 1)

Les cancers du système nerveux central représentent 2 % des tumeurs malignes de l'adulte.

Les causes de ce cancer restent mal connues. Dans de rares cas, une tumeur du cerveau peut être le résultat d'une exposition à certains produits toxiques utilisés dans le cadre d'une activité professionnelle. (Anonyme 1)

Les gliomes constituent un groupe de tumeurs solides très hétérogène sur le plan clinique. Dans la majorité des cas, leur génétique est complexe avec de nombreux remaniements chromosomiques. Les études génétiques menées ces dernières années, ont permis de révéler, en partie, la signification clinique et biologique de ces altérations moléculaires non aléatoires (Idbaih A al ,2005)

Les objectifs de notre travail sont :

- Une étude épidémiologique sur dossiers de malades traités au niveau du service d'Oncologie Radiothérapie au CHU Constantine entre Janvier 2013 et Décembre 2014.
- De déterminer la fréquence du polymorphisme C677TMTHFR chez les patients atteints de gliome ; l'étude a concerné cinq patients hospitalisés au service d'Oncologie Radiothérapie.

BIBLIOGRAPHIE

Partie théorique

I. Le Système Nerveux :

Le système nerveux se compose de deux parties distinctes mais reliées entre elles:

- Le **système nerveux central (SNC)**, formé du **cerveau**, du **tronc cérébral**, et du **cervelet** situés dans le crâne, et de la **moelle épinière** dans la colonne vertébrale.
- Le **système nerveux périphérique (SNP)** constitué d'un système somatique et un système autonome ce dernier est constitué d'un système sympathique et un système para sympathique.

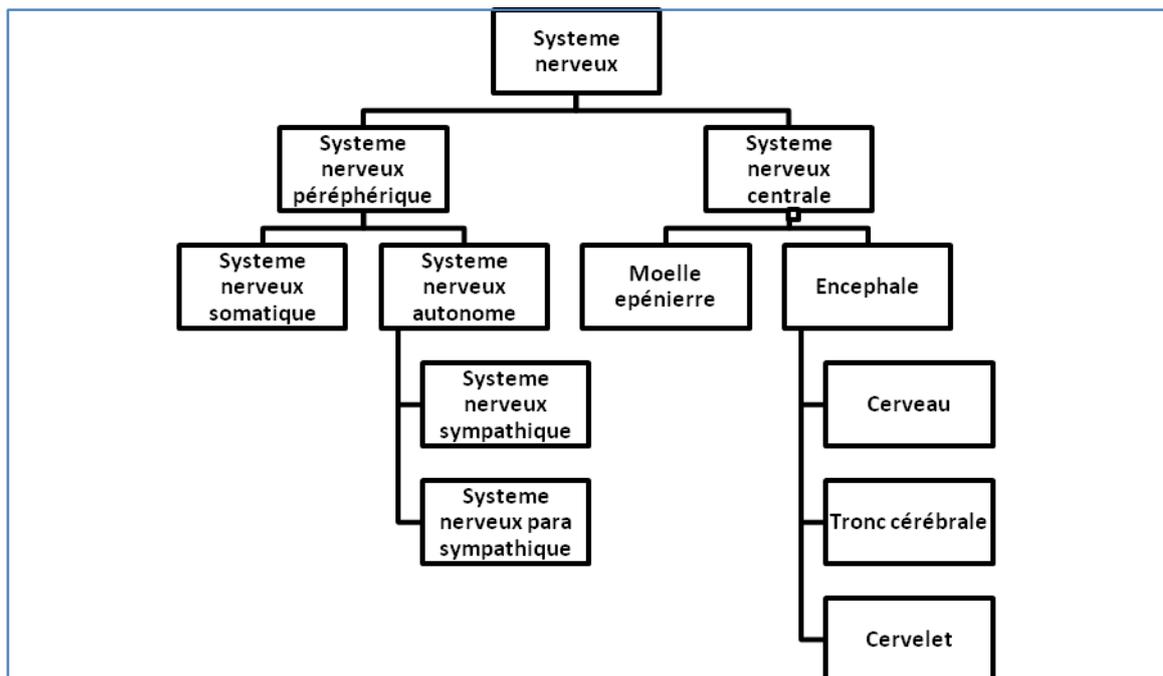


Figure 1 : Organigramme du SN réalisé en nous référant au document (Tortora G et al., 1994)

Notre thème nous incite à nous focaliser sur le système nerveux central (SNC).

I.1 Embryologie du système nerveux :

Le système nerveux apparaît au 18^{ème} jour de la vie de l'embryon sous forme d'une plaque, la « plaque neurale ». Celle-ci correspond à une différenciation neuro-ectodermique à partir de l'ectoderme. Dès le 20^{ème} jour, la plaque neurale va croître, surtout dans la future région céphalique de l'embryon (LarsenWJ ,2001) le développement du système nerveux est réalisé durant la période fœtale

Partie théorique

I.2 Anatomie du système nerveux :

Anatomiquement, le SNC est constituée d'un cerveau, d'un cervelet, d'un tronc cérébral et d'une moelle épinière.

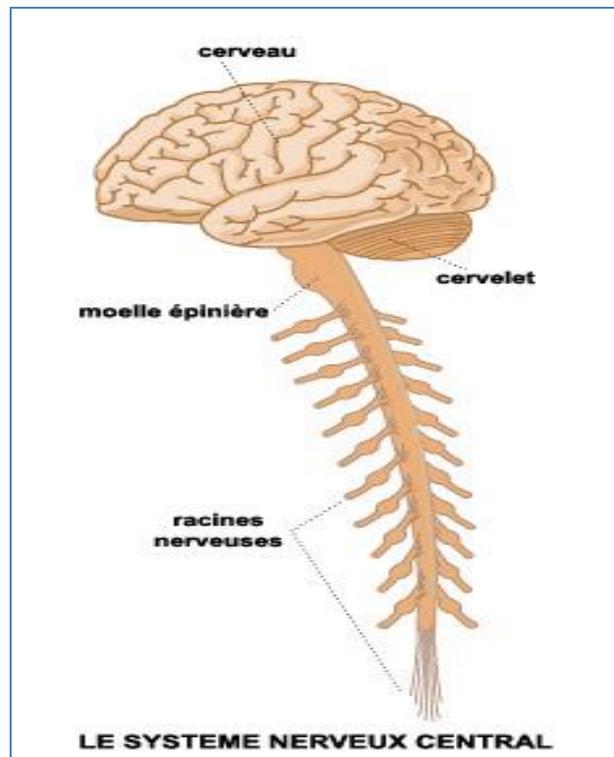


Figure 2 : Anatomie du système nerveux central (Poirer.J.)

I.2.1 L'encéphale :

L'encéphale comprend trois parties: le cerveau, le tronc cérébral et le cervelet. Le cerveau est l'organe le plus complexe du corps humain.

I.2.1.1. Le cerveau :

Le cerveau est composée d'une substance grise, appelé cortex cérébral qui est formé de milliards de neurones. Sous le cortex se trouve la substance blanche cérébrale qui correspond aux gaines de myéline qui recouvrent les axones pour en accélérer la conduction. Ces axones myélinisés s'assemblent en faisceaux pour établir des connexions avec d'autres groupes de neurones. La substance blanche consiste donc en un assemblage de fibres d'association intra-hémisphériques et inter-hémisphériques. La substance grise du cortex se développe plus vite

Partie théorique

que la substance blanche sous jacente, il en résulte la formation de replis dans la région corticale.

Les rainures profondes qui séparent les replis sont appelés fissures tandis que les rainures superficielles portent le nom de sillons. La fissure la plus marquée, la fissure longitudinale divise presque entièrement le cerveau en hémisphères droit et gauche, chaque hémisphère est lui-même partagé en quatre zones appelées lobes, dans lesquelles différentes fonctions sont gérées : * le lobe frontal * le lobe pariétal * le lobe temporal * le lobe occipital. (Tortora G et al., 1994)

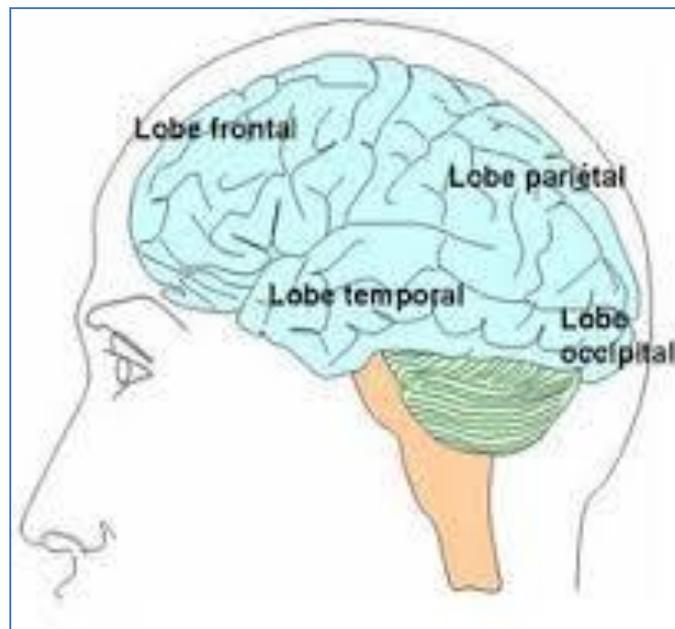


Figure 3 : Lobes cérébraux, Anonyme(2)

I.2.1.2 Le cervelet :

Situé à l'arrière du tronc cérébral, c'est la seconde partie la plus importante de l'encéphale. Il est chargé de la coordination des mouvements ainsi que du contrôle de l'équilibre et de la posture. (Figure 1)

I.2.1.3 Le tronc cérébral :

Le tronc cérébral relie le cerveau et la moelle épinière. Il contient des centres nerveux chargés de la régulation des fonctions fondamentales involontaires comme le rythme cardiaque, la respiration, la digestion ou la température corporelle. Il joue un rôle essentiel

Partie théorique

dans la transmission des influx nerveux entre la moelle épinière et les hémisphères cérébraux. (figure1)

I.2.2 La moelle épinière :

La moelle épinière constitue l'interface entre le corps (sensation et motricité) et les centres supérieurs du SNC, elle est rattachée au tronc cérébral et est protégée par une structure osseuse articulée « La colonne vertébrale »

De façon générale, la moelle épinière correspond à un cordon de système nerveux central au niveau duquel :

-la SG se trouve au centre, revêt un aspect en ailes de papillons. C'est à son niveau que se trouvent les corps cellulaires des neurones moteurs et sensitifs.

