

# UNIVERSITE DE LIMOGES

ECOLE DOCTORALE Science – Technologie – Santé

FACULTE de Médecine

Année : 2010

Thèse N° [   ]

## Thèse

pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LIMOGES**

**Discipline / Spécialité : Anatomie Pathologique / Neuropathologie**

Présentée et soutenue par

**Rafael DE ARMAS PEREIRA**

le 22 juin 2010

Etude des médiateurs lipidiques dans la pathologie des  
méningiomes et des gliomes

**Thèse dirigée par :**

**Mr le Professeur François LABROUSSE (Co-Directeur)**

**Mr le Professeur Matias PEBET (Co-Directeur)**

**JURY:**

**Mr le Pr. Pierre-Marie PREUX,**

**Mr le Pr. Jean-Louis KEMENY,**

**Mme le Pr. Gisèle ACOSTA,**

**Mme le Pr. Ana MARIÑO,**

**Mr le Pr. Matias PEBET,**

**Mr le Pr. François LABROUSSE,**

**Mr le Pr. Michel DUMAS,**

**Président**

**Rapporteur externe**

**Rapporteur externe**

**Examineur**

**Co-Directeur**

**Co-Directeur**

**Membre invité**

# UNIVERSITE DE LIMOGES

## FACULTE DE MEDECINE

### TITRES DES PROFESSEURS POUR LA REDACTION DES DEDICACES

#### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

<b>ACHARD</b> Jean-Michel	PHYSIOLOGIE PROFESSEUR DES UNIVERSITES
<b>ADENIS</b> Jean-Paul	OPHTALMOLOGIE OPHTALMOLOGISTE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>ALAIN</b> Luc	CHIRURGIE INFANTILE CHIRURGIEN DES HOPITAUX
<b>ALDIGIER</b> Jean-Claude	NEPHROLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>ARCHAMBEAUD</b> Françoise	MEDECINE INTERNE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>ARNAUD</b> Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE CHIRURGIEN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>AUBARD</b> Yves	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE PROFESSEUR DES UNIVERSITES CHIRURGIEN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>BEDANE</b> Christophe	DERMATOLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>BERTIN</b> Philippe	DOCTEUR EN MEDECINE DOCTEUR ES SCIENCES RHUMATOLOGUE DES HOPITAUX THERAPEUTIQUE
<b>BESSEDE</b> Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX

<b>BONNAUD</b> François	PNEUMOLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE DOYEN HONORAIRE
<b>BONNETBLANC</b> Jean-Marie	DERMATOLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX
<b>BORDESSOULE</b> Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>BOUTROS-TONI</b> Fernand	BIOSTATISTIQUES ET INFORMATIQUE MEDICALE BIOLOGISTE DES HOPITAUX DOCTEUR ES SCIENCES NATURELLES DOCTEUR EN BIOLOGIE HUMAINE: MATHEMATIQUES ET STATISTIQUES LAUREAT DE L'ACADEMIE NATIONALE DE MEDECINE
<b>CHAPOT</b> René	RADIOLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX
<b>CHARISSOUX</b> Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
<b>CLAVERE</b> Pierre	CANCEROLOGIE RADIOTHERAPIE PRATICIEN HOSPITALIER CHEF DE SERVICE
<b>CLEMENT</b> Jean-Pierre	PROFESSEUR DES UNIVERSITES. PSYCHIATRIE D'ADULTES PSYCHIATRE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>COGNE</b> Michel	IMMUNOLOGIE CHEF DE SERVICE
<b>COLOMBEAU</b> Pierre	UROLOGIE CHIRURGIEN DES HOPITAUX
<b>CORNU</b> Elisabeth	PROFESSEUR DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
<b>COURATIER</b> Philippe	NEUROLOGIE PROFESSEUR DES UNIVERSITES PRATICIEN HOSPITALIER
<b>CUBERTAFOND</b> Pierre	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE CHIRURGIEN DES HOPITAUX
<b>DANTOINE</b> Thierry	MEDECINE INTERNE GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN DES HOPITAUX

<b>DARDE Marie-Laure</b>	PARASITOLOGIE PRATICIEN HOSPITALIER CHEF DE SERVICE
<b>DE LUMLEY WOODYEAR Lionel</b>	PEDIATRIE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>DENIS François</b>	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE HYGIENE BIOLOGISTE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>DUDOGNON Pierre</b>	REEDUCATION FONCTIONNELLE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>DUMAS Jean-Philippe</b>	UROLOGIE CHIRURGIEN DES HOPITAUX
<b>DUMAS Michel</b>	NEUROLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX
<b>DUMONT Daniel</b>	MEDECINE DU TRAVAIL MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>DUPUY Jean-Paul</b>	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE ELECTRORADIOLOGISTE DES HOPITAUX
<b>FEISS Pierre</b>	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ANESTHESIOLOGISTE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>FEUILLARD Jean</b>	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE PROFESSEUR DES UNIVERSITES PRATICIEN HOSPITALIER CHEF DE SERVICE
<b>GAINANT Alain</b>	CHIRURGIE DIGESTIVE PRATICIEN HOSPITALIER CHEF DE SERVICE
<b>GAROUX Roger</b>	PEDOPSYCHIATRIE PSYCHIATRE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>GASTINNE Hervé</b>	REANIMATION MEDICALE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile</b>	IMMUNOLOGIE CLINIQUE PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN DES HOPITAUX

<b>LABROUSSE</b> François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE PRATICIEN HOSPITALIER CHEF DE SERVICE
<b>LACROIX</b> Philippe	PROFESSEUR DES UNIVERSITES – PRATICIEN HOSPITALIER MEDECINE VASCULAIRE
<b>LASKAR</b> Marc	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE CHIRURGIEN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>LE MEUR</b> Yannick	NEPHROLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX
<b>LEROUX-ROBERT</b> Claude	NEPHROLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DES HOPITAUX
<b>LIENHARDT-ROUSSIE</b> Anne	PEDIATRIE PEDIATRE DES HOPITAUX
<b>MABIT</b> Christian	ORTHOPEDIE-TRAUMATOLOGIE CHIRURGIEN DES HOPITAUX
<b>MARQUET</b> Pierre	PROFESSEUR DES UNIVERSITES PRATICIEN HOSPITALIER PHARMACOLOGIE
<b>MAUBON</b> Antoine	PROFESSEUR DES UNIVERSITES RADIOLOGIE CHEF DE SERVICE
<b>MELLONI</b> Boris	PNEUMOLOGIE
<b>MENIER</b> Robert	PHYSIOLOGIE BIOLOGISTE DES HOPITAUX
<b>MERLE</b> Louis	PHARMACOLOGIE CLINIQUE MEDECIN DES HOPITAUX
<b>MOREAU</b> Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE NEUROCHIRURGIEN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>MOULIES</b> Dominique	CHIRURGIE INFANTILE CHIRURGIEN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>NATHAN-DENIZOT</b> Nathalie	ANESTHESIE REANIMATION CHIRURGICALE MEDECIN DES HOPITAUX

<b>PARAF François</b>	ANATOMIE PATHOLOGIQUE PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN DES HOPITAUX
<b>PILLEGAND Bernard</b>	HEPATOLOGIE-GASTRO-ENTEROLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>PIVA Claude</b>	MEDECINE LEGALE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>PREUX Pierre-Marie</b>	PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE SANTE PUBLIQUE PRATICIEN HOSPITALIER
<b>SALLE Jean-Yves</b>	MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN DES HOPITAUX
<b>SAUTEREAU Denis</b>	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE PRATICIEN HOSPITALIER
<b>SAUVAGE Jean-Pierre</b>	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE OTO-RHINO-LARYNGOLOGISTE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>STURTZ Franck</b>	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE PROFESSEUR DES UNIVERSITES-PRATICIEN HOSPITALIER CHEF DE SERVICE
<b>TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre</b>	ENDOCRINOLOGIE DIABETOLOGIE MALADIE METABOLIQUES MEDECINE DE LA REPRODUCTION PROFESSEUR DES UNIVERSITES PRATICIEN HOSPITALIER
<b>TREVES Richard</b>	RHUMATOLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>TUBIANA-MATHIEU Nicole</b>	PRATICIEN HOSPITALIER CHEF DE SERVICE
<b>VALLAT Jean-Michel</b>	NEUROLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>VALLEIX Denis</b>	ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE CHIRURGIEN DES HOPITAUX

<b>VANDROUX</b> Jean-Claude	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE BIOLOGISTE DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
<b>VERGNENEGRE</b> Alain	EPIDEMIOLOGIE, SANTE PUBLIQUE (EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE SANTE,PREVENTION) PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>VIDAL</b> Elisabeth	MEDECINE INTERNE CHEF DE SERVICE
<b>VIGNON</b> Philippe	REANIMATION MEDICALE MEDECIN DES HOPITAUX
<b>VIROT</b> Patrice	CARDIOLOGIE MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>WEINBRECK</b> Pierre	MALADIES INFECTIEUSES MEDECIN DES HOPITAUX CHEF DE SERVICE
<b>YARDIN</b> Catherine	PRATICIEN HOSPITALIER CHEF DE SERVICE
<b>BUCHON</b> Daniel	MEDECINE GENERALE PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

*A Sofia y Marita.*  
*Lumières de mon chemin*



# Remerciements

Je souhaite remercier tout d'abord les membres du jury, pour le temps précieux qu'ils ont accordé à ce travail.

Je remercie également l'équipe 4021, Biomolécules et Therapies Antitumorales de l'Institut Fédératif GEIST (Génomique, Environnement, Immunité, Santé et Thérapeutiques), de l'Université de Limoges-France, pour m'avoir accueilli.

Je tiens à remercier Le Ministère Français des Affaires Etrangères, le Conseil Régional du Limousin et l'Ambassade française en Uruguay ainsi que le programme 720 de la Universidad de la República del Uruguay pour le soutien financier.

J'adresse mes plus sincères remerciements à Monsieur le Professeur François Labrousse pour avoir bien voulu être mon responsable de thèse, pour ses précieux conseils, son enthousiasme et surtout pour sa patience et la confiance qu'il m'a accordé tout au long de ce travail. Je lui suis reconnaissant pour son aide dans les bons moments, mais en particulier dans les pires. Je tiens aussi à le remercier de sa grande disponibilité et pour m'avoir apporté rigueur scientifique et soutien au cours de ces années de recherche.

Je tiens aussi à remercier vivement à Monsieur Yves Denizot pour son inestimable aide dans le cadre de cette thèse.

Je tiens à remercier tous les membres du laboratoire qui m'ont soutenu au cours de ces années. Merci à Karine Durand, le coeur du laboratoire, pour son soutien, sa patience et son aide franchement inestimable. Je remercie aussi vraiment l'ensemble des membres du laboratoire : Sandrine Robert, Alain Chaunavel, Angélique Guillaudeau, Sylvain Lacorre, Emilie Gadeau. Merci à tous les membres du Service d'Anatomie Pathologique du CHU de Limoges, surtout à Madame Pascale Blain.

Depuis de nombreuses années, je crois que j'ai acquis une famille "française" : Merci Philippe Sindou pour ton soutien, ta disponibilité et ton amitié sincère. À la famille Breton et à la famille Labrousse merci d'avoir allégé les moments les plus difficiles.

Je ne peux pas oublier les deux idéologues et les créateurs de cette folie : Merci Monsieur Dumas, toujours et à tout moment près de moi, à la fois ici comme en Uruguay. Simplement je veux dire : vous savez bien tout ce que je vous dois.

Merci également à Monsieur Chouza (†), c'est lui qui a cru en moi dès le début et surtout dans les moments difficiles. Cette thèse tente humblement d'honorer sa mémoire.

Finalement, merci Monsieur le Professeur Michel Vallat, jamais je n'oublierai pas votre aide, soutien (parfois silencieux), conseils ainsi que vos qualités morales et académiques.

Je finirai en remerciant tous ceux qui, bien que non cités, conserveront une place chère dans mon coeur.

Un thèse en co-tutelle franco-uruguayenne, doit avoir un partie en espagnol, que voici : Gracias a mi gran familia; sin ellos verdaderamente esto jamás sería una realidad. Gracias a mi compañera: Maria de los Angeles, que siempre me ha apoyado y estimulado en mis actividades; solo Dios puede saber lo que tú vales. Gracias Sofía simplemente por ser y estar, por alumbrar y guiar junto a Mama este fatigado camino.

Gracias a mis padres, Héctor y Sara por enseñarme el camino, a mis suegros Angel y Marta por estar siempre allí. Gracias por su apoyo.<sup>1</sup>

---

<sup>1</sup> (Merci à ma grand famille, sans eux vraiment, ça ne serait jamais une réalité. Merci à ma femme, Maria de los Angeles, pour le soutien de tous les jours et merci pour encourager mes activités, Dieu seul peut savoir ta valeur. Merci Sofía simplement parce que tu es là, merci pour allumer et orienté avec maman cet long et fatigant chemin. Merci à mes parents, Hector, Sara pour me montrer le chemin et mes beaux-parents Angel et Marta pour 'être toujours là. Merci pour votre soutien.)

*" Les hommes qui ne se battent pas en duel croient que les hommes qui se battent en duel à mort sont courageux." ...."Je ne connais pas d'obstacle qui passe les forces de l'esprit humain, sauf la vérité. " Isidore Ducasse, Comte de Lautréamont.<sup>2</sup>*

---

<sup>2</sup> Poésies II. Paris. - Imp. Balitout, Questroy et Ce, rue Baillif, 7. (1870). Isidore Ducasse, Comte de Lautréamont. (Montevideo, 4 avril 1846 - Paris † 24 Novembre 1870). Il est mort en France presque dans la pauvreté 1870.

Jorge Luis Borges <sup>3</sup> a dit que l'écrivain doit être jugé par ses plus claires pages et non pas les distractions de sa plume. *"Personne ne peut savoir si le monde est fantastique ou réel, et non plus s'il existe une différence entre rêver et vivre. "*

---

<sup>3</sup> Buenos Aires, 24 août 1899 - Genève †14 Juin 1986. Il est mort seuls et loin de ses amis.

