



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريريج
Université Mohammed El Bachir El Ibrahimy B.B.A

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

قسم العلوم البيولوجية

Département des Sciences Biologiques



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine des Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie

Intitulé :

**Aspects épidémiologiques, histo-immunopathologiques
des glioblastomes dans la wilaya de Bordj Bou Arreridj**

Présenté par:

BELGAMI Zakaria BENSEGHIR Fadoua & MAADADI Kaouther

Soutenue le 24/06/2023, Devant le Jury :

Président :	Mme. FATMI Widad	MCA	Université de Bordj Bou Arreridj
Encadrant :	Mme. ROUAIGUIA Nadia	MAA	Université de Bordj Bou Arreridj
Co-Encadrant	M. BOUGUEFFA Salah Eddine	Dr	Hôpital Bouzidi Lakhder
Examineur:	M. SID Nassim	MCB	Université de Bordj Bou Arreridj

Année Universitaire 2022/2023

Remerciements

Nous remercions tout d'abord **ALLAH** le tout puissant de nous avoir donné la santé, la patience, la force, la puissance et la volonté pour réaliser ce modeste travail.

Nos sincères considérations et remerciements sont exprimés aux membres du jury:

Mme FATMI Widad pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury.

Monsieur SID Nassim d'avoir accepté de faire partie du ce jury et de donner de son temps pour examiner ce travail.

Nous sommes très honorés de leur présence dans ce jury.

On tient à exprimer toute notre reconnaissance et notre profonde gratitude à notre encadreur madame ROUAIGUIA Nadia d'avoir accepté de suivre et diriger ce travail tout le long de sa réalisation, sans ses orientations et ses précieux conseils et commentaires, ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Un tout grand merci aussi à notre Co-encadreur Dr BOUGUEFFA Salah Eddine, docteur en EPH Bouzidi Lakhder, pour son aide et ses précieux conseils.

Nous remercions infiniment Dr TAYBI. S médecin chef du laboratoire d'analyse d'anatomie et cytologie pathologique de l'hôpital Bouzidi Lakhder de la wilaya de Bordj Bou Arreridj. Nous remercions aussi tous le personnel du laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique de l'hôpital Bouzidi Lakhder BBA pour l'accueil chaleureuse et le soutien morale durant notre période de stage.

Ainsi que Dr MAKHZOM, médecin chef du service épidémiologie pour avoir accepté de nous accueillir et faciliter la réalisation de notre travail. Et j'adresse mes profonds remerciements à tous nos enseignants durant notre cursus universitaire et à tous ceux qui de près ou de loin, m'ont aidé à la réalisation de ce travail. Merci à tous

Dédicace

A mes chers parents,

la lumière de ma vie, les mots me manquent pour ce que vous avez fait pour moi. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance, pour tous tes sacrifices, pour la justesse de votre éducation, pour vos encouragements et tes prières et doua, je vous le dis rarement mais je vous aime plus que ma vie, qu'allah vous vous bénisse et vous garde pour moi. Que ce modeste travail soit le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en acquitterai jamais assez. Merci pour tout.

*A mes chers frères **Nadjemeddine** et **Mohammed**, à mes chères sœurs **Asma** et **Houda**, à **Hadjer** et **Maroua**, à mes nièces et mes neveux et à mes deuxièmes mères **Sourya** et **Naima** puisse allah vous accorde santé, bonheur et longue vie.*

*A **mon mari**, merci infiniment pour les efforts que tu as fournis pour moi, ta patience, ton aide et l'accompagnement que tu m'as apportés. Que le bon ALLAH vous protège et garde en bonne santé.*

*A mes amies : **Chaima**, **Imane**, **Fadoua**, **Ibtihal**, **Radia**, **Rahma**, **Zineb** et **Narimane**, merci d'avoir été là dans mes hauts et mes bas et tout ce que vous avez fait pour moi. Je vous souhaite le bonheur et la réussite.*

A ma famille, mes amies et à toutes les personnes chères que je n'ai pas citées.

A tous mes professeurs qui ont fait de leur mieux pour nous enseigner.

Kaouther

Dédicace

À mes parents,

Je tiens à vous remercier du fond du cœur pour tout le soutien et l'amour que vous m'avez donnés tout au long de ma vie, et en particulier pendant mes études universitaires. Votre soutien inconditionnel et votre encouragement constant ont été cruciaux pour mon succès et pour la réalisation de cette étape importante de ma vie.

À mon grand frère Badro,

En quelques mots, je voulais te dire combien tu es génial ! Tu es bien plus qu'un frère, tu es mon complice, mon confident et mon meilleur ami. Merci d'être toujours là pour moi, avec ton humour, ta bienveillance et ta présence réconfortante.

À mes sœurs jumelles

Vous êtes mes petites princesses et je suis tellement fier de vous voir grandir et devenir des femmes fortes et indépendantes. Votre persévérance, votre détermination et votre curiosité pour le monde qui vous entoure sont une source d'inspiration pour moi. J'espère être pour vous un exemple de réussite et de persévérance, et je suis toujours là pour vous soutenir et vous encourager dans tous vos projets futurs.

À mes chers amis Tarek et Islam,

Je voulais prendre un moment pour vous dire à quel point vous êtes importants pour moi. Vous êtes tous les deux des amis fidèles et attentionnés, et je suis tellement reconnaissant de vous avoir dans ma vie.

***Tarek**, ton intelligence et ta curiosité sont inspirantes, et ta gentillesse envers les autres ne cesse de m'émerveiller. Tu es un ami sur qui je peux toujours compter, et je suis tellement chanceux de t'avoir dans ma vie.*

***Islam**, ta créativité et ton âme artistique sont uniques et merveilleuses, et j'admire ta passion pour la vie et pour la découverte de nouvelles choses. Tu es un ami vraiment spécial, et je suis si heureux que nous ayons pu nous lier d'amitié.*

Avec toute mon amitié,

Merci encore à tous ceux qui ont contribué à ma réussite dans cette étape importante de ma vie. Votre soutien et votre encouragement ont été inestimables et je ne pourrais jamais vous remercier assez. Cordialement,

Zakaria

Dédicace

Je tiens c'est avec grande plaisir que je dédie ce modeste travail :

A mes chers parents, ma mère et mon père

Pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

*A ma chère sœur **Ibtihal** et mes chers frères **Mohamed** et mon petit **Maher** pour ses soutiens moral au long de mes études.*

*A mon grand père, mes grandes mères, à tous les membres de ma famille et toute personne qui porte le nom **BENSEGHIR**, spécialement à ma petite tante **Dounia** et ma belle cousine **Chaima***

Pour leurs indéfectibles soutiens et leurs patiences infinies.

*A tous les membres de polyclinique **Bordj El Ghadir** avec leurs services un par un, et spécialement à mes chers amis **Khouloud, Amani, Abderrahmane, Kamel, Hanan, Djoumana, firouz et Randa***

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infailible, merci d'être toujours là pour moi

*A mes chers trinôme **Kaouther** et **Zakaria** pour leurs entente et leurs sympathie, vous êtes les meilleurs que dieu vous protègez.*

*A ma chère encadrant **Mme ROUAIGUIA Nadia**, merci pour tout ce que vous nous avez donné et n'avez pas lésiné sur nous. Du début de ce travail jusqu'à sa fin, elle a été vigilante. C'était la meilleur et nous ne regretterons pas le choix.*

Fadoua

Table des matières

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des photos	
Liste des tableaux	
Glossaire	
INTRODUCTION	01
PARTIE THEORIQUE	
CHAPITRE 1 : RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE	
I. Le système nerveux.....	02
I.1. Définition.....	02
I.2. Anatomie du système nerveux.....	02
I.3. Histologie du système nerveux.....	03
I.3.1. Les neurones	03
I.3.2. Les cellules gliales.....	03
II. Les tumeurs cérébrales	04
II.1. Définition et classification.....	04
III. Glioblastome.....	04
III.1. Définition	04
III.2. Classification des glioblastomes.	05
III.2.1. Classification des glioblastomes selon les statuts mutationnelles.....	05
III.2.1.1. Les GBM primaires ou de novo	05
III.2.1.2. Les GBM secondaire	06
III.2.2. la classification des GBM selon les caractères histologiques.....	06
III.3. Etude immuno histo chimique des GBM.....	07
III.4. Physiopathologie.....	08

Table des matières

III.4.1. Augmentation de la pression intra crânien.....	08
III.4.2. Modification de la barrière hémato-encéphalique.....	08
III.5. Symptômes, diagnostic et traitement des GBM.....	08
III.6. Les facteurs de risques.....	09
III.7. Oncogenèse.....	09
 PARTIE PRATIQUE	
CHPITRE 2 : Matériel et méthodes	
I- Cadre de l'étude.....	12
I.1. Description de la région.....	12
I.2. Type et période d'étude.....	12
I.3. Présentation du laboratoire.....	12
II. Matériel et méthodes	
II.1. Matériel.....	13
II.2. Méthodes.....	13
II.2.1. Etude épidémiologique.....	13
II.2.2. Etude anatomopathologique.....	13
II.2.3. Etude histopathologique.....	13
 CHAPITRE 3 : Résultats et discussion	
I. Etude épidémiologique des tumeurs cérébrales.....	18
I.1. Répartition des tumeurs dans la wilaya.....	18
I.2. Distribution des tumeurs cérébrales selon le type.....	19
II. Etude épidémiologique des glioblastomes.....	20
II.1. Répartition des glioblastomes selon l'année.....	20
II.2. Répartition des glioblastomes selon le sexe.....	21
II.3. Répartition des glioblastomes selon l'âge.....	22
II.4. Répartition des glioblastomes selon l'origine géographique.....	24

Table des matières

III. Etude histologique.....	25
Conclusion et perspectives.....	30
Références Bibliographiques.....	31
Annexes	
Résumé (Arabe, Français, et Anglais)	

Liste des abréviations

BHE	:	Barrière hémato-encéphalique
CDK1	:	Cyclin-dependent kinase1 (cycline dépendante kinase 1)
CDKN2A	:	Cycline kinase-dependent inhibitor 2A (inhibiteur de la kinase cycline dépendante 2A)
CHU	:	Centre hospitalier universitaire
E2F	:	Facteur de transcription
EGF	:	Epidermal growth factor (facteur de croissance épithélial)
EGFR	:	Epidermal growth factor receptor (recepteur du facteur de la croissance épithélial)
GFAP	:	Glial fibrillary acidic protein (protéine acide fibrillaire gliale)
GBM	:	Glioblastome multiforme.
HE	:	Hematoxyline eosine.
HG	:	Hydroxyglutarate
IDH1	:	Isocitrate déshydrogénases 1
IHC	:	Technique immunohistochimique
IRM	:	Imagerie par résonance magnétique
Mdm2	:	Murine double minute 2
ME	:	Moelle épinière
mTOR	:	Mechanistic target of rapamycin (cible mécanistique de rapamycine)
NEFL	:	Neurofilament light (la chaîne légère de neurofilaments)
NFP	:	La protéine neurofilamentaire
NF1	:	Neurofibromine1
NO	:	Oxyde nitrique
Nos	:	Synthases d'oxyde nitrique
OMS	:	Organisation mondiale de la santé.
OSMR	:	Oncostatin M receptor (Recepteur M d'oncostatine M)
PAF	:	Platelet-aggregation factor (facteur d'agrégation plaquettaire)
PDGFR-α	:	Platelet-derived growth factor receptor α (recepteur α du facteur de croissance dérivé des plaquettes)
PEC	:	Prolifération endothéliocapillaire
PI3K	:	Phosphatidylinositol-kinase
Akt	:	Protéines kinase B

Liste des abréviations

PIC	:	Pression intra crânien
PTEN	:	Phosphatase and tensin homolog (homologue de la phosphatase et tensin).
Rb	:	Rétinoblastome
STAT3	:	Signales transducteur et activateur de transcription 3
SN	:	Système nerveux
SNC	:	Système nerveux central.
SNP	:	Système nerveux périphérique.
VEGF	:	Vascular endothelial growth factor (facteur de croissance endothélial) vasculaire
TMC	:	Tumeurs cérébrales
1SYT1	:	Synaptotagmin1
UK	:	United Kingdom (Royaume uni)

Liste des figures

Listes des figures

Figure	Intitulée	Page
01	Anatomie générale du système nerveux de l'encéphale chez l'homme.	02
02	Structure d'un neurone.	03
03	Types cellulaires composants le système nerveux central.	04
04	Les types des GBM selon l'aspect histologique.	07
05	Puzzle du cancer: une multitude de fonctions doivent être altérées pour que la tumorigenèse ait lieu	10
06	Schéma simplifié des grandes voies de l'oncogenèse des tumeurs gliales de haut grade.	11
07	Répartition des tumeurs dans la wilaya de Bordj Bou Arreridj.	18
08	Distribution des tumeurs cérébrales selon le type.	19
09	Répartition des glioblastomes selon l'année .	20
10	Répartition des glioblastomes selon le sexe.	21
11	Répartition des glioblastomes selon l'âge.	23
12	Répartition des glioblastomes selon l'origine géographique.	24
13	Micrographie d'une coupe histologique dans le cortex cérébral colorée en HE montrant la différenciation des cellules normales vers les cellules cancéreuses des glioblastomes (Gx40).	26
14	Micrographie d'une coupe histologique montrant une prolifération endothéliocapillaire par coloration Hématoxyline Eosine (A : Gx10, B : Gx40).	26
15	Micrographie d'une coupe histologique montrant une nécrose par coloration Hématoxyline Eosine (Gx40).	27
16	Micrographie d'une coupe histologique explique nombreuses atypies par	28

Liste des figures

	Hématéïne-éosine (Gx40).	
19	Micrographie d'une coupe histologique indique une densité cellulaire élevée par coloration Hématoxyline Eosine (G×40).	28
20	Micrographie d'une coupe histologique indique différentes taches d'hémorragie par coloration Hématoxyline Eosine (G×40).	29

Liste des photos

Liste des photos

Photographies	Intitulée	Page
01	Enregistrement et numérotation de la pièce	14
02	Etude macroscopique des pièces postopératoires (cerveau)	14
03	Automate de déshydratation	15
04	Les étapes d'enrobage	15
05	Les étapes de la coupe	16
06	L'automate de coloration	16
07	Les étapes du montage	17
08	L'observation microscopique par microscope optique	17

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Tableau	Intitulée	Page
01	Classification des gliomes selon le grade histologique.	05
02	Principaux facteurs intrinsèques et extrinsèques modifiant le risque de survenue des GBM.	09

- ❖ **Angiogenèse** : processus de formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants.
- ❖ **Atypies cellulaires** : terme qui sous-entend la présence d'anomalies cellulaires de type cancéreuses ou tout au moins précancéreuses.
- ❖ **Cellules souches neurales (CSN)** : adultes (cellules B) génèrent continuellement de nouveaux neurones immatures (neuroblastes ou cellules A) qui, après migration à travers le tissu cérébral, se différencient en neurones matures dans les bulbes olfactifs.
- ❖ **Contigent oligodendrogliale** : l'un des types des tumeurs cérébrales à l'origine des cellules gliales oligodendrocytaires.
- ❖ **IDH** : est l'une des trois enzymes isocitrate déshydrogénases. La mutation de son gène augmente la synthèse du 2-hydroxyglutarate avec un effet cancérogène.
- ❖ **Liquide cébrospinal** : liquide céphalo-rachidien, est un liquide biologique transparent dans lequel baignent le cerveau et la moelle spinale
- ❖ **Nécrose** : La nécrose est la mort et la décomposition des tissus dans une zone précise, en dehors de laquelle les tissus sont sains.
- ❖ **Néoplasme astrocytaire** : tumeur cérébrale à l'origine des cellules astrocytaire.
- ❖ **Névrogliie** : La névrogliie est une enveloppe tissulaire qui entoure, soutient et nourrit les neurones du système nerveux central.
- ❖ **Œdème cérébral** : est une accumulation ou un excès de liquide (ou œdème) dans les tissus intra- ou extracellulaires du cerveau.
- ❖ **Œdème cérébral vasogénique** : est dû à la rupture des jonctions serrées des membranes des cellules de la barrière hémato-encéphalique. Cette rupture entraîne une pénétration de plasma et de protéines plasmatiques dans le tissu cérébral.
- ❖ **Oncogène** : Les oncogènes sont une catégorie de gènes dont l'expression favorise la survenue de cancers. Ce sont des gènes qui commandent la synthèse d'oncoprotéines, protéines stimulant la division cellulaire ou inhibant la mort cellulaire programmée, ce qui déclenche une prolifération désordonnée des cellules.
- ❖ **Oncogenèse** : l'oncogenèse correspond à l'ensemble des facteurs et des mécanismes à l'origine des cancers ou tumeurs malignes.
- ❖ **Pathogenèse** : la pathogenèse, pathogénésie ou pathogénie désigne le ou les processus responsable du déclenchement et du développement d'une maladie donnée.
- ❖ **Plancher supratentorial** : région située dans le cerveau ou dessus de la tente du cervelet, elle est connu sur le nom de la « tentorium ».