- la SB se trouve à la partie postérieure et ventro-latérale de la moelle. C'est à son niveau que se cheminent les fibres axonales sensibles ascendantes et motrices descendantes.(Young B et al.,2000)

I.3 Histologie :

Le système nerveux central avec sa grande complexité, n'est constitué au niveau cellulaire que de deux grands types : les neurones et les cellules gliales. Liés et nourris par une matrice extracellulaire (MEC) et des capillaires sanguins. (Young B et al., 2000)

I.3.1 Les neurones :

Les neurones (ou cellules nerveuses) sont les cellules nobles dotées d'activités fonctionnelles plus variées et sont hautement différenciées et spécialisées dans la communication intercellulaire ; ils reçoivent, traitent et transmettent des informations codées sous la forme de signaux ou influx nerveux. (Poirer J.)

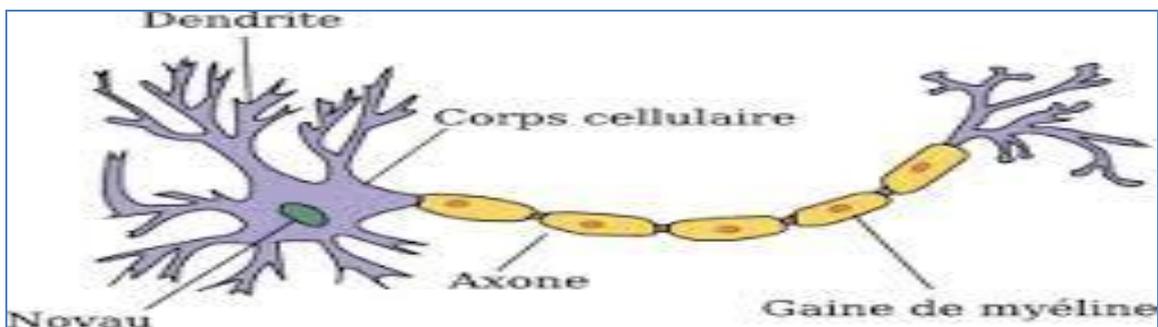


Figure 4 : structure d'un neurone, Anonyme (3)

Partie théorique

I.3.2 Les cellules gliales :

Les termes de cellules névrogliales, de névroglie ou de glie sont synonymes de celui de cellules gliales qui sont les cellules les plus nombreuses du système nerveux et qui assurent le support physique et le soutien nutritionnel des neurones. Il en existe 4 variétés :

les astrocytes, les oligodendrocytes, les épendymocytes et les cellules microgliales. (PoirerJ et al., 2007-2008)

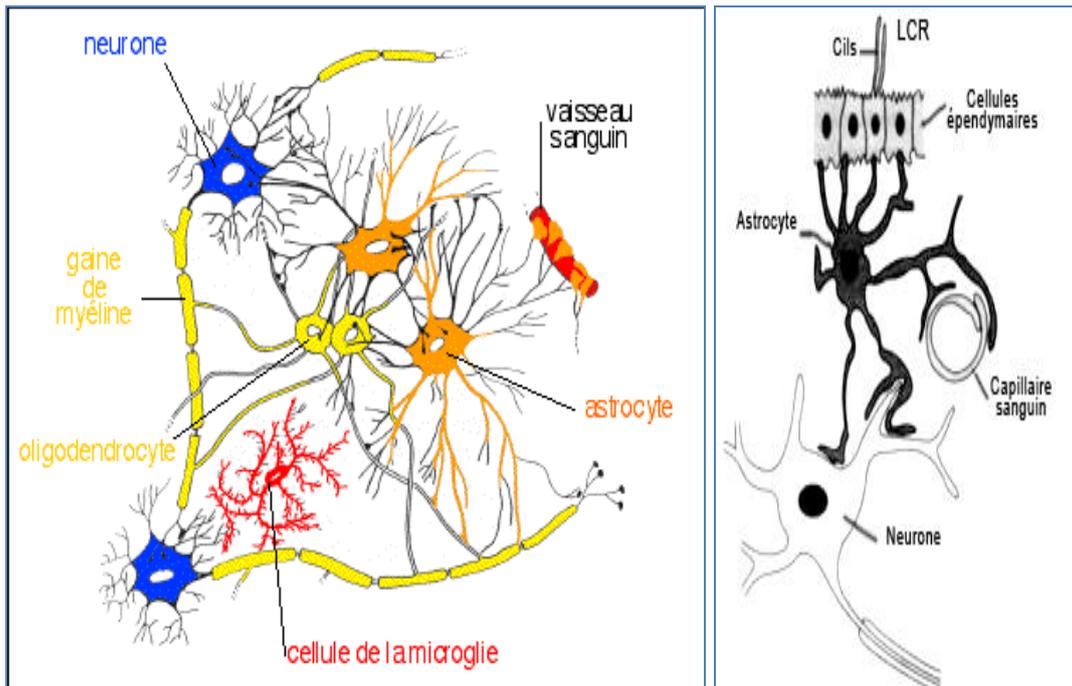


Figure 5 : cellules gliales, Anonyme(4)

I.3.2.1 Les astrocytes

Le corps cellulaire des astrocytes contient le noyau et revêt une forme étoilée –d'où leur nom– du fait des nombreux prolongements cytoplasmiques diversement ramifiés qui en partent. Les astrocytes se caractérisent par l'abondance dans leur cytoplasme d'une protéine particulière GFAP (protéine glio-fibrillaire acide) qui permet de les identifier. Ils renferment également un stock de sucre, sous la forme de glycogène, qui constitue la principale réserve énergétique du cerveau, car le sucre est l'aliment préféré des neurones. (PoirerJ et al., 2007-2008.)

I.3.2.2 Les oligodendrocytes :

Les oligodendrocytes possèdent un corps cellulaire de petit volume d'où partent quelques prolongements cytoplasmiques, plus fins et moins nombreux que ceux des

Partie théorique

astrocytes. Les oligodendrocytes de la substance grise (SG) sont souvent situés au niveau des corps cellulaires des neurones avec lesquels ils effectuent des échanges métaboliques. Les oligodendrocytes de la substance blanche (SB) élaborent la myéline du SNC. **(PoirerJ.)**

I.3.2.3 Les cellules épendymaires :

Les cellules épendymaires (ou épendymocytes) assurent le revêtement des cavités ventriculaires du SNC et jouent ainsi un rôle dans les échanges entre le SNC et le liquide céphalo-rachidien (LCR) contenu dans ces cavités. **(PoirerJ.)**

I.3.2.4 Les cellules microgliales :

Les cellules microgliales, ou microglies dérivent des monocytes du sang ayant pénétré dans le SNC. Les cellules microgliales sont, dans le SNC, les principales cellules présentatrices de l'antigène. Elles peuvent, lors de lésions du tissu nerveux, s'activer et se mettre à sécréter de nombreuses molécules servant à, notamment des enzymes digérant les protéines. **(PoirerJ.)**

I.3.3 La matrice extracellulaire :

Bien que les cellules du système nerveux central (SNC), ainsi que leurs prolongements, soient tassées les unes contre les autres, il persiste entre elles un espace extracellulaire contenant un gel protéique fluide, la matrice extracellulaire (MEC). Elle joue un rôle fondamental dans les échanges entre les neurones qui n'ont aucun contact direct avec les capillaires sanguins et le sang. Ces échanges s'effectuent par l'intermédiaire des astrocytes et par diffusion dans les espaces extracellulaires. **(PoirerJ et al., 2007-2008.)**

I.3.4 Les capillaires sanguins :

Les capillaires sanguins jouent un rôle essentiel dans la restriction des échanges entre le sang et le SNC (« barrière sang-cerveau ») et apportent les éléments nutritifs et de l'oxygène. **(PoirerJ et al., 2007-2008.)**

Partie théorique

Le SNC comme toute partie du corps peut être touché par un ensemble de pathologies dont les tumeurs.

II Les tumeurs cérébrales :

On appelle tumeur cérébrale toute croissance pathologique bénigne ou maligne à l'intérieur de la cavité crânienne, ces néoplasies peuvent être primaires ou secondaires.

Les tumeurs dites primaires sont celles qui se développent directement à partir des cellules des constituants de l'encéphale. Elles peuvent être bénignes ou malignes. Quant aux tumeurs secondaires (ou métastatiques) elles sont constituées de cellules provenant d'un autre organe en empruntant le plus souvent la voie sanguine. Ces tumeurs sont toujours malignes. (**Philippon J, 2004**)

Les gliomes constituent les tumeurs primaires les plus fréquentes du SNC et représentent le sujet de notre thème. Ces néoplasies regroupent un ensemble de tumeurs classé en fonction de leur morphologie (astrocytomes, oligodendrogliomes, oligoastrocytomes, ependymomes) et leur degré de malignité croissant (grade histopronostique qui s'échelonne de I à IV).

II.1 La classification des gliomes :

La classification internationale de l'OMS 2007 est celle utilisé en Algérie.

II.1.1 Les gliomes de grade I correspondent aux astrocytomes pilocytiques, il s'agit des seuls gliomes bénins. Ils peuvent être guéris s'ils sont accessibles à une chirurgie car ils sont bien limités. (**Gilbert MR., 2007**)

II.1.2 Les gliomes de grade II sont en réalité des gliomes malins, lentement évolutifs mais dont l'évolution vers un gliome de grade III ou IV est quasiment inéluctable avec un délai variable, en général de plusieurs années (**Gilbert MR., 2007**). Ils sont d'emblée très infiltrants, si bien que leur exérèse complète est impossible. Néanmoins, une chirurgie maximaliste permet de retarder le virage à l'anaplasie et augmente la durée de survie globale (**Smith JS et al, 2008**).

II.1.3 Les gliomes de grade III peuvent survenir de novo ou compliquer l'évolution d'un gliome de bas grade, leur degré d'anaplasie et de prolifération est plus important (**Van den bent MJ, 2007**).

Partie théorique

II.1.4 Les gliomes de grade IV correspondent aux glioblastomes, il s'agit des gliomes les plus fréquents. Ils sont caractérisés par une prolifération endothéliocapillaire et des zones de nécrose. (**Sathornsumetee et al, 2007**).

II. 2 Epidémiologie :

Les gliomes représentent 50 % de toutes les tumeurs intracrâniennes de l'adulte et 90 % sont d'origine astrocytaire. La moitié est de forme maligne (astrocytome anaplasique et glioblastome). Les astrocytomes bénins représentent 25 % des gliomes. Les autres tumeurs gliales sont représentées par des oligodendrogliomes (15 %) et les épendymomes (10%) (Anonyme, 5).