# SOMMAIRE

<b>Resumé.....</b>	<b>16</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>17</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>18</b>
<b>1. Généralités .....</b>	<b>20</b>
<b>1.1. Les gliomes .....</b>	<b>20</b>
1.1.1 Définition, incidence, aspects cliniques .....	20
1.1.1.1. Définition .....	20
1.1.1.2. Incidence .....	20
1.1.1.3. Aspects cliniques.....	21
1.1.2 Hypothèses oncogénétiques, historique, structure spatiale et aspects histopathologiques .....	22
1.1.2.1. Hypothèses oncogénétiques et historique.....	22
1.1.2.2 Croissance tumorale et structure spatiale des gliomes infiltrants.....	23
1.1.2.3. Classification OMS 2007 des gliomes .....	24
1.1.2.4. Classification HSA des gliomes .....	28
1.1.2.5. Pronostic en fonction des diagnostics histopathologiques .....	30
1.1.3. Aspects radiologiques et localisation cérébrale.....	32
1.1.4. Caractéristiques moléculaires.....	33
1.1.4.1. Altération de la voie de p53 .....	35
1.1.4.1. Altération de la voie Rb (rétinoblastome) .....	36
1.1.4.2. Codélétion 1p et 19q .....	36
1.1.4.3. Inactivation du gène MGMT.....	37
1.1.4.5. Rôle de l'EGFR.....	37
1.1.5. Prise en charge et traitement .....	39
1.1.5.1. Prise en charge actuelle recommandée et évolution.....	39
1.1.5.2. Les traitements expérimentaux.....	46
<b>1.2. Les méningiomes .....</b>	<b>50</b>
1.2.1. Définition, incidence, aspects cliniques .....	50
1.2.1.1. Définition .....	50
1.2.1.2. Incidence et répartition selon l'âge .....	50
1.2.1.3. Aspects cliniques.....	50
1.2.2. Etiologie.....	51
1.2.3. Diagnostic .....	51
1.2.4. Classification histologique. OMS .....	52
1.2.4.1. Grade I .....	52

1.2.4.2. Grade II .....	54
1.2.4.3. Grade III.....	54
1.2.5. Caractéristiques moléculaires.....	55
1.2.5. Caractéristiques moléculaires.....	56
1.2.6. Marqueurs biologiques d'agressivité.....	59
1.2.7. Traitement et pronostic .....	60
1.2.7.1. Traitement .....	60
1.2.7.2. Pronostic .....	60
<b>1.3. Rôle des médiateurs lipidiques dans la pathologie des gliomes et des méningiomes</b>	<b>62</b>
1.3.1. Généralités .....	62
1.3.1.2. Phospholipases A2 .....	62
1.3.1.3. Voie des lipoxygénases .....	64
1.3.1.4. Voie des cyclooxygénases.....	64
1.3.1.5. Facteur activateur des plaquettes (PAF).....	66
1.3.2. Rôle des médiateurs lipidiques en dehors de la pathologie cancéreuse.....	66
1.3.3. Rôle des médiateurs lipidiques en pathologie cancéreuse.....	68
1.3.4. Rôle des médiateurs lipidiques dans les gliomes et les méningiomes.....	70
<b>1.4. Objectifs du travail.....</b>	<b>74</b>
<b>2. Résultats .....</b>	<b>75</b>
<b>2.1. Expression des ARNm des enzymes de synthèse et des récepteurs des métabolites de l'acide arachidonique dans les méningiomes .....</b>	<b>75</b>
2.1.1. Article n°1: Analyses des ARNm des PLA2 dans les méningiomes.....	75
2.1.2. Article n°2: quantification des taux d'ARNm des activités enzymatiques et des récepteurs exprimés dans les méningiomes.....	84
2.1.3. Article n°3: le facteur d'activation des plaquettes dans les méningiomes.....	90
<b>2.2. Analyse quantitative de bFGF et de VEGF par ELISA dans les méningiomes .....</b>	<b>96</b>
<b>2.3. Expression des ARNm des enzymes de synthèse et des récepteurs des métabolites de l'acide arachidonique dans les gliomes.....</b>	<b>100</b>
2.3.1. Article n°5: quantification des taux d'ARNm des enzymes et récepteurs impliqués dans le métabolisme de l'acide arachidonique dans les gliomes.....	100
2.3.2. Article n°6: expression des ARNm des isoformes de PLA <sub>2</sub> dans les gliomes .....	110
<b>3.1. Etude des médiateurs lipidiques dans les méningiomes .....</b>	<b>121</b>
3.1.1 Expression des ARNm des isoformes de PLA2 .....	121
3.1.2. Expression des ARNm des enzymes et récepteurs intervenant dans le métabolisme de l'acide arachidonique .....	122
3.1.3. Expression de PAF.....	124

3.1.4. Analysis quantitative de bFGF et VEGF par ELISA .....	125
<b>3.2. Etude des médiateurs lipidiques dans les gliomes .....</b>	<b>125</b>
3.2.1. Expression des ARNm des isoformes de PLA <sub>2</sub> .....	125
3.2.2. Expression des ARNm des enzymes et récepteurs intervenant dans le métabolisme de l'acide arachidonique .....	127
<b>4. Conclusion et perspectives .....</b>	<b>130</b>
<b>5. Bibliographie.....</b>	<b>131</b>
<b>6. Annexes.....</b>	<b>162</b>
<b>6.1. Congrès.....</b>	<b>162</b>
6.1.1. France.....	162
6.1.2. Uruguay.....	162
<b>6.1. Articles en co-auteur .....</b>	<b>163</b>
6.1.1. 1p19q LOH patterns and expression of p53 and Olig2 in gliomas: relation with histological types and prognosis .....	163
6.1.2. Determination of EGFR status in gliomas: usefulness of immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization. ....	173
<b>7. Abreviations.....</b>	<b>180</b>

## Resumé

Les tumeurs intracrâniennes primaires les plus fréquentes chez l'adulte sont les méningiomes et les gliomes. L'Acide Arachidonique (AA) résulte de l'hydrolyse des lipides membranaires par la phospholipase A<sub>2</sub>. Il est métabolisé en éicosanoïdes générés par deux classes d'enzymes : les cyclooxygénases (COX) et les lipoxygénases (LOX). Les médiateurs lipidiques interfèrent dans divers processus physiologiques et physiopathologiques. L'hydrolyse de l'AA peut conduire à la génération du facteur activateur des plaquettes (PAF), qui est impliqué dans différents types de cancer. La contribution de médiateurs lipidiques dans la pathologie des gliomes et méningiomes est peu connue. Nous avons évalué par RT-PCR quantitative les isoformes de la famille PLA<sub>2</sub> et le taux de transcrits pour les activités enzymatiques de la voie LOX et COX, PGE synthase, PGI synthase et TXA synthase, 12-HETE, 15-HETE, PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> et TXA<sub>2</sub>, les récepteurs au LTB<sub>4</sub>, EP1, EP2, EP3 et EP4), IP et TXAR. Dans les méningiomes nous avons étudié le métabolisme du PAF et rechercher un lien entre l'expression des transcrits et divers paramètres clinico-biologiques.

Dans les méningiomes, nos résultats montrent que les gènes codant pour les enzymes intervenant dans le métabolisme de l'AA et du PAF sont exprimés et sont potentiellement impliqués dans l'oncogenèse de ces tumeurs. Il n'existe cependant pas de relation avec le type histologique et le grade. Dans les gliomes, les transcrits des enzymes et des récepteurs impliqués dans le métabolisme de l'AA sont plus faiblement exprimés dans les oligodendrogliomes comparé aux astrocytomes et aux glioblastomes, sont exprimées différemment dans les astrocytomes et les glioblastomes, présentent une expression intermédiaire dans les oligoastrocytomes. Ces résultats indiquent que les éicosanoïdes et la famille PLA<sub>2</sub> pourraient être une des voies impliquées dans l'oncogenèse des gliomes.

Mots-clés : gliomes ; astrocytomes; oligodendrogliomes; métabolisme de l'acide arachidonique ; RT-PCR quantitative



## Abstract

The primary intracranial tumors most common in adults are meningiomas and gliomas. Arachidonic Acid (AA) results from the hydrolysis of membrane lipids by phospholipase A2. It is metabolized to eicosanoids generated by two classes of enzymes: the cyclooxygenases (COX) and lipoxygenase (LOX). The lipid mediators interact in various physiological and pathological processes. The hydrolysis of AA may lead to the generation of platelet activating factor (PAF), which is involved in various types of cancer. The contribution of lipid mediators in the pathology of gliomas and meningiomas can be known. We evaluated by RT-PCR isoforms of PLA2 family and transcript levels for the enzyme activities of LOX and COX, PGE synthase, PGI synthase and TXA synthase, 12-HETE, 15-HETE, PGE2, PGI2 and TXA2, LTB4 receptors in, EP1, EP2, EP3 and EP4), IP and TXAR. In meningioma, we studied the metabolism of PAF and find a link between the expression of transcripts and various clinical and biological parameters. In meningiomas, our results indicate that genes coding for enzymes involved in the metabolism of AA and PAF are expressed and are potentially involved in the oncogenesis of these tumors. However, there is no relationship with histological type and grade. In gliomas, the transcripts of enzymes and receptors involved in the metabolism of AA are more weakly expressed in astrocytomas compared to oligodendrogliomas and glioblastomas, are differentially expressed in astrocytomas and glioblastomas, show an intermediate expression in oligoastrocytoma . These results indicate that eicosanoids and family PLA2 could be one of the pathways involved in oncogenesis of gliomas.

Keywords: glioma, astrocytoma, oligodendroglioma, arachidonic acid metabolism, RT-PCR

## Introduction

Les tumeurs intracrâniennes primitives les plus fréquentes de l'adulte sont les méningiomes et les gliomes. Les premières ont le plus souvent un bon pronostic et leur traitement repose sur la chirurgie, parfois associée à la radiothérapie dans les formes agressives. Les gliomes sont fréquemment des tumeurs malignes dont le traitement associe chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie. La prise en charge des gliomes reste difficile et divergente selon les centres, en partie à cause des difficultés rencontrées pour la classification histopathologique de ces tumeurs.

L'Acide Arachidonique est un acide gras qui résulte de l'hydrolyse des lipides membranaires par différentes isoformes de phospholipases A<sub>2</sub>. Il est métabolisé en composés biologiquement actifs appelés éicosanoïdes qui constituent une grande famille de médiateurs lipidiques principalement générés par deux classes d'enzymes : les cyclooxygénases (COX) et les lipoxygénases (LOX). Les médiateurs lipidiques interfèrent dans divers processus physiologiques et physiopathologiques. Les éicosanoïdes jouent un rôle prépondérant dans la carcinogenèse en modulant la survie, la prolifération, l'adhésion et la motilité cellulaire, l'angiogenèse et en agissant sur la perméabilité vasculaire et l'inflammation. Parallèlement aux voies COX et LOX conduisant à la production d'éicosanoïdes, l'hydrolyse de l'acide arachidonique peut conduire à la génération du facteur activateur des plaquettes (Platelet Activating Factor ou PAF), qui est également un médiateur lipidique impliqué dans différents types de cancer.

Lors de la dernière décade de nombreux travaux ont montré le rôle des médiateurs lipidiques dans les cancers du sein, du côlon et du poumon mais leur contribution dans la pathologie des gliomes et méningiomes est moins bien connue. Quelques travaux montrent la présence et le rôle de certains éicosanoïdes, et/ou des enzymes/recepteurs associés, dans les gliomes et les méningiomes. De plus, les fonctions physiologiques et physiopathologiques des facteurs du métabolisme lipidique suggèrent qu'ils pourraient être des marqueurs biologiques des différents types histologiques de gliomes et de méningiomes.

Dans notre travail nous avons :

1) évalué par RT-PCR quantitative le taux de transcrits pour :

\* *dans les gliomes et les méningiomes :*

- les activités enzymatiques 5-LOX, 12-LOX (type R et S), 15-LOX (type R et S), COX-1, COX-2, PGE synthase, PGI synthase et TXA synthase impliquées dans la synthèse de LTB<sub>4</sub>, 12-HETE, 15-HETE, PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> et TXA<sub>2</sub>
- les récepteurs au LTB<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>R1 et LTB<sub>4</sub>R2), à la PGE<sub>2</sub> (récepteurs EP1, EP2, EP3 et EP4), à la PGI<sub>2</sub> (récepteur IP) et au TXA<sub>2</sub> (TXAR)
- les différentes isoformes de la famille PLA<sub>2</sub>

\* *dans les méningiomes uniquement :*

- le récepteur du PAF et les activités enzymatiques impliquées dans sa production et sa dégradation

2) quantifié les taux de PAF dans les méningiomes par scintillation proximity assay

3) recherché un lien entre l'expression des transcrits et divers paramètres clinico-biologiques comme le grade de la tumeur, son type histologique, l'intensité de sa vascularisation et de l'infiltrat inflammatoire.

# 1. Généralités

L'approche neuro-oncologique des tumeurs du système nerveux central (SNC) chez les adultes et les enfants, est probablement l'un des exemples les plus clairs de collaboration multidisciplinaire dans le domaine médical [121,57] .

Les tumeurs primitives du SNC représentent environ 2% de l'ensemble des cancers. Moins fréquentes que les tumeurs secondaires, elles ont une incidence globale de 10 cas pour 100000 habitants par ans [65]. Elles constituent la troisième cause de décès pour le groupe de 15 à 34 ans. Elles représentent 20% de tous les cancers chez l'enfant, seulement dépassé par les lymphomes.

Pour les adultes, les tumeurs primitives du SNC sont dans leur grande majorité (80%) des gliomes et méningiomes. Plus de la moitié sont des gliomes et 66% d'entre eux sont malins [287].

## 1.1. Les gliomes

### 1.1.1 Définition, incidence, aspects cliniques

#### 1.1.1.1. Définition

Tumeurs primitives du système nerveux central, les gliomes constituent un ensemble hétérogène dans lequel chaque type tumoral correspond à l'une des cellules du tissu de soutien nerveux appelé glie. La glie se compose essentiellement d'astrocytes, d'oligodendrocytes et d'épendymocytes. Les gliomes regroupent principalement les astrocytomes et les oligodendrogliomes.

#### 1.1.1.2. Incidence

Au cours de l'année 2000, 5299 cas de cancers cérébraux primitifs et 3168 décès dus à des tumeurs primitives du système nerveux central ont été recensés en France. Les gliomes sont les tumeurs primitives les plus fréquentes du système nerveux central [191] de l'adulte et les secondes après les leucémies chez l'enfant. En fait, ils correspondent à plus de la moitié des tumeurs primitives du système nerveux central quel que soit l'âge. Le pronostic des gliomes dépend essentiellement du type histologique, du grade et de leur caractère infiltrant ou non infiltrant.

L'incidence des glioblastomes se situe entre 2,8 à 4,7 cas/an pour 100 000 habitants, et celle de l'ensemble des gliomes est de 5,1/100 000/an. L'incidence des gliomes est en augmentation régulière depuis plusieurs décennies.

### **1.1.1.3. Aspects cliniques**

Les astrocytomes de grade II et les oligodendrogliomes de grade A [61], c'est-à-dire les gliomes dits de bas grade, s'observent chez l'adulte jeune. Les astrocytomes anaplasiques (grade III) et les oligodendrogliomes de grade B, c'est-à-dire les gliomes dits de haut grade, s'observent chez l'adulte d'âge moyen avec un pic de fréquence dans la cinquième décennie, alors que les glioblastomes surviennent chez l'adulte après l'âge de 50 ans avec un pic de fréquence dans la sixième décennie.

La symptomatologie clinique neurologique peut être très variable, en fonction de la localisation et de la dynamique de la croissance tumorale. Les symptômes révélateurs sont principalement des crises d'épilepsie, survenant souvent pour les tumeurs cérébrales proches du cortex, des déficits neurologiques et/ou des céphalées.

Les crises focales ou les déficits neurologiques observés permettent de faire un diagnostic neurologique topographique du processus.

Environ 50% des patients porteurs d'une tumeur cérébrale souffrent de céphalées. Si ces dernières sont unilatérales, elles sont souvent du même côté que la tumeur. L'intensité des céphalées augmente la nuit et au petit matin. Elles peuvent être liées à la tumeur elle-même ou à l'hypertension intracrânienne qu'elle provoque, surtout si la tumeur se situe dans la fosse postérieure. Le syndrome d'hypertension intracrânienne correspond à un ensemble de signes dus à une augmentation de la pression dans les vaisseaux du cerveau. Elle peut être provoquée par des lésions à l'intérieur du cerveau telles que des tumeurs, des hématomes, des accidents vasculaires, des infections, ou encore par une accumulation de liquide dans les cavités du cerveau (hydrocéphalie). Elle se manifeste par des maux de tête, des vomissements, des troubles de la vision et peut évoluer vers un coma.

## 1.1.2 Hypothèses oncogénétiques, historique, structure spatiale et aspects histopathologiques.

### 1.1.2.1. Hypothèses oncogénétiques et historique

Deux hypothèses oncogénétiques sont actuellement proposées :

- La transformation de cellules différenciées : dans ce cas, seules les cellules matures transformées auraient la capacité de se diviser et de donner naissance à une tumeur. Néanmoins, cette théorie n'explique pas l'existence de tumeurs mixtes.
- La transformation de cellules souches ou progénitrices : ces cellules pluri ou multipotentes transformées pourraient être à l'origine de tumeurs formées de différents types cytologiques.

Au cours des dernières années, plusieurs théories se sont succédées et ont servi de point de départ pour les classifications histologiques [97].