- ❖ **Prolifération endothéliale** : est une multiplication de cellules endothéliales et leur propagation éventuelle.
- ❖ **Rétinoblastome** : est un cancer malin de la rétine qui survient presque exclusivement chez l'enfant et les nourrissons.
- ❖ **Tomodensitométrie** : Substance utilisée pour certaines interventions diagnostiques qui permet de mieux voir des parties du corps lors d'une radiographie ou d'autres tests d'imagerie. Dans la plupart des cas, le produit de contraste est injecté à l'intérieur ou autour de la structure à examiner.
- ❖ **Tumorigenèse** : englobe toutes les étapes menant à la formation des tumeurs. Cette progression est essentiellement dépendante d'une accumulation séquentielle de mutations dans les cellules tissulaires, une partie d'entre elles ayant une capacité de transformation maligne.

Tous les termes du glossaire ont été pris du Larousse médical (Jean-Pierre, 2012).

INTRODUCTION

Introduction

Les gliomes désignent toutes les formes des tumeurs malignes qui proviennent des cellules gliales du système nerveux central (SNC). Ils présentent le type le plus courant des tumeurs du SNC, et environ 80 % de toutes les tumeurs cérébrales malignes (**Ogwang et Tupilwe, 2022**). Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) ; il existe plusieurs types des gliomes selon les grades et les caractéristiques histologiques.

Le sous type le plus courant des gliomes est les glioblastomes multiformes (GBM) qui sont les tumeurs de grade IV les plus délétères (**Rajaratnam et al., 2020**). Ils occupent la proportion la plus importante dans la wilaya de Bordj Bou Arreridj (**Bensbia, 2022**). L'étude épidémiologique des glioblastomes est importante pour mieux comprendre les facteurs de risque et la prévalence de cette maladie selon l'âge, le sexe, la localité ainsi que pour identifier les populations à risque et améliorer les stratégies de prévention. Dans cette étude, nous avons effectué une étude descriptive des cas des glioblastomes dans la wilaya de Bordj Bou Arreridj afin d'évaluer les facteurs de risque potentiels associés.

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés pour les glioblastomes, notamment l'exposition aux radiations ionisantes, les antécédents familiaux, les mutations génétiques ainsi que l'exposition à certains produits chimiques (**Wrench et al., 2002; Louis et al., 2016**). Cependant, la majorité des cas des glioblastomes ne présentent pas de facteurs de risque connus, ce qui souligne l'importance de poursuivre les recherches sur les causes de cette maladie.

Dans notre étude réalisée dans deux services de l'hôpital Bouzidi Lakhder de Bordj Bou Arreridj, le but sera l'étude des cas des glioblastomes et afin d'atteindre notre objectif, nous avons adopté un séquençage triphasique dirigeant notre travail:

*Dans la première phase, nous décrirons en général le système nerveux ainsi que les principales formes des glioblastomes et leur histopathologie.

*Dans la deuxième phase, nous décrirons, le profil épidémiologique on se basant sur une analyse statistique des données fournies par le service épidémiologique et par la suite, l'observation et la synthèse des résultats, où nous utiliserons quelques aspects histopathologiques des glioblastomes observés au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique.

*La troisième et la dernière phase est d'analyser des résultats et déterminer les facteurs de risque possible en cause.

Les résultats de notre étude devraient contribuer à une meilleure compréhension de la fréquence et de la prévalence des glioblastomes dans la région d'étude.

Chapitre 1 : Rappel bibliographique

I. Le système nerveux

I.1. Définition : L'ensemble est composé de l'encéphale, de la moelle épinière et d'un réseau de nerfs parcourant tout l'organisme.

Une fois que nous avons une compréhension de base du système nerveux, nous pouvons explorer plus en détail sa structure anatomique et ses différentes parties.

Le système nerveux (SN) commande et contrôle l'ensemble du corps, il est divisé en deux parties (**Haberfeld, 2022**):

- **Le système nerveux central (SNC) :** est un lieu de traitement de l'information, Les organes de ce dernier sont protégés par des structures osseuses; le crane pour le cerveau et les vertèbres pour la moelle épinière (**Jean, 2012**) (figure 01, A).

- **Le système nerveux périphérique (SNP) :** étend le système nerveux central et travaille en étroite collaboration avec lui. Il contient 43 paires de nerfs et des ganglions (**Michael, 2022**) (figure 01, B).

I.2. Anatomie du système nerveux central: Anatomiquement, le système nerveux central comprend l'encéphale et la moelle épinière (**Elaine et Katja, 2010**). L'anatomie de l'encéphale comprend plusieurs structures importantes qui travaillent ensemble pour réguler les fonctions corporelles et mentales. Ces structures comprennent le cerveau, le cervelet, le mésencéphale, le tronc cérébral, le bulbe rachidien et le thalamus. Ce dernier est intrconnecté avec l'hypothalamus et l'hypophyse. Chacune de ces structures a des fonctions spécifiques et essentielle pour le fonctionnement global du SNC (**Frank, 2011**) (figure 01).

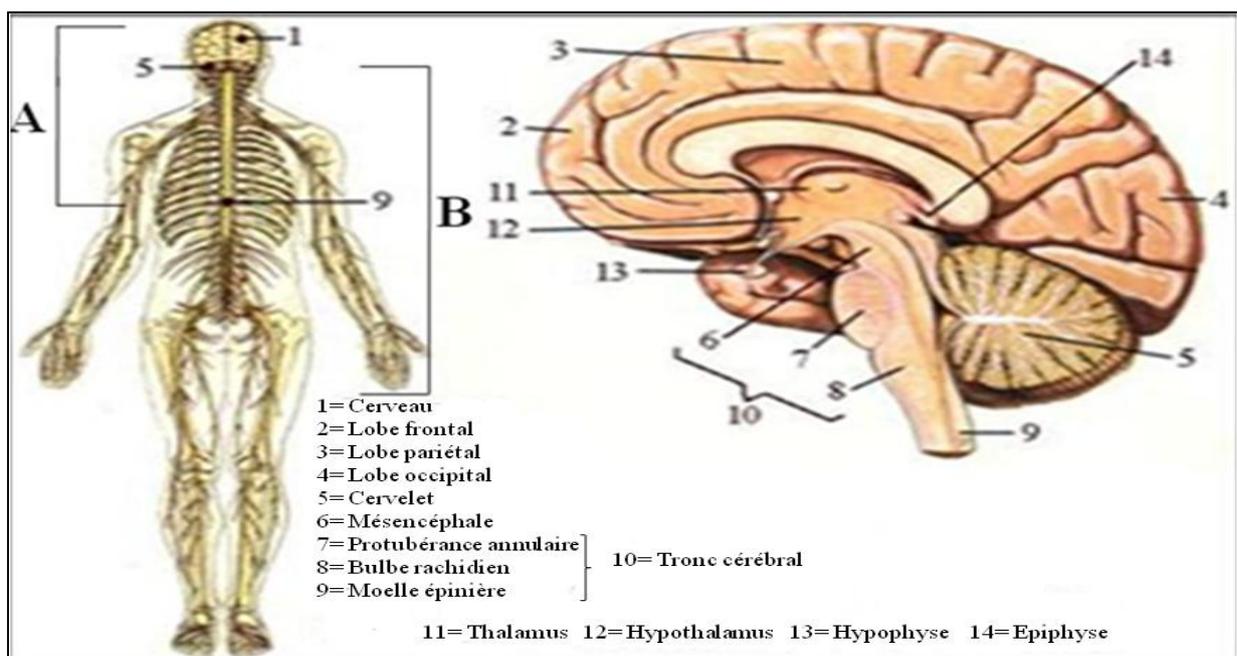


Figure 01 : Anatomie générale du système nerveux chez l'homme (adapté selon Farish, 1993).

Maintenant que nous avons présenté en bref les structures les plus importantes du SN, il est temps de passer à une échelle plus fine et d'explorer l'histologie du tissu nerveux.

I.3. Histologie du système nerveux : Il contient essentiellement deux grands types de cellules :

I.3.1. Les neurones : transmettent l'information sous la forme d'un courant électrique. Ils sont extrêmement nombreux ; environ 100 milliards par individu. Ils ont une morphologie complexe, mais sont presque tous constitués de trois composants : les dendrites, les corps cellulaires, et les axones (**Junqueira, 2013 ; Stéphane-Bastianetto, 2020**) (figure02).

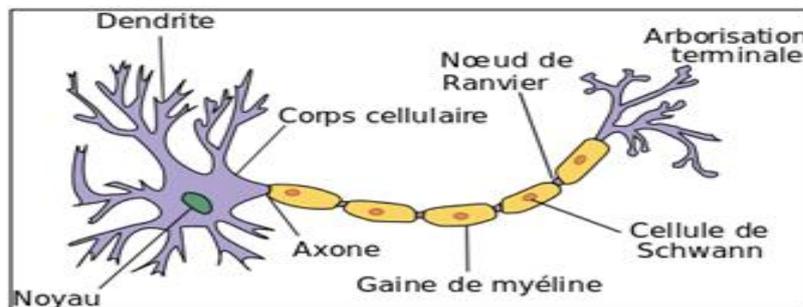


Figure 02 : Structure d'un neurone (**Derardja et al., 2015**).

I.3.2. Les cellules gliales : nourrissent, entretiennent, isolent les neurones, et communiquent avec eux. Elles sont 10 fois plus nombreuses que les neurones (**Dekkiche, 2015**) (figure03). Parmi les cellules gliales, on distingue :

- 1/ les astrocytes qui sont des cellules de soutien et de communication (**Montanari, 2006**).
- 2/ les oligodendrocytes, cellules qui synthétisent la myéline (**Kierszenbaum, 2012**).
- 3/ La microglie, les cellules microgliales qui « nettoient » et « surveillent » le système nerveux, sécrètent une variété de cytokines qui régulent le système immunitaire et éliminent les débris cellulaires générés lors des lésions du système nerveux central (**Junqueira, 2013**).
- 4/ Ependymocytes : qui tapissent les parois du SNC et forment une barrière protectrice entre le tissu cérébral et les cavités remplies de liquide cébrospinal (**Alouache et al., 2022**).

Les différents types de cellules décrites peuvent devenir dysfonctionnels et peuvent par conséquent entraîner des tumeurs (**Ouafik, 2010**). La présentation des différents composants du système nerveux a été essentielle pour comprendre les tumeurs cérébrales qui peuvent affecter le fonctionnement normal du cerveau en se développant dans différentes parties de l'organe.

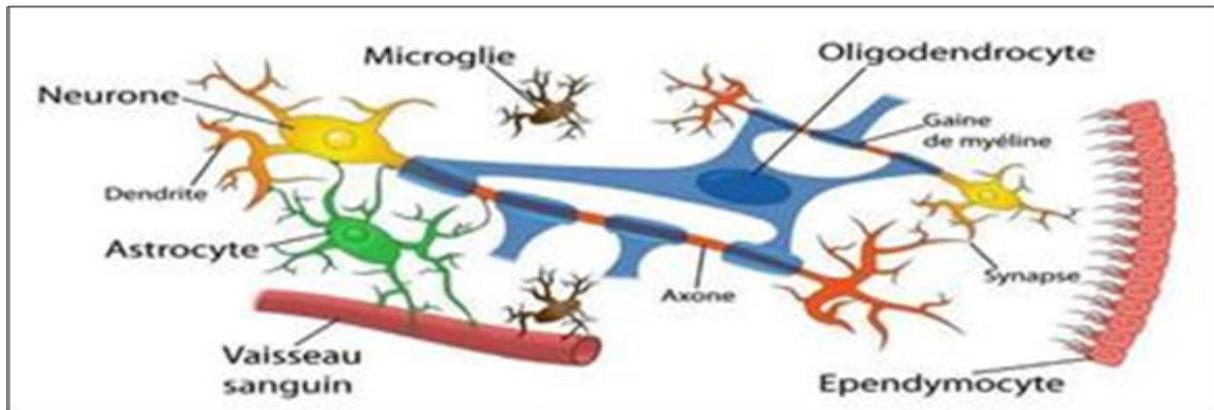


Figure 03 : Types cellulaires composants le système nerveux central (Gries, 2021).

II. Les tumeurs cérébrales

II.1. Définition et classification : Une tumeur cérébrale est un ensemble de cellules anormales qui se développent de manière incontrôlée dans le cerveau (Daly Schweitzer, 2008). Selon la capacité de prolifération des tumeurs et leurs propagations vers les autres tissus environnants, et selon aussi la difficulté de diagnostiquer ces cancers on distingue deux types :

- ❖ **Tumeurs bénignes** : qui se développent lentement et restent généralement isolées des tissus cérébraux avoisinants. Elles ne se propagent pas à d'autres parties du cerveau ou à d'autres organes (Daniel, 2021).
- ❖ **Tumeurs malignes** : elles ne sont pas toujours faciles de les distinguer. Leur ablation complète peut être difficile sans endommager les tissus cérébraux avoisinants. La plus part de ces tumeurs sont des gliomes représentant 50 à 60 % de toutes les tumeurs cérébrales (Steven, 2021).

Comme annoncé dans l'introduction, nous sommes intéressés aux tumeurs cérébrales, et on complémente aux résultats d'une étude préliminaire réalisée en 2022, nous limiterons notre étude aux glioblastomes.

III. Glioblastomes

III.1. Définition : selon l'OMS se sont des astrocytomes de grade IV aussi connu sur le nom de glioblastomes multiformes GBM. Sont des tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes (Raemy *et al.*, 2018). Elles contiennent différents types de cellules, d'où le nom multiforme(GBM). C'est aussi le plus malin des néoplasmes astrocytaires. Elle touche couramment l'adulte et se localisent préférentiellement sur le plancher supratentorial de la boîte crânienne (Habib-Allah, 2008 ; Belaabidia, 2008). L'origine des glioblastomes est

actuellement inconnue. Deux hypothèses ont été avancées, pourraient se former à partir de la transformation de cellules souches neurales ou différenciation des cellules progénitrices ou matures dans le cerveau (oligodendrocytes, astrocytes) (**Van-Meir et al., 2010**).

Maintenant que nous avons une compréhension de base du glioblastome, il est important d'explorer les différentes classifications les progrès récents pour mieux comprendre les sous-types de cette maladie et les mieux caractériser.

III.2. Classification des glioblastomes : La classification actuelle des tumeurs gliales révisée en 2007 selon OMS est basée sur les sous-types cytologiques prédominants (**Louis et al., 2007**). Pareillement il y a une autre classification des tumeurs gliales du SNC par l'OMS en 2016 (**Louis, 2016**). Elle est réalisée en fonction des critères histologiques (tableau 01).

Tableau 1: classification des gliomes selon le grade histologique (Tredaniel, 2021)

TUMEUR	CELLULE D'ORIGINE	LOCALISATIONS PRIVILEGIÉES
Gliomes de grade I : astrocytome pilocytique	Astrocytes	Parenchyme cérébral ou cérébelleux ou tronc cérébral
Gliomes de : grade II : bas grade grade III : anaplasique grade IV : glioblastomes	Astrocytes Oligodendrocytes	Parenchyme cérébral ou cérébelleux ou tronc cérébral (rare)

Selon la classification moléculaire de l'OMS, les glioblastomes sont des types des gliomes de grade IV (**Tredaniel, 2021**).

III.2.1. Classification des glioblastomes selon les statuts mutationnelles : Les glioblastomes sont divisés en deux types : les GBM primaires et les GBM secondaires (**Touati et Djekkoun, 2021**).

❖ **III.2.1.1. Les GBM primaires ou de novo :** Représentent plus de 90 % des glioblastomes (**Chezeau, 2015**). Les anomalies génétiques rencontrées sont : l'amplification de récepteur du facteur de croissance épithélial (EGF-R), mutations du gène P53 et mutations du gène homologue de la phosphatase et de la tensine (PTEN) (**Jongeun et al., 2023**). Quatre sous-groupes des GBM primaires ont été récemment présentés par l'institut anglais de la santé :

❖ **Sous-type 1 ou Classique :** Les cellules de ce type sont hautement prolifératives. Il est caractérisé par une amplification du gène EGF-R (**Xu et al., 2017**) et la perte de gènes

suppresseurs de tumeurs, l'inhibiteur de la kinase cycline dépendante 2A (CDKN2A) et le (PTEN)(Okezie *et al.*, 2009).