Avec plus de 4560 nouveaux cas estimés en France en 2010 les cancers du système nerveux central (SNC) représentent 2% des tumeurs malignes de l'adulte. Elles sont un peu plus fréquentes chez les hommes et sont le plus souvent diagnostiquées aux alentours de 60ans (Anonyme ,1).

L'Algérie enregistre, selon l'OMS, 20 000 nouveaux cas de cancer par an. En 2002, les tumeurs de l'encéphale ont été classées parmi les plus prévalentes chez les hommes avec 3.4% de l'ensemble des cancers (467cas) (**Hammouda D et al ., 2002**).

En 2005, 35 000 nouveaux cas et 20 000 décès dus au cancer (tout type confondus) ont été enregistrés avec 5000 nouveaux cas dans la région de l'est algérien (**Hamdi Cherif M., 2010**).

En juin 2006, le président du Comité national du cancer, le Pr Afiane M'Hamed, indiquait qu'entre 70 et 80 nouveaux cancers pour 100 000 habitants sont recensés annuellement en Algérie. Et selon le Pr Doudja Hamouda (2011, INSP), durant ces dernières années, la prévalence est passée de 80 cas pour 100 000 habitants en 1993 à 120 cas en 2007. Selon le ministère de la santé, le pays enregistre des chiffres croissants de cancers (40000 en 2010 ; 44000 en 2011) (**MSPRH Alger, 2011**).

Partie théorique

III. GENETIQUE DES GLIOMES :

La progression tumorale des gliomes a été corrélée à la présence d'altérations génétiques (activation d'oncogènes, inactivation de gènes suppresseurs de tumeur) déterminant des voies de progression tumorale, des sous-types tumoraux de pronostics différents et permettant de proposer une classification « moléculaire » des gliomes. **(Rietze RL et al., 2001)**

Ces altérations génétiques affectent les trois grandes voies impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire: celle de p53, celle de RB1 et celle des récepteurs tyrosine kinase aux facteurs de croissance.

La voie de p53 régule la réponse cellulaire aux altérations de l'ADN, à l'hypoxie et entraîne l'arrêt du cycle cellulaire, avec soit une entrée en apoptose de la cellule, soit la mise en place de mécanismes de réparation. Cette voie peut être inactivée soit par mutation de p53, soit par amplification de MDM2 ou plus rarement MDM4 qui entraîne la dégradation de p53, soit par inactivation de p14/ARF qui inhibe MDM2 **(Furnari et al., 2007)**.

CDH5 est un gène suppresseur de tumeur identifié, situé en 1p36 – une zone fréquemment délétée dans les gliomes – qui est également impliqué dans la voie de p53 : son expression stimule celle de p14/ARF **(Bagchi A et al., 2007)**.

La protéine Rb (produit du gène RB1), est hypophosphorylée dans les cellules quiescente et séquestre ainsi le facteur de transcription E2F. E2F, quand il est libéré, induit la transcription de gènes qui vont promouvoir l'avancée dans le cycle cellulaire. La phosphorylation de Rb par le complexe Cyclin D1/CDK4/CDK6 entraîne la libération d'E2F. Le contrôle négatif sur la prolifération exercé par Rb par sa liaison à E2F, peut être aboli soit par inactivation de RB1 (délétion, mutation ou méthylation), soit par amplification de CDK4 ou plus rarement de CDK6 qui entraîne la phosphorylation de Rb, soit par inactivation (délétion ou méthylation) de p16/CDKN2A, qui inhibe CDK4 **(Furnari et al., 2007, Sanson M et al., 2004)**.

En ce qui concerne la voie des facteurs de croissance, on sait depuis longtemps déjà, qu'elle peut être activée dans les gliomes par plusieurs mécanismes :

- la surexpression du facteur de croissance et de son récepteur qui forment ainsi une boucle autocrine (PDGF/PDGFR).

Partie théorique

- l'amplification ou mutation du facteur de croissance – la forme EGFRvIII est une forme tronquée du récepteur qui est activée en l'absence de ligand ;

- l'inactivation de PTEN qui inhibe normalement la voie de signalisation PI3K/AKT en aval des récepteurs tyrosine kinase aux facteurs de croissance (**Furnari et al., 2007,,Sanson M et al., 2004**).

Certains gènes peuvent constituer des marqueurs moléculaires pour le cancer des gliomes par exemple :

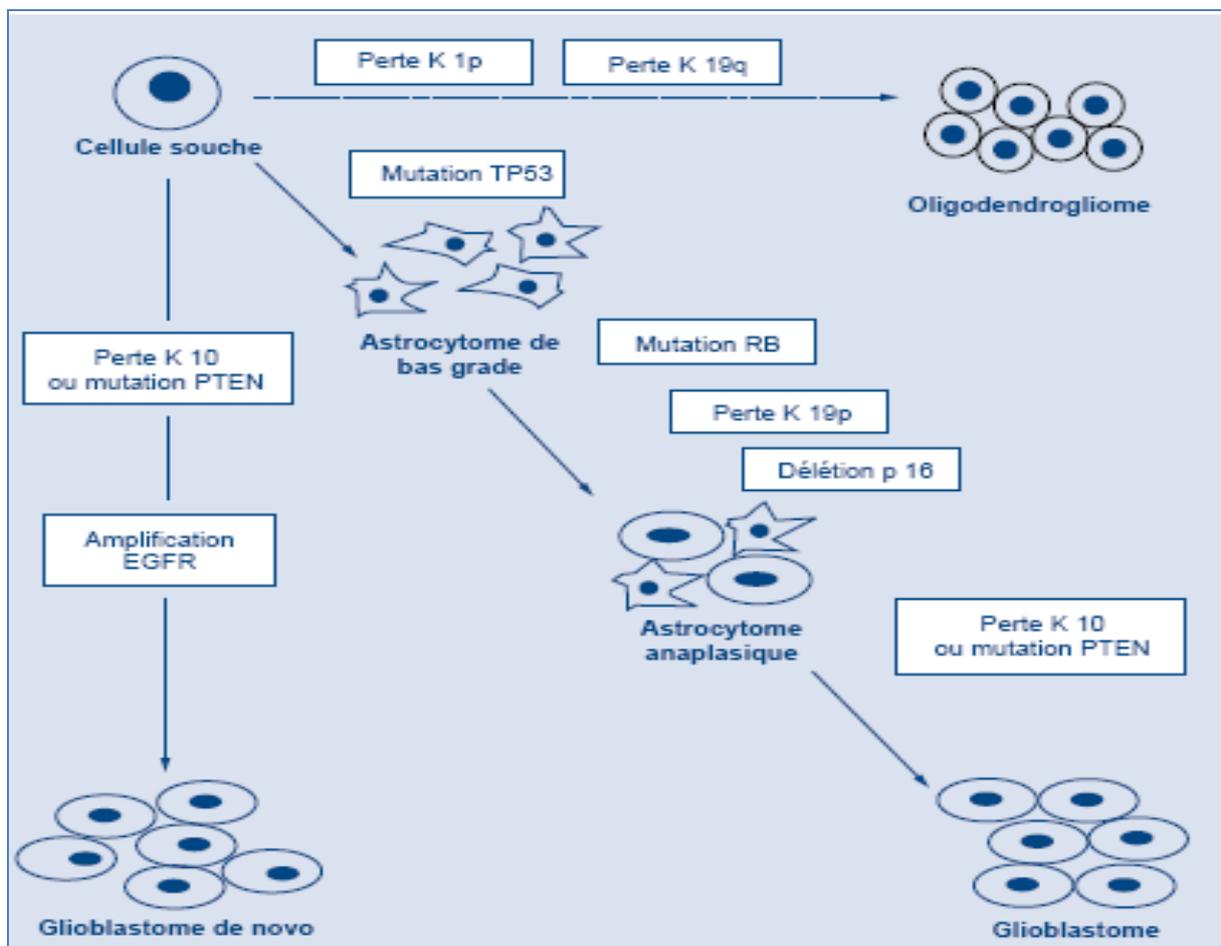


Figure 6 : Schéma hypothétique des voies de progression gliale avec les principales altérations génétiques (Furnari et al.,2007,,Sanson M et al., 2004).

La codélétion 1p19q est une altération génomique précoce dans les oligodendrogliomes . Elle est retrouvée dans 60 à 80% des oligodendrogliomes purs. Elle est associée à un pronostic plus favorable et à une meilleure sensibilité aux traitements, que ce soit la radiothérapie ou la chimiothérapie. On sait qu'elle correspond à une translocation

Partie théorique

centromérique déséquilibrée t (1 ; 19) (q10 ; p10), ce qui se traduit au plan génomique par une perte complète des chromosomes 1p et 19q. Il est important de distinguer la perte complète des chromosomes 1p et 19q (c'est-à-dire, la « vraie » codélétion 1p19q qui correspond à la translocation), des pertes partielles qui, elles, au contraire, sont plus fréquentes dans les astrocytomes et associées à un pronostic défavorable (**Idbaih A et al., 2005**).

- **L'inactivation de p53** est associée au phénotype astrocytaire et est l'une des altérations génétiques les plus précoces (**Van den bent MJ, 2007**).
- **La délétion de p16/CDKN2A, l'inactivation de RB1 en 13q, et l'amplification de CDK4**, mutuellement exclusives, sont plus fréquentes dans les gliomes de haut grade.
- **L'inactivation de PTEN en 10q et l'amplification d'EGFR** s'observent préférentiellement dans les glioblastomes.

En résumé, les altérations communes aux gliomes concernent de nombreux gènes suppresseurs de tumeur (p16/CDKN2A, p14/ARF, p15/CDKN2B) sont inactivés par la méthylation d'îlots CpG situés en 5' de leur promoteur, ce qui inhibe leur expression. C'est le cas également du gène de la méthylguanine-méthyltransférase (MGMT), une enzyme qui s'oppose à l'action des alkylants (**Jenkins RB et al., 2006**). Les patients dont le promoteur de la MGMT est méthylé ont une survie nettement plus longue après chimio-radiothérapie que les patients « non méthylés » (**Hegi ME et al., 2005**).

Dans notre étude nous nous sommes intéressés au polymorphisme de la MTHFR.

III.1 La MTHFR :

La 5,10- Méthylène tétrahydrofolate réductase, MTHFR est une enzyme codée par le gène MTHFR localisé sur le bras court du chromosome 1 dans la région 1p36.3. Son rôle est la catalyse, de façon irréversible, de la conversion de 5,10-méthylène tétrahydrofolate en 5-méthylène tétrahydrofolate, un substrat clé donneur de folate et de carbone pour la reméthylation de l'homocystéine en méthionine (Anonyme 6).