La première classification histologique des tumeurs cérébrales fut établie par Bailey et Cushing en 1926. Elle était fondée sur le principe de l'histogenèse et la théorie des restes embryonnaires. Selon ce principe, le développement des tumeurs s'effectuerait à partir de cellules embryonnaires arrêtées à différents stades de développement et susceptibles de se différencier. Bailey et Cushing classèrent les gliomes en fonction de leur similarité avec les différents stades de différenciation au cours de l'embryogenèse et décrivirent ainsi quatre types de gliomes astrocytaires (glioblastome, spongioblastome polaire, astroblastome et astrocytome fibrillaire ou protoplasmique), ainsi qu'un type d'oligodendrogliome.

En 1949, Kernohan & al [161] supposèrent que les gliomes se développaient à partir de cellules adultes susceptibles de se dédifférencier et introduisirent la notion de « grading » histologique de malignité fondé sur la présence ou l'absence de critères d'anaplasie.

En 1979, la première classification OMS établit un premier consensus en associant des éléments de la classification de Bailey et Cushing à celle de Kernohan. La classification OMS a depuis subi plusieurs révisions (1993, 2000, 2007), mais n'a sensiblement pas évolué : le type tumoral est défini en fonction du type cytologique prédominant et le grade en fonction des critères d'anaplasie. Les principales modifications ont concerné le cadre nosologique des glioblastomes. Classé en 1976 dans le cadre nosologique des tumeurs mal différenciées et embryonnaires, les glioblastomes ont intégré en 1993 le groupe des tumeurs astrocytaires et en 2007, la notion de glioblastome à composante oligodendrogliale a été retenue. La théorie

actuelle selon laquelle les glioblastomes dériveraient de cellules souches neurales cancéreuses [271] représente en quelque sorte un retour à la théorie des restes embryonnaires et rend compte des difficultés nosologiques rencontrées. Des données récentes de la biologie et de la génétique moléculaire sont venues compléter cette classification histologique dans la version 2000 [166], puis 2007 de l'OMS [189,190]. Bien que cette classification soit internationalement reconnue, elle présente un défaut majeur de reproductibilité qui entrave considérablement l'évaluation de l'efficacité des thérapeutiques. Pour pallier à ces problèmes, une autre classification a été proposée par l' HSA, qui intègre les données de la clinique et de l'imagerie [62, 64].

### **1.1.2.2 Croissance tumorale et structure spatiale des gliomes infiltrants**

La croissance tumorale des gliomes se distingue de celle des autres tumeurs malignes. D'une part, une évolution métastatique est exceptionnelle excepté dans le liquide céphalorachidien. D'autre part, l'extension tumorale se fait par infiltration du tissu cérébral par des cellules tumorales isolées. Cette infiltration induit une réaction du parenchyme cérébral qui présente une hyperplasie astrocytaire, appelée gliose cérébrale. [231] Les travaux de Catherine Daumas-Duport [64] ont montré qu'il y a deux types de tissu tumoral : le tissu tumoral solide (TT) composé uniquement de cellules tumorales et le tissu formé de cellules tumorales infiltrantes (CTI). Les gliomes infiltrants peuvent être composés uniquement de CTI, et la densité de cellules tumorales est alors variable dans la tumeur, ou bien être constitué de TT avec une composante associée de CTI. Lorsqu'une tumeur présente une composante de TT, il s'y associe une néo-angiogenèse qui n'existe pas dans le contingent de CTI [64].

Les glioblastomes sont toujours formés de TT et d'une composante de CTI. Les oligodendrogliomes, les astrocytomes ou les oligoastrocytomes peuvent aussi présenter une structure mixte, mais au moment du diagnostic les deux tiers de ces tumeurs ne sont formées que de CTI. Les astrocytomes pilocytiques sont des tumeurs particulières qui ne sont constituées que de TT, sans composante de CTI associée.

Ces données ont deux conséquences. D'une part, elles permettent de comprendre et d'intégrer les données de l'imagerie :

- après injection de produit de contraste, la prise de contraste étant étroitement liée au degré d'édification vasculaire, la composante de TT se traduit sur le scanner ou l'IRM par une prise de contraste,

- la composante de CTI ne prend pas le contraste mais, par l'intermédiaire de l'œdème qui lui est généralement associé, elle se traduit par une hypodensité au scanner et en IRM par un hypersignal en T2 (ou par un hyposignal en T1).

D'autre part, la densité des cellules tumorales étant variable d'un type tumoral à l'autre, mais également au sein d'une même tumeur, l'interprétation des résultats de l'analyse moléculaire doit s'effectuer en fonction des données de l'examen histopathologique. C'est la confrontation histo-moléculaire.

### **1.1.2.3. Classification OMS 2007 des gliomes**

Schématiquement trois groupes de gliomes peuvent être distingués en fonction de la différenciation des cellules tumorales :

- Les astrocytomes présentant des caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques d'astrocytes,
- Les oligodendrogliomes, présentant celles des oligodendrocytes,
- Les tumeurs mixtes ou oligo-astrocytomes, ayant des caractéristiques des deux types cellulaires.

La classification OMS 2007 des gliomes [189, 154] reconnaît sept types histologiques de gliomes astrocytaires subdivisés en différentes variantes histologiques. Elle définit également les oligodendrogliomes et les gliomes mixtes oligoastrocytaires qui peuvent être de grade II ou III.

Le grade des gliomes repose sur la présence de critères d'anaplasie : hyper-cellularité, polymorphisme cellulaire, atypies nucléaires, activité mitotique, mitoses atypiques, prolifération vasculaire et endothéliale et nécrose. L'OMS définit le grade en fonction de la présence ou de l'absence de ces critères d'anaplasie pour chaque type histologique. Entre types histologiques différents, pour un même grade, les critères d'anaplasie sont variables.

#### 1.1.2.3.1. Les gliomes astrocytaires

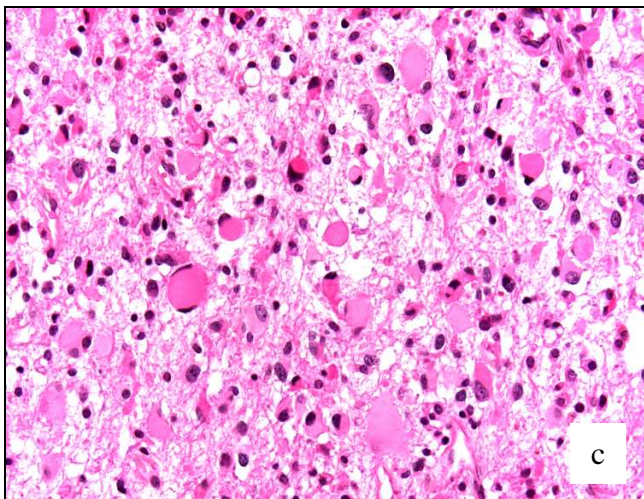
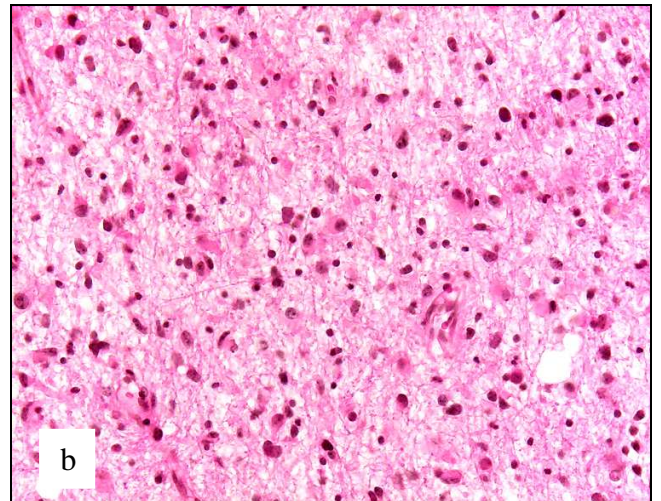
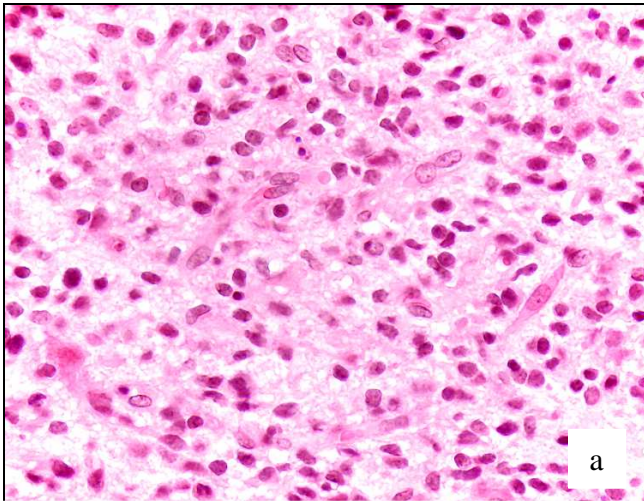
L'astrocytome pilocytique, tumeur de grade I par définition, s'observe typiquement chez l'enfant et l'adulte jeune au niveau de la fosse postérieure et de la ligne médiane. L'astrocytome pilocytique se caractérise par une architecture biphasique, avec des cellules bipolaires et des fibres de Rosenthal alternant avec des cellules rondes pseudo-oligodendrogiales formant des microkystes. La vascularisation est souvent anormale avec des vaisseaux remaniés, télangectasiques et parfois une prolifération microvasculaire. Les mitoses



sont rares mais peuvent être présentes de même que la nécrose. Si elle existe, elle est de type ischémique. Les cellules bipolaires et les fibres de Rosenthal expriment typiquement la protéine gliofibrillaire acide des astrocytes (GFAP) alors que les cellules rondes expriment le facteur de transcription Olig2 [55].

La variante pilomyxoïde se caractérise par des cellules bipolaires se disposant le plus souvent en pseudorosettes périvasculaires dans une substance myxoïde dépourvue de fibre de Rosenthal ou de corps granuleux. Quelques mitoses peuvent être présentes. La prolifération analysée avec le marqueur Ki67 est plus élevée dans la variante pilomyxoïde que dans l'astrocytome pilocytique classique, atteignant dans certains cas 7 à 10 %.

L'astrocytome diffus (figure 1) de grade II est défini par une cellularité augmentée par rapport à la substance blanche normale, par des atypies cytonucléaires et par la présence d'une mitose au maximum. Il n'y a pas de nécrose ni de prolifération microvasculaire. L'aspect des cellules, permet de distinguer les sous types fibrillaire (figure 1b), protoplasmique ou gémistocytique (figure 1c).

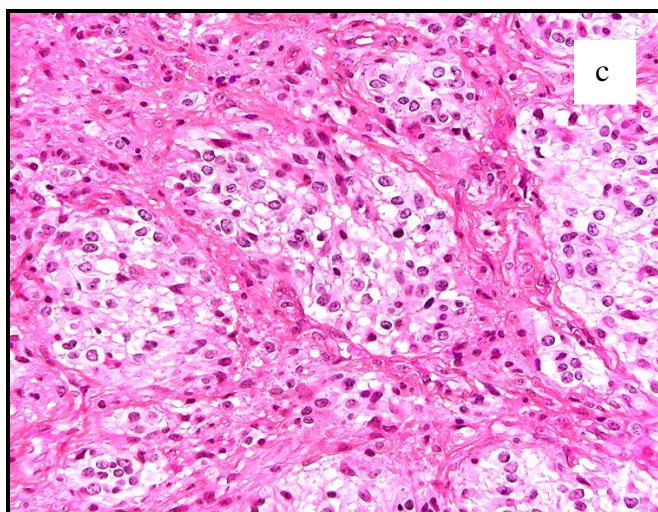
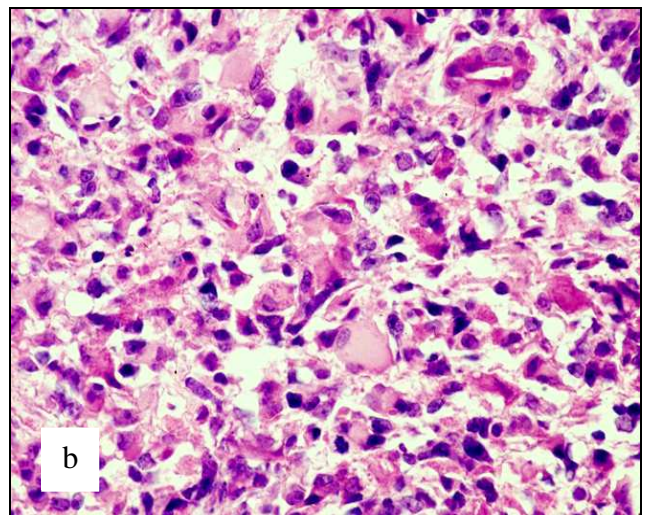
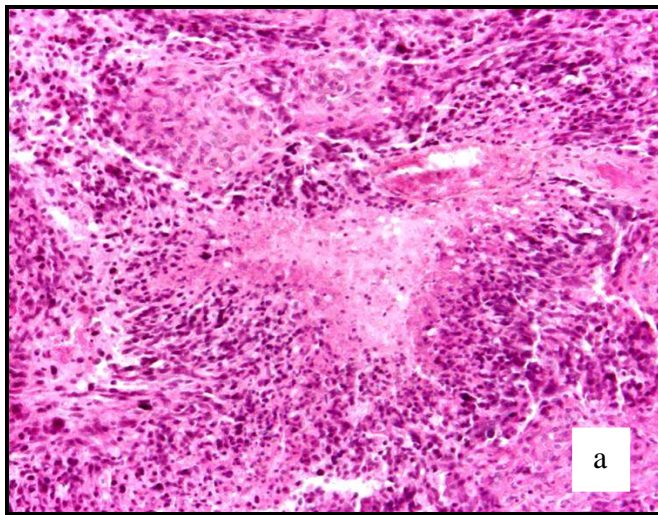


**Figure 1** : Astrocytomes diffus de grade II de l'OMS

- a : astrocytome diffus
- b : astrocytome diffus fibrillaire
- c : astrocytome diffus gémistocytique

L'astrocytome anaplasique de grade III se caractérise par une densité cellulaire nettement plus importante, des atypies nucléaires marquées et des mitoses.

La présence de nécrose et d'une prolifération microvasculaire caractérise les glioblastomes (grade IV) (figure 2). La nécrose est typiquement en carte de géographie avec palissades cellulaires périnécrotiques (figure 2a). Dans sa version 2007, l'OMS distingue les glioblastomes à petites cellules qui se caractérisent par un monomorphisme, par une activité mitotique intense et par une faible expression de la GFAP et les glioblastomes à composante oligodendrogliale (figure 2c) qui comportent des territoires typiquement oligodendrogliaux.