❖ **Sous-type 2 ou méenchymateux** : Les gènes supresseurs de tumeur comme la Neurofibromine 1(NF1), PTEN et P53 sont fréquemment inactivés dans ce groupe (Yang *et al.*, 2009; Chezeau, 2015).

❖ **Sous-type 3 ou pré-neural** : caractérisé par une surexpression des gènes intervenants dans le développement des oligodendrocytes tel que le récepteur α du facteur de croissance dérivé des plaquettes) (PDGFR- α) (Chezeau, 2015) et la mutation du gène d'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1) (Xu *et al.*, 2010).

Les sous-types 4 ou neuraux : la surexpression de gène EGFR, s'interprète spécialement par l'expression des marqueurs neuronaux comme : la chaîne légère de neurofilaments (NEFL), synaptotagmine1 (1SYT1). Ces facteurs neuronaux favorisant la prolifération et la migration des cellules tumorales (Van-Meir *et al.*, 2010).

III.2.1.2. Les GBM secondaire : Les GBM secondaire sont des tumeurs plus rares qui proviennent d'un gliome de stade plus faible chez les patients plus jeunes. Ils sont caractérisés principalement par des mutations du gène P53 (65% des cas) (Figarella *et al.*, 2010).

Tandis que la classification génomique se concentre sur les altérations moléculaires spécifiques qui sous-tendent les GBM, la classification histologique se base sur l'examen microscopique de la structure et de la composition des cellules tumorales, ce qui peut permettre de déterminer des sous-types utiles pour la prise en charge de la maladie.

III.2.2. Classification des GBM selon les caractères histologiques : Il existe différentes types de GBM selon l'aspect histologique.

- GBM à cellules géantes (figure 04 A) (Somasundaram, 2017).
- GBM à petites cellules (figure 04 B) (Kalogerak, 2018).
- GBM avec cellules fortement lipidisé (Somasundaram, 2017).
- GBM avec contingent oligodendrogial.
- GBM épithélioïde (Ellison, 2016) et le gliosarcome (figure 04 C).

Les GBM sont caractérisés par de petites zones de tissu nécrotique et/ou une prolifération endothéliocapillaire (Chezeau, 2015). Les cellules de GBM sont différentes dans la taille et la forme. D'ailleurs il y a la possibilité de présence des pseudos kystes (Foi, 2011). Les GBM provoquent une hyper protéinémie ainsi que des métastases extra cérébrales

rarement (Chezeau, 2015). Aussi il y a l'existence du néo-vascularisation de manière abondante (Kroonen *et al.*, 2008). Le rapport histologique des GBM nécessite l'existence de la prolifération endothéliocapillaire et/ou de nécrose quelle que soit la présence des différents épreuves mentionné en dessus (Tredez, 2020).

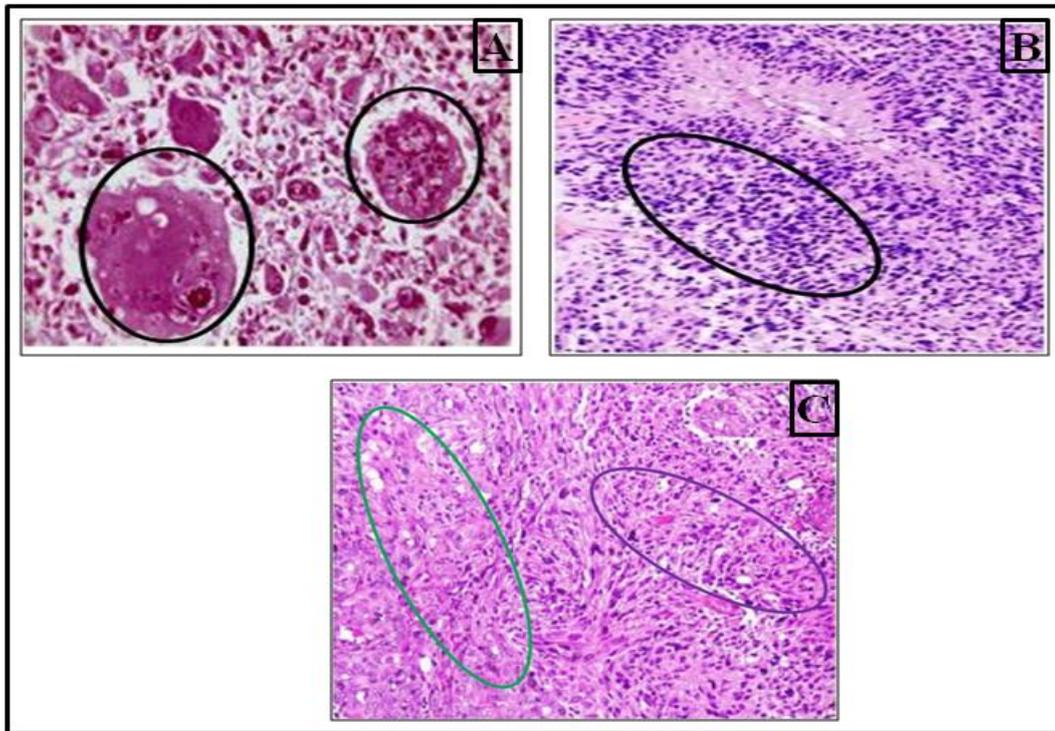


Figure 04 : Les types des GBM selon l'aspect histologique.

A: GBM à cellule géante ($\times 100$) (Ogwang Rodin et Tupilwe, 2022).

B: GBM à petite cellule (Figarella, 2010).

C: Gliosarcome ($\times 20$) (Laadam *et al.*, 2015).

Afin de déterminer le type des GBM et ses degré variables de gravité, certains études avancées doivent être menées et parmi ces études : l'étude immunohistochimique (IHC).

III.3. Etude immunohistochimique des GBM

L'observation histologique détermine le type de tumeur c'est-à-dire, elle détecte les GBM, tandis que l'étude immunohistochimique amène le haut degré de malignité sur les critères classiques: mitoses, polymorphisme nucléaire, nécrose, prolifération endothéliale (Forest *et al.*, 2013), et les confirment par les marqueurs tumorales tel que: anti protéine gliale fibrillaire acide (GFAP). (Figarella, 2010).

Certains GBM (GBM à cellules géantes) présentent une positivité des marqueurs neuronaux comme la protéine neurofilamentaire (NFP) (Martinez *et al.*, 2003 ; Figarella,

2010). Y a aussi l'anti-ki67 (AC anti-MIB1) qu'il détecte l'antigène KI67 trouver dans les cellules cancéreuse prolifératives (**Forest et al., 2013**).

III.4.PHYSIOPATHOLOGIE

Une meilleure compréhension de la physiopathologie du GBM peut aider à identifier de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles et à développer des stratégies de traitement plus efficaces pour cette maladie qui reste difficile à traiter.

III.4.1.Augmentation de la pression intra crânien(PIC)

Il est important de noter que le crâne est une structure osseuse rigide qui ne peut pas se dilater pour accommoder une augmentation de volume. Par conséquent, toute croissance anormale à l'intérieur du crâne, telle que celle causée par un GBM, peut exercer une pression sur les tissus cérébraux environnants et entraîner une augmentation de la pression intracrânienne qui peut avoir des conséquences graves sur les fonctions cérébrales (**Habib-Allah, 2008**).

III.4.2. Modification de la barrière hémato-encéphalique(BHE)

Les cellules tumorales produit des facteurs diffusibles tels que le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), le facteur d'agrégation plaquettaire (PAF), les radicaux libres. Ces facteurs contribuent à l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins à l'eau, aux électrolytes et aux grosses molécules hydrophiles, et à la fuite de liquide des vaisseaux sanguins dans les tissus avoisinants, ce qui entraîne un œdème cérébral vasogénique (**Tsuji, 2011**).

Comprendre la physiopathologie des GBM est essentiel pour une prise en charge clinique efficace de cette maladie, qui peut présenter une variété de symptômes, nécessitant une évaluation diagnostique approfondie et une planification de traitement personnalisée pour chaque patient.

III.5. Symptômes, diagnostic et traitement des GBM

Les symptômes dépendent de la localisation de la tumeur, les plus courantes sont : changements de personnalité, perte de mémoire progressive, si les lobes frontaux et temporaux sont touchés. Le GBM peut se présenter comme un mal de tête, peut être accompagné de nausées et/ou de vomissements et peut provoquer des de crises d'épilepsie (**Chezeau, 2015**).

La présentation clinique d'un GBM nouvellement diagnostiqué varie selon la taille de la tumeur et leur localisation cérébrale (**Martin et al., 2021**). Le diagnostic du GBM est généralement suggéré selon l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (annexe 01), ou tomodensitométrie. Le diagnostic définitif est basé sur l'examen histopathologique de la

tumeur réséquée ou de ses parties, en utilisant les méthodes histologiques, cytologiques et histochimiques (**Christos *et al.*, 2009**). Le traitement des GBM est extrêmement difficile, ce qui limite généralement les options thérapeutiques à des approches palliatives visant à prolonger la durée de vie et à offrir du temps supplémentaire aux patients. Parmi ces traitements : neurochirurgie (annexe 02), radiothérapie et la chimiothérapie (**Joo-Yeon et John, 2017**).

III.6. Les facteurs de risques

Plusieurs études ont été menées pour étudier les facteurs significatifs influençant le développement et la croissance des GBM et leur pathogenèse (**Ohgaki et Kleihues, 2005 ; Kabal *et al.*, 2010**). Voici un tableau récapitulatif des principaux facteurs :

Tableau 02 : Principaux facteurs intrinsèques et extrinsèques modifiant le risque de survenue des GBM.

Facteurs de risque intrinsèque	Facteurs de risque extrinsèque
1 - Facteurs génétiques (Wirsching et Weller, 2017). 2- Facteurs hormonaux et le sexe (Kabat <i>et al.</i>, 2010). 3- Age (Aizer et Alexander, 2017). 4- Affections allergiques et immunitaires (Brenner <i>et al.</i>, 2002).	1- Rayonnements ionisants (Barnholt <i>et al.</i>, 2018). 2- Champs électromagnétique et le régime alimentaire (Ohgaki et Kleihues, 2005). 3- Facteurs de risque professionnel (Chatel <i>et al.</i>, 2005). 4- Tabagisme (Zheng <i>et al.</i>, 2001). 5- Infections virales (Wirsching et Weller, 2017).

III.7. Oncogenèse

Les cellules humaines deviennent malignes suite à l'activation des oncogènes et à l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs. Les oncogènes stimulent la prolifération cellulaire et peuvent être surexprimés par amplification génique (**Fearon, 1990**). En outre, les oncogènes peuvent être activés par des mutations (**Weinberg, 1995**). Les gènes suppresseurs de tumeur sont le plus souvent inactivés par mutations génétiques d'un allèle (copie de gène), suivies d'une perte de l'allèle intact au cours de la réplication cellulaire (mécanisme dit de "double frappe"). Ceci conduit à une perte de l'expression et à l'abolition de la fonction de suppression, particulièrement importante dans le contrôle du cycle cellulaire (**Kinzler, 1997**) (figure 05).

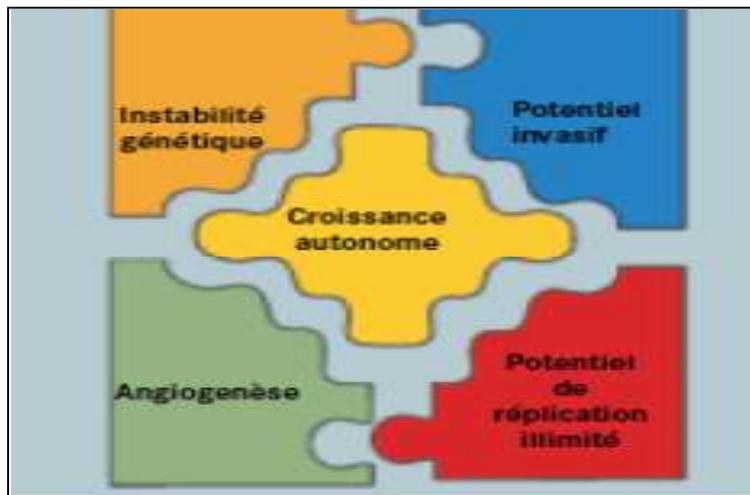


Figure 05 : Puzzle du cancer: une multitude de fonctions doivent être altérées pour que la tumorigenèse ait lieu (**Hanahan, 2000**).

L'oncogenèse des GBM est caractérisée par l'amplification ou la surexpression d'oncogènes dominants, ainsi que des mutations ou délétions des gènes suppresseurs de tumeurs (**Hongsheng et al., 2017**) (figure 06). Une étude récente a mis en évidence l'implication de la surexpression du gène de facteur de croissance épidermique (EGF) et leur récepteur spécifique (EGF-R) dans la pathogenèse des glioblastomes. Il est mentionné que l'EGFRvIII qu'est une forme mutante de ce récepteur est incapable de se lier à un ligand spécifique (EGF), malgré cette incapacité, l'EGFRvIII continue d'envoyer des signaux spécifiques de manière constitutive qui peuvent contribuer à une plus grande tumorigénicité, donc le récepteur active indépendamment de la présence ou de l'absence de ligands. (**Kimmo et al., 2010**). Ces signaux peuvent activer la voie de signalisation du STAT3 (signales 3 transducteur et activateur de transcription), favorisant ainsi la croissance tumorale des GBM et leurs résistance (**Sun et al., 2018**). De plus, la surexpression ou l'amplification des gènes kinase cycline dépendante 1 (CDK1) et cycline B1 sont associées à une mauvaise survie dans les GBM (**Sun et al., 2018**), ces dernières régulent la transition de la phase G2 au phase M du cycle cellulaire (**Xue et al., 2023**).

Les gènes suppresseurs des tumeurs, tels que la protéine tumorale (p53), jouent un rôle important dans la régulation du cycle cellulaire en détectant les dommages d'ADN et en induisant l'arrêt du cycle cellulaire ou l'apoptose. Cependant, dans les GBM, la protéine p53 est inhibée par d'autres facteurs comme murine double minute 2 (M2M2) qu'est le majeur inhibiteur de cette protéine (**Zhao et al., 2009**).

De même, la protéine rétinoblastome (Rb), un autre suppresseur de tumeur, régule la progression du cycle cellulaire en se liant à la protéine E2F (facteur de transcription) pour empêcher l'entrée des cellules dans la phase S (Weinberg, 1995). Dans les GBM, la voie de signalisation du rétinoblastome est souvent perturbée, ce qui entraîne la libération de l'E2F et favorise ainsi la transcription et la prolifération des cellules tumorales (Wiedemeyer *et al.*, 2010). Citons aussi le gène suppresseur de tumeur (PTEN), qui joue également un rôle crucial dans la régulation négative de la voie de signalisation de phosphatidylinositol -kinase PI3K pour activer les protéines kinase B (PI3K/Akt), et les cibles mTOR (cible mécanistique de rapamycine) Cette voie de signalisation cellulaire importante est impliquée dans la prolifération des cellules cancéreuses. Cependant, dans les GBM la voie PTEN est souvent mutée, supprimée ou inactivée (Kanu *et al.*, 2009).