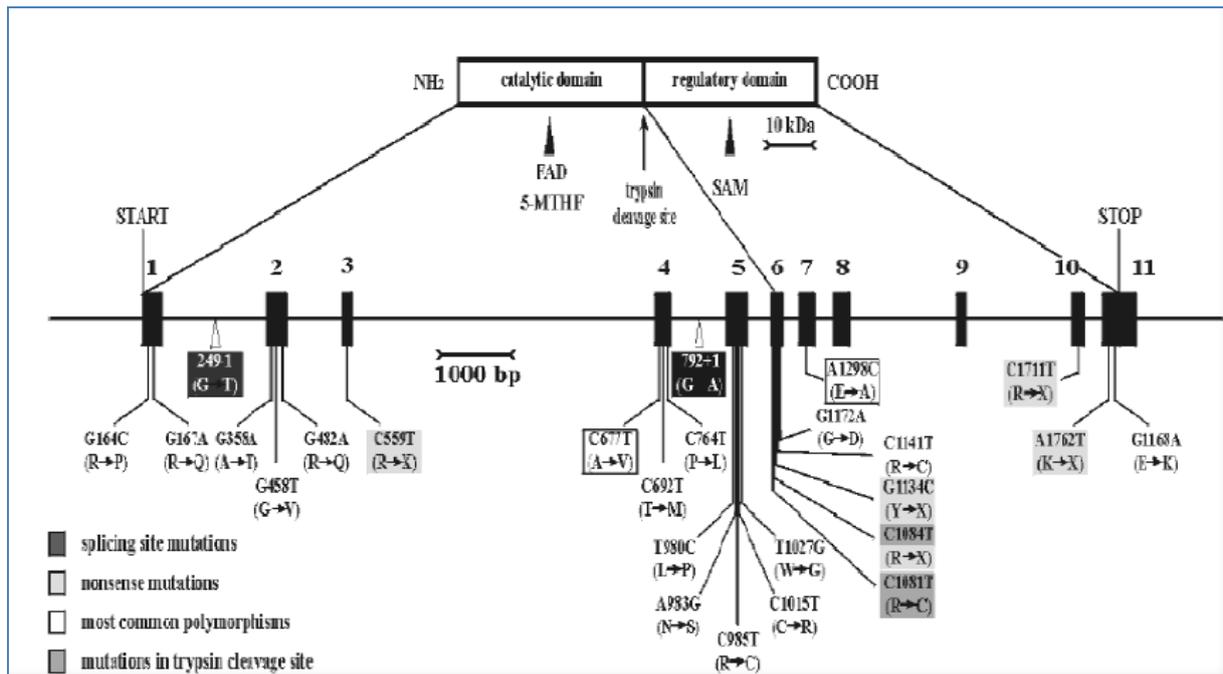


Figure 7 : Structure du gène de la MTHFR avec localisation des protéines et des mutations connus (Anonyme 6).

III.2 Le Polymorphisme C677T :

Le polymorphisme C677T est caractérisé par une transition du nucléotide cytosine par la thymine en position 677, il s'ensuit une substitution du résidu alanine par la valine en position 222 (A222V). Cette mutation, à l'état homozygote ou hétérozygote est corrélée avec une réduction de 50% de l'activité enzymatique et une augmentation de sa thermolabilité. Les individus homozygotes pour cette mutation ont une élévation très significative de la concentration de l'homocystéine plasmatique, associée à une baisse du taux des folates. En revanche, des taux élevés en folates plasmatiques semblent neutraliser les effets dus à la mutation C677T MTHFR. En plus, le polymorphisme MTHFR C677T influence l'état de méthylation du DNA génomique par l'entremise de son interaction avec le métabolisme des folates (Anonyme 6).

Partie théorique

IV. PRISE EN CHARGE DES MALADES :

Lors de l'apparition des signes cliniques inquiétants, un individu se dirige normalement vers un médecin. L'examen clinique et neurologique est réalisé au cours d'une consultation médicale, soit par le médecin traitant, soit par un neurologue. Il consiste à évaluer l'état de santé général d'une part et le bon fonctionnement du système nerveux d'autre part. Le médecin pose des questions sur les symptômes ressentis, les antécédents médicaux, personnels, familiaux et chirurgicaux, ainsi que sur l'état de santé général. Il examine l'ensemble du corps (tension artérielle, battements du cœur, etc.), puis évalue le fonctionnement du système nerveux grâce à différents tests.

- **SYMPTOMES**

Les symptômes provoqués par une tumeur du cerveau sont très variables et n'apparaissent pas systématiquement. Ils dépendent du volume de la tumeur, de la vitesse à laquelle elle se développe et surtout de son emplacement. L'apparition de symptômes peut être soudaine ou très progressive, selon la rapidité à laquelle la tumeur se développe. Certaines tumeurs ne provoquent aucun symptôme, ce qui signifie généralement qu'elles se développent lentement.

Trois types de symptômes sont possibles (Anonyme 7):

- ✓ **L'hypertension intra crânienne.**
- ✓ **Des crises d'épilepsie.**
- ✓ **Des troubles fonctionnels.**

- **DIAGNOSTIC**

Deux examens d'imagerie sont nécessaires pour établir le diagnostic :

En première intention, un scanner ou une tomodensitométrie (TDM) est prescrit. Il est efficace pour repérer 80 % des tumeurs. (Fondation ARC, 2010).

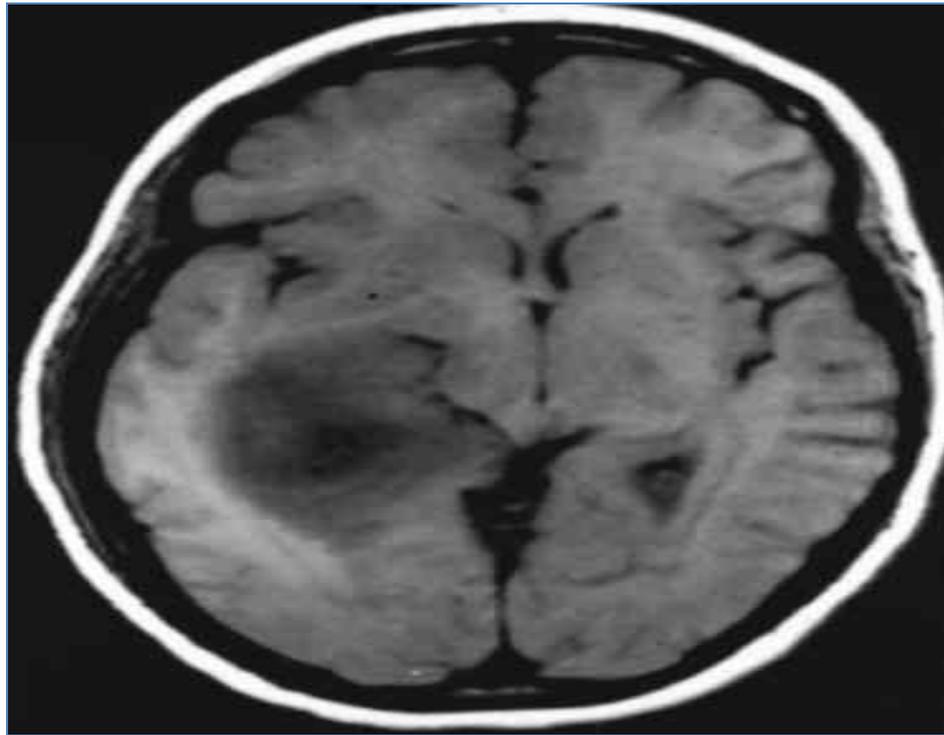


Figure 8 : Image TDM d'un gliome intracrânien (Monjour A rt al.,1999)

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) permet d'identifier les tumeurs qui auraient échappé au scanner. Elle permet aussi de mieux décrire la tumeur – localisation exacte, taille... – et de prendre des repères pour les traitements locaux qui seront utilisés (chirurgie et/ou radiothérapie). Enfin, l'examen de toutes les images de l'encéphale réalisées grâce à l'IRM permet de repérer d'éventuelles métastases ou localisations secondaires du cancer au niveau du cerveau. (**Fondation ARC, 2010**).

- **TRAITEMENT :**

Trois types de traitement peuvent être proposés éventuellement associés les un aux autres : une intervention chirurgicale, une radiothérapie et une chimiothérapie (Anonyme 1).

- ❖ **L'INTERVENTION CHIRURGICALE :**

Consiste à retirer la plus grande partie possible de la tumeur sans endommager le tissu sain. Dans certains cas, on utilise la technique de chirurgie éveillée. La chirurgie permet de diminuer les symptômes, maux de tête et vomissements en particulier. Une fois réduite, la tumeur peut être traitée par radiothérapie et/ou chimiothérapie (Anonyme 1)

Partie théorique

❖ LA RADIOTHERAPIE :

Elle consiste à utiliser des rayonnements (rayons ou radiations) pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. L'irradiation a pour but de détruire les cellules cancéreuses tout en préservant le mieux possible les tissus sains et les organes avoisinants (Anonyme 8).

La chirurgie et la radiothérapie sont des traitements locaux du cancer, c'est-à-dire qu'ils agissent localement sur les cellules cancéreuses de l'organe atteint ou dans les ganglions (anonyme 1).

❖ LA CHIMIOOTHERAPIE :

La chimiothérapie est un traitement qui consiste à utiliser des médicaments contre les cellules cancéreuses (par injection dans un site implantable le plus souvent ou dans une veine). La chimiothérapie agit sur toutes les cellules cancéreuses, même sur celles qui n'ont pas été détectées par les examens d'imagerie (Anonyme 9).

MÉTHODOLOGIE

Méthodologie

Méthodologie :

Notre étude a été réalisée au sein du service d'Oncologie Radiothérapie du Centre Hospitalo-universitaire IBN Badis Constantine entre le 02 mars 2015 et le 22 juin 2015, et elle se divise entre deux parties une étude rétrospective et une étude transversale.

- *La partie rétrospective est une étude épidémiologique sur des dossiers de malades traités au niveau du service d'oncologie-radiothérapie du CHUC entre Janvier 2013 et Décembre 2014.*
- *La partie transversale est une étude moléculaire du Polymorphisme C677T du gène de la MTHFR sur ADN extrait à partir de sang périphérique de 5 malades atteints de gliomes et hospitalisés au service d'oncologie-radiothérapie.*

I. Etude rétrospective :

Le Centre Anti Cancer du CHU de Constantine accueille la majorité des malades de l'Est Algérien. Après consultation des dossiers de malades atteints de tumeurs cérébrales durant les années 2013 et 2014, nous avons sélectionné ceux de patients atteints de gliomes primitifs en vue de notre étude et Nous avons recensé au total 86 dossiers.