**Figure 2** : Glioblastome de l'OMS

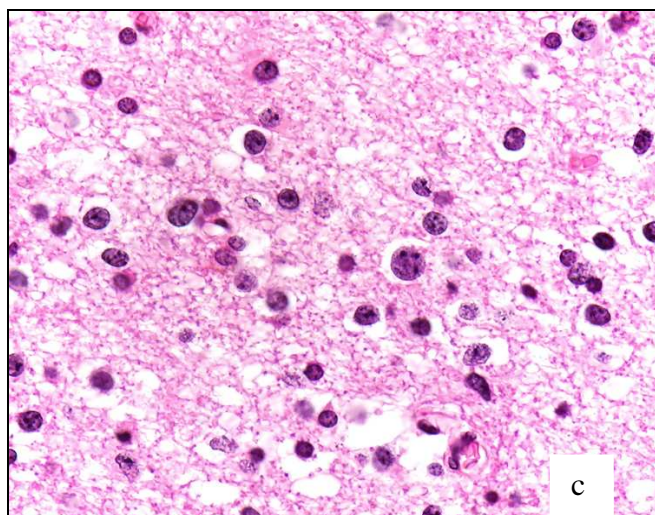
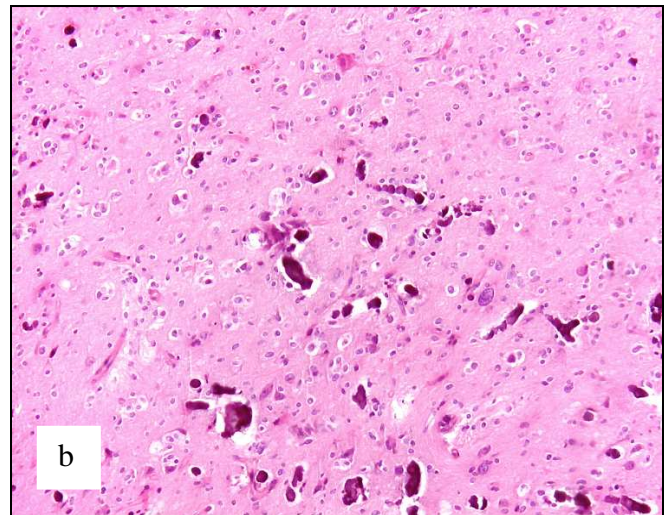
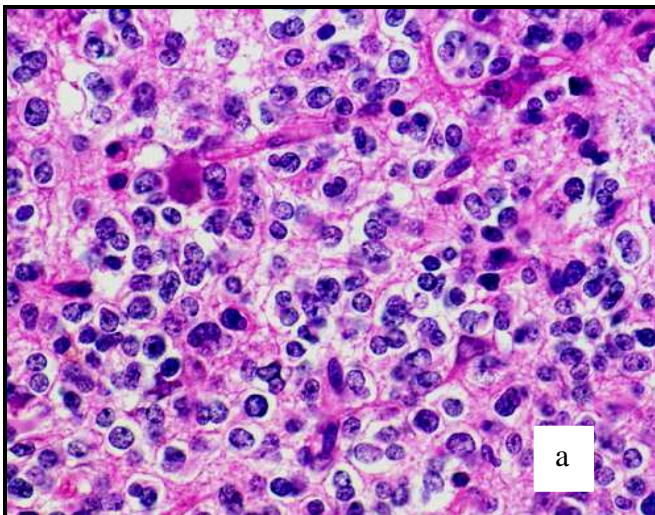
- a : glioblastome avec nécrose en carte de géographie et palissades cellulaires périnécrotiques
- b : atypies cytonucléaires marquées
- c : glioblastome à composante oligodendrogliale

### 1.1.2.3.2. Les oligodendrogliomes

Les oligodendrogliomes (figure 3) sont classés en grade II ou III. Ils sont composés de cellules arrondies à noyaux réguliers, avec des cytoplasmes clarifiés formant un aspect caractéristique dit en « nid d'abeille » (figure 3a). Ils comportent généralement des zones microkystiques (figure 3c), des calcifications (figure 3b) et leur vascularisation est représentée par un réseau dense de capillaires fins et ramifiés.

Les oligodendrogliomes de grade II ne sont composés que de CTI monomorphes dont la densité est faible. Des atypies nucléaires et des mitoses occasionnelles peuvent être observées.

Les oligodendrogliomes anaplasiques de grade III se composent généralement de CTI et de TT. Les cellules tumorales conservent des caractères oligodendrogliaux mais peuvent montrer des variations morphologiques. Les oligodendrocytes gliofibrillaires ou minigémistocytiques sont fréquents. La vascularisation est caractéristique : elle se compose de petits capillaires ramifiés. Les oligodendrogliomes de grade III peuvent présenter des zones de nécrose, notamment avec des aspects palissadiques périphériques, comme dans les glioblastomes.



**Figure 3:** Oligodendrogliomes de l'OMS

- a : aspect en « nid d'abeille »

- b : calcifications

- c : aspect « bouton de chemise »

#### 1.1.2.3.3. Les gliomes mixtes

Les auteurs de l'AFIP [38] soulignent que la plupart des astrocytomes et des oligodendrogliomes sont phénotypiquement mixtes ou hybrides par rapport à leur composition cytologique. Rarement il apparaît deux populations distinctes histologiquement et géographiquement présentant des caractères oligodendrogliaux ou astrocytaires. C'est pour ces cas que le terme d'oligo-astrocytome a été utilisé. Les termes de gliomes mixtes et d'oligoastrocytomes mixtes sont utilisés pour définir des tumeurs avec tous les degrés de différenciation astrocytaire, oligodendrogliale ou bien lorsque les cellules ont une morphologie hybride oligoastrocytaire.

#### **1.1.2.4. Classification HSA des gliomes**

Cette classification résulte pour l'essentiel, de l'étude de biopsies étagées stéréotaxiques corrélées à l'imagerie [160]. Ces travaux ont permis de définir la structure spatiale des gliomes et de préciser leur mode de croissance. Elle intègre de plus les données cliniques et l'imagerie à l'histologie traditionnelle. Cette classification distingue ainsi quatre classes de gliomes : les oligodendrogliomes et oligoastrocytomes de grade A, les oligodendrogliomes et oligoastrocytomes de grade B, les glioblastomes et les tumeurs glioneurales malignes [64, 305]. L'astrocytome diffus et l'astrocytome anaplasique ne sont pas reconnus dans cette classification.

##### 1.1.2.4.1. Critères histologiques, radiologiques et grades des oligodendrogliomes et des oligoastrocytomes

Dans les oligodendrogliomes purement infiltrants, le cytoplasme des cellules tumorales n'est habituellement pas visualisé par les colorations usuelles. Ces tumeurs ne peuvent donc être identifiées que par leurs caractéristiques nucléaires. Des étalements réalisés à partir de ce type de tumeurs permettent d'observer aisément que leurs cellules présentent un aspect de « noyau nu », typiquement rond, à membrane nucléaire bien contrastée. La présence d'amas chromatiniens donne à cette population un aspect typique en « bouton de chemise » (figure 3c). Ces cellules à petits noyaux sombres, sont associées en proportion variable à des éléments d'aspects moins caractéristiques, à noyaux clairs nucléolés plus volumineux. De ce fait, la population tumorale présente une nette anisonucléose. De plus, au niveau du cortex, un halo clair périnucléaire est parfois visible et les oligodendrocytes tumoraux tendent à former

une satellitose périneuronale. L'intégration des données de l'imagerie facilite le diagnostic d'oligodendrogliome : seules les formes purement infiltrantes d'oligodendrogliomes ne prennent pas le contraste.

Les oligodendrogliomes de structure mixte solide et infiltrante sont facilement identifiés grâce à la composante de TT qui prend un aspect typique de nid d'abeille et s'associe à une néovascularisation. En imagerie, ces tumeurs présentent un aspect hétérogène. La composante de TT se traduit par une prise de contraste d'intensité variable.

L'évaluation du degré de malignité des oligodendrogliomes repose sur deux critères :

- l'hyperplasie des cellules endothéliales
- la prise de contraste à l'imagerie.

Deux grades de malignité sont ainsi définis :

- le grade A caractérisé par l'absence d'hyperplasie endothéliale et de prise de contraste
- le grade B qui comporte une hyperplasie endothéliale et/ou une prise de contraste.

La microangiogénèse est l'élément clé de ce grading combinant des données histologiques et radiologiques.

Pour les oligoastrocytomes, la composante oligodendrogliale est associée à une composante astrocytaire ne pouvant être interprétée avec certitude comme une gliose réactive. La composante astrocytaire est le plus souvent polymorphe. L'évaluation du degré de malignité de ces tumeurs s'effectue selon les mêmes critères que les oligodendrogliomes [64].

#### 1.1.2.4.2. Le glioblastome

La définition du glioblastome dans la classification HSA est plus restrictive que dans celle de l'OMS. Elle s'applique aux gliomes de haut grade dépourvus de différenciation oligodendrogliale évidente, présentant une structure mixte solide et infiltrante et une angiogénèse se traduisant par une prise de contraste en anneau sur l'imagerie cérébrale (scanner et/ou IRM). Les tumeurs présentant une différenciation oligodendrogliale sont classées en oligodendrogliomes de grade B.

Pour les glioblastomes, la présence d'une différenciation astrocytaire (GFAP positive le plus souvent), même partielle est nécessaire au diagnostic, ainsi que la présence d'atypies cytonucléaires, de mitoses et de nécrose. Ces tumeurs fortement angiogéniques comportent

toujours une riche vascularisation faite de gros vaisseaux souvent thrombosés ainsi que d'une prolifération microvasculaire. La composante de CTI est toujours formée d'éléments indifférenciés GFAP négatifs.

#### 1.1.2.4.3. Les tumeurs glioneurales malignes

Ce sont des tumeurs à composante charnue, essentiellement corticale et qui peuvent être confondues avec des glioblastomes [305]. Le diagnostic différentiel est possible devant la présence de cellules tumorales d'aspect non neuronal exprimant la protéine neurofilamentaire (NFP). Ces tumeurs peuvent également exprimer la synaptophysine.

#### **1.1.2.5. Pronostic en fonction des diagnostics histopathologiques**

Pour les gliomes infiltrants, la médiane de survie avant l'âge de 40 ans est de 31,7 mois alors qu'elle n'est que de 8,4 mois après l'âge de 60 ans. La survie varie également en fonction des diagnostics histopathologiques et des grades (tableau 1) [189]. L'évolution fatale de ces tumeurs est le plus souvent due à des récives. Les astrocytomes diffus et anaplasiques se transforment fréquemment en glioblastomes.

Dans la classification HSA, pour les glioblastomes et les astrocytomes pilocytiques, la survie est identique à celle observée dans la classification de l'OMS. Pour les autres types tumoraux, la survie dépend surtout du grade :

- le grade A est associé à une survie globale de 11 ans
- le grade B est associé à une survie globale de 3,5 ans.

		âges lors du diagnostic	survie avec traitement	complications évolutives
Tumeurs astrocytaires	astrocytome pilocytique (grade I)	enfants, inférieur à 20 ans	supérieur à 15 ans	récidives
	astrocytome diffus (grade II)	adulte jeune, avec un pic de fréquence entre 30 et 40 ans	6 à 8 ans	progression en glioblastome après 4 à 5 ans d'évolution
	astrocytome anaplasique (grade III)	45 ans	2 à 3 ans	progression en glioblastome après 2 ans d'évolution
	glioblastomes (grade IV)	tout âge, avec un pic de fréquence entre 45 et 75 ans	inférieur à 1 an (20% à un an)	récidives
Tumeurs oligodendrogiales	oligodendrogliome diffus (grade II)	adulte, avec un pic de fréquence entre 40 et 45 ans	supérieur à 10 ans (51% à 10 ans)	récidives
	oligodendrogliome anaplasique (grade III)	adulte, avec un pic de fréquence entre 45 et 50 ans	2 à 3 ans	récidives
	oligoastrocytome diffus (grade II)	adulte, avec un pic de fréquence entre 35 et 45 ans	6,3 ans (58% à 5 ans et 32% à 10 ans)	récidives
	oligoastrocytomes anaplasique (grade III)	adulte, avec un pic de fréquence entre 50 et 60 ans	2,8 ans (36% à 5 ans et 9% à 10 ans)	récidives

**Tableau 1 :** Ages de diagnostic, survie et complications en fonctions des diagnostics histopathologiques selon la classification OMS [189]

### 1.1.3. Aspects radiologiques et localisation cérébrale

Selon Jean-Louis Dietemann [81], l'imagerie a comme premier objectif la détection la plus précoce du processus tumoral devant les premiers symptômes cliniques. Le deuxième objectif est de préciser la topographie de la lésion et d'établir la corrélation entre le tableau clinique et les données de l'imagerie. Le troisième objectif est de définir la nature tumorale de la lésion. Le quatrième objectif est d'apporter des informations topographiques, morphologiques, métaboliques et fonctionnels utiles à la décision thérapeutique et à la surveillance du processus tumoral.

La scannographie reste souvent la première étape du diagnostic. Devant une première crise d'épilepsie, la sensibilité de la scannographie est de plus de 90% pour le dépistage d'une étiologie tumorale. La sensibilité diminue nettement en cas de processus expansif développé au niveau de la fosse postérieure. L'IRM offre une sensibilité proche de 100% pour le dépistage des tumeurs cérébrales symptomatiques.

La localisation hémisphérique correspond à la moitié des tumeurs cérébrales primitives. Les gliomes du tronc cérébral représentent 10 à 20% des tumeurs intracrâniennes primitives de l'enfant. Ils sont rares chez l'adulte. Ils correspondent à des astrocytomes pilocytiques chez l'enfant et des astrocytomes fibrillaires, des oligodendrogliomes le plus souvent de haut grade et des glioblastomes chez l'adulte.

Radiologiquement, il est classique de distinguer les tumeurs gliales de grade II de l'OMS ou de grade A de l'HSA et celles de grade III ou IV de l'OMS ou de grade B de l'HSA en fonction de la présence ou non d'une prise de contraste. Par définition, les oligodendrogliomes de grade A selon la classification HSA ne prennent pas le contraste à l'inverse des tumeurs de grade B.

Les gliomes infiltrants se localisent au niveau des lobes frontaux, temporaux et insulaires, avec parfois des tumeurs s'étendant dans ces trois lobes, et plus rarement au niveau des lobes pariétaux et occipitaux. Les gliomes peuvent être multifocaux, il s'agit alors le plus souvent de tumeurs de haut grade.

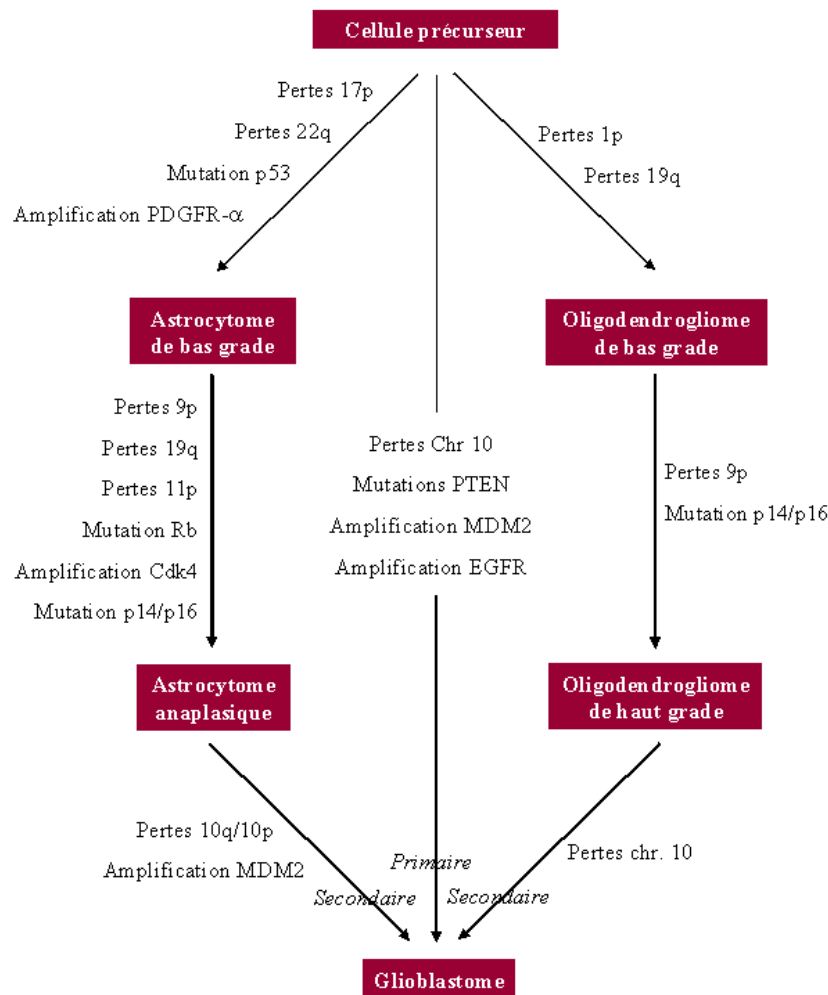


#### 1.1.4. Caractéristiques moléculaires

De nombreux travaux ont été menés ces dernières années afin de caractériser les altérations génétiques présentes dans les gliomes et une première classification moléculaire de ces tumeurs a été proposée [188, 203-205]. L'ensemble de ces travaux vise à associer des anomalies moléculaires avec le diagnostic histopathologique de l'OMS. Aucune étude n'a tenté de les associer avec celui de l'HSA.