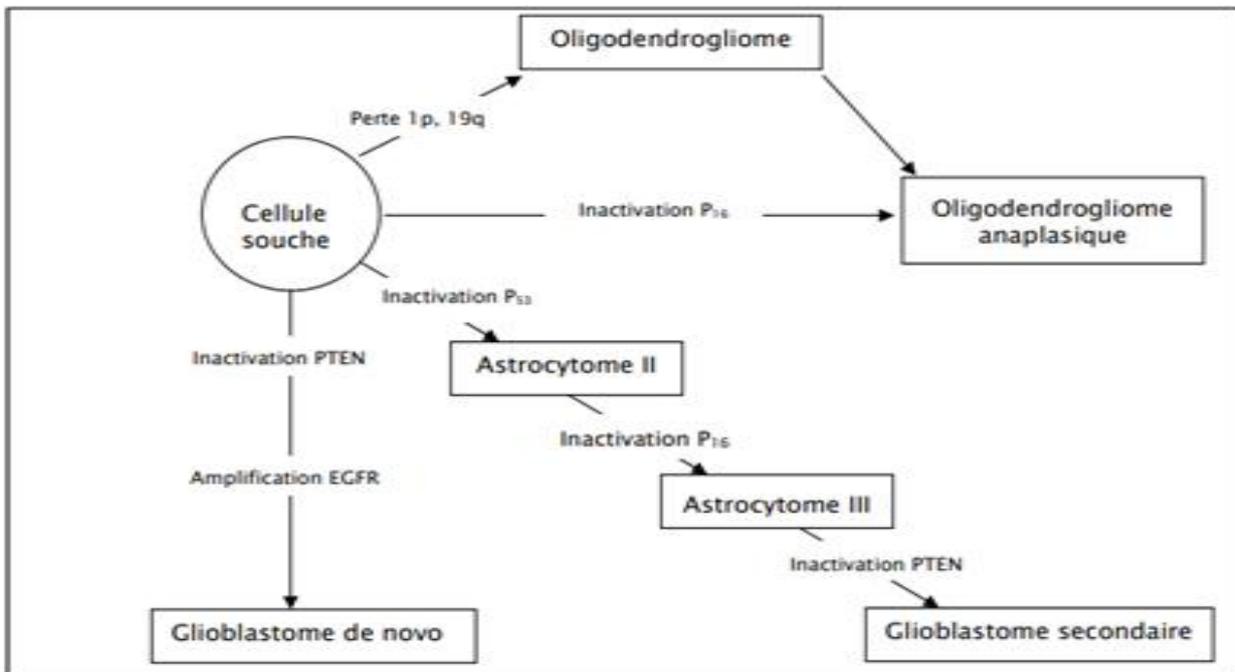


Figure 06 : Schéma simplifié des grandes voies de l'oncogénèse des tumeurs gliales de haut grade (Habib-Allah, 2008).

Chapitre 2 : Matériel et Méthodes

I- Cadre de l'étude

I.1. Description de la région

La wilaya de Bordj Bou Arréridj occupe une place stratégique au sein de l'Est algérien. Elle est divisée administrativement en 34 communes et 10 daïras. Elle compte 997600 habitants en 2021 selon le bureau des statistiques de wilaya de BBA et la direction de santé, sur une superficie de 10982 km². Elle est délimitée: à l'ouest par la wilaya de Bouira, au sud par la wilaya de M'sila, à l'est la wilaya de Sétif et au nord par la wilaya de Bejaia. Elle est traversée par le principal axe de transport reliant l'est et le centre de l'Algérie, et elle possède un secteur industriel dynamique (annexe 03).

I.2. Type et période d'étude

Notre recherche est consacrée aux patients atteints des glioblastomes, c'est pourquoi nous avons mené une étude rétrospective au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique et de cytologie de l'hôpital Bouzidi Lakhdar (Hôpital principal de Wilaya à Bordj Bou Arreridj), répartis sur une période allant du janvier 2014 au mars 2023. Notons ainsi que nous avons obtenu toutes les informations et les statistiques reliées à l'étude épidémiologique au près du service d'épidémiologie.

I.3. Présentation du laboratoire : le laboratoire de l'anatomie pathologique de l'hôpital Bouzidi Lakhdar a été créé en septembre 2013 et se localise dans le bloc administratif.

Le personnel

- Une chef de service.
- Cinq médecins spécialistes: trois en anatomies et deux cytologies pathologiques.
- Trois techniciens
- Deux assistantes médicales.
- Un agent

locaux de laboratoire

- une salle de secrétariat.
- une salle médecins.
- une salle de macroscopie.
- deux salles de technique.
- une salle d'archivage et de réserve.

Les techniques utilisées dans le laboratoire sont

- technique histologique.
- technique cytologique.

-technique immuno-histochimique.

II. Matériel et méthodes

II.1. Matériel : le matériel de laboratoire de l'histopathologie utilisés a été présenté dans (l'annexe 04).

II.2. Méthodes

II.2.1. Etude épidémiologique : Il s'agit d'une étude rétrospective sur les glioblastomes, allant de janvier 2014 au mars 2023 au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique et cytologie à l'hôpital Bouzidi Lakhdar. À partir des comptes rendus archivés les données ont été recueillies: l'âge, le sexe l'habitat et le diagnostic (annexe05).

II.2.2. Etude anatomopathologique

L'étude anatomopathologique est essentielle pour le diagnostic et le traitement de nombreuses maladies et conditions médicales, notamment le cancer. Elle peut également aider les médecins à déterminer la meilleure approche thérapeutique pour chaque patient, en fonction de la nature et de la gravité de la maladie ou de la condition médicale. Cette étude est une analyse des tissus ou d'un frottis d'un patient, qui est effectuée par le médecin pathologiste. Cette étude permet d'identifier les anomalies et les changements dans les tissus et les cellules, afin de diagnostiquer une maladie. Les échantillons peuvent être prélevés à l'aide d'une biopsie, des frottis cytologiques ou d'une autopsie. Une fois les échantillons prélevés, le pathologiste les examine au microscope et effectue une analyse détaillée de leur structure et de leur composition.

II.2.3. Etude histopathologique

Les techniques histologiques visent à obtenir des coupes minces de tissus colorés pour des études histochimiques et immunohistochimiques qui peuvent être visualisées au microscope optique. A cet effet, des pièces tumorales ont été soumis à différents traitements pour obtenir des blocs de tissus en paraffine selon le protocole suivant :

A/ Fixation: Les prélèvements arrivant au laboratoire sont fixés au bloc opératoire avec du formol dilué à 10% afin de protéger les pièces de toute agression extérieure et de maintenir au plus près la composition cellulaire du tissu étudiés aussi proche que possible de leur état naturel.

B/ Enregistrement: Une fois que le service d'anatomie pathologique reçoit le spécimen, il doit enregistrer-le et identifier-le avec un numéro qui le suivra tout au long du traitement (photo 01).



Photo 01: Enregistrement et numérotation de la pièce

C/ Macroscopie : est une partie essentielle de l'étude d'une pièce opératoire. Elle se déroule selon les étapes suivantes et toutes ces procédures sont effectuées sous une hotte pour assurer l'hygiène approprié:

- Laver la pièce opératoire avec l'eau courante pour éliminer du formol.
- Mesurer la pièce opératoire : longueur, circonférence, taille et décrire l'apparence de la tumeur (Photo 02-A).
- Enlever des fragments de la masse tumorale et des marges de résection chirurgicale (Photo 02-B).
- Placer les fragments (coupés en tranches de 2 à 3 mm sur 1 à 2 cm) dans des cassettes, y inscrire le numéro de l'échantillon et les conserver dans du formol à 10 % (Photo 02-C).
- Le reste de la pièce opératoire est stocké dans la réserve pendant quelques semaines ou des mois afin que d'autres échantillons puissent être prélevés si nécessaire.



Photo 02 : Etude macroscopique des pièces postopératoires (cerveau).

D/Déshydratation :

Cette étape de la technique se fait automatiquement grâce à l'automate de déshydratation, qui dure près de 16 heures. Les tissus contiennent de grandes quantités d'eau. Il doit être éliminé et remplacé par la paraffine, mais ce dernier n'est pas miscible à l'eau. On met les coupes fixées dans le panier. Ils doivent être déshydratés dans l'alcool d'une concentration croissante (6 bacs), puis dans du xylène (3 bacs), après ils restent dans un bac vide et enfin dans de la paraffine liquide (2 bacs)



(Photo 03).

Photo 03 : Automate de déshydratation (Leica)

E/Inclusion(ENROBAGE) :

L'inclusion est une pratique manuelle se fait à l'aide d'une station d'enrobage en paraffine qui contient la paraffine chaude et d'une plaque à congélation (Photo 04-A). La paraffine est la plus utilisée car elle facilite la réalisation de coupes minces et régulières. L'inclusion se fait par ces étapes:

- Retirer les échantillons à l'aide d'une pince à partir des cassettes (Photo 04-B).
- Placer les échantillons puis les inclure dans les moules métalliques avec la paraffine liquide (Photo 04-B+C).
- Couvrir les échantillons par la couverture de la cassette qui contenant la référence de la pièce, et les laisser refroidir sur la partie froide de l'appareil (Photo 04-C).
- Placer les blocs au congélateur pour augmenter leur rigidité et faciliter la découpe (Photo 04-D).

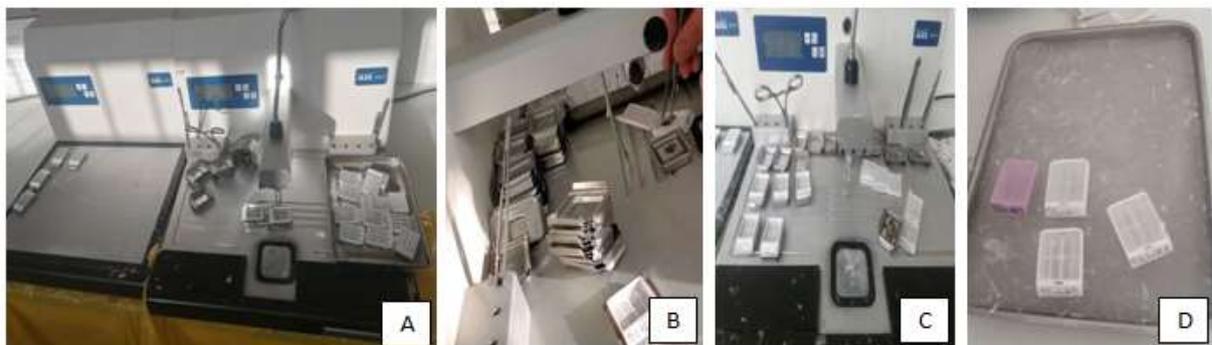


Photo 04: Les étapes d'enrobage

F/Réalisation des coupes :

- Fixer les blocs dans le microtome (Photo 05-A) .
- Eliminer l'excès de la paraffine, dégrossissement des blocs.
- Réglez ensuite le microtome à 4µm pour obtenir des coupes de tissus transparent et très fin qui forme un ruban (Photo 05-B).
- Placer, à l'aide d'une aiguille, les coupes obtenues dans un bain froid pour ouvrir les plis puis dans un bain marie à 45°C pour faciliter l'étalement (Photo 05-C+D).
- Étalez les coupes fines sur des lames portant leurs numéros de blocs correspondants.
- Placer les lames sur la plaque chauffante pendant quelques minutes pour sécher et déparaffiner (Photo 05-E).
- Regrouper les lames dans des portoirs et les mise dans l'étuve à 60°C (Photo 05-F).

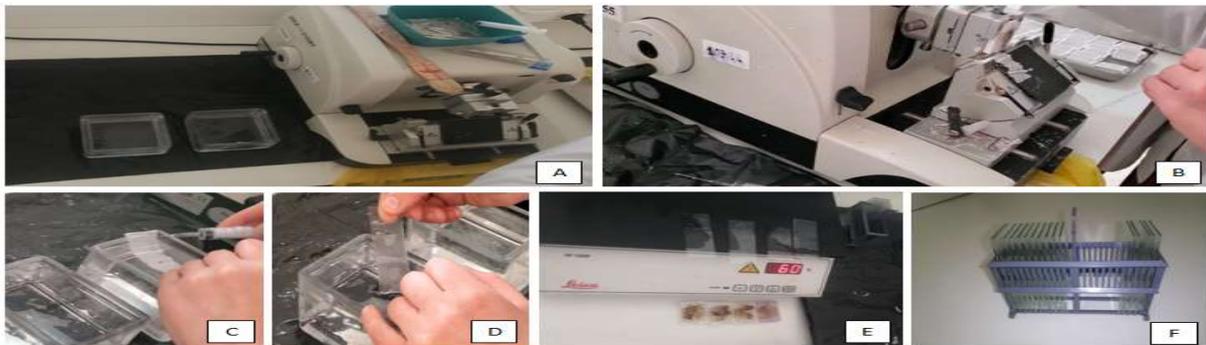


Photo 05: Les étapes de la coupe

G/ Coloration des lames : Le but de la coloration est de mettre en évidence le contraste pour distinguer les différents compositions des tissus. La coloration HE se compose de deux étapes principales: la première coloration est nucléaire par l'hématoxyline et la deuxième coloration est cytoplasmique par l'éosine. Elle est largement utilisée en anatomie pathologique pour le diagnostic de nombreuses maladies, y compris les cancers. Cette étape est réalisée automatiquement dans un automate de coloration (Photo 06) (annexe06).



Photo 06: L'automate de coloration (Leica)

H/Montage:

C'est la dernière étape, après les lames seront prêtes à l'observation microscopique. A l'aide d'Eukitt (colle synthétique) on fixe une lamelle sur la lame contenant l'échantillon et on laisse à l'air libre pour le séchage (Photo 07).

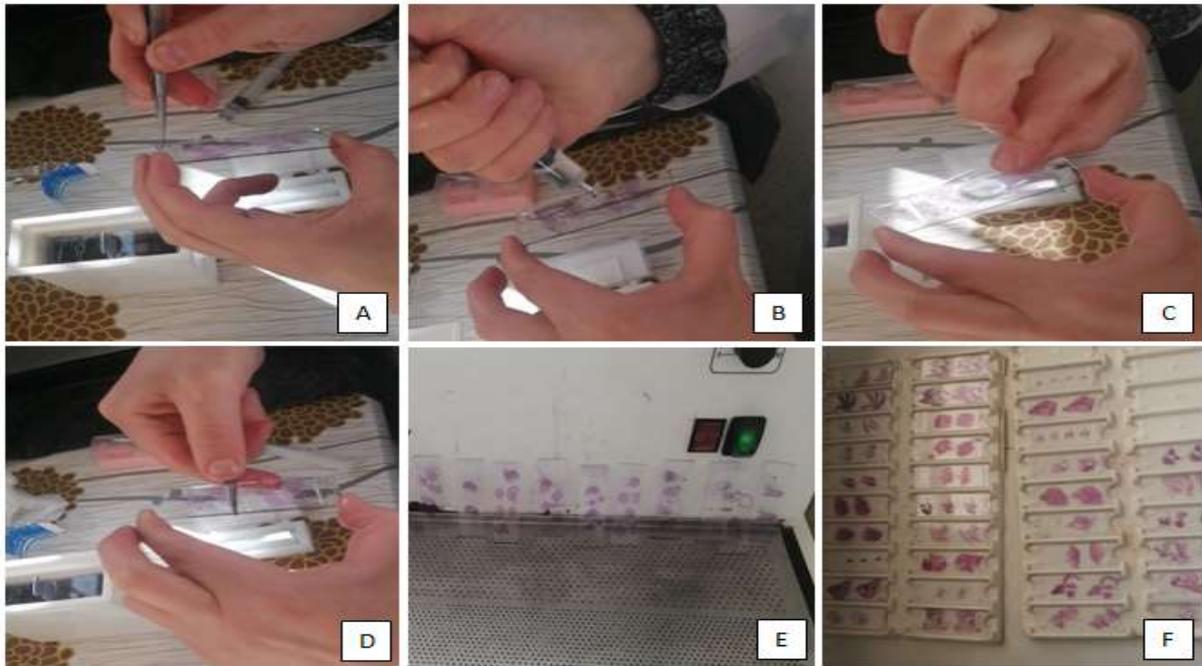


Photo 07: Les étapes du montage : (A: chercher la face du lame, B: poser une goutte de l'Eukittcolle, C: mettre une lamelle, D: éliminer le vide et les bulles d'air, E: Séchage, F: lames prêtes à l'observation microscopique).

I/Observation microscopique:

La lecture et l'interprétation des lames se fait à l'aide d'un microscope optique (figure 08), puis la rédaction d'un compte rendu descriptif et précis le stade et le grade de la maladie. Il commence par un faible grossissement pour obtenir un bon aperçu de la tumeur puis au plus fort grossissement (G x10, x20, x40) pour mieux analyser les détails cellulaires et nucléaires.



Photo 08: L'observation microscopique par microscope optique.

Chapitre 3: Résultats et discussion

I. Etude épidémiologique des tumeurs cérébrales

Notre étude a concernée tous les cas des tumeurs cérébrales diagnostiqués entre le mois de Janvier 2014 et Mars 2023 au niveau de l'hôpital Bouzidi Lakhdar wilaya de Bordj Bou Arreridj BBA. Nous avons pu avoir les données épidémiologiques concernant notre région d'étude à partir des registres des données fournis par le service d'épidémiologie. Toutes les présentations graphiques relatives aux résultats épidémiologiques recueillis seront présentées dans ce qui suite. Les tableaux des valeurs individuelles sont placés en annexe. Les valeurs des moyennes sont incluses dans le texte avec les figures correspondantes.