Les paramètres relevés des dossiers étaient :

- Le numéro de dossiers,
- Les nom et prénom,
- Le sexe,
- L'âge,
- L'origine géographique,
- Le statut social,
- La profession,
- Les antécédents personnels et familiaux,
- Les signes cliniques révélateurs, l'étage, la localisation,
- L'histologie,
- La date du diagnostic histologique,
- Le bilan radiologique,
- La taille de la tumeur,
- Le traitement chirurgical et l'état de santé du patient.

Méthodologie

Les paramètres analysés étaient : le sexe, l'âge, l'origine géographique, l'étage (sus ou sous tentoriel), le type histologique et le grade.

II. Etude transversale

II.1 Patients : Des critères de sélection ont été établis pour le recrutement des cas index :

▪ **Critères d'inclusion :**

Ont été inclus dans l'étude les sujets des deux sexes atteints de gliomes primitifs, avec ou sans antécédents familiaux, prouvé par une étude anatomo-pathologique.

▪ **Critères d'exclusion :**

Ont été exclus de l'étude tous les patients présentant tout autre cancer cérébral. Cinq malades ont consenti pour des prélèvements sanguins en vue d'une analyse génétique, des questionnaires ont été remplis (Voir annexe).

II.2 Méthodes :

1/ Prélèvement sanguin :

le sang des malades est recueilli dans des conditions stériles par ponction veineuse, dans un tube vacutainer contenant de l'EDTA comme anticoagulant, en quantité de 4 à 8 ml. L'EDTA utilisé comme anticoagulant est un chélateur de cations bivalents (Mg⁺⁺, Ca⁺⁺) nécessaires au fonctionnement des enzymes DNase (nucléases). Il est donc utilisé comme inhibiteur indirect des nucléases.

2/ Extraction de l'ADN :

Les leucocytes sanguins représentent la source d'ADN la plus facilement exploitable. Plusieurs techniques d'extraction d'ADN relativement simples, permettent d'obtenir un ADN de pureté élevée et de quantité importante, celle employée dans notre laboratoire est une méthode utilisant un solvant inorganique, le NaCl et se fait en trois étapes ; la préparation des leucocytes, l'extraction de l'ADN proprement dit et enfin la solubilisation.

➤ Principe

Les leucocytes sanguins représentent la source majeure d'ADN, pour pouvoir les isoler le sang doit être initialement mélangé à une solution hypotonique pour permettre la lyse des globules rouges. Après récupération des leucocytes, ces derniers vont être traités par un mélange représenté par un tampon de lyse, un détergeant (SDS) et la protéinase K et ce, dans le but de dégrader tout ce qui est protéine. Le mélange agit sur les membranes des leucocytes et sépare les protéines de la membrane des acides nucléiques.

Méthodologie

Une précipitation au NaCl va éliminer les protéines associées à l'ADN nucléaire. Le surnageant ainsi récupéré est traité par l'éthanol dans lequel une pelote d'ADN se forme par précipitation.

➤ *Technique*

○ *Lyse des globules rouges et préparation des leucocytes*

- 1^{er} lavage : dans un tube Falcon de 50 ml ; le sang total complété à 25 ml avec du TE 20 :5 (Tris EDTA) mis et mis 10 min dans un bain de glace.
- Centrifugation pendant 10 min à 3800 tour/min, le surnageant est ensuite déversé.
- 2^{ème} lavage : ajout de 2.5 ml de TE au culot, agitation, 10 min dans un bain de glace et centrifugation dans les mêmes conditions précédentes.
- Ensuite le surnageant est encore une fois déversé pour obtenir du culot de leucocytes.

○ *Extraction de l'ADN*

- Le culot de leucocytes est repris dans un tube Falcon de 15 ml.
- Au culot sont ajoutés 3 ml de tampon de lyse, ensuite 200 µl de SDS à 10% puis 100 µL de protéinase K.
- Le tube, sur une roue, est ensuite agité à 37°C pendant une nuit.
- Le lendemain ; il est refroidi dans le congélateur pendant 10 min puis centrifugé.
- Le surnageant, après centrifugation, est repris dans un tube Falcon de 15 ml où il faut compléter avec l'éthanol pure à 15ml.
- En tournant le tube plusieurs fois, la pelote d'ADN se forme. Si cela n'advient éventuellement pas, on laisse 30 min à -20°C.
- La pelote d'ADN est récupérée avec l'embout d'une micro pipette et mise dans l'Ependorf.

○ *Solubilisation*

Selon la grosseur de la pelote et la concentration souhaitée, l'on ajoute entre 300 et 1000 µl de TE10 :1 et on laisse le tube Ependorf durant une nuit sur un agitateur rotateur à 37°C puis à température ambiante jusqu'à dissolution complète (1 à 2 jours).

La pureté de l'ADN est déterminée systématiquement par un dosage spectrophotométrique, afin de déterminer sa concentration et sa pureté. Une électrophorèse sur gel d'agarose à 2% permet de s'assurer de son intégrité.

Méthodologie

L'ADN génomique s'il n'est pas dégradé, sera visible en lumière ultraviolette sous la forme d'une bande unique qui migre très lentement. A l'inverse l'ADN dégradé apparaît sous forme d'une traînée.

3/ Génotypage de la MTHFR par PCR-RFLP :

Le génotypage de la *MTHFR* consiste à amplifier une partie de l'ADN contenant le gène concerné, qui est le gène de la *MTHFR*, puis de différencier les génotypes par digestion à l'aide d'une enzyme de restriction spécifique, qui est l'HinfI (enzyme de restriction produite par la bactérie *Haemophilus influenzae*). La détermination du génotype a été effectuée en plusieurs étapes successives :

- La PCR,
- Contrôle du produit de PCR sur gel d'agarose à 2 %,
- La digestion du produit de PCR par l'enzyme de restriction HinfI,
- La séparation des produits de digestion par migration électrophorétique sur un gel d'agarose à 3 % et distinction des différents génotypes par transillumination sous UV.

a) La PCR :

La PCR est une technique de biologie moléculaire permettant l'amplification exponentielle d'une séquence cible d'un ADN donné par l'utilisation d'une ADN polymérase thermostable, d'amorces et des quatre désoxyribonucléotides triphosphates (dNTP). L'ensemble est soumis à une série de cycles de température afin d'obtenir une quantité suffisante de la séquence d'ADN désirée.

La première étape de la PCR est la préparation du mix dont les composants sont :

- ✚ **L'ADN matrice:** l'ADN qu'on veut tester. Les meilleurs résultats sont obtenus avec de l'ADN parfaitement purifié.
- ✚ **Le tampon de la *Taq* polymérase :** sert à maintenir la stabilité et le pH du milieu pour une activité optimale de la *Taq* polymérase.
- ✚ **Les amorces sens et anti-sens :** ce sont des petites séquences d'ADN d'environ 20 nucléotides Elles sont capables de s'hybrider de façon spécifique grâce à la complémentarité des bases, leur extrémité 3'OH libre va servir d'amorce pour l'ADN polymérase.
 - **Sens: 5'-CAA AGG CCA CCC CGA AGC-3'**
 - **Anti-sens: 5'-AGG ACG GTG CGG TGA GAG TG-3'**

Méthodologie

- ✚ **Le chlorure de magnésium (MgCl₂):** c'est l'élément clef de l'hybridation des amorces. C'est un cofacteur qui catalyse le fonctionnement de l'ADN polymérase. Les concentrations optimales sont en général comprises entre 0,5 et 2,5mM
- ✚ **Les dNTPs:** Ce sont les monomères de base (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) nécessaires pour synthétiser les brins d'ADN complémentaires.
- ✚ **La Taq polymérase:** enzyme responsable de la synthèse des nouveaux brins d'ADN.

Les concentrations finales des réactifs nécessaires pour notre étude étaient les suivantes :

Les réactifs	Concentration pour un seul tube	Le mix (pour 6 tubes)
Tampon de la réaction (10X)	5Ml	30 µL
dNTP (2 mM)	5µL	30 µL
MgCl ₂ (1.5 mM)	3µL	18 µL
Amorce sens (0,5µM)	0,2µL	1.2 µL
Amorce antisens (0,5 µM)	0,2µL	1.2 µL
H ₂ O ultrapure	35,2µL	211.2 µL
<i>Taq polymérase</i>	0,4 µL	2.4 Ml

Après la préparation du mix, nous avons pris 49 µl de ce mélange avec 1 µl d'ADN pour chaque tube. Ensuite le déroulement des cycles de la PCR a été assuré par le thermocycleur et les conditions d'amplification étaient comme suit :

- La dénaturation initiale : 94°C pendant 5 minutes.
- 30 cycles de PCR : chaque cycle comprend 3 étapes : dénaturation à 94°C pendant 30 sec, une hybridation à 58°C pendant 45 sec et une élongation à 72° C pendant 40 sec.
- L'élongation finale : 72°C pendant 5 minutes.

b) Le contrôle des produits PCR :

Cette étape est réalisée grâce à une électrophorèse sur un gel d'agarose 2 %. La préparation du gel se fait en mélangeant 2g d'agarose avec 100 ml de Tris Borate EDTA

Méthodologie

(TBE) 1X additionné de 10 µl du Bromure d'éthidium (BET), Le tout est déposé sur une cuve d'électrophorèse.

Après polymérisation du gel, on a déposé dans chaque puits 10 µl du produit de PCR mélangé avec 3 µl du colorant Bleu de BromoPhénol (BBP), ce dernier ayant le pouvoir de s'intercaler entre les bases de l'ADN, permet de suivre le front de migration. Le dépôt se fait du côté cathode (-) et le système est soumis à une migration sous un courant de 60 à 100 volts pour une période d'environ 30 min.

Après la migration, le gel est déposé sous des rayons UV pour pouvoir visualiser les fragments amplifiés sous forme de bandes fluorescentes de même taille.

Grâce à ce contrôle on peut déterminer s'il y'a eu une amplification ou non de notre ADN comme on peut aussi vérifier si une éventuelle contamination de l'ADN est survenue au cours de PCR grâce au puits contenant le blanc.

c) La digestion des produits PCR:

La digestion des produits de PCR a été réalisée par l'ajout de 1 µl de l'enzyme de restriction « *Hinfi* » à chaque tube contenant le produit de PCR. Le tout est incubé pendant une nuit dans une étuve à 37°C.