Les altérations géniques majeures rencontrées dans les gliomes activent certaines voies de transduction du signal ou entraînent une dérégulation du cycle cellulaire. Elles consistent essentiellement en la surexpression de facteurs de croissance, des mutations « gain de fonction » des récepteurs à activité tyrosine kinase et des mutations « perte de fonction » de gènes suppresseurs de tumeurs.

Dans les gliomes, les premières altérations génétiques clairement impliquées dans la tumorigenèse de ces tumeurs étaient l'amplification de l'oncogène *EGFR* et les pertes du chromosome 10. Des gènes suppresseurs de tumeurs (*p53*, *RB*, *p16/CDKN2*, *PTEN/MMAC1*) et des oncogènes (*MDM2* et *CDK4*) ont été identifiés comme étant fréquemment altérés dans les gliomes [145, 222, 262]. La présence des différentes altérations et leurs conséquences, en particulier sur le cycle cellulaire et la transduction du signal, mais aussi sur le processus d'apoptose, d'angiogenèse et d'invasion tumorale, est aujourd'hui mieux comprise.



**Figure 4 :** Principales altérations génétiques associées aux glioblastomes primaire et secondaire. D'après Kleihues et al (1999) [165]; Ohgaki et al (2005). [222]

La confrontation des données moléculaires a révélé qu'au sein d'une même tumeur, ces altérations n'intervenaient pas de manière aléatoire mais s'associaient ou non selon une certaine cohérence. Des travaux visant à combiner les paramètres histo-moléculaires ont permis d'émettre des hypothèses sur l'existence de « voies moléculaires de progression tumorale » spécifiques à certains sous-groupes de gliomes et sur la chronologie de survenue de certaines altérations dans la progression tumorale [165, 222] (figure 4). Ainsi, les mutations du gène *p53* codant pour la protéine p53 qui surviennent à un stade précoce semblent préférentiellement associées aux tumeurs astrocytaires caractérisées par une évolution progressive vers la malignité (astrocytomes de bas grade, astrocytomes anaplasiques, glioblastomes dits secondaires) alors que l'amplification de l'*EGFR* paraît associée aux glioblastomes *de novo*. D'autres altérations comme les délétions des

chromosomes 1p et 19q sont en revanche fréquemment associées aux tumeurs d'origine oligodendrocytaire.

#### 1.1.4.1. Altération de la voie de p53

Le gène *p53* est situé en position 17p13.1. Il code pour une phosphoprotéine de 393 aa qui est présente en très petite quantité dans les cellules normales, mais en grande abondance dans les cellules transformées en culture ou dans les tumeurs humaines. Lors d'une agression cellulaire, la concentration et la demi-vie de p53 s'accroissent par une diminution de sa dégradation physiologique. Deux rôles particuliers sont dévolus à cette protéine : soit l'arrêt du cycle cellulaire entre la phase G1 et la phase S, soit la mort cellulaire par un phénomène d'apoptose. La protéine p53 se lie avec une séquence spécifique de l'ADN (c'est donc un facteur de transcription) aboutissant à une interaction avec le cycle cellulaire par l'intermédiaire d'un gène appelé WAF1 / Cip1 (Wild Type p53-activated fragment /cdk2 inhibiting protein). La cellule s'arrête avant la phase S et peut réparer d'éventuels dommages. Dans d'autres cellules, l'augmentation de la protéine p53 induite par l'irradiation provoque l'induction de l'apoptose.

Dans les glioblastomes, la voie de transduction du signal dépendante de p53 est altérée par des mutations du gène *p53* [165, 222, 116]. 90% des mutations du gène *p53* sont des mutations de types faux sens. Plus de 12 000 mutations dans 50 types de cancers différents ont été décrites. 90% se regroupent dans la région centrale du gène *p53* et correspondent souvent à la transition G:C-> A:T dans un dinucléotide CpG. Les mutations inactiveraient la fonction de régulateur négatif de la prolifération cellulaire [273]. Lorsque le gène p53 est muté de mutation, la dégradation de la protéine est diminuée, ce qui conduit à son et est responsable d'une accumulation pouvant être détectée détectable par immunohistochimie.

La voie de p53 peut également être altérée suite à l'atteinte d'autres gènes qui codent des protéines impliquées dans le contrôle des niveaux cellulaires de p53, notamment p14<sup>ARF</sup> et MDM2 (« mouse double minute 2 »). La protéine p14<sup>ARF</sup> contrôle l'activité de MDM2 qui elle, régule l'expression de p53. La perte des deux copies du gène de p14<sup>ARF</sup> ou l'amplification/surexpression de *MDM2* conduit à une rapide déplétion de la protéine p53 [56]. La majorité des glioblastomes présente une perte de p53, une absence de p14<sup>ARF</sup> ou une surexpression de MDM2 [139]. Les mutations de *p53* sont moins fréquentes dans les glioblastomes primaires (environ 30%) alors que que dans les glioblastomes secondaires présentent une forte incidence pour ce type de mutations (plus de 65%) [222].

#### **1.1.4.1. Altération de la voie Rb (rétinoblastome)**

Dans plus de 90% des glioblastomes, se retrouve une anomalie de l'un des acteurs impliqués dans la voie du rétinoblastome (Rb) [299]. Il peut s'agir de la perte d'expression de p16, un inhibiteur des cdk, de la surexpression de CDK4 [262], ou de mutations du gène de la protéine Rb.

#### **1.1.4.2. Codélétion 1p et 19q**

Les délétions des bras chromosomiques 1p et 19q sont des altérations fréquemment observées dans les gliomes.

Certains travaux indiquent que les tumeurs à composante oligodendrogliale qui présentent une délétion du bras court du chromosome 1 (1p), plus précisément en 1p36.23 sur 150kb [15] et du bras long du chromosome 19 (19q13) sans amplification du gène de l'EGFR situé sur le chromosome 7 (7p12) bénéficieraient d'une survie prolongée [27, 40, 129, 274-276].

D'après certaines études la perte combinée 1p et 19q est en fait due à une translocation déséquilibrée  $t(1;19)(q10;p10)$ , qui conduit donc à la perte du matériel génétique concerné [117,152]. Elle est retrouvée dans 50 à 70% des oligodendrogliomes selon les séries [190]. La codélétion perte combinée de 1p et 19q et la mutation de p53 seraient des altérations qui s'excluent mutuellement [190].

Dans une étude réalisée dans le laboratoire de Pathologie du CHU de Limoges portant sur 39 gliomes, à laquelle nous avons participé (Durand K *et al*, Mod Pathol 2010), nous avons identifié cinq types différents de perte chromosomique 1p et 19q :

- 1- Rétention complète du bras chromosomique;
- 2- Perte télomérique englobant au moins le marqueur le plus télomérique, mais sans perte interstitielle et centromérique,
- 3- Délétion interstitielle avec rétention des marqueurs centromériques et télomériques,
- 4- Perte dispersée portant sur un marqueur situé n'importe où sur le chromosome,
- 5- Perte complète, portant sur tous les marqueurs situés entre le télomère et le centromère.

La perte complète du bras 1p est associée à une perte complète du bras 19q dans 90% des cas.

Une délétion complète 1p19q est présente dans tous les oligodendrogliomes classiques tandis que les autres types de délétion 1p19q sont plus fréquemment observés dans les oligoastrocytomes.

La perte complète de 1p19q est significativement associée à la surexpression d'Olig2, mais n'est jamais observée dans les tumeurs surexprimant la protéine p53. Nous avons également constaté que, les patients dont les tumeurs prennent le contraste ont une survie plus longue s'ils présentent une perte complète 1p19q.

En combinaison avec les données histologiques et immunohistochimiques, la détermination du statut de 1p19q fournit des informations utiles pour une discrimination entre les différents types histologiques de gliome et pour identifier un sous-groupe de tumeurs associé à un meilleur pronostic.

#### **1.1.4.3. Inactivation du gène MGMT**

Le gène *MGMT* (MethylGuanine MethylTransferase) est un gène de 299kb situé sur le chromosome 10 (10q26). Il code pour une protéine de 238 aa, O<sup>6</sup>-méthylguanine-DNA-méthyltransférase. Cette enzyme est une clé dans la réparation des dégâts mortels causés à l'ADN induit par les agents alkylants, et en l'absence de cette enzyme, les cellules sont plus sensibles à ces traitements et notamment au témozolomide. La méthylation des îlots CpG situés dans le promoteur du gène *MGMT* induit une inhibition de la transcription et donc de la traduction du gène. Elle s'observe dans 45% des glioblastomes et elle est reconnue pour être un marqueur prophétique de l'avantage d'un traitement avec le témozolomide [132, 133].

#### **1.1.4.5. Rôle de l'EGFR**

L'amplification du gène s'observe dans 40 à 60% des glioblastomes selon les séries [71, 332] et dans 15 à 20 % des oligodendrogliomes et des astrocytomes de grade III de l'OMS [98, 264]. Il s'agit d'une amplification du gène qui peut être mise en évidence par différentes techniques : PCR (réaction de polymérisation en chaîne) quantitative, CGH (hybridation génomique comparative), FISH (hybridation *in situ* révélée par fluorescence). L'amplification du gène *EGFR* est d'intensité variable : de quelques copies à des milliers pour

chaque cellule. Elle est corrélée avec une surexpression protéique et avec un mauvais pronostic [5, 328].

De nombreuses mutations peuvent être observées au niveau du gène *EGFR*. Elles concernent aussi bien les régions codantes pour le domaine intracellulaire à activité tyrosine kinase que le domaine extracellulaire. Dans les gliomes, les anomalies rencontrées au niveau de la région codante pour le domaine intracellulaire correspondent à des duplications, des délétions, des zones d'instabilité de microsatellites « CA », des duplications/insertions se situant entre les exons 18 à 21 [86, 94, 95]. La région codante pour le domaine extracellulaire peut être le site de délétions de tailles variées et de mutations ponctuelles [321]. Dans cette région la plupart des anomalies aboutissent à la formation d'un transcrit mutant appelé EGFRvIII. Il diffère du variant 1 de l'EGFR par une délétion intéressant les bases 273 à 1076 soit les exons 2 à 7 [97]. La forme mutante EGFRvIII s'observe dans des gliomes de haut grade et surtout dans 20 à 50% des glioblastomes et elle pourrait être associée à l'amplification du gène *EGFR* [317]. Cette mutation donnerait une protéine tronquée ayant perdu les acides aminés 6 à 273 [94] et donc le domaine de liaison à son ligand. En revanche, elle conserve son activité tyrosine kinase intracellulaire qui serait activée de manière constitutionnelle.

En général, les glioblastomes qui présentent une amplification du gène de l'EGFR montrent simultanément des délétions sur le bras long du chromosome 10. Cette zone comporte notamment les gènes suppresseurs de tumeur *PTEN* (« phosphate-tensine ») et *DMTBI* (« deleted in malignant brain tumours 1 »). *PTEN* est muté dans 45% des glioblastomes [263]. Des délétions du gène codant DMTB1, un membre de la superfamille des « scavenger receptor cysteine-rich (SRCR) », ont été mises en évidence dans approximativement 25% des glioblastomes [207]. Les membres de la famille des SRCR sont impliqués dans de nombreuses fonctions cellulaires, notamment l'initiation de la prolifération ou de la différenciation des cellules du système immunitaire et les interactions protéine-protéine.

Les tumeurs surexprimant l'*EGFR* ont un mauvais pronostic [224, 304] et présentent une chimiorésistance au traitement utilisé PCV (procarbazine, CCNU (lomustine), vincristine) et/ou Témazolomide [40, 42, 148,169, 302]. En revanche, il a été montré que des molécules visant à inhiber l'activité de l'EGFR seraient susceptibles d'améliorer la survie dans les tumeurs surexprimant ce récepteur [42, 149,169].

Dans une étude de 35 gliomes, réalisée dans le laboratoire de Pathologie [118], nous avons pu montrer que l'amplification de l'*EGFR* n'est jamais observée dans les tumeurs n'exprimant pas

la protéine. En conséquence une étude en FISH, longue et onéreuse, n'est pas justifiée dans les tumeurs dont l'étude immunohistochimique ne montre pas d'expression protéique. De plus, l'amplification du gène ne s'observe que dans les glioblastomes et les oligodendrogliomes de grade III.

### 1.1.5. Prise en charge et traitement

#### 1.1.5.1. Prise en charge actuelle recommandée et évolution

Il n'existe actuellement pas de consensus pour la prise en charge des gliomes de grade II OMS ou de grade A HSA. Une attitude de surveillance peut être proposée si les données de l'imagerie sont suffisamment évocatrices, si la symptomatologie clinique est contrôlée, et si la tumeur est située au sein ou à proximité de zones fonctionnelles. L'intérêt d'une résection chirurgicale la plus large possible est clairement démontré [81], sa faisabilité dépend cependant de la localisation du processus tumoral par rapport aux aires fonctionnelles. Une IRM fonctionnelle complétée par une cartographie peropératoire par stimulation et l'utilisation de la neuronavigation apparaissent comme des méthodes complémentaires souhaitables afin d'améliorer la qualité de l'exérèse et de réduire les complications. L'intérêt de la radiothérapie est discuté. L'évolution péjorative est liée à la récurrence et/ou à la progression du processus tumoral initial mais surtout au changement de grade.

Pour les gliomes de haut grade, l'exérèse chirurgicale est réalisée dans 75% des cas, avec un triple objectif : confirmer le diagnostic histologique, améliorer l'état fonctionnel (35% d'amélioration, 50% de stabilisation, 10 à 15% d'aggravation et 3% de mortalité chirurgicale) et augmenter la survie des patients. Une radiothérapie et/ou une chimiothérapie complémentaire sont réalisées respectivement dans 87 et 54% des cas.

La surveillance post-thérapeutique des tumeurs gliales repose principalement sur l'IRM dont les performances sont nettement supérieures à celles de la scannographie pour l'appréciation d'un éventuel résidu tumoral.

Néanmoins, si aucun consensus n'est bien défini, il existe des recommandations pour la prise en charge des gliomes infiltrants de l'adulte proposé par certains réseaux de cancérologie (Réseaux de Cancérologie des Pays de Loire, d'Aquitaine et de Lorraine). Ils visent à guider les différents intervenants médicaux dans la prise en charge des patients.

#### 1.1.5.1.1. Concertation pluridisciplinaire

En dehors des cas d'urgence, il est recommandé que toute stratégie thérapeutique soit discutée par un comité pluridisciplinaire. Celui-ci réunit au minimum un chirurgien, un oncologue médical et/ou un oncologue radiothérapeute. La présence d'un pathologiste, d'un neuroradiologue et d'un médecin de soins palliatifs est souhaitable. Le patient doit être averti que son dossier sera discuté.

#### 1.1.5.1.2. Bilan d'imagerie

L'imagerie intervient aux différentes étapes de la prise en charge : au moment du diagnostic, du bilan post thérapeutique précoce et pendant le suivi et la surveillance à distance des traitements.

Au moment du diagnostic, en dehors du contexte de l'urgence, l'IRM avec injection de produit de contraste (gadolinium) est l'examen de référence.

En période post-thérapeutique précoce, c'est-à-dire dans les 48 heures suivant une chirurgie, une seconde IRM est préconisée pour évaluer le résidu tumoral post-opératoire. L'exérèse est considérée totale en absence de résidu tumoral visible. Elle est dite sub-totale si le résidu post-opératoire est inférieur à 1,5 cm<sup>3</sup> et incomplète si le résidu est supérieur à 1,5 cm<sup>3</sup>.

Le suivi à distance par IRM a pour but de dépister les récives, les transformations et éventuellement les radionécroses après radiothérapie.