I.1.Répartition des tumeurs dans la wilaya

Dans notre série d'étude, la répartition des cas des tumeurs cérébrales est de 0.79 %, un très faible pourcentage par rapport aux autres types du cancer dans la wilaya de BBA (figure 07), (annexe 07).

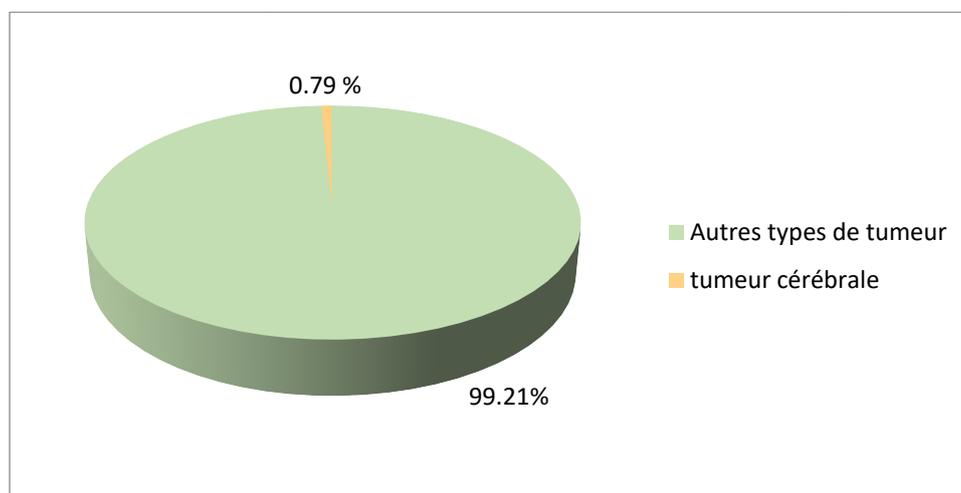


Figure 07 : Répartition des tumeurs dans la wilaya de Bordj Bou Arreridj

Ce résultat est cohérent avec les données obtenues dans les wilayas d'Oran et d'Alger. où les tumeurs cérébrales représentent 4.05% (**Ammour, 2017**) et 4.2% (**Hammouda et al., 2022**) respectivement. Ce faible pourcentage est probablement dû aux propriétés protectrices et sélectives de la barrière hémato-encéphalique. Cette barrière permet d'isoler et de protéger le cerveau des agents neuro-pathogènes et de grand nombre de molécules cancérigènes (**Tredez, 2020**). Aussi la neuogenèse dans le cerveau est moins rapide que celle des autres types cellulaires des différentes parties du corps (**Ostrom et al., 2013**). De plus, le cortex cérébral est constitué de cellules nerveuses (neurones) qui ont une capacité limitée à se diviser et à générer des tumeurs (cellules post-mitotiques). Contrairement aux autres tissus

organiques qui se régénèrent régulièrement, les cellules cérébrales présentent une stabilité chromosomique considérable, limitant le risque de mutations tumorales (Yoshikawa, 2000).

Pareillement, nous émettons l'hypothèse que la raison pour laquelle les tumeurs du cerveau sont rares est héréditaire. Selon plusieurs études, la grande majorité des tumeurs cérébrales n'ont aucun lien héréditaire. Ce n'est pas parce qu'une personne a une tumeur cérébrale que d'autres membres de la famille courent un risque accru d'avoir le même type de la tumeur (Bielle, 2016 ; Louis *et al.*, 2016 ; Darlix *et al.*, 2017), par rapport aux certains types de cancer liés à une prédisposition génétique familiale tels que: cancer du sein, colorectale et la rétine (Hassen, 2018). Cela confirme notre proposition.

I.2. Distribution des tumeurs cérébrales selon le type

Selon notre étude, 12 types des tumeurs cérébrales ont été recensés dans notre wilaya. Parmi ces 12 types des tumeurs cérébrales, nous avons observé que les glioblastomes occupent la première position avec un pourcentage de 21.95% suivi par le méningiome 19.51%, l'astrocytome et la néoplasie non précis avec 12.19%, le gliome 9.75%, l'oligodendrogliome de 7.31%, l'ependymome avec 4.87%, l'adénome tubulovilleux et le neurospengiome ou médulloblastome avec 2.47% et enfin le ganglioneuroblastome ou ganglioneurome, la maladie lymphoproliférative et l'hémangiopéricytome avec seulement 2.43% (figure 08).

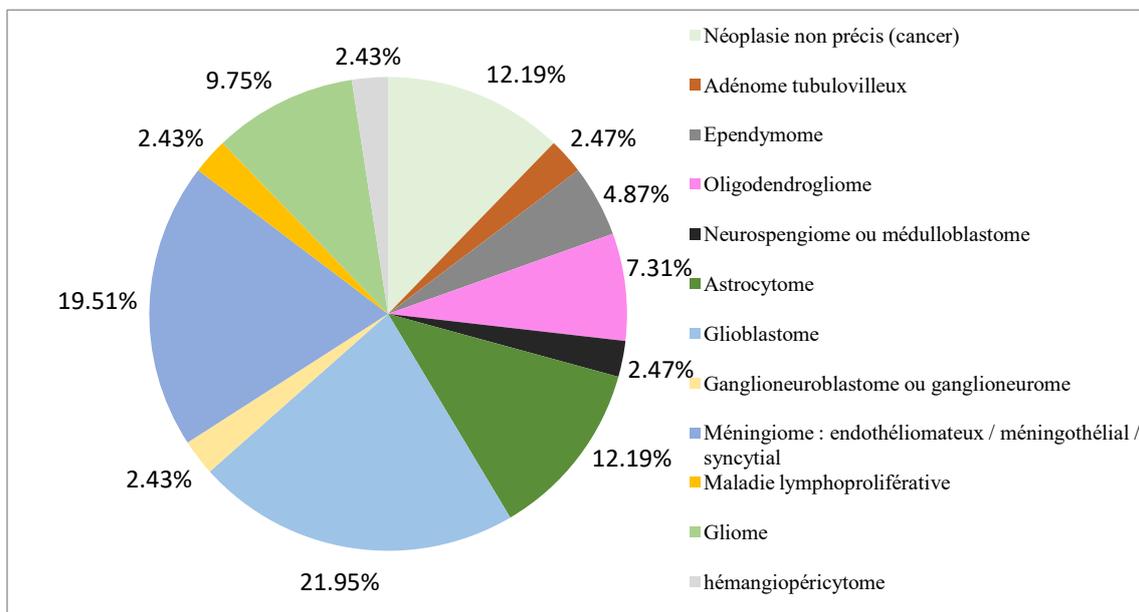


Figure 08: Distribution des tumeurs cérébrales selon le type

Nos résultats montrent une dominance des glioblastomes par rapport aux autres types de tumeurs cérébrales. Ces données sont en accord avec les travaux de **Derardja et Djaloudi, (2015)** effectués sur la wilaya de Constantine ainsi que ceux de **Bansbia, (2022)** réalisés sur la wilaya de BBA. En parallèle, au Royaume-Uni entre 2006 et 2010, le plus grand pourcentage des tumeurs malignes est attribué aux glioblastomes (**Ostrom et al., 2013**).

Contrairement à nos résultats, dans la wilaya de Bejaia les méningiomes occupent la proportion la plus importante (**Khiredine, 2014**). Selon le même auteur ; les méningiomes sont suivis par les gliomes et les astrocytomes. En France, le méningiome occupe la première position suivi par les glioblastomes (**Baldi et al., 2010**). En revanche, en Europe les astrocytomes étaient majoritaires suivis par les oligodendrogliomes et les épendymomes (**Crocetti et al., 2012**).

Selon nos résultats, la dominance des glioblastomes par rapport aux autres types est probablement due à la rapidité de croissance de ses cellules cancéreuses et de leurs capacités à envahir les tissus avoisinants. Ceci est confirmé par les travaux de **Hans-georg et Michael, (2016)**.

Après avoir constaté que les glioblastomes sont le type le plus dominant, nous avons choisi d'orienter notre étude vers cette pathologie.

II. Etude épidémiologique des glioblastomes

II.1. Répartition des glioblastomes selon l'année

Selon notre étude, le plus grand nombre des cas des GBM a été enregistré durant l'année 2015 avec un pourcentage de 30%. Durant l'année 2022 nous avons enregistré un taux de 20% suivi 10% enregistré durant les années 2016, 2018, 2019, 2020 et 2023 successivement. Notons aussi qu'aucun cas n'a été enregistré durant les trois années 2014, 2017 et 2021 (figure 09).

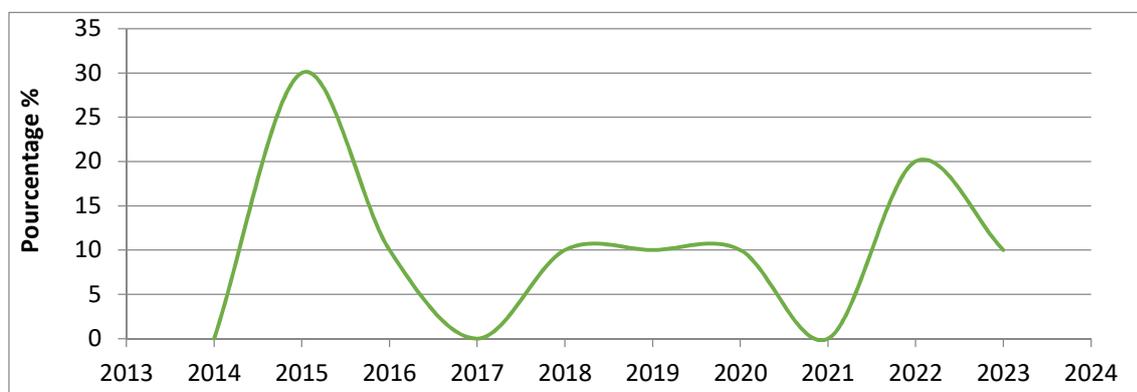


Figure 09: Répartition des glioblastomes selon l'année

Les résultats de notre étude sont cohérentes avec ceux réalisés à Constantine, surtout l'augmentation du nombre des patients entre 2018 et 2022(Ogwang et Tupilwe, 2022). L'ouverture du laboratoire d'anatomie pathologique en 2014 et son coordination avec le service d'épidémiologie peut expliquer la hausse observée dans les cas en 2015. Il est connu que l'activité industrielle est un facteur causant les tumeurs cérébrales (Jeanette *et al.*, 2016). En plus, la région de BBA est une zone industrielle dynamique et depuis l'année 2012, les activités de cette dernière ont augmentés et se sont développées avec l'augmentation du nombre d'usines et d'installations (Ouada, 2012). Cette augmentation affecte négativement la santé humaine, car elles contribuent à la propagation des tumeurs et surtout les gliomes (Jeanette *et al.*, 2016). Ces facteurs peuvent expliquer la hausse observée en 2015.

Concernant l'année 2021, aucun cas n'a été enregistré. Nous suggérons que cela est peut être résulte de la pandémie du COVID-19 conduisant les hôpitaux ainsi à réduire ou à restreindre les activités dans la plupart des leur services y compris le laboratoire d'anatomie pathologique pour prendre en charge un grand nombre de patients. En conséquence, cela se traduit par moins de patients dépistés pour les tumeurs cérébrales. Concernant 2023, seulement un cas observé dans le laboratoire d'anatomie pathologique car notre étude inclue juste le premier trimestre de cette année et les données du service épidémiologiques reste réservés jusqu'à la fin de l'année pour un récapitulatif du bilan annuel.

II.2. Répartition des glioblastomes selon le sexe

Selon notre étude, nous avons remarqués que le sexe ratio Homme/Femme pour les GBM est de 4, ce qui indique que la survenue des glioblastomes chez les hommes était plus prédominante représentant (80 %) par rapport à la survenue chez les femmes qui représentait (20%) (figure 10) (annexe 08).

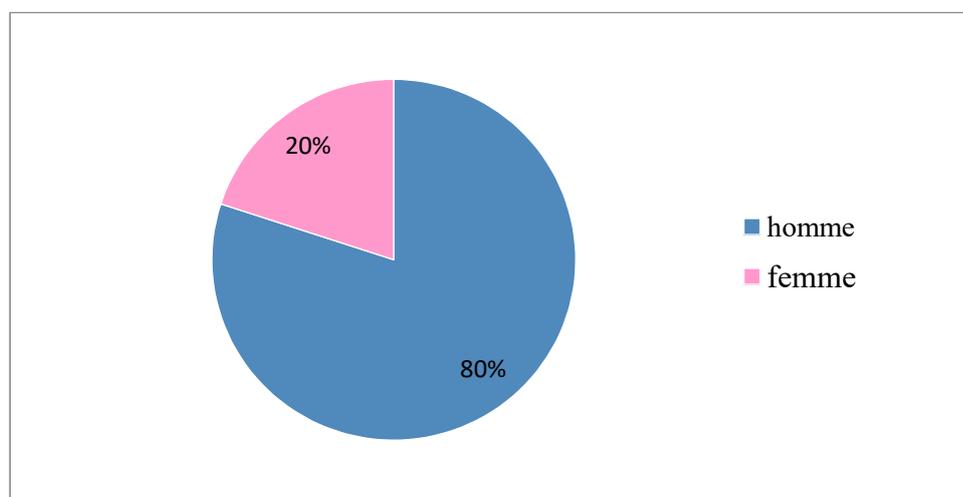


Figure 10: Répartition des glioblastomes selon le sexe

Nos résultats sont en accordent avec l'étude réalisée sur l'Est de l'Algérie y compris Constantine, Mila, Tebessa et Jijel, où une prédominance masculine a été enregistré (**Ostrom et al., 2013**). Les mêmes observations ont été enregistrées en Afrique avec des chiffres de sex-ratio montrant une prédominance masculine : Gabon 1,6; le Sénégal 1,2 et 1,7 au Nigeria (**Coulibaly, 2011**).

Une étude de **Chatel et al. (2005)** en France s'accordent sur l'existence d'une légère prédominance masculine pour les glioblastomes.

La prédominance masculine observé est peut être due aux nature des hormones. Selon plusieurs auteurs, chez les femmes l'augmentation des taux des hormones œstrogènes jouent un rôle protecteur contre les glioblastomes (**Carrano et al., 2021 ; Ogwang et Tupilwe, 2022**). Il est connu que le taux des oestrogènes chez les femmes normaux se situé entre 0.04 et 0.18 nmol/l (**Leleux, 2022**). L'incidence des gliomes augmente durant la période post-ménopause, caractérisée par des niveaux bas d'œstrogènes. Elle est connu aussi qu'au cours du cycle menstruel l'œstrogènes stimulant la prolifération de l'endomètre et la croissance des follicules ovariens favorisant ainsi la libération de progestérone par le corps jaune, En modifient l'expression des gènes impliqués dans la prolifération cellulaire, tel que de facteur de croissance épidermique EGF pour moduler l'angiogenèse (ce qui prédit à son tour le signe du présence des glioblastome) (**travers et al., 2016**).

En plus chez la femme, une perturbation hormonale en cas des règles tardives et ménopause précoces augmente le risque d'atteindre des glioblastomes (**Altinoz et al., 2018**). Chez l'homme par contre, le testostérone joue un rôle important dans la tumorigenèse du glioblastomes (**Carrano et al., 2021**).

Une autre proposition, est la différence génétique entre les deux sexes. Une recherche ultérieur a montré que l'inactivation du neurofibromine (NF1) chez l'homme donne une croissance tumorale plus importante, au contraire chez la femme elle diminue la croissance (**Buczkwicz et al., 2014**). Aussi, il est a noté que la variation de la séquence (IDH1) qui est un marqueur pronostique important chez l'homme mais contrairement chez la femme joue aussi un rôle primordiale dans la prévalence des glioblastomes (**Sanson et al., 2009; Schiffgens et al., 2016**).

II.3. Répartition des glioblastomes selon l'âge

La tranche d'âge des patients de notre étude allait de 15 à 74 ans avec une moyenne de 51 ans. La répartition a été faite sur des tranches d'âge de 10 ans selon d'autres études

ultérieurs (**Bounegab, 2020 ; Keita, 2022**). Nos résultats montrent que la tranche d'âge la plus touchée est celle de 55 à 65 ans représentant 30 %, suivie par la tranche d'âge regroupant les individus de 35 à 45ans, 45 à 55ans et 65 à 75 ans avec le même pourcentage de 20%. Notons ainsi qu'une occurrence minimale a été enregistrée chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes avec un taux de 10% et aucun cas n'a été enregistré pour la tranche d'âge de 25 à 35 ans (figure 11).