L'enzyme de restriction *Hinfi* « *Haemophilu sinfluenzae* » reconnaît la séquence :

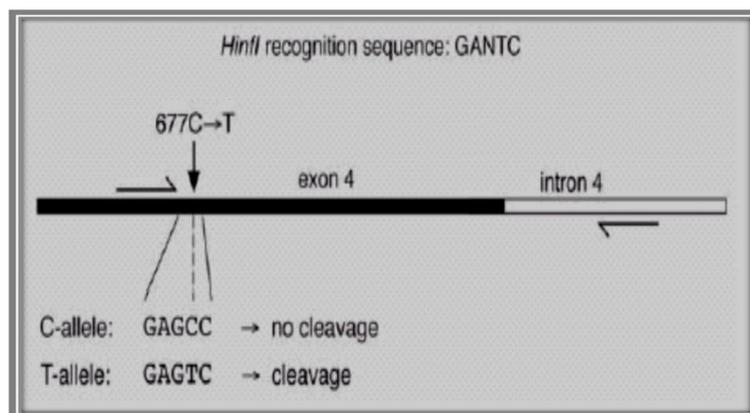


Figure (9) : Le mécanisme d'action de l'*Hinfi*

Après digestion on ouvre les tubes d'ADN et on augmente la T° de l'étuve jusqu'à 72°C pendant une heure dans le but d'augmenter la concentration du produit de la digestion.

Méthodologie

d) L'électrophorèse des produits de la digestion

Les fragments d'ADN digérés par l'enzyme de restriction sont séparés par électrophorèse sur gel d'agarose à 3%.

Elle se fait exactement dans les mêmes conditions et de la même façon que l'électrophorèse effectué pour le contrôle des produit de la PCR mais pendant 1h et demi.

Lors de la visualisation du gel aux UV on observe deux bandes distinguables pour chaque puits et cela est dû à la digestion qui a induit l'apparition des petits fragments et des grands fragments donc lors de la migration les fragments les plus petits migrent plus rapidement que les fragments qui ont une grande taille.

e) Profils RFLP possibles

A ce moment il est possible de définir le génotype de chaque patient : CC, CG ou TT et cela en se basant sur les informations suivantes :

✚ **C677T MTHFR sauvage** => fragment de 198 bases

✚ **C677T MTHFR muté** => fragment 176 de bases (Dû à un clivage par l'enzyme)

Les différents génotypes du C677T MTHFR sauvage et muté sont comme suit :

- **Homozygote sauvage (CC677)** => Une seule bande de 198.
- **Homozygote muté (677TT)** =>Deux bandes de 175 et 23 pb.
- **Hétérozygote (C677T)** =>Deux bandes de 198 et de 175 pb

NB : La bande de 23 pb pour le génotype homozygote muté n'est pas visible sur le gel d'agarose à cause de sa petite taille et ainsi on ne visionne qu'une seule bande de 175 pb.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

RESULTATS

I. Partie rétrospective

Notre étude rétrospective et descriptive, réalisée sur dossiers de malades atteints de gliomes primitifs et traités au service d'oncologie-radiothérapie du CHUC entre Janvier 2013 et Décembre 2014, elle a portée sur l'analyse des paramètres suivants :

1. Répartition selon le sexe :

La répartition de notre population d'étude selon le sexe montre une prédominance de l'atteinte chez les hommes avec un taux de 60% contre 40% chez les femmes, le *Sex ratio* est de 1,5.

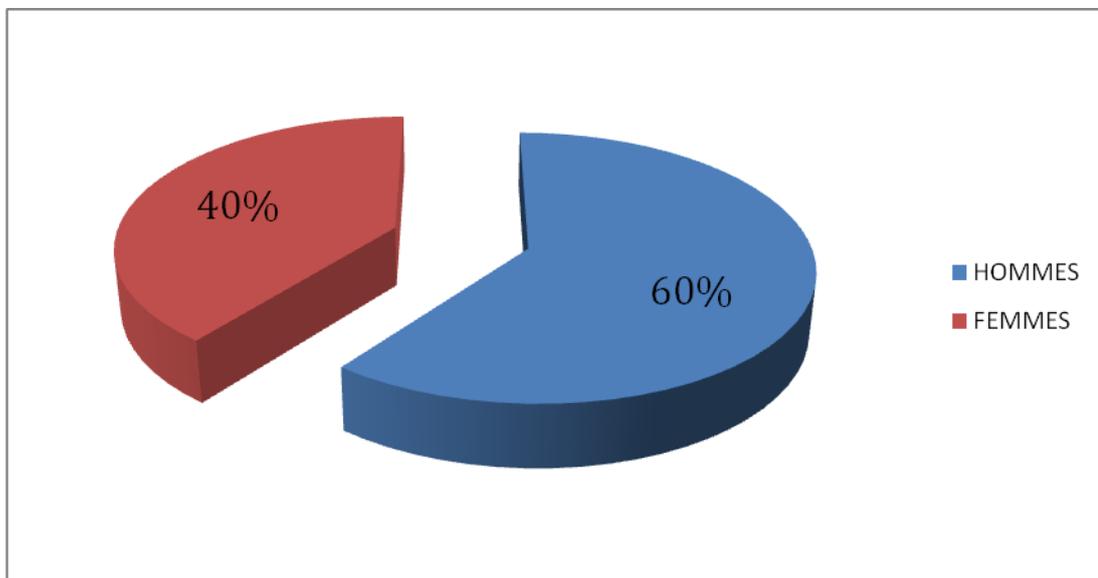


Figure (10) : Répartition selon le sexe.

2. Répartition selon l'âge :

Notre population constituée de 86 malades a une moyenne d'âge de 45 ans.

La répartition a été faite sur des tranches de 10 ans ; la tranche la plus touchée est celle regroupant les individus de 50 à 59 ans suivie par celle regroupant les individus de 40 à 49 ans. Nous pouvons remarquer que le nombre de cas augmente avec l'âge jusqu'à 50-59 ans puis diminue au-delà.

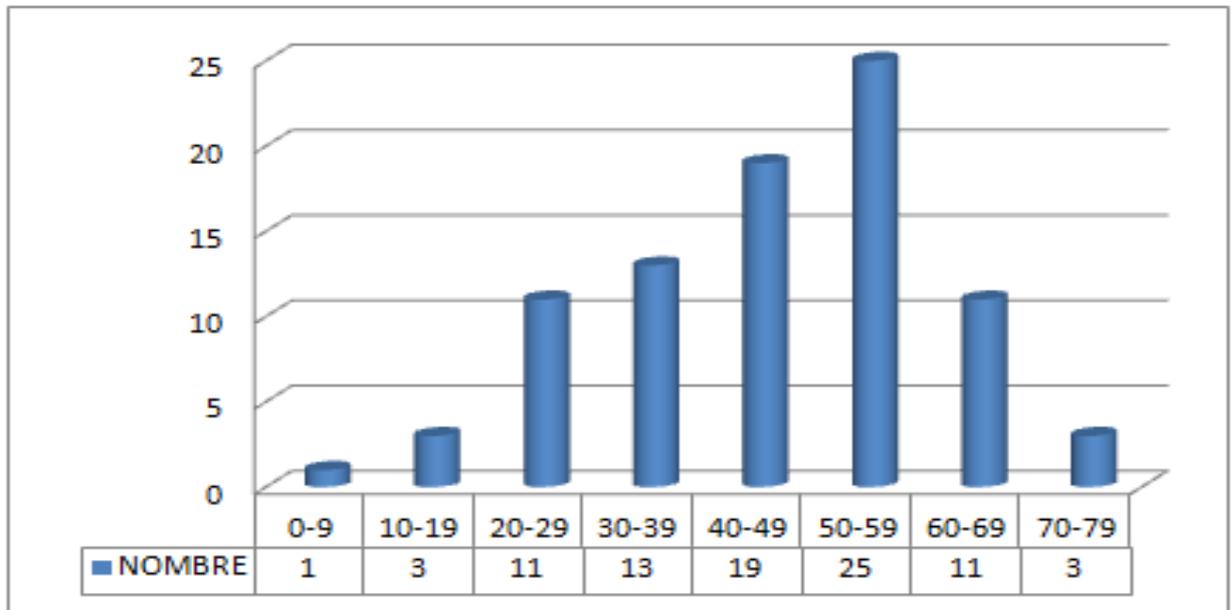
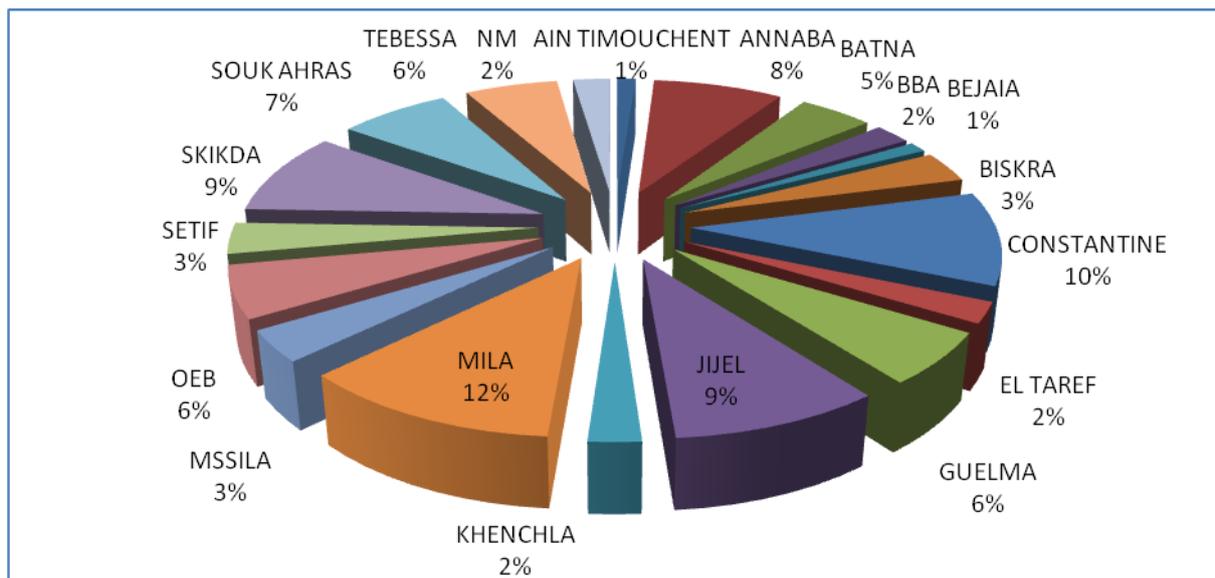


Figure (11) : Répartition selon l'âge.