#### 1.1.5.1.3. Chirurgie

La chirurgie a deux principaux objectifs : obtenir une confirmation histologique du processus tumoral et réaliser un geste curatif.

La confirmation histologique étant indispensable à la mise en route d'un traitement antitumoral (radiothérapie et/ou chimiothérapie), la chirurgie est le seul moyen d'obtenir des échantillons représentatifs de la tumeur. Dans les cas où l'exérèse chirurgicale n'est pas retenue par le comité pluridisciplinaire, le geste chirurgical se réduit à une biopsie.

La réalisation d'un geste chirurgical dépend de différents critères. L'âge du patient, son état général et son état clinique doivent permettre la réalisation du geste et l'anesthésie qui l'accompagne. Les données anatomiques et fonctionnelles sont prises en compte pour évaluer la faisabilité du geste sur un plan technique mais aussi fonctionnel. L'exérèse optimale est donc celle qui sera aussi large que possible sans risque fonctionnel majeur. Le type



histologique présumé de tumeur est déterminant pour choisir entre biopsie et exérèse : pour un gliome de bas grade, la biopsie et l'exérèse sont à discuter. C'est la plupart du temps la résection chirurgicale qui est choisie en présence d'un foyer circonscrit dans un lobe cérébral. Si la lésion est profonde, la biopsie stéréotaxique est retenue. Pour un gliome de haut grade, l'exérèse est préférée lorsqu'elle est possible.

Pour guider le geste chirurgical, des aides techniques sont utilisées : IRM fonctionnelle préopératoire, bistouri à ultra sons, microscope opératoire, neuronavigation, cartographie per-opératoire, échographie per-opératoire, examen extemporané.

#### 1.1.5.1.4. Anatomopathologie et biologie moléculaire

Les prélèvements examinés doivent être représentatifs de la tumeur et doivent intéresser, lorsqu'elles existent, les zones de prise de contraste. Ils doivent permettre de poser un diagnostic anatomopathologique : détermination du type de gliome et du grade.

L'examen extemporané peut être réalisé si la réponse du pathologiste est déterminante pour guider l'acte chirurgical.

Les étalements cellulaires (smears) permettent de préciser la cytologie en particulier lors d'un examen extemporané.

Un fragment est congelé dans de l'azote liquide pour les analyses de biologie moléculaire et pour constituer une tumorotheque. Un échantillon prélevé en regard de la zone congelée sert de contrôle. Des étalements peuvent être réalisés en vue d'une recherche de perte des bras chromosomiques 1p et du 19q par la technique de FISH. Un fragment peut également être fixé dans du glutaraldéhyde à 2,5% en vue d'une étude en microscopie électronique.

Le reste des prélèvements est fixé dans du formol-zinc à 10% pour inclusion en paraffine. Après coupe, coloration standard et étude immunohistochimique à visée diagnostique ou pronostique, le diagnostic et le grade des gliomes sont définis en fonction des classifications OMS et HSA.

Les analyses moléculaires les plus utiles en pratique sont la recherche d'une perte des bras chromosomiques 1p et 19q, d'une amplification de l'*EGFR* et éventuellement d'une méthylation de *MGMT*.

#### 1.1.5.1.5. Radiothérapie

Le délai entre la chirurgie et la première séance de radiothérapie doit être le plus court possible.

L'indication de radiothérapie doit être posée en réunion multidisciplinaire post-chirurgie en prenant en compte de l'âge, de l'état général et fonctionnel du patient. L'indication d'une radiothérapie, sans preuve histologique, doit être posée en réunion multidisciplinaire.

La préparation à la radiothérapie nécessite un scanner de dosimétrie et une IRM avec séquence en T1 et en FLAIR avec injection de produit de contraste pour fusion d'image.

En cas d'association avec une chimiothérapie, la radiothérapie et la chimiothérapie doivent débiter le même jour.

La radiothérapie standard correspond à une radiothérapie de conformation avec scanner de dosimétrie.

Après détermination du contour des volumes cibles et des organes sains sur fusion d'images TDM-IRM, la zone d'irradiation (« Planning Target Volume ») est définie de telle sorte qu'elle contienne la tumeur rehaussée par le produit de contraste et/ou le lit opératoire (« Gross Tumor Volume »), la marge prenant en compte les potentielles extensions microscopiques de la maladie et une marge supplémentaire pour prendre en compte les incertitudes de repositionnement.

#### 1.1.5.1.6 Chimiothérapie

Lors d'une chimiothérapie, la réponse clinique précède la réponse radiologique. L'indication de chimiothérapie doit être posée en comité pluridisciplinaire.

Jusqu'aux dernières années, le choix des drogues pour le traitement des gliomes était limité aux molécules capables de franchir la barrière hémato-encéphalique. Les protocoles incluaient alors généralement un agent de la famille des nitrosourées tel que la carmustine (BCNU<sup>®</sup>) ou la lomustine (CCNU<sup>®</sup>), bien que les études cliniques n'aient pas démontré de réel bénéfice quant à la survie des patients ayant reçu ce type de molécules (The Medical Research Council Brain Tumour Working Party, 2001).

Une étude récente menée conjointement par l'Organisation Européenne pour la Recherche et le Traitement du Cancer (OERTC) et le Groupe d'Etudes Cliniques de l'Institut National du Cancer du Canada (GEC INCC), a démontré que l'agent méthylant témozolomide

(Témodal<sup>®</sup>), administré pendant et après la radiothérapie prolongeait la survie des patients de manière significative comparativement à la radiothérapie seule [132, 302]. La survie médiane a été augmentée de 2,5 mois dans le groupe expérimental. Ces résultats représentent la première utilisation efficace de la chimiothérapie dans le traitement du glioblastome. À la suite de cette étude, la FDA (Food and Drug Administration) et l'Agence Européenne pour l'Évaluation des Produits Médicinaux ont approuvé en 2005 le témozolomide pour son utilisation dans le glioblastome, en administration concomitante à la radiothérapie. Le témozolomide est un dérivé de la dacarbazine. Il est converti spontanément au pH physiologique en un métabolite actif, le 5-(3-méthyl)-1-triazén-1-yl-imidazole-4-carboxamide (MTIC). Cette molécule est administrée par voie orale et présente une excellente pénétration dans le tissu cérébral et le liquide cébrospinal [217]. La conversion spontanée du témozolomide en MTIC produit un composé capable de méthyler l'ADN [79]. La formation de O<sup>6</sup>-méthylguanine est responsable de mésappariements des bases au sein de l'ADN, et en cas de déficience du système cellulaire de réparation des mésappariements, entraîne l'apoptose de la cellule concernée.

Ainsi, le choix de la chimiothérapie doit être guidé par les résultats de biologie moléculaire. En effet, le statut MGMT est un critère prédictif de réponse et de survie sans progression : la méthylation du promoteur du gène *MGMT* induit l'inactivation de MGMT qui ne peut alors plus réverser l'alkylation des guanines générées par le témozolomide. La connaissance du statut méthylé ou non du gène MGMT dans l'ADN tumoral du patient permet donc de choisir entre la radiothérapie seule et la radiothérapie combinée au témozolomide. Il est également important dans le choix de l'utilisation ou non d'alkylant autres que le témozolomide (carmustine, procarbazine,...).

La chimiothérapie systémique peut être également associée à une chimiothérapie locale. Une étude récente de phase III concernant l'implantation d'éponges imprégnées de carmustine (Gliadel<sup>®</sup>) directement dans le lit de la tumeur lors de la résection chirurgicale a montré un bénéfice de survie chez les patients traités comparativement aux patients implantés avec un placebo [315, 316]

Pour les gliomes de grade II, en absence de standard, on peut utiliser du témozolomide, de la carmustine (BCNU<sup>®</sup>) ou PCV [procarbazine, CCNU<sup>®</sup> (lomustine), vincristine].

Pour les glioblastomes, la chimiothérapie standard correspond à six cures mensuelles de témozolomide en association concomitante à la radiothérapie ou seules. Pour les patients atteints d'un gliome accessible à une résection optimale, elle peut être associée à une chimiothérapie locale : implantation de Gliadel® (carmustine) à la primochirurgie. En cas de contre-indication au témozolomide, il est possible d'utiliser le BCNU®.

Pour les oligodendrogliomes et les oligoastrocytomes de grade III, en absence de standard, en adjuvant à la radiothérapie, il est possible d'utiliser du témozolomide.

Lors de rechute, la chimiothérapie peut être locale (Gliadel® si réintervention chirurgicale) ou systémique. La chimiothérapie systémique dépendra du type tumoral : témozolomide ou BCNU ou carboplatine ou carboplatine –étoposide pour les glioblastomes et les astrocytomes anaplasiques, témozolomide ou BCNU® ou PCV pour les oligoastrocytomes et les oligodendrogliomes anaplasiques. L'abstention thérapeutique et/ou les soins palliatifs pourront également être discutés.

#### 1.1.5.1.7 Traitements médicaux associés

Ils sont utilisés en fonction des besoins du moment du diagnostic à la phase de soins palliatifs.

Les traitements anti-œdémateux (par corticoïdes ou moins fréquemment par agent osmotique) sont indiqués en présence d'une symptomatologie clinique ou radiologique d'œdème cérébral.

Les traitements préventifs des complications gastriques par inhibiteurs des récepteurs H2 ou de la pompe à protons sont recommandés en périopératoire et pour les patients recevant de fortes doses de corticoïdes et/ou si ils présentent des facteurs prédisposant au développement d'ulcères.

Le traitement anti-épileptique est systématique en périopératoire et en postopératoire pour les patients ayant présenté une crise.

Le traitement préventif des infections opportunistes doit être systématique chez les patients immunodéprimés (notamment traités par les corticoïdes) et chez ceux recevant du témozolomide. En effet, le témozolomide est pourvoyeur de lymphopénie aux dépens essentiellement des CD4.

Les traitements antalgiques seront adaptés au contexte de chaque patient : hypertension intracrânienne, méningite gliomateuse, douleurs liées aux rétractations associés aux déficits permanents. Leur nature (antalgique, antiépileptique, antidépresseur ou anti spastique) dépendra de l'intensité de la douleur.

La surveillance, la prévention et le traitement de la maladie thromboembolique fréquente chez les sujets atteints de gliomes nécessiteront l'utilisation de traitements anticoagulants.

L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétiques (leucocytaires et érythrocytaires) se fera selon les mêmes indications et modalités que lors des chimiothérapies des autres tumeurs solides.

#### 1.1.5.1.8 Prise en charge globale des patients atteints de gliomes

La prise en charge globale des patients tient compte à la fois du patient et de son entourage. Elle intègre également, en raison du pronostic défavorable à court terme, une prise en charge palliative d'emblée.

Dans cette prise en charge particulière, il est nécessaire d'anticiper les besoins physiques, psychologiques, socio-familiaux et existentiels, d'offrir une continuité de soins, de proposer un accompagnement permanent du patient et de proposer un soutien renforcé de l'entourage et la désignation d'une personne de confiance.

Les aspects somatiques (céphalées, nausées, vomissements, comitialité,...) sont pris en compte en tout premier lieu et la thérapeutique adaptée à la phase de la maladie. L'intervention d'un neurologue est souhaitable pour la prise en charge thérapeutique des épilepsies pharmacorésistantes.

En période terminale, les recommandations de bonnes pratiques des soins palliatifs doivent être appliquées.

Le patient handicapé par un ou des déficits physiques et/ou cognitifs doit pouvoir bénéficier précocement d'une rééducation adaptée dont le bilan pourrait être effectué par un rééducateur. La rééducation peut faire appel à la kinésithérapie, l'orthophonie, la rééducation cognitive, la psychomotricité, l'ergothérapie avec pour objectif une réinsertion, même partielle et transitoire, socio-familiale et professionnelle.

La prise en charge psychologique, en lien avec les équipes, est assurée par un psychologue clinicien ou par un psychothérapeute. L'intervention d'un psychiatre est parfois recommandée pour distinguer une pathologie psychiatrique pure d'un trouble du comportement en lien avec la localisation tumorale. Les patients bénéficient d'une évaluation initiale puis régulière de leurs besoins afin qu'ils puissent bénéficier d'un soutien adapté et être accompagnés dans leurs pertes successives. Le soutien psychologique précoce de l'entourage est une priorité pour éviter l'épuisement et les situations de crise.

La rencontre avec une assistante socio-éducative formée aux besoins spécifiques des patients atteints de tumeurs cérébrales doit être proposée. L'assistante sociale doit être en permanence en relation avec les équipes en charge du patient. Elle est à même de proposer de nombreuses aides financières et notamment celles spécifiques aux soins palliatifs.

Le parcours de soins des patients atteints de gliomes étant complexe, il faut s'assurer de la continuité des soins. Le domicile est privilégié le plus longtemps possible et le médecin traitant coordonne l'ensemble des soignants libéraux autour du patient. Il peut faire appel à un réseau de soins palliatifs.

### **1.1.5.2. Les traitements expérimentaux**

Outre une meilleure utilisation des moyens thérapeutiques existants, les progrès de la biologie ont permis d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Cependant, malgré des résultats expérimentaux encourageants, les traitements se sont révélés relativement décevants chez l'homme. Les nombreuses stratégies de traitement non concluantes sont malheureusement des illustrations du problème de l'adéquation des modèles expérimentaux à la pathologie humaine.

#### 1.1.5.2.1. La chimiothérapie intra-artérielle ou intra-tumorale

Le franchissement de la barrière hémato-encéphalique par les drogues de chimiothérapie reste la principale limitation pour le traitement des tumeurs cérébrales. L'administration locale des molécules de chimiothérapie via une angiographie cérébrale sélective pourrait permettre d'augmenter la concentration de ces produits dans la tumeur et ainsi limiter la toxicité systémique. Plusieurs études de phase I et II portant sur la chimiothérapie intra-artérielle de vincristine ou de dérivés du platine ont montré un certain bénéfice [196]. Cependant, la communauté des neuro-oncologues attend une étude de phase III définitive démontrant le bénéfice de ce mode d'administration face à la chimiothérapie intraveineuse classique. La combinaison avec d'autres drogues est en cours d'étude.

#### 1.1.5.2.2. La thérapie moléculaire

L'ensemble des altérations génétiques identifiées dans le glioblastome a conduit les chercheurs à mettre en place des approches thérapeutiques innovantes qui ont atteint le stade

des essais cliniques. La thérapie moléculaire englobe ainsi des traitements plus ciblés en fonction des nombreux sous-types génétiques de glioblastome pouvant être définis.

### Les inhibiteurs de l'EGFR

Les inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant le récepteur à l'EGF (EGFR) sont les traitements les plus avancés pour le traitement du glioblastome. Administrés par voie orale, ces composés bloquent l'activité tyrosine kinase du récepteur et donc sa phosphorylation, inhibant ainsi la cascade de signalisation et les effets cellulaires qui en résultent. Les agents les plus avancés dans leur développement clinique sont le gefitinib (Iressa<sup>®</sup>) et l'erlotinib (Tarceva<sup>®</sup>) [122]. Ces inhibiteurs sont particulièrement intéressants pour le traitement du glioblastome, puisque leur faible poids moléculaire leur permet de franchir la barrière hémato-encéphalique. Le gefitinib et l'erlotinib ont été approuvés pour le traitement du cancer du poumon métastatique non à petites cellules après l'échec de la chimiothérapie de première intention. Les nombreux essais cliniques de phase I et II menés pour leur utilisation dans le traitement du glioblastome ont montré que ces deux molécules présentaient une activité encourageante, accompagnée d'un profil de toxicité raisonnable en monothérapie ou en combinaison avec le témozolomide [170, 240, 255].

Des anticorps monoclonaux sont également à l'étude de manière à inhiber spécifiquement la fixation des ligands à l'EGFR [59]. Les anticorps monoclonaux anti-EGFR les plus utilisés sont le cetuximab et le panitumumab. Tous les deux sont des anticorps dirigés contre le domaine extracellulaire de la forme inactive c'est à dire sans ligand. Ils agissent par compétition irréversible avec le ligand [52].