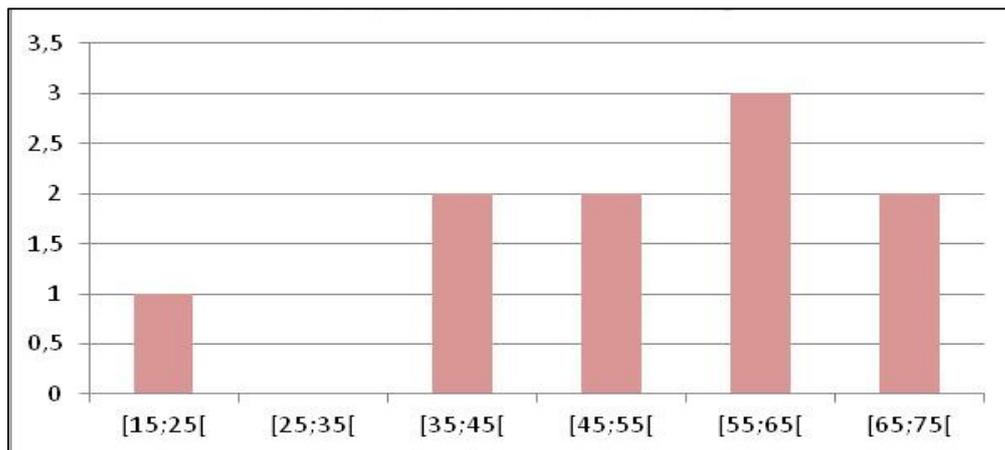


Figure 11: Répartition des glioblastomes selon l'âge

Nos résultats sont en accord avec les résultats de l'étude de l'Est algérien (Constantine, Mila, Tebessa et Jijel) qui démontrent que la tranche d'âge la plus touchée est celle de 49 à 66 ans (**Ogwang et Tupilwe, 2022**). En parallèle, les résultats des études menées par **Davis, (2016)** en New York ont suggéré que les glioblastomes se présentent à un âge moyen de 64 ans mais peuvent aussi survenir à tout âge, y compris l'enfance. Les raisons de ces résultats ne sont pas encore entièrement bien expliquées.

La dominance de la tranche d'âge [55-65] noté est peut être due au vieillissement. L'efficacité du système immunitaire diminue avec le vieillissement. Ce dernier affecte négativement le processus d'apoptose, entraînant ainsi le développement et la croissance des tumeurs (**Ladomersky et al., 2019**). On observe qu'aucun cas n'a été enregistré dans la tranche d'âge de [25-35]. Les cellules gliales dans cet âge résiste beaucoup plus que chez les sujets âgés (**Grabert et al., 2016 ; Soraya et al., 2019**). En plus, l'activation des microglies est un phénomène précoce qui intervient en réponse aux lésions du SNC (**Chanal, 2010**).

Au fur et à mesure au vieillissement le déséquilibre entre la production de radicaux libres et la formation d'antioxydants s'accroît, conduisant à l'accumulation de radicaux libres et à des dommages oxydatifs dans les cellules et les tissus. Une accumulation excessive de glutamate dans le cerveau peut inhiber la glutathion, principal antioxydant du système

nerveux central (**Ré et al., 2005**). Ces dommages oxydatifs peuvent endommager l'ADN, favorisant les mutations génétiques et les altérations des gènes suppresseurs des tumeurs et l'accumulation des oncogènes conduisant à la formation de tumeurs cérébrales, y compris les glioblastomes (**Roussel et Ferry, 2002**). C'est pour ça on trouve que le pic est chez les personnes âgées.

II.4. Répartition des glioblastomes selon l'origine géographique

L'origine géographique des 10 patients de notre étude était du centre de la wilaya (figure 12)

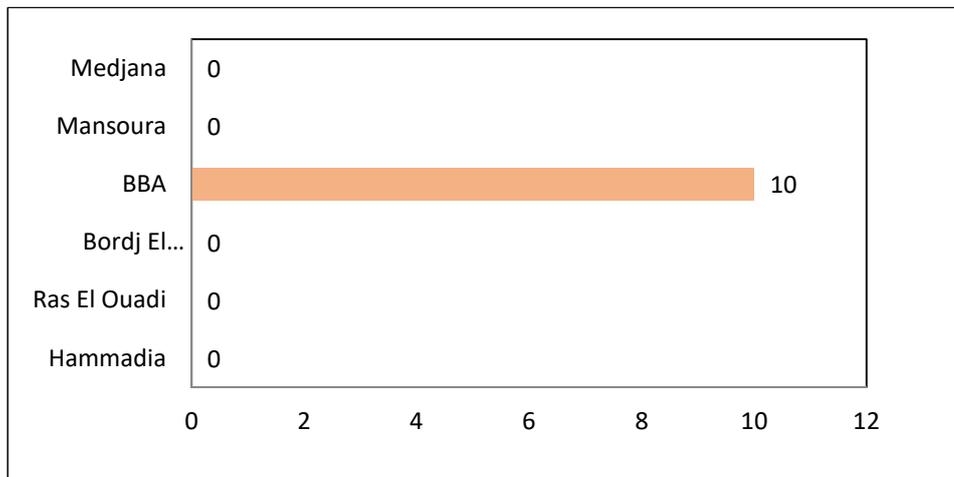


Figure 12: Répartition des glioblastomes selon l'origine géographique

Les causes de cette localité ne sont pas encore entièrement claires, mais on peut suggérer que l'activité industrielle noté dans la commune de BBA est un facteur influençant. Comme noté auparavant, cette région est connue par l'activité de sa zone industrielle. En parallèle, plus que 180 hectares selon **Aouam, (2018)** sont occupés par des usines des parfums, des cosmétiques et des usines de ciment. Par conséquent, ces usines provoquent plusieurs types de pollutions: d'air, d'eau etc... La pollution d'air est étroitement liée au développement des tumeurs cérébrales, en raison de la présence des particules ultrafines (diamètre $0.1\mu\text{g}/\text{m}^3$) et les produits volatils et de composées NO (**Jeanette et al., 2016**). En plus, selon **Davis, (2016)** l'exposition environnementale au chlorure de vinyle, au tabagisme, à la fabrication de caoutchouc synthétique ont été largement associées au développement des gliomes (**Jeanette et al., 2016**). Ces facteurs prise ensemble peuvent favoriser le développement des glioblastomes.

Un autre facteur influençant l'apparition de ces tumeurs dans le centre de la wilaya est l'existence de l'amiante désignant certains minéraux à texture fibreuse utilisés dans

l'industrie. Il est à noter que plus de cinquante mille tonnes de déchets d'amiante sont entreposées dans deux sites à ciel ouvert, après la fermeture de l'entreprise ERCE (ciment amiante Bordj) en mai 2007. Une partie de ces déchets a été stockée dans un endroit jouxtant l'ancienne entreprise, à la Zone industrielle, l'autre partie dans un terrain vague, à la Cité 1044, à la périphérie nord de Bordj. Selon **Seidman *et al.* (1982)** ; ce dernier joue un rôle actif dans l'expansion et le développement des tumeurs cérébrales. Notons aussi l'utilisation exagérée des pesticides au niveau de la wilaya de BBA (**Bellouèche, 2020**). Ce dernier facteur est en étroite relation avec les tumeurs du SNC, en particulier les gliomes (**Vienne *et al.*, 2019**).

III. Etude histologique

Les observations au microscope optique des coupes histologiques colorées au HE des glioblastomes sont montrées dans les figures suivantes:

Dans le cortex d'une cellule normale, il y a un nombre habituel des cellules semblent acceptables et normaux, mais lors de la transformation en cellules cancéreuses, nous constatons le contraire. Le nombre de cellules commence à augmenter de manière considérable, jusqu'à atteindre un très grand nombre. Le cortex dans ce cas apparaît sous une forme complètement anormale, et c'est ce qu'il explique dans la figure 13.

Les cellules tumorales sont polymorphes, dont beaucoup sont multinucléées, avec une prolifération tumorale diffuse. Pareillement, la présence de prolifération endothélio-capillaire (PEC) (figure 14: cadre rouge) et/ou de la nécrose (figure 15: cercle rouge) sont les marques qu'ils confirment les glioblastomes.

Les atypies cytonucléaires (figure 16 : cercle noire) sont marquées avec une activité mitotique élevée (figure 16: cercle bordeaux). La densité cellulaire dans les coupes histologiques des glioblastomes est très élevée (figure 17: cercle bleu). En addition, on peut observer certaines taches des hémorragies dans les coupes histologiques des glioblastomes (figure 18: cercle noire).

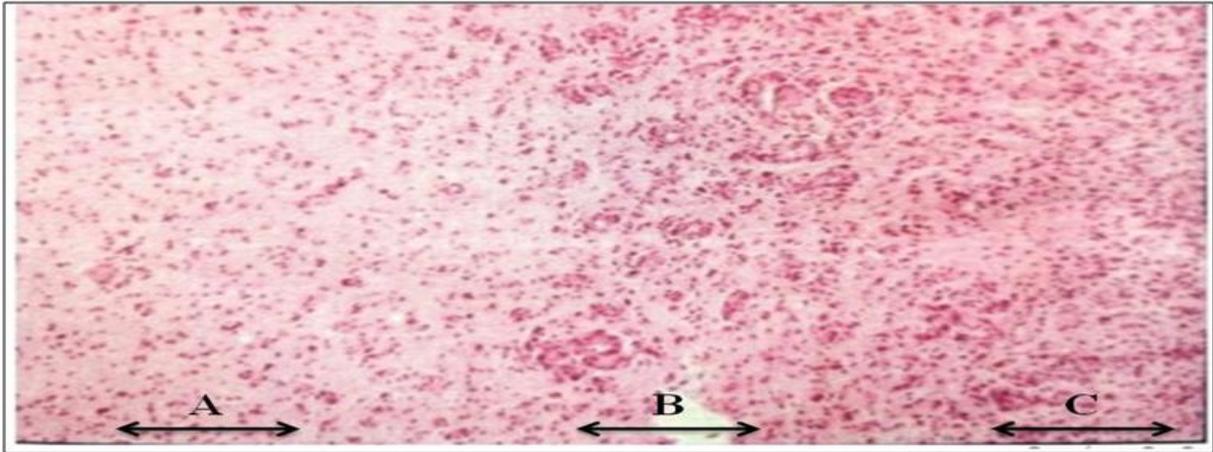


Figure13: Micrographie d'une coupe histologique dans le cortex cérébral colorée en HE montrant la différenciation des cellules normales vers les cellules cancéreuses des glioblastomes (Gx40).

Dans cette coupe on remarque des différences au niveau du cortex par rapport au nombre de cellules. A chaque fois qu'on s'avance vers l'intérieur, le nombre de cellules augmente considérablement (progression du sens des flèches A, B, C successivement). C'est une des propriétés histologique des glioblastomes.

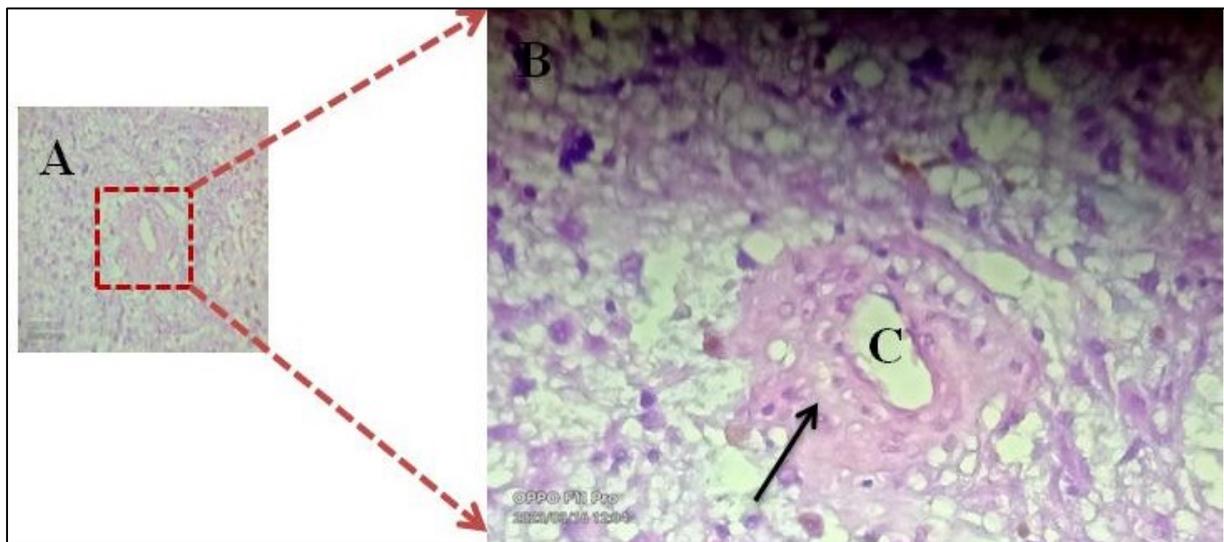


Figure 14: Micrographie d'une coupe histologique montrant une prolifération endothélicapillaire par coloration HE (A : Gx10, B : Gx40).

C: la lumière capillaire.

Flèche noire: la prolifération endothéliale.

Les glioblastomes sont déterminés par une PEC, composée de plusieurs couches de cellules endothéliales, faisant toute la circonférence d'un vaisseau, entraînant parfois l'occlusion vasculaire complète de celui-ci.

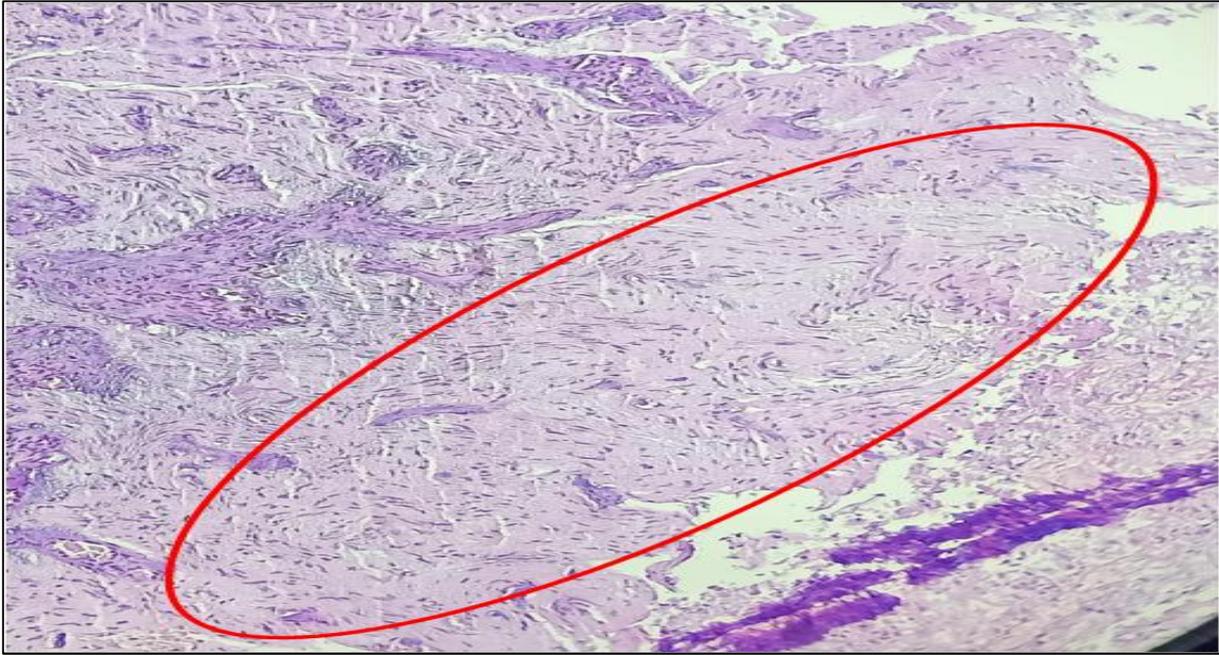


Figure 15: Micrographie d'une coupe histologique montrant une nécrose par coloration Hématoxyline Eosine (Gx40).

Nous avons observé la présence d'une tache ressemblait à une zone de terre aride, c'est une forme des altérations cellulaires structurales, contrairement à ce qui est observé dans le reste, et cela indique la mort des cellules dans le tissu composant cette tache.