3. Répartition selon la wilaya d'origine :

Le service d'oncologie-radiothérapie du CHUC reçoit la majorité des patients atteints de gliomes de l'Est algérien.

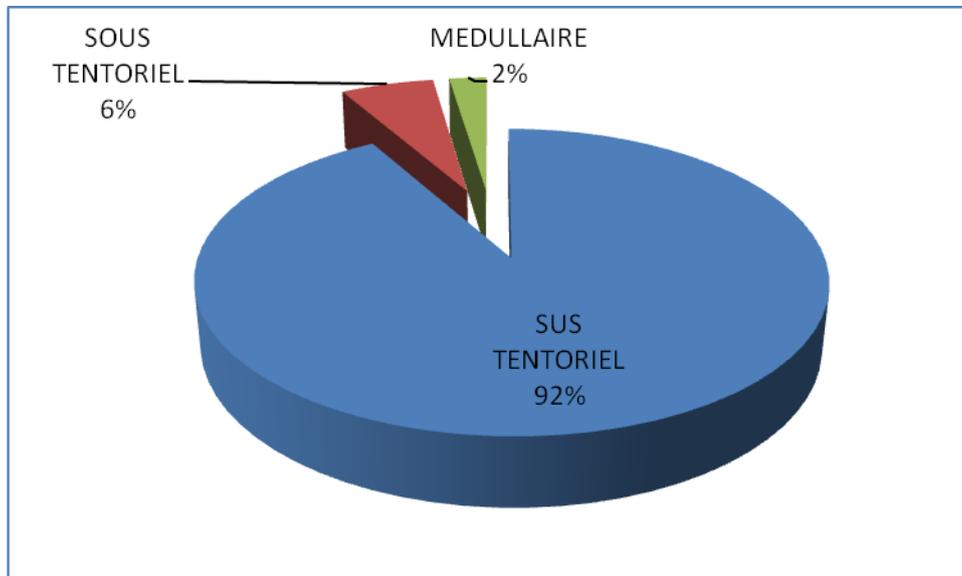
Le graphe suivant nous révèle que la population de malades est très hétérogène en regard de la wilaya d'origine, néanmoins, nous pouvons constater que Mila, Constantine et Jijel sont les villes les plus touchées.



Figure(12) : Répartition selon la wilaya d'origine

4. Répartition selon la localisation de la tumeur :

Dans la répartition selon la localisation de la tumeur nous pouvons constater que l'étage sus-tentorial est le plus touché avec 92% contre uniquement 6% des atteintes dans l'étage sous-tentorial et 2% de tumeurs médullaires.



Figure(13) : Répartition selon la localisation de la tumeur

5. Répartition selon le type histologique :

En ce qui concerne la répartition selon le type histologique, nous remarquons que les Glioblastomes représentent près de la moitié des atteintes et sont donc les plus fréquents des types histologiques. Ils sont suivies des astrocytomes (17%) et des tumeurs mixtes (12%). Les gliomes dont le type histologique n'a pu être déterminé occupent la dernière position avec 5%.

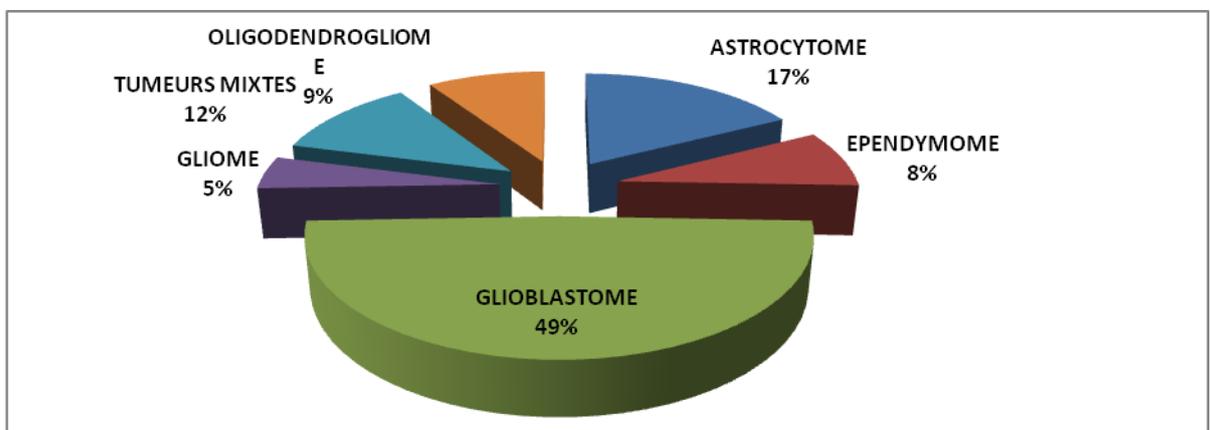


Figure (14) : Répartition selon le type histologique.

6. Répartition selon le grade de la tumeur :

Les tumeurs de haut grade sont les plus fréquentes avec 65 malades sur 86 au total.

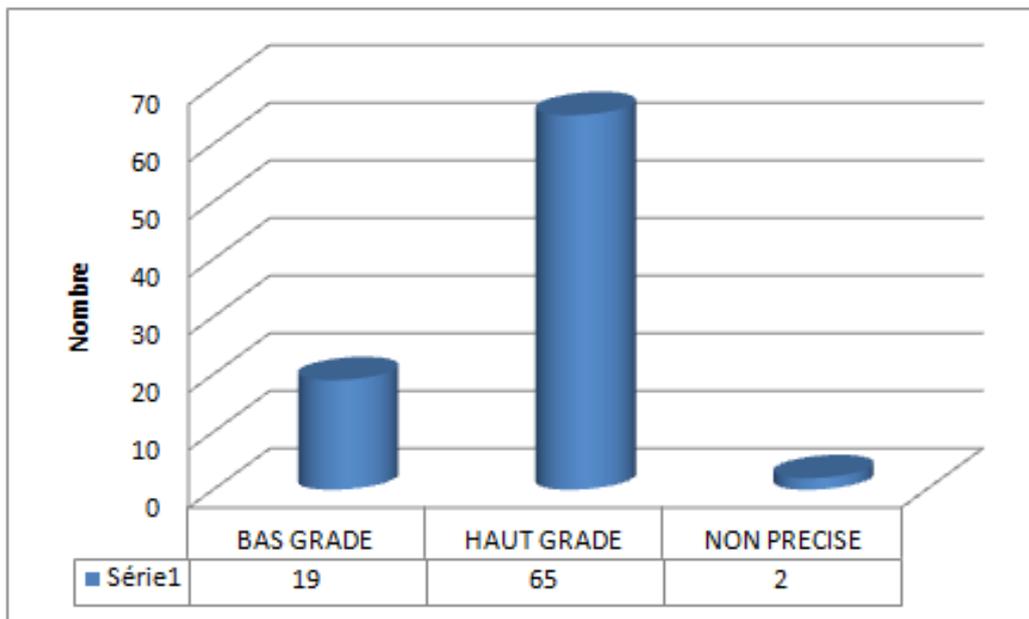


Figure (15) : Répartition selon le grade de la tumeur

II. II/Partie transversale

L'étude moléculaire a concernée 5 malades atteints de gliomes et recrutés au niveau du service d'oncologie-radiothérapie du CHUC.

Nous avons procédé au génotypage de la MTHFR par rapport au polymorphisme C677T pour ces malades.

Tableau (1) : Patients atteints de gliomes et recrutés pour le génotypage de la MTHFR.

	Sexe	Age	Localisation	Type histologique
1	Féminin	43	Temporo-parietale gauche	Glioblastome
2	Féminin	37	Fronto-insulaire	Oligodendrogliome
3	masculin	63	Temporo-parietale gauche	Glioblastome
4	Féminin	45	Anaplasique grade III	Oligodendrogliome
5	Féminin	34	Frontale gauche	Oligo-astrocytome

Dans cette analyse, nous n'avons pu observer que le profil de contrôle de la PCR

Résultats et discussions

Du fait d'un problème technique qui reste à résoudre la PCR/digestion n'a pas donné de résultat, les produits PCR sont conservés pour continuer le travail.

DISCUSSION :

Dans la répartition selon le sexe, nos résultats étaient différents de ceux trouvés par Arora et son équipe dans leur étude menée entre 1979 et 2003; leur proportion d'hommes (51,6%) était faible que la notre (**Arora R et al .,2010**). Le 1,37 de sex ratio trouvé par Zouaoui et son équipe dans leur étude menée en France entre 2004 et 2009 est aussi inférieur à notre sexe ratio qui était égale à 1,5(**Zouaoui S , et al 2012**).

Dans la répartition selon les types histologiques, nos résultats sont plus ou moins concordants avec ceux trouvés par Crocetti et son équipe; les types histologiques considérés n'étant pas tout à fait les mêmes : dans leurs études ils n'ont pas pris de glioblastomes, les tumeurs astrocytaires étaient majoritaires avec 86% suivis par les oligodendrogliomes avec 6,4%, les ependymomes avec 3 ,6%, et les tumeurs embryonnaires avec 4% (**Crocetti E et al.,**).

Dans la répartition selon la localisation des tumeurs, nos résultats étaient concordants avec ceux de Zouaoui et al. (**Zouaoui S , et al 2012**).

CONCLUSION

Conclusion

Conclusion et perspectives

Les gliomes sont les tumeurs les plus fréquentes du système nerveux central et représentent plus de la moitié des tumeurs primitives intracrâniennes de l'adulte avec un mauvais pronostic.

L'objectif de notre recherche était une étude épidémiologique préliminaire sur dossiers de malades traités au service d'oncologie radiothérapie entre Janvier 2013 et Décembre 2014 et une étude moléculaire sur les patients atteints de gliomes.

Notre partie épidémiologique, quoi que limitée dans le temps, nous a permis d'avoir quelques résultats significatifs, en voici les plus importants :

La répartition des malades selon le sexe montre que les hommes (60%) sont les plus touchés avec un sexe ratio de 1.5.

La localisation géographique des malades fait ressortir que Mila est la wilaya la plus touchée par les gliomes.

Le type histologique le plus répandu est le Glioblastome et le grade IV est le plus représenté.

Les tumeurs de haut grade sont les plus fréquentes avec 65 malades sur 86 au total.

Résultats génétiques : à cause d'un problème technique qui reste à résoudre notre expérience de digestion enzymatique des produits PCR n'a pas donné de résultats les produits sont conservés pour une utilisation ultérieure.

Les gliomes sont en augmentation depuis 1980.