### Les inhibiteurs de l'angiogenèse

La croissance et le maintien du glioblastome dépendent d'un apport sanguin adéquat. La formation de nouveaux vaisseaux sanguins est coordonnée par l'interaction complexe de plusieurs facteurs angiogéniques incluant le VEGF (« Vascular Epithelial Growth Factor »), le bFGF (« basic fibroblast growth factor »), et le PDGF [249]. Le ciblage des facteurs ou des voies impliqués dans l'angiogenèse représente donc une approche potentielle pour le traitement de ces tumeurs.

Le VEGF étant l'un des facteurs majeurs responsable de l'initiation de l'angiogenèse, plusieurs molécules ont été développées de façon à inhiber le récepteur au VEGF [113]. Des

études récentes utilisant le thalidomide en monothérapie du fait de ses effets anti-angiogéniques, ont montré une activité antitumorale modérée chez des patients atteints de glioblastome récidivant [99]. Néanmoins, la combinaison du thalidomide à d'autres molécules de chimiothérapie semble être plus efficace [100]. Un rapport préliminaire suggère l'activité antitumorale du bevacizumab (Avastin), un anticorps humanisé monoclonal anti-VEGF, en combinaison avec l'irinotécan pour le traitement des glioblastomes récidivants [306, 307].

L'imatinib mésylate, un inhibiteur du récepteur au PDGF, a démontré une bonne activité antitumorale dans plusieurs études de phase II en combinaison avec l'hydroxyurée [78, 248].

### Autres cibles moléculaires

Plusieurs molécules ont été développées dans le but d'inactiver certaines voies de signalisation jouant un rôle dans la croissance des gliomes et également dans la capacité de migration des cellules tumorales dans le parenchyme cérébral. L'objectif est de restaurer la sensibilité des cellules tumorales aux différentes drogues proapoptotiques pour lesquelles elles sont souvent résistantes. Parmi ces molécules, la rapamycine cible la voie PI3K/Akt [218], les inhibiteurs de farnesyltransférase bloquent la voie des protéines RAS [66]. Certains inhibiteurs de la protéine kinase C sont également à l'étude [114].

#### 1.1.5.2.3. Thérapies cellulaires, toxines et immunothérapie

Plusieurs essais de phase I ont montré que l'administration de cellules dendritiques activées par des ARNs, des peptides ou des lysats tumoraux, était capable d'induire une réponse immunitaire antitumorale dans les gliomes [187].

Les toxines ont également été étudiées pour leur potentiel antitumoral. Un conjugué de la toxine diphtérique couplé à la transferrine a montré une activité dans des essais de phase I et II sans induire de toxicité sévère [311]. La toxine diphtérique fusionnée à l'IL-13 ou à l'EGF a induit la régression complète de glioblastomes implantés chez la souris nude [186]. Des études de phase I ont montré la sécurité et l'efficacité antitumorale chez certains patients de la fusion de l'exotoxine A de *Pseudomonas aeruginosa* avec le TGF $\alpha$  ou l'IL-4 [258, 244].



#### 1.1.5.2.4. La thérapie génique

De nombreux gènes candidats, vecteurs et combinaisons ont été étudiés dans le cadre de la thérapie génique appliquée au glioblastome. Si les effets antitumoraux obtenus sur les modèles animaux ont été encourageants, l'efficacité sur les patients s'est révélée relativement décevante. L'optimisation des systèmes de délivrance des gènes et les récents résultats obtenus ont permis de renouveler l'intérêt de ce type de thérapie.

Les tumeurs gliales en général, présentent des caractéristiques originales qui rendent leur traitement difficile mais qui expliquent également que les glioblastomes aient été parmi les premières tumeurs à bénéficier de ce traitement expérimental [181]. En effet, ces tumeurs sont généralement focales et possèdent un faible pouvoir métastatique, ce qui les rend plus faciles à cibler localement. Se développant dans un tissu à renouvellement très lent, les tumeurs gliales permettent d'obtenir une certaine spécificité des traitements dépendants du cycle cellulaire. Enfin, le cerveau constituant un environnement immunologique privilégié du fait du faible nombre de cellules immunitaires présentes, il permet une meilleure biodisponibilité des produits de thérapie génique.

Les rétrovirus ont été les premiers vecteurs viraux utilisés au cours des essais de thérapie génique visant le traitement des gliomes de haut-grade. Puis, diverses stratégies se sont développées avec l'utilisation des adénovirus, du virus Herpes simplex, des rétrovirus ou du virus de la maladie de Newcastle. Outre le système HSV-tk/GCV, les vecteurs viraux ont été largement utilisés pour la délivrance de gènes immunomodulateurs. Le virus HSV a été utilisé pour délivrer les interleukines IL-4, IL-10 et IL-12 dans des études précliniques montrant une augmentation de la survie chez les souris implantées avec des tumeurs et traitées par IL-4 et IL-12 [8, 230]. Les mêmes effets ont été documentés avec des vecteurs adénoviraux transduisant IL-12 et TNF $\alpha$  [185, 326]. Différents vecteurs ont également été construits afin de cibler les molécules de régulation du cycle cellulaire. Ainsi, l'adénovirus ONYX-015, un virus oncolytique, a été utilisé dans une étude de phase I pour sa capacité à se répliquer spécifiquement dans les cellules présentant une altération de la voie p53 [50]. L'adénovirus Ad5-s24, quant à lui, ciblait spécifiquement les cellules présentant une altération dans la voie Rb [194].

## 1.2. Les méningiomes

### 1.2.1. Définition, incidence, aspects cliniques

#### 1.2.1.1. Définition

Les méningiomes sont des tumeurs intracrâniennes extra cérébrales développées à partir des cellules néoplasiques méningothéliales (arachnoïdiennes) dérivant de la crête neurale, attachés à l'intérieur de la surface de la dure-mère [189].

#### 1.2.1.2. Incidence et répartition selon l'âge

Aux Etats-Unis, les méningiomes correspondent à environ 24 à 30% des tumeurs intracrâniennes primitives. En Italie, le taux d'incidence annuel est 13 pour 100 000 habitants. Beaucoup de méningiomes de petit taille sont asymptomatiques et diagnostiqués par la neuro-imagerie. Ils peuvent être de découverte fortuite à l'autopsie dans 1,4% des cas [246].

Chez la femme, ils concernent principalement des tumeurs de bas grade. Il existe un pic d'incidence entre 45 et 55 ans. Les méningiomes sont relativement rares chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune. Ils représentent 1,8% de l'ensemble des tumeurs cérébrales dans ce groupe.

Les méningiomes atypiques ou anaplasiques sont beaucoup plus rares que les lésions de grade I. Selon les séries, l'incidence des types histologiques atypiques et anaplasiques varie respectivement de 3 à 10% et 1 à 3% de l'ensemble des méningiomes [177].

#### 1.2.1.3. Aspects cliniques

Les méningiomes sont généralement de croissance lente. Ils se révèlent par des symptômes neurologiques secondaires à la compression des structures adjacentes qui dépendent de la localisation de la tumeur. Des céphalées et des crises comitiales sont souvent révélatrices.

La plupart des méningiomes sont intracrâniens et intrarachidiens. Dans la cavité crânienne, la plupart des méningiomes sont situés sur la convexité cérébrale, souvent en parasagittal en liaison avec la faux et le sinus veineux longitudinal supérieur.

La localisation intraventriculaire est plus rare. Les autres sites communs incluent la région olfactive et sphénoïdale, la région supra et parasellaire et la gaine du nerf optique. Dans la fosse postérieure, ils ont une localisation pétreuse ou au niveau de la tente du cervelet.

La plupart des méningiomes rachidiens se trouvent dans la région thoracique. Les formes atypiques et anaplasiques le plus souvent se trouvent sur la faux et la convexité latérale. Les métastases des méningiomes malins impliquent le plus souvent le poumon, la plèvre, les os et le foie.

### 1.2.2. Etiologie

Il existe des formes sporadiques et des formes héréditaires. Les premières sont les plus fréquentes. Le rôle des radiations ionisantes a été évoqué.

Des facteurs hormonaux, comme l'expression de récepteurs à la progestérone, dont l'expression est élevée dans les méningiomes de bas grade notamment méningothéliomateux sont impliqués dans l'oncogenèse des méningiomes. [141] L'expression des récepteurs à la progestérone est liée à un risque augmenté de réapparition de la tumeur. La détermination du statut des récepteurs à la progestérone et de l'index de prolifération peut être utile pour évaluer le pronostic des méningiomes bénins. [256]

Les formes héréditaires sont associées à des syndromes familiaux. Les méningiomes sont souvent multiples chez les patients atteints de neurofibromatose de type 2 (NF2) dont ils sont un des éléments clé.

### 1.2.3. Diagnostic

Le diagnostic repose sur les données cliniques et radiologiques. Du point de vue radiologique, le scanner non injecté montre classiquement une tumeur à base durale, homogène avec un effet de masse varié et un possible oedème péri lésionnel. L'hyperostose de l'os adjacent est un caractère fréquent du méningiome. L'injection de produit de contraste provoque un fort rehaussement de la tumeur et révèle l'insertion durale.

La tomodensitométrie réalisée sans et avec injection de produit de contraste peut suggérer le caractère atypique ou agressif de méningiomes de haut grade par la présence des caractères suivants : hétérogénéité, limites tumorales irrégulières, croissance rapide, envahissement et infiltration du parenchyme cérébral, oedème volumineux, lyse osseuse, absence de calcification et présence de nombreux vaisseaux intra tumoraux.

Aucun signe radiologique n'est pathognomonique du grade tumoral et seule l'analyse histopathologique confirme le diagnostic.

#### 1.2.4. Classification histologique. OMS

L'OMS (2007) [189] distingue trois grades de malignité: I, II et III.

La répartition des différents grades est la suivante :

- grade I : 90% des cas
- grade II : 6 à 8 % des cas
- grade III : 2 à 3 % des cas

##### 1.2.4.1. Grade I

Plusieurs types architecturaux sont définis au sein de ce groupe. Les trois principaux sont les méningiomes méningothéliaux, fibroblastiques et transitionnels. Ils évoluent généralement comme des tumeurs bénignes. Ils ne possèdent que quelques rares mitoses bien que des noyaux pléomorphes puissent exister.

Méningiome méningothélial : Ils sont formés par des plages de cellules méningothéliales. Les noyaux sont ronds ou ovales avec une chromatine fine et des pseudo-inclusions. Les membranes cellulaires ne sont pas bien délimitées, ce qui donne un aspect syncitial. Des cellules pléomorphes peuvent être observées. Les plages cellulaires sont entourées par du tissu fibreux. (Fig 5a)

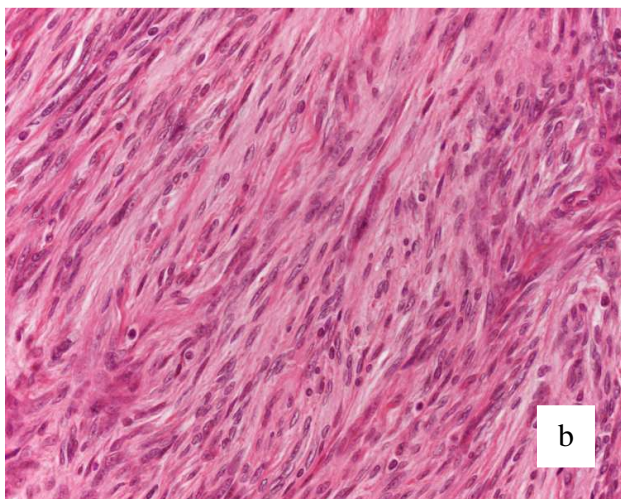
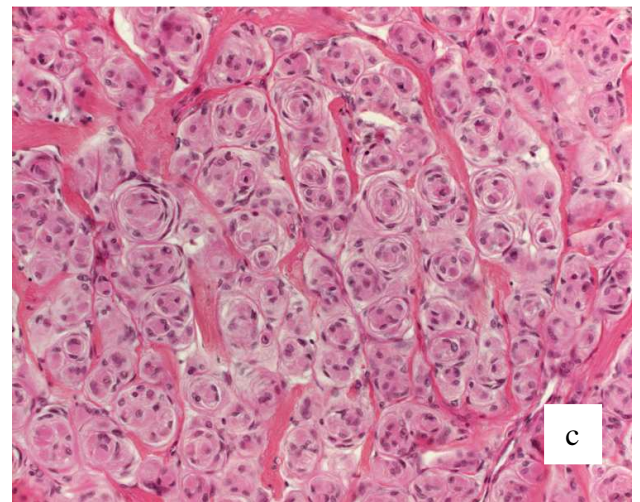
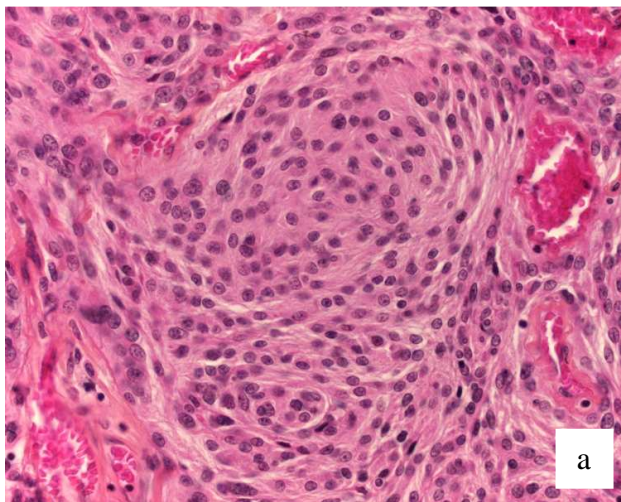
Méningiome fibroblastique : Ces tumeurs sont composées par des faisceaux de cellules allongées ressemblant à des fibroblastes. Les noyaux comportent les mêmes caractéristiques que ceux du type méningothélial mais les inclusions nucléaires sont plus rares. Le stroma est riche en collagène et réticuline. (Fig 5b)

Méningiome transitionnel : Il associe des caractères des méningiomes méningothéliaux et fibroblastiques avec la présence de nombreux enroulements cellulaires centrés sur des calcifications concentriques, les calcosphérites. (Fig 5c)

Autres types architecturaux de grade I :

- méningiomes psammomateux, riches en calcosphérites,
- méningiomes angiomateux, formés par de nombreux vaisseaux,

- méningiomes microkystiques, avec des formations kystiques et des microkystes intercellulaires,
- méningiomes sécrétants avec une différenciation pseudo épithéliale et des cellules en « bague à châton » contenant du matériel sécrétoire éosinophile,
- méningiomes riches en lymphoplasmocytes, caractérisés par la présence de lymphocytes et de cellules plasmocytaires dans des variants méningothéliaux, fibroblastiques ou transitionnels,
- méningiomes métaplasiques, associés à des transformations métaplasiques (os, cartilage, lobules adipeux).



**Figure 5 : Meningiomes grade I.**

-a : Méningothélial

-b : Fibroblastique

-c: transitionnel

### 1.2.4.2. Grade II

Ces tumeurs sont susceptibles de récidiver plus fréquemment. Ce grade regroupe les variantes atypiques quel que soit leur type histologique (méningothélial, fibroblastique ou transitionnel).

Un méningiome atypique est défini par :

- l'existence de plus de 4 mitoses pour 10 champs au grossissement 400,
- ou la présence de 3 des 5 critères suivants : cellularité élevée, rapport nucléocytoplasmique élevé, nucléoles proéminents, perte de l'organisation de l'architecture tissulaire et nécrose.

La catégorie des méningiomes atypiques comprend également des formes histopathologiques particulières :

- les méningiomes à cellules claires, constitués par des empilements de cellules polygonales au cytoplasme optiquement vide, résultant d'une accumulation de glycogène,
- les méningiomes chordoïdes avec des foyers d'aspect histologique similaires à ceux d'un chordome et formés par de cellules épithélioïdes, éosinophiles et vacuolisées au sein d'une trame myxoïde
- les méningiomes avec infiltration du parenchyme cérébral sont considérés comme des tumeurs de grade II (OMS).