La nécrose pseudopalisadique est un 2ème type de nécrose habituellement observé mais plus spécifique, correspondant à des micro-foyers délimités par des cellules tumorales hyperchromatiques de petite taille et à fort rapport nucléocytoplasmique.

L'apparition des cellules néoplasies indiquent l'initiation de formation des tumeurs. Également, on observe qu'il y'a un développement anormal et une prolifération des cellules.

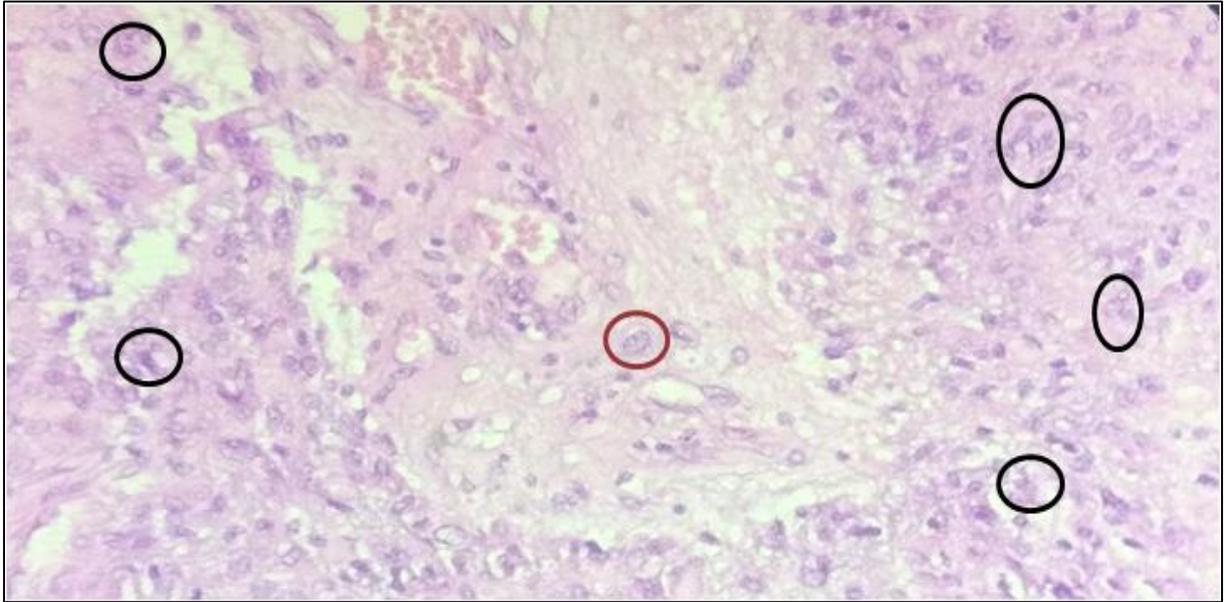


Figure 16: Micrographie d'une coupe histologique explique nombreuses atypies par Hématéine-éosine (Gx40).

Les cercles noirs : exprime les atypies nucléaires. Le cercle bordeaux : indique l'activité mitotique d'une cellule cancéreuse des glioblastomes.

Dans cette micrographie, nous observons qu'il existe plusieurs types irréguliers et se diffère du type des cellules normales. Aussi l'activité mitotique élevée des cellules cancéreuses des glioblastomes.

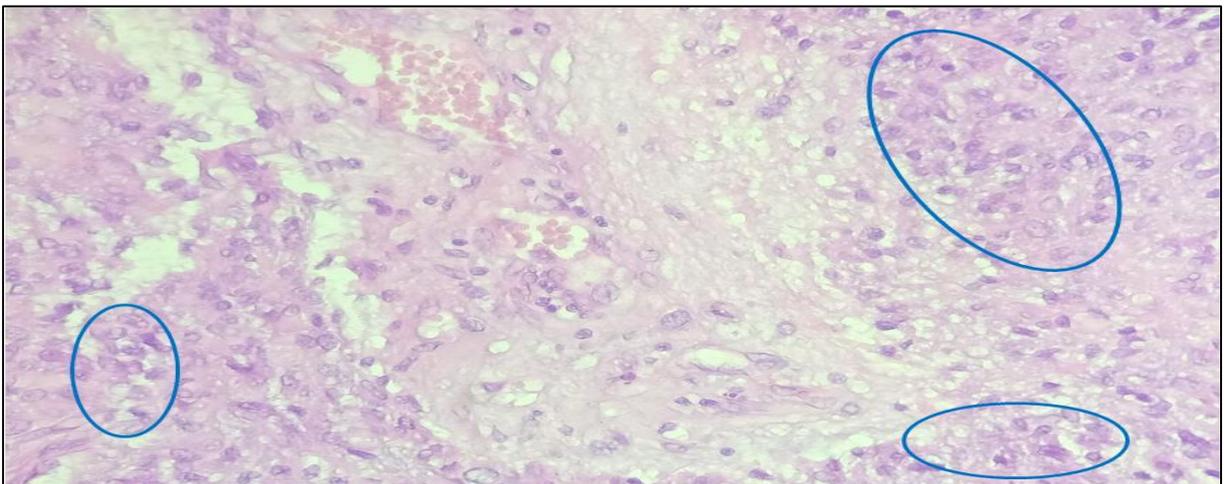


Figure 17: Micrographie d'une coupe histologique indique une densité cellulaire élevée par coloration Hématoxyline Eosine (G×40).

La densité cellulaire (les cercles bleu) est l'un des caractéristiques histologiques des glioblastomes, les cellules sont plus raccordées les unes aux autres, elles apparaissent comme une seule masse. L'organisation des cellules semblables à celle d'un tissu.

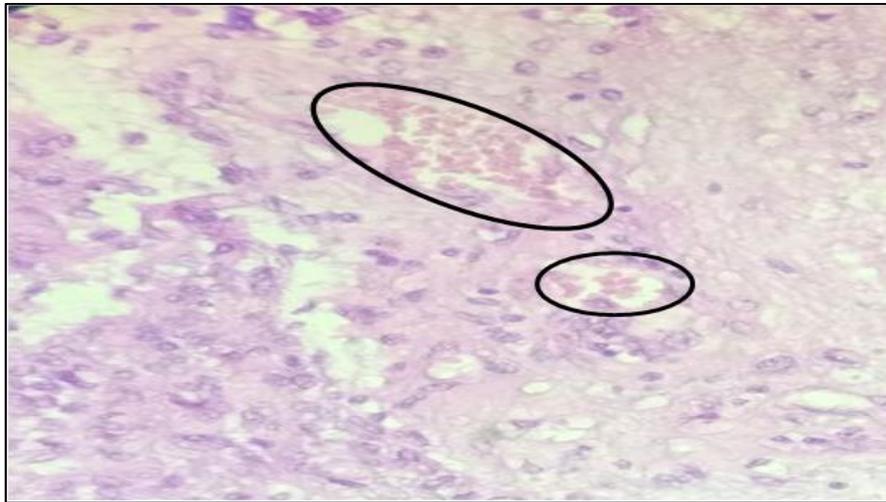


Figure 18: Micrographie d'une coupe histologique indique différentes taches d'hémorragie par coloration Hématoxyline Eosine (G×40).

Il existe des remaniements hémorragiques caractérisés par la présence des hématies (cercle noire). Ces remaniements sont la conséquence de l'augmentation de la pression intracrânienne due à la croissance de la tumeur cérébrale.

Dans notre partie pratique, nous avons assisté aux techniques immunohistochimiques. Concernant cette partie, le laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital Bouzidi Lakhder de Bordj Bou Arreridj ne possède pas la majorité des marqueurs tumoraux gliaux qui permettent le diagnostic détaillé et plus approfondi des différents types de tumeurs cérébrales, mais selon le médecin, une observation histologique est suffisante pour déceler et différencier le type de glioblastomes par rapport aux autres gliomes.

Conclusion et perspectives

Conclusion et Perspectives

Cette étude rétrospective descriptive a été réalisée au niveau du laboratoire de l'anatomie et de cytologie pathologique de l'hôpital Bouzidi Lakhdar dans la wilaya de Bordj Bou Arreridj où le profil épidémiologique et anatomopathologique de 10 patients atteints des glioblastomes a été décrit. A l'issue de cette étude, nos résultats montrent que durant la période allant du janvier 2014 au mars 2023, les glioblastomes sont les tumeurs cérébrales malignes les plus courants avec un pic très élevé durant l'année 2015. Ces glioblastomes sont fréquents chez les individus âgés, la tranche d'âge de la population la plus touchée est de 55 à 65 ans avec une moyenne d'âge d'apparition de 51 ans. Une prédominance masculine a été enregistrée avec un sexe ratio de 4. Nous avons observés aussi que le facteur de risque le plus important est l'avancement de l'âge.

Les différences dans nos résultats par rapport aux différents résultats de la littérature, semble être liée à la courte durée de l'étude qui ne peut pas être concluante. Malgré les avancées majeures du secteur médical, les glioblastomes restent un problème public majeur en raison de sa gravité et les difficultés de traitement qu'il pose. Malheureusement, la découverte d'un traitement est un défi et l'espérance de vie des malades mais plusieurs recherches sont en cours et certains sont aux tests cliniques. Ainsi, Il sera intéressant d'établir un questionnaire aux malades afin de rechercher un lien entre les différents types des tumeurs, les antécédents familiales, les prises des médicaments hormonales, l'obésité ainsi que la localisation de l'habitat par rapport aux zones d'activités. Il sera intéressant aussi de faire d'autres études complémentaires multidisciplinaires afin d'associer les approches fondamentales, environnementales, cliniques et épidémiologiques. Cela va permettre de trouver un lien entre les différents facteurs de risque potentiels associés au développement de cette pathologie. Ces informations prises ensemble sont cruciales pour orienter les stratégies de prévention, le dépistage précoce et les interventions ciblées visant à réduire l'incidence et la progression de ces tumeurs ainsi que le suivi des patients afin d'optimiser les résultats cliniques et la qualité de vie des patients.

- **Aliferis C. & Trafalis D.T. (2015).** Glioblastoma multiforme: Pathogenesis and treatment. *Pharmacology and Therapeutics*, 152, 63–82.
- **Altinoz M. A., Ozpinar A. & Elmaci I. (2019).** Reproductive epidemiology of glial tumors may reveal novel treatments: high-dose progestins or progesterone antagonists as endocrino-immune modifiers against glioma. *Neurosurgical Review*, 42(2), 351-369.
- **Alouache M., Benahmed M. & Boubakeur Sarra. (2022).** Les caractéristiques radiologiques et histologiques des glioblastomes (Mémoire de master). Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene, Alger.
- **Aouam D.(2018).** La mise en place d'une stratégie d'écologie Industrielle dans la zone de Bordj Bou Arreridj (Mémoire de master). Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi, Bordj Bou Arreridj.
- **Baldi I., Huchet A., Bauchet L. & Loiseau H. (2010).** Épidémiologie des glioblastomes. *Neurochirurgie*, 56(6), 433–440.
- **Barnholt J.S., Ostrom Q.T. & Cote D. (2018).** Epidemiology of Brain Tumors. *NeurolClin*, 36, 405-406.
- **Biau J., Dalloz P., Durando X., Hager M. O., Ouédraogo Z. G., Khalil T. & Verrelle P. (2015).** Glioblastome du sujet âgé : état de l'art. *Bulletin Du Cancer*, 102(3), 277–286.
- **Bielle F., Figarella-Branger D. & Mokhtari K. (2016).** Gliomes diffus de l'adulte. *La lettre du neurologue*, 158-162.
- **Buczkwicz P., Hoeman C., Rakopoulos P., Pajovic S., Letourneau L., Dzamba M. & Bartels U. (2014).** Genomic analysis of diffuse intrinsic pontine gliomas identifies three molecular subgroups and recurrent activating ACVR1 mutations. *Nature Genetics*, 46(5), 451–456.
- **Bellouèche O. (2020).** Etude toxicologique de deux pesticides récemment utilisés à Bordj Bou Arreridj (Mémoire de master). Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi, Bordj Bou Arreridj.
- **Bensbia S. (2022).** Histopathologie des tumeurs cérébrales : à propos de 15 cas dans la région de Bordj Bou Arreridj (Mémoire de master). Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi, Bordj Bou Arreridj.
- **Bounegab A., Batata L. & Zergoug L. Y. (2020).** Etude immunohisto chimique des tumeurs neuroendocrines hypophysaires somatotropes. (Mémoire de master). Université des Sciences et de la Technologies Houari Boumediene Usthb, Alger.
- **Carrano A., Juarez J. J., Incontri D., Ibarra A. & Guerrero C. H. (2021).** Sex-Specific Differences in Glioblastoma. *Cells*, 10(7), 1783.

Références Bibliographiques

- **Chatel M., Frenay M., Lebrun C., Bourg V., & Fauchon F. (2005).** Gliomes de haut grade: astrocytomes anaplasiques et glioblastomes. *EMC-Neurologie*, 2(3), 257-278.
- **Chin K., Kurashima Y., Ogura T., Tajiri H., Yoshida S. & Esumi H. (1997).** Induction of vascular endothelial growth factor by nitric oxide in human glioblastoma and hepatocellular carcinoma cells. *Oncogene*, 15(4), 437-442.
- **Crocetti E., Trama A., Stiller C., Caldarella A., Soffietti R., Jaal J. & Brandes A. (2012).** Epidemiology of glial and non-glial brain tumours in Europe. *European Journal of Cancer*, 48(10), 1532-1542
- **Coulibaly B. (2011).** Etude épidémiologique et anatomo-clinique des cancers de l'enfant dans les hôpitaux de bamako et de kati (Thèse de Doctorat). Université de Bamako, Mali.
- **Davis M. (2016).** Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 20(5), S2-S8.
- **Darlix A., Zouaoui S., Rigau V., Bessaoud F., Figarella-Branger D., Mathieu-Daudé H., Trétarre B., Bauchet F., Duffau H., Taillandier L. & Bauchet L.J. (2017).** Epidemiology for primary brain tumors: a nationwide population-based study. *Neurooncol*, 131(3), 525-546.
- **Derardja I. & Djaloudi N. (2015).** Etude épidémiologique et moléculaire des gliomes dans l'Est Algérien, (Mémoire de master). Université des Frères Mentouri Constantine.
- **Dekkiche. (2015).** Ségmentation médicales basées sur une coopération FCM et Level Set (Mémoire de master académique). Université Mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou.
- **Ellison D. W., Kleinschmidt-DeMasters B. K. & Park S. H. (2016).** Epithelioid glioblastoma. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, 50, 51.
- **Elaine N & Katja H. (2019).** Anatomie et physiologie humaines. 26^{ème}. Pearsons, Montreuil. 1310 p.
- **Fearon E.R. & Vogelstein B (1990).** A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61: 759-767.
- **Figarella-Branger D., Colin C., Tchoghandjian A., Baeza N. & Bouvier C. (2010).** Glioblastomas: gliomagenesis, genetics, angiogenesis, and microenvironment. *Neurochirurgie*, 56(6), 441-448.
- **Fonkem E., Dandashi J. A., Stroberg E., Garrett Jr. D., Harris F. S., El Nihum I. M., Cooper J., Dayawansa S. & Huang J.H. (2016).** A retrospective analysis of meningioma in a rapidly developed demographic area. *ELSEVIER*, 6(2):87-93.
- **Gries M. (2021).** Evaluation et caractéristique de l'efficacité thérapeutique de nanoparticule multifonctionnelles pour de la thérapie photodynamique interstitielle appliquée au glioblastome(Thèse de Doctorat). Université de lorraine, France.
- **Hanahan D. & Weinberg R.A. (2000).** The hallmarks of cancer. *Cell*, 100: 57-70

Références Bibliographiques

- **Hassen E., Eggert. & Loud J.T . (2018).** Genetic risk and hereditary cancer syndromes. 8^{ème}. Ed: Burlington, 6, 135-168.
- **Johnson D.R., Fogh S.E., Giannini C., Kaufmann T.J., Raghunathan A., Theodosopoulos P.V. & Clarke J.L. (2015).** Case-based review: Newly diagnosed glioblastoma. *NeuroOncology Practice*, 2, 106–121.
- **Jørgensen J. T., Johansen M. S., Ravnskjær L., Andersen K. K., Bräuner E. V., Loft S. & Andersen Z. J. (2016).** Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of brain tumours: The Danish Nurse Cohort. *NeuroToxicology*, 55, 122–130.
- **Jean M. (2012).** Le minor *neuroanatomie centrale: anatomie descriptive humaine*. Ellipse, Paris. 461 p.
- **Junqueira L.C.U & RAM J. (2013).** Basic Histologie. 12^{ème}. Ed: Koogan Guanabara Rio de Janeiro. 524p.
- **Kabat G. C., Etgen A. M. & Rohan T. E. (2010).** Do Steroid Hormones Play a Role in the Etiology of Glioma? *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 19(10), 2421–2427
- **Kalogeraki A., Tamiolakis D., Zoi I., Karvela-Kalogeraki I., Karvelas-Kalogerakis M., Segredakis J. & Datseri G. (2018).** FNA Cytology in pediatric small cell glioblastoma. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 89(2), 265.
- **Kanu O. O., Hughes B., Di C., Lin N., Fu J., Bigner D. D. & Adamson C. (2009).** Glioblastoma multiforme oncogenomics and signaling pathways. *Clinical medicine. Oncology*, 3, CMO-S1008.
- **Kroonen J., Nguyen-Khac M. T., Deprez M., Rogister B. & Robe P. (2008).** Les glioblastomes, un exemple de recherche translationnelle?. *Revue Médicale de Liège*, 63(5-6).
- **Kimmo J., Burma S., Zhao D. & Habib A. A. (2010).** Epidermal Growth Factor Receptor in Glioma: Signal Transduction, Neuropathology, Imaging, and Radioresistance. *Neoplasia*, 12(9), 675–684.
- **Kinzler K.W. & Vogelstein B. (1997).** Cancer-susceptibility genes. *Nature*, 386: 761, 763.
- **Kierszenbaum L. B. (2012).** Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à la pathologie. 3^{ème}. Ed Rio de Janeiro. 720p.
- **Keita O. (2022).** Aspects épidémiologiques et cliniques de cancer du col de l'utérus dans le service de gynéco-obstétrique du CHU Point-G (Thèse de Doctorat). Université des Sciences des Techniques et des Technologies de Bamako USTTB, Mali.
- **Khalfaoui G. (2010).** Rôle de l'Adrénomédulline dans la néoangiogenèse tumorale des glioblastomes (Thèse de Doctorat). Université de la Méditerranée-Aix-Marseille II, Marseille.
- **Ladomersky E., Scholtens D. M., Kocherginsky M., Hibler E. A., Bartom E. T. & Otto-Meyer S. (2019).** The glioblastoma patient mortality rate and

Références Bibliographiques

immunosuppression coincidentally increase during advanced age. *Frontiers in Pharmacology*; 3.