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE:

- **Aldape K, Burger PC, Perry A.** Clinicopathologic aspects of 1p/19q loss and the diagnosis of oligodendroglioma. *Arch Pathol Lab Med*, 2007; 131:242–51.
- **Arora R S, Alston R D, Edent O B.** *Are reported increases in incidence of primary CNS tumours real? An analysis of longitudinal trends in England 1979–2003.* *European Journal of Cancer*. Volume, 2010 ; 46, Issue 9. p1607–1616
- **Bagchi A, Papazoglu C, Wu Y, Capurso D, Brodt M, Francis D.** cell CHD5 is a tumor suppressor at human 1p36; 2007.128:459–75.
- **Crosetti E, Trama A, Stiller C.** Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe.
- **Esteller M, Garcia-Foncillas J, Andion E, Goodman SN, Hidalgo OF, Vanaclocha V.** Inactivation of the DNA-repair gene MGMT and the clinical response of gliomas to alkylating agents. *N Engl J Med*, 2000; 343:1350–4.
- Fondation ARC pour la recherche sur le cancer publie le (22/01/2010).
- **Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, Mukasa A, Stommel JM, Stegh A.** Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev*, 2007; 21:2683–710.
- **Gilbert MR, Lang FF.** Management of patients with low-grade gliomas. *neurology*, 2007.25:1073–88.
- **Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M.** MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med*, 2005;352:997–1003.
- **Hamdi Cherif M.** *Registre du cancer de Sétif.* Journées francophones de lutte contre le cancer pour les pays en voie développement. Montpellier, 2010.
- **Hammouda D, Ait hamadouche N, Afiane M.** *enquête nationale sur l'incidence et la prévalence des cancers.2002.*
- **Idbaih A, Hoang K, Xuan D, Psimaras M, Sanson J, Delattre Y.** Aspects génétiques des tumeurs cérébrales primitives de l'adulte. Elsevier Masson.
- **Idbaih A, Marie Y, Pierron G, Brennetot C, Hoang-Xuan K, Kujas M.** Two types of chromosome 1p losses with opposite significance in gliomas. *Ann Neurol* 2005; 58:483–7.

- **Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M .** 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; 66:9852–61.
- **Larsen WJ, Livingstone C.** Embryologie Humaine. 2ème édition française. Ouvrage original. *Human Embryology*, 2001.
- Ministère de la Santé de la population et des Ressources Humaines (MSPRH), 2011. Séminaire .en Oncologie, Alger
- **Monjour A, Zaenker C.** les tumeurs gliales de l’adulte.1999.Elsevier Paris.
- **Philippon J.** Tumeurs cérébrales, Masson, 2004.
- **Poirier J, Catala D, Morere N.** 2007 – 2008. Histologie : les tissus.
- **Poirier J.** le système nerveux,Central et périphérique formation, fonction et rôle .
- **Rietze RL, Valcanis H, Broker GF, Thomas T, Voss AK, Bartlett PF.** Purification of a pluripotent neural stem cell from the adult mouse brain, 2001.
- **Sanson M, Thillet J, Hoang-Xuan K.** Molecular changes in gliomas. *Curr Opin Oncol* , 2004; 16:607–13.
- **Sathornsumetee S, Rich JN, Reardon DA.** Diagnosis and treatment of high-grade astrocytoma. *neurolog clin*, 2007.25.1111–39.
- **Smith JS, Chang EF, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Cha S.** 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* 2008.26:1338–45.
- **Tortora G et Grabowski S .**1994.Principes d’anatomie et de physiologie P1204, P361445.
- **van den Bent MJ.** Anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma.*Neurol Clin*, 2007; 25:1089–109.
- **Young B, Heath JW, Livingstone C.** a text and colour atlas, traduction de la 4^{ème} édition anglaise: wheather’s functional histology. Harcourt publishers limited, 2000.
- **Zouaoui S, Rigau V, Mathieu-Daude H.** *Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central : résultats généraux sur 40 000 cas, principales applications actuelles et perspectives.* *Neurochirurgie*,2012 ; 58. p4–13.

REFERENCE WEBOGRAPHIQUE

1. Institut National Du Cancer (inca), 2011.la prise en charge des cancers primitifs du système nerveux central de l'adulte .guide patient-affection de longue durée, haute autorité de santé (HAS) www.e-cancer.fr
2. <http://www.rvd-psychologue.com/le-cerveau.html> consulté le 28/06/2015.
3. <http://www.musclepedia.org/articles/view.php?id=38> consulté le 28/06/2015.
4. <https://www.google.com/search?q=sch%C3%A9ma+sur+les+cellules+du+système+nerveux> consulté le 28/06/2015
5. Riffaud L. *Tumeurs intra crâniennes de l'adulte. Tumeurs cérébrales de l'adulte.* http://facmed.univrennes1.fr/wkf/stock/RENNES20080208092607lriffaudTumeurs_intra_crAniennes_de_l_adulte.pdf
6. Mazabraud k, et al.Fréquence du polymorphisme C677T du gène du méthylène tetrahydrofolate réductase (MTHFR) dans les populations arabe et berbère du Maroc. *Antropo*, 2009 ; 20, 11- 17. www.didac.ehu.es/antropo.
7. Institut National Du Cancer (inca), 2010.les tumeurs du cerveau .collection guide de référence, Cancer info. www.e-cancer.fr
8. Institut National Du Cancer (inca), 2009.comprendre la radiothérapie. Collection guide de référence, cancer info. www.e-cancer.fr
9. Institut National Du Cancer (inca), 2008.comprendre la chimiothérapie. Collection guide de référence, cancer info. www.e-cancer.fr

ANNEXES

Annexe

ETUDE GENETIQUE SUR LES GLIOMES

Questionnaire n° :.....

Date :.....

Dossier du patient n° :.....

Nom : Prénom :

Sexe : F M Ag.....

Lieu de résidence :

Niveau d'étude :

Profession :

Situation familiale :

Date d'apparition de la maladie :

Type et localisation de tumeur :

Consanguinité des parents et degré de parenté:

Antécédents familiaux de cancers et autre pathologies :

Remarques :

Résumé :

Les gliomes sont les tumeurs les plus fréquentes du système nerveux central. Les études génétiques, réalisées ont permis de décrire les principales anomalies récurrentes caractéristique des gliomes :

*activation de certaines voies de transduction du signal avec amplification d oncogène, tel que RGF,

*Dérégulation du cycle cellulaire avec délétion du gène suppresseur de la tumeur, tels que P16, P53.

Les objectifs de notre travail étaient: une étude épidémiologique préliminaire sur dossiers de malades traités au service d'oncologie radiothérapie du CHU Ibn Badis de Constantine entre Janvier 2013 et Décembre 2014 et une étude génétique et moléculaire dont les patients atteints de gliomes primitifs.

L'étude épidémiologique portant sur 86 dossiers nous a permis d'avoir quelques résultats significatifs, en voici les plus importants:

- Les hommes (60%) sont les plus touchés avec un sexe ratio de 1,5,
- Le type histologique le plus répandu est le Glioblastome (49%).

Mots clé: gliome, épidémiologie.

SUMMARY:

Gliomas are the most frequent tumors in the Central Nervous System (CNS),

The molecular and genetic studies allowed representing main recurrent anomaly characteristics of gliomas:

*activation of certain ways of transduction of the sign with amplification of oncogene, such as RGF,

*Deregulation the cycle cellular with deletion of the tumor suppressor gene, such as P16, P53.

The objectives of our study are: A preliminary epidemiological study from patient's records treated in the oncology-radiotherapy service of Ibn Badis Constantine between January 2013 and December 2014, and molecular study from patient's.

The epidemiological study of 86 records revealed some significant results, the most important are:

- Men (60%) are the most affected with a sex ratio of 1, 5,
- The most affected state by gliomas is Mila,
- The most common histological type is the Glioblastoma (49%).

Key words: Glioma, Epidemiology, molecular.

ملخص:

تصنف الاورام العصبية من اهم أورام الجهاز العصبي المركزي الأكثر شيوعا. الدراسات الجينية التي أجريت سمحت لنا بوصف الشذوذ المتكررة الرئيسية المميزة لهذا الورم

- تفعيل بعض مسارات نقل الإشارة مع التضخيم للجين الورمي، مثل EGFR،
- رفع القيود عن دورة الخلية مع حذف الجينات الكابتة للورم مثل P16، P53.

كانت اهداف من عملنا هذا دراسة وبائية أولية على ضوء ملفات تم دراستها في مصلحة العلاج بلا شعة بمستشفى ابن باديس قسنطينة بين شهر جانفي 2013 و شهر ديسمبر 2014

ودراسة الجينية والجزئية مع المرضى الذين يعانون من الاورام العصبية

سمحت لنا الدراسة الوبائية ل 86 ملف بلحصول على بعض النتائج المفيدة أهمها:

- الرجال بنسبة (60٪) هم الأكثر تضررا من النساء
- الولاية الأكثر تضررا من هذه الاورام هي ولاية ميلة،
- تشكل الأورام عالية الدرجة 65٪ من جميع الحالات المبلغ عنها،
- أما النوع النسيجي الأكثر شيوعا هو الإصابة بالورم الأرومي الدبقي (49٪).

نتائجنا الوراثية بسبب مشكلة تقنية التي لا تزال دون حل PCR / الهضم لا تؤدي إلى نتائج، والمنتجات وضعت في الحفظ من اجل مواصلة العمل لاحقا

Année universitaire : 2014 /2015

*Présenté par :-DERARDJA IKRAM
-DJALOUDI NARIMEN*

Titre : Etude épidémiologique et moléculaire des gliomes dans l'Est Algérien.

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire

Résumé

Les gliomes sont les tumeurs du système nerveux central les plus fréquentes. Les études génétiques, réalisées ont permis de décrire les principales anomalies récurrentes caractéristique des gliomes :

- activation de certaines voies de transduction du signal avec amplification d oncogène, tel que REGF,
- Dérégulation du cycle cellulaire avec délétion du gène suppresseur de la tumeur, tels que P16, P53.

Les objectifs de notre travail étaient: une étude épidémiologique préliminaire sur dossiers de malades traités au service d'oncologie radiothérapie du CHU Ibn Badis de Constantine entre Janvier 2013 et Décembre 2014 et une étude génétique et moléculaire de patients atteints de gliomes primitifs.

L'étude épidémiologique portant sur 86 dossiers nous a permis d'avoir quelques résultats significatifs, en voici les plus importants:

- Les hommes (60%) sont les plus touchés avec un sexe ratio de 1,5,
- Le type histologique le plus répandu est le Glioblastome (49%).

Mots clés : Gliomes, Epidémiologie.

Laboratoire de recherche : Laboratoire de biologie moléculaire et génétique du CHUC.

Date de soutenance : 01/07/2015