- **Louis D. N., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee W. K. & Ellison D. W. (2016).** The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*, 131(6), 803–820.
- **McKinley B. P., Michalek A. M., Fenstermaker R. A. & Plunkett R. J. (2000).** The impact of age and gender on the incidence of glial tumors in New York state from 1976–1995. *Journal of neurosurgery*, 93(6), 932-939.
- **Montanari T. (2006).** Histologie Atlas. 2^{ème}. Ed Rio Grande do Sul: UFRGS. 155p.
- **Ohgaki H. & Kleihues P. (2005).** *Epidemiology and etiology of gliomas. Acta Neuropathologica*, 109(1), 93–108.
- **Ostrom Q. T., Gittleman H., Farah P., Ondracek A., Chen Y., Wolinsky Y. & Barnholtz-Sloan J. S. (2013).** CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-Oncology*, 15(2), ii1–ii56.
- **Ogwang R. & Tupilwe, S. (2022).** Epidemiological, descriptive and anatomopathological study of glioblastoma multiforme (Mémoire de master). Université Frères Mentouri, Constantine.
- **Pal J., Patil V. & Somasundaram K. (2017).** Next-generation sequencing in glioblastoma personalized therapy. *Advances in Biology and Treatment of Glioblastoma*, 161-190.
- **Ré D. B., Nafia I., Nieoullon A., Goff L. K. & Had-Aissouni L. (2005).** Stress oxydatif cérébral : les astrocytes sont-ils vulnérables aux faibles concentrations intracellulaires de glutamate ? Implications sur la survie neuronale. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*, 24(5), 502–509.
- **Roussel A.M. & Ferry M. (2002).** Stress oxydant et vieillissement. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 16(4), 285–291.
- **Sanson M., Marie Y., Paris S., Idbah A., Laffaire J., Ducray F. & Delattre J. Y. (2009).** Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *Neuro-Oncology*, 27(25), 4150-4154.
- **Schiffgens S., Wilkens L., Brandes A. A., Meier T., Franceschi E., Ermani M. & Dumitru C. A. (2016).** Sex-specific clinicopathological significance of novel (Frizzled-7) and established (MGMT, IDH1) biomarkers in glioblastoma. *Oncotarget*, 7(34), 55169.
- **Smith M. J. (2015).** Germline and somatic mutations in meningiomas. *Cancer genetics*, 208 (4) : 107-114.
- **Sun L., Lan Q & Li M. (2018).** Targeting FHL2 for EGFRvIII-positive glioblastoma. *Oncotarget*, 9(95), 36730.

Références Bibliographiques

- **Tavares C., Gomes-Braga F., Costa-Silva D., Escórcio-Dourado C., Borges U., Conde-Junior A. & Da-Silva B. (2016).** Expression of estrogen and progesterone receptors in astrocytomas: a literature review. *Clinics*, 71(8), 481–486.
- **Tran A. N., Boyd N. H., Walker K. & Hjelmeland A. B. (2017).** NOS Expression and NO Function in Glioma and Implications for Patient Therapies. *Antioxidants & Redox Signaling*, 26(17), 986–999.
- **Tredaniel-Philippe G & Jean P. (2021).** Cancerologie. Med-line cochin, Paris. 136-137p.
- **Touati S. (2021).** Profils épidémiologique et de susceptibilité génétique aux gliomes dans l'est Algérien(Thèse de Doctorat). Université Frères Mentouri, Constantine.
- **Van Meir E.G., Hadjipanayis C. G., Norden A. D., Shu H. K., Wen P. Y. & Olson J. J. (2010).** Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma. *CA: a cancer journal for clinicians*, 60(3), 166-193.
- **Weinberg R.A. (1995).** The molecular basis of oncogenes and tumor suppressor genes. *Ann N Y Acad Sci*, 758: 331-338.
- **Wirsching H.G & Weller M. (2016).** *Glioblastoma. Malignant Brain Tumors*, 265–288.
- **Wirsching H.G., Galanis E & Weller M. (2016).** Glioblastoma. *Gliomas*, vol 134, 381–397.
- **Xu H., Zong H., Ma C., Ming X., Shang M., Li K. & Cao L. (2017).** *Epidermal growth factor receptor in glioblastoma. Oncology Letters*, 14(1), 512–516..
- **Xu L., Fukumura D. & Jain R. K. (2001).** *Acidic Extracellular pH Induces Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) in Human Glioblastoma Cells via ERK1/2 MAPK Signaling Pathway. Journal of Biological Chemistry*, 277(13), 11368–11374.
- **Xu W., Yang H., Liu Y., Yang Y., Wang P., Kim S. H. & Xiong Y. (2011).** Oncometabolite 2-hydroxyglutarate is a competitive inhibitor of α -ketoglutarate-dependent diOxygenases. *Cancer cell*, 19(1), 17-30.
- **Zheng T., Cantor K.P., Zhang Y., Chiu B.C & Lynch C.F. (2001).** Risk of brain glioma not associated with cigarette smoking or use of other tobacco products in Iowa. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 10(4), 413-414.

- **Site web 01 :** Haberfeld I. (2022). Système nerveux central : définition, maladies et schéma, Journal des femmes, <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2825053-systeme-nerveux-central-definition-maladies-schema/> [Consulté le 20 avril 2023].
- **Site web 02 :** Steven A.G .(2021). Certaines tumeurs cérébrales spécifiques, Le manuel MSD, <https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la->

Références Bibliographiques

- [moelle-épinière-et-des-nerfs/tumeurs-du-système-nerveux/présentation-des-tumeurs-cérébrales](#) [consulté le 04/03/2023]
- **Site web 03:** Michael R. (2022). Présentation du système nerveux périphérique, Le manuel MSD, [https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-épinière-et-des-nerfs/maladies-des-nerfs-périphériques-et-maladies-apparentées/présentation-du-système-nerveux-périphérique](https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-epiniere-et-des-nerfs/maladies-des-nerfs-peripheriques-et-maladies-apparentees/présentation-du-système-nerveux-périphérique) [consulté le 03/05/2023].
- **Site web 04:** Ammour F. (2021). Registre du cancer d'Oran : le cancer du cerveau devient plus fréquent. DK News.<http://www.dknews-dz.com/article/86284-registre-du-cancer-doran-le-cancer-du-cerveau-devient-plus-frequent.html>. [consulté le 21/05/2023].
- **Site web 05:** Hammoudi D. (2022). Registre des Tumeurs d'Alger. Institut National de Santé Publique. <https://www.insp.dz/images/PDF/Les%20registres/TumeursAlger/Registre-2019.pdf> [consulté le 21/05/2023].
- **Site web 06:** Leleux M. (2022). Tout savoir sur les oestrogènes, La vie naturelle. <https://www.la-vie-naturelle.com/blog/post/oestrogenes> [consulté le 01/06/2023].

Annexe

Annexe 04 : Matériels et produits de laboratoire de l'histopathologie

Matériels	Produits
<ul style="list-style-type: none"> • Automates à déshydratation et inclusion Leica TP 1020 • Microscope optique Leica DME • L'automate de coloration Leica ST 4040 • Etuve • Microtome de type rotatif • Bain marie • pince • Porte-bloc • Porte lames • Cassettes • Moules métalliques • Station d'enrobage • Pipettes de 1 ml • Lames et lamelles • Crayon • Dako Pen 	<ul style="list-style-type: none"> • Eau courante (froide et chaude) • Paraffine • Hématoxyline • Xylène • Alcools (à 95° et 100°) • Eau distillée • Eosine • Colle (EukittR) • PBS • L'eauoxygéné (peroxidase block) • Formol liquide

Annexe 05 : les comptes rendus des malades

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
LABORATOIRE D'ANATOMIE ET DE CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
EPH BOUZIDI LAKHDAR BORDJ BOU ARRERIDJ

N° du prélèvement : 1866/2022.

Nom et prénom :

Age : 70 ANS .

Nature du prélèvement : cérébrale.

Médecin prescripteur : Dr. OUCHENE.

Service demandeur : EHS-BENABID.

Date de réception : 24/07/2022.

Date de remise : 11/08/2022.

COMPTE RENDU

Renseignement cliniques : IRM cérébrale : processus parenchymateux pariéto occipitale droit.

Examen macroscopique :
Plusieurs fragments biopsiques mesurant en totalité (11x3x0.5) cm inclus en totalité.

Examen microscopique :
L'examen microscopique montre une prolifération tumorale maligne de nature gliale partiellement nécrosé.
La population tumorale est faite de cellules polymorphes pourvues d'atypies cytonucléaires. Les mitoses sont assez nombreuses.
La vascularisation est assurée par des vaisseaux sanguins dont certains sont le siège d'une prolifération endothélio-capillaire.
Par place il existe un aspect pseudo glomérulé des vaisseaux sanguins.

Conclusion :
Aspect lésionnel d'un gliome de haut grade faisant évoquer un Glioblastome de grade IV NOS (OMS 2016)

Dr. BOUGUEFFA

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
LABORATOIRE D'ANATOMIE ET DE CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
EPH BOUZIDI LAKHDAR BORDJ BOU ARRERIDJ

N° du prélèvement : 608/2023.

Nom et prénom :

Age : 37 ans.

Nature du prélèvement : plusieurs fragments

Médecin prescripteur : Dr. Ouchene.

Service demandeur : externe.

Date de réception : 27/02/2023.

Date de remise : 16/03/2023.

COMPTE RENDU

Renseignement cliniques : TDM cérébrale : Processus expansif intracrânien. IRM cérébrale : processus tumoral intra axial expansif pariétal gauche.

Examen macroscopique :
Reçu plusieurs fragments mal fixé mesurant entre 0.1 cm et 02 cm inclus en totalité.

Examen microscopique :
L'examen microscopique montre une prolifération tumorale maligne de nature gliale largement nécrosée.
Elle est de densité cellulaire élevée.
Les cellules tumorales sont polymorphes pourvues d'atypies cytonucléaires modérées a marquées.
Parfois ces cellules se disposent autour des vaisseaux sanguins réalisant un aspect pseudo rosettes.
Il s'y associe des suffusions hémorragiques ainsi que des remaniements micro kystiques et inflammatoires.
La vascularisation est assurée par des vaisseaux sanguins dont certains sont le siège d'une prolifération endothélio-capillaire.

Conclusion :
Aspect lésionnel d'une tumeur gliale de haut grade évoquant en premier lieu un Glioblastome NOS de grade IV.

Une étude complémentaire en immunohistochimie est nécessaire pour confirmer le diagnostic.

Dr. BOUGUEFFA

Annexe

Annexe 06: Les étapes de la coloration hémalin-éosine

Solution	Durée
Xylène	2 minutes
Alcool	2 minutes
Rinçage à l'eau courante pendant	2 minutes
Hémalun d'Harris	2 minutes
Rinçage à l'eau courante pendant	2 minutes
Eosine	2 minutes
Eosine	2 minutes
Rinçage à l'eau courante	
Alcool	2 minutes
Xylène	2 minutes

Annexe

Annexe 07 : Répartition des tumeurs dans la wilaya

Tumeurs cérébrales	51
Autres types de tumeurs	6432

Annexe 08 : Répartition des tumeurs cérébrales selon le sexe

Sexe	Nombre de cas
Homme	08
Femme	02

L'étude menée au laboratoire d'anatomie et cytopathologie de l'hôpital Bouzidi Lakhder sur 10 cas atteints des glioblastomes nous a permis d'identifier les caractéristiques épidémiologiques et anatomopathologiques des glioblastomes dans la région de Bordj Bou Arreridj entre janvier 2014 et mars 2023. La répartition d'âge est allante de 15 à 74 ans. La tranche d'âge la plus touchée était celle de 55 à 65 ans, représentant 30% des cas. De plus, une prédominance masculine a été observée avec 80% d'hommes et 20% de femmes. Dans notre étude, nous avons également observé que les glioblastomes sont caractérisées par un degré élevé de malignité, une hétérogénéité cellulaire, une nécrose et une prolifération capillaire endothéliale, ainsi que la formation de nouveaux vaisseaux sanguins et une infiltration cérébrale.

Mots clés: gliome, glioblastome multiforme, épidémiologie, étude histologique.

المخلص: حددت دراسة حالة الورم الأرومي الدبقي، التي أجريت في مختبر الأمراض العصبية بمستشفى بوزيدي لخضر، الخصائص الوبائية والمرضية للأورام الأرومية الدبقية في منطقة برج بوعريريج بين جانفي 2014 ومارس 2023.

شملت الدراسة مجموعة من 10 مرضى مصابين بالأورام الأرومية الدبقية، ذات أعمار تتراوح من 15 إلى 74 عامًا. كانت الفئة العمرية الأكثر تضررًا من 55 إلى 65 سنة، والتي تمثل 30% من الحالات، بالإضافة إلى ذلك، لوحظت هيمنة ذكورية، بحيث 80% من الرجال و 20% من النساء من بين المرضى الذين خضعوا للدراسة.

في دراستنا، لاحظنا أيضًا أن الأورام الأرومية الدبقية تتميز بدرجة عالية من: الخباثة، عدم تجانس الخلايا، تكاثر الورم، النخر وتكاثر الشعيرات الدموية البطانية، بالإضافة إلى تكوين أوعية دموية جديدة و تسرب دموي داخل الدماغ.

الكلمات المفتاحية: الورم الدبقي ، الورم الأرومي الدبقي متعدد الأشكال ، علم الأوبئة ، دراسة نسيجية.

Abstract : The study of glioblastoma cases, conducted in the anatomopathology laboratory of Bouzidi Lakhder hospital, made it possible to identify the specific epidemiological and anatomopathological characteristics of glioblastomas in the Bordj Bou Arreridj region between January 2014 and March 2023.

The study focused on a population of 10 patients with glioblastomas, with an age distribution ranging from 15 to 74 years. The most affected age group was that of 55 to 65 years, representing 30% of cases. In addition, a masculine predominance was observed, with 80% men and 20% women among the patients studied.

In our study, we also observed that glioblastomas are characterized by a high degree of malignancy, cellular heterogeneity, tumor proliferation, necrosis, and endothelial capillary proliferation, as well as the formation of new blood vessels and cerebral infiltration.

Keywords: gliomas, glioblastoma multiforme, epidemiology, histological study