L'invasion de la dure-mère et de l'os adjacent n'est pas un signe de méningiome atypique.

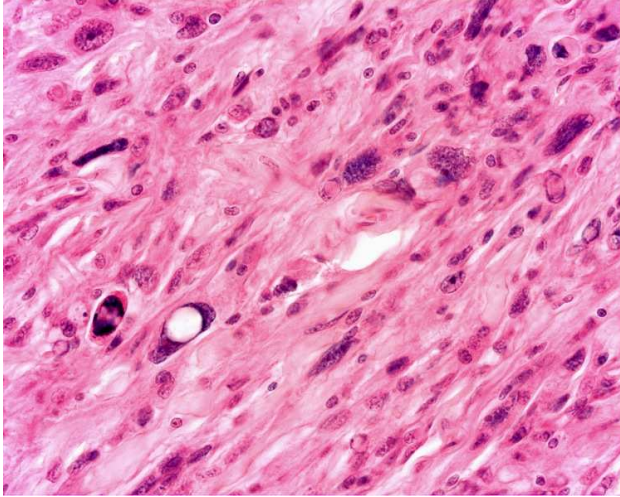
### 1.2.4.3. Grade III

Méningiome anaplasique : Les méningiomes de grade III ont un comportement agressif. Ils sont caractérisés par l'existence d'anaplasie cellulaire, d'une activité mitotique supérieure à 20 mitoses pour 10 champs de 400X et de caractéristiques histologiques malignes (pseudo-sarcomateux, pseudo-carcinomateux, ou ressemblant à un mélanome). (Fig.6)

Cette catégorie de méningiomes comprend également des formes histopathologiques particulières :

- les méningiomes papillaires, avec des cellules d'aspect méningothélial pourvues d'un noyau plus rond et uniforme avec une disposition périvasculaire, pseudo-papillaire ou en rosettes,

- les méningiomes rhabdoïdes, qui presentent des cellules semblables à celles trouvées dans d'autres tumeurs rhabdoïdes : noyau volumineux et excentré avec un nucléole proéminent, cytoplasme éosinophile abondant.



*Figure 6 : Meningiome anaplasique*

## 1.2.5. Caractéristiques moléculaires

La croissance des méningiomes est liée à des phénomènes de dysrégulation des hormones stéroïdes, des facteurs de croissance et de leurs récepteurs et de cascades d'évènements concernant l'activation du signal de transduction. Des anomalies du cycle cellulaire et de l'activation des télomérases sont également impliquées dans la prolifération des méningiomes.

Les principales altérations génétiques en fonction du grade histologique, sont indiquées dans le tableau 2.

	Grade I	Grade II	Grade III	Total	Références
Perte chr 22	464/962 48 p. 100	180/280 64 p. 100	70/120 58 p. 100	714/1 362 52 p. 100	(Bello <i>et al.</i> , 1994 ; Dumanski <i>et al.</i> , 1990 ; Harada <i>et al.</i> , 1996 ; Ketter <i>et al.</i> , 2001 ; Khan <i>et al.</i> , 1998 ; Lékanne Deprez <i>et al.</i> , 1995b ; Leone <i>et al.</i> , 1999 ; Leuraud <i>et al.</i> , 2000 ; Lindblom <i>et al.</i> , 1994 ; Ozaki <i>et al.</i> , 1999 ; Rempel <i>et al.</i> , 1993 ; Rienstein <i>et al.</i> , 2001 ; Rutledge <i>et al.</i> , 1994b ; Seizinger <i>et al.</i> , 1987 ; Ueki <i>et al.</i> , 1999 ; Vagner-Capodano <i>et al.</i> , 1993 ; Weber <i>et al.</i> , 1997 ; Wellenreuther <i>et al.</i> , 1995 ; Zattara-Cannoni <i>et al.</i> , 1998)
Mutation NF2	136/558 24,3 p. 100	23/66 34,8 p. 100	20/45 44,4 p. 100	179/669 26,7 p. 100	(De Vitis <i>et al.</i> , 1996 ; Harada <i>et al.</i> , 1996 ; Joachim <i>et al.</i> , 2001 ; Lékanne Deprez <i>et al.</i> , 1994 ; Leone <i>et al.</i> , 1999 ; Merel <i>et al.</i> , 1995b ; Papi <i>et al.</i> , 1995 ; Rutledge <i>et al.</i> , 1994a ; Sulman <i>et al.</i> , 1998 ; Ueki <i>et al.</i> , 1999 ; Wellenreuther <i>et al.</i> , 1995)
Perte chr 1p	94/638 14,7 p. 100	168/273 61,5 p. 100	85/110 77,3 p. 100	247/1 021 24 p. 100	(Bello <i>et al.</i> , 1994 ; Bello <i>et al.</i> , 2000 ; Bostrom <i>et al.</i> , 1997 ; Buschges <i>et al.</i> , 2001 ; Cai <i>et al.</i> , 2001a ; Ishino <i>et al.</i> , 1998 ; Ketter <i>et al.</i> , 2001 ; Leone <i>et al.</i> , 1999 ; Leuraud <i>et al.</i> , 2000 ; Lindblom <i>et al.</i> , 1994 ; Muller <i>et al.</i> , 1999 ; Ozaki <i>et al.</i> , 1999 ; Rienstein <i>et al.</i> , 2001 ; Santarius <i>et al.</i> , 2000 ; Simon <i>et al.</i> , 1995 ; Sulman <i>et al.</i> , 1998 ; Weber <i>et al.</i> , 1997)
Perte chr 14q	42/213 19,7 p. 100	71/142 50 p. 100	45/79 57 p. 100	158/434 36 p. 100	(Cai <i>et al.</i> , 2001a ; Leone <i>et al.</i> , 1999 ; Lindblom <i>et al.</i> , 1994 ; Menon <i>et al.</i> , 1997 ; Ozaki <i>et al.</i> , 1999 ; Simon <i>et al.</i> , 1995 ; Tse <i>et al.</i> , 1997 ; Weber <i>et al.</i> , 1997)
Perte chr 10q	5/102 4,9 p. 100	15/52 28,8 p. 100	27/55 49,1 p. 100	47/209 22 p. 100	(Bostrom <i>et al.</i> , 1998 ; Ozaki <i>et al.</i> , 1999 ; Peters <i>et al.</i> , 1998 ; Rempel <i>et al.</i> , 1993 ; Simon <i>et al.</i> , 1995 ; Weber <i>et al.</i> , 1997)
Perte chr 9p	8/73 10,9 p. 100	34/93 36,5 p. 100	28/58 48,2 p. 100	70/224 31 p. 100	(Bostrom <i>et al.</i> , 2001 ; Tse <i>et al.</i> , 1998 ; Weber <i>et al.</i> , 1997)
Délétion p16	10/79 12,6 p. 100	10/86 11,6 p. 100	11/33 33,3 p. 100	31/198 15,6 p. 100	(Bostrom <i>et al.</i> , 2001 ; Sato <i>et al.</i> , 1996 ; Simon <i>et al.</i> , 2001 ; Tse <i>et al.</i> , 1998)
Amplification chr17q	2/25 8 p. 100	4/19 21 p. 100	19/37 51 p. 100	25/81 30,8 p. 100	(Buschges <i>et al.</i> , 2002 ; Khan <i>et al.</i> , 1998 ; Weber <i>et al.</i> , 1997)
Télomérase	14/167 8,4 p. 100	34/50 68 p. 100	19/21 90,4 p. 100	67/238 28,1 p. 100	(Cabuy et de Ridder, 2001 ; Chen <i>et al.</i> , 2000 ; Langford <i>et al.</i> , 1997 ; Simon <i>et al.</i> , 2000)

**Tableau 2** : Principales altérations génétiques en fonction du grade histologique. (D'après Dezamis et Sanson 2003). [80]

La délétion partielle ou complète du chromosome 22q est l'altération chromosomique la plus fréquente. [16] Des mutations du gène NF2 situé en 22q12.2 sont détectées dans la majorité des méningiomes associés à la NF2 et dans environ 60% des méningiomes sporadiques. Ces mutations sont responsables de la synthèse d'une forme tronquée, non-fonctionnelle de la protéine Merline (schwannomine) appartenant à la famille des Ezrine-



Radixine-Moezine, «E.R.M ». [318] Cette protéine est localisée à la face interne de la membrane cytoplasmique et inhibe le contact cellulaire. Elle est dégradée par une enzyme protéolytique appelée calpaïne. La fréquence des mutations varie selon les types histologiques des méningiomes. 70 à 80% des méningiomes transitionnels et fibroblastiques et 25% des méningiomes méningothéliaux présenteraient une mutation du gène NF2. En revanche les types méningothéliaux, sécrétoires et microkystique en sont rarement porteurs, ce qui suggère que leur oncogenèse est indépendante de la voie NF2. [300]

Les délétions les plus fréquentes, après la perte du 22, intéressent les chromosomes 1p, 14q et 10q. Weber *et al* (1997) [312] montrent que la progression tumorale et le caractère malin des tumeurs sont liés à l'accumulation des délétions et des mutations de plusieurs gènes. Ces anomalies ont été situées par sur les chromosomes 1, 6, 8, 9, 10, 14,17 et Y [312]. D'autres gènes peuvent être altérés comme TSLC-1 (tumor suppressor in lung cancer-1), le gène de la protéine 4,1B (famille de la protéine Merline), *p53* et des gènes de certaines protéines kinases. [286]

#### Délétions chromosomiques et inactivations de gènes suppresseurs de tumeur

La délétion du chromosome 1p est liée aux grades II et III de malignité. C'est la deuxième altération en fréquence [184] et elle s'accompagne d'un risque plus élevé de récurrence. [162] Le ou les gènes responsables ne sont toujours pas identifiés.

Deux régions cibles ont été identifiées:

- 1p36, fréquemment délétée dans autres tumeurs (sein, neuroblastomes, oligodendrogliomes)
- 1p34-32. [20]

Les gènes candidats sont :

- l'inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines CDKN2C/INK4C, en 1p32, qui code pour la protéine p18 qui se lie à CDK4 et CDK6, inhibant leur activité kinase ; il bloque ainsi le cycle cellulaire et génère l'apoptose,
- hRAD54, localisé en 1p32, codant pour une hélicase impliquée dans la recombinaison et les réparations du DNA [200],
- p73, situé en 1p36.33 et structurellement proche de p53, [4]
- le gène de l'enzyme phosphatase alcaline, en 1p34-1p36.

La perte d'hétérozygotie en 10q est corrélée au grade histologique. Le gène suppresseur de tumeur PTEN (« phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome ten »), encore appelé MMAC1 (« mutated in multiple advanced cancers 1 »), localisé en 10q23.3 est altéré dans un grand nombre de tumeurs, mais l'inactivation de PTEN est rare dans les méningiomes. [154]

La délétion du chromosome 14q concerne essentiellement les régions 14q32-qter, 14q22-24 et plus accessoirement, 14q13. [174] Il est corrélé au grade du méningiome et il apparaît liée à la récurrence tumorale. [293]

La perte du chromosome 9p est retrouvée fréquemment dans les grades II et III. La région 9p21 délétée contient plusieurs gènes suppresseurs de tumeur sur le même locus : CDKN2A/p16/INK4a qui codent pour un inhibiteur des kinases dépendantes des cyclines, et prévient ainsi l'inactivation de Rb, nécessaire à la transition G1-S du cycle cellulaire ; CDKN2B/ p15/INK4b qui appartient à la même famille.

D'autres délétions ont été rapportées plus rarement : le chromosome 3 (3p12) [43] et le chromosome 6q (6q12-qter), cette dernière liée à l'anaplasie. [225]

Contrairement aux gliomes, les mutations de p53 semblent exceptionnelles dans les méningiomes. [26]

### Amplification d'oncogènes

L'augmentation du nombre de copies du gène, semble un phénomène marginal dans la progression tumorale des méningiomes. [331] En 12q13-15, se trouvent deux oncogènes, MDM2 qui inactive p53, et CDK4, une kinase dépendante des cyclines.

D'autres gains chromosomiques ont été rapportés, sur les chromosomes 1q, 9q, 12q, 15q, 17q et 20q. [179]

### Réactivation de la télomérase

La télomérase permet le maintien, au cours des divisions successives, de la longueur des télomères. La réactivation de la télomérase apparaît corrélée avec le grade histologique et l'agressivité tumorale (index de prolifération). [93]

### 1.2.6. Marqueurs biologiques d'agressivité

Il existe une bonne corrélation entre la détermination du grade histologique et l'expression de l'antigène Ki67, marqueur de la prolifération cellulaire. Perry *et al.* (1998) [233] utilisent les critères de l'OMS pour classer les méningiomes et déterminent ensuite le niveau d'expression de MIB-1. L'index de prolifération cellulaire n'est utilisable que pour évaluer des tumeurs ne présentant que quelques atypies rendant leur classification difficile. Dans ces cas, un index supérieur à 4,2% classerait les méningiomes comme atypiques. [31]

D'autres marqueurs ont été étudiés comme facteurs pronostiques du potentiel agressif des méningiomes. [163]

Risque de récurrence	Type	Grade
<b>Faible</b>	Meningiome meningothélial	I
	Meningiome fibroblastique	
	Meningiome transitionnel	
	Meningiome psammomateux	
	Meningiome angiomateux	
	Meningiome microkistique	
	Meningiome sécrétoire	
	Meningiome riche en lymphoplasmocytes	
<b>Elevé</b>	Meningiome chordoïde	II
	Meningiome à cellules claires	
	Meningiome atypique	
	Meningiome papillaire	III
	Meningiome rhabdoïde	
	Meningiome anaplasique	

## 1.2.7. Traitement et pronostic

### 1.2.7.1. Traitement

Le traitement des méningiomes n'est pas consensuel. L'exérèse complète paraît primordiale. Le premier traitement effectué pour tous les méningiomes est l'exérèse chirurgicale la plus complète possible en vue d'un traitement curatif. Tous les méningiomes, quel que soit leur grade, ayant bénéficié d'une résection chirurgicale complète, sont associés à un taux de récurrence plus faible qu'en cas d'exérèse partielle (17% contre 87%). [206]

Les indications d'embolisation sont posées au cas par cas et dépendent de la localisation et de la vascularisation de la tumeur. La radiothérapie externe est envisagée lors d'une récurrence de la tumeur et en cas d'exérèse incomplète. Les comités de neuro-oncologie, actuellement, proposent de réaliser une radiothérapie externe de façon précoce chez les patients porteurs d'une lésion de grade II ou III ayant bénéficié d'une exérèse complète ou non. [90] L'utilisation de la radiochirurgie, à dose unique, représente une attitude thérapeutique actuelle pour les méningiomes après une exérèse incomplète, inaccessibles chirurgicalement, récidivants ou anaplasiques. [318]

De nombreux protocoles de chimiothérapie (Mifepristone, Interféron  $\alpha$ -2B) ont été étudiés dans le traitement des méningiomes atypiques et anaplasiques. Ces traitements cherchent à proposer au patient une alternative thérapeutique quand les thérapies conventionnelles ont échoué. Jusqu'à maintenant, aucune substance chimiothérapique n'a montré une efficacité notable dans la prise en charge des méningiomes de type anaplasique ou atypique. [193] D'autres molécules agissant sur les récepteurs des facteurs de croissance des méningiomes sont en cours d'évaluation (PDGF (Platelet-derived growth factor) et ses récepteurs (particulièrement PDGF-A, PDGF-B et PDGF- $\beta$ -receptor), VEGF (vascular endothelial growth factor)).

### 1.2.7.2. Pronostic

Globalement, le caractère complet de l'exérèse chirurgicale est le critère pronostic le plus important. (OMS 2007). Les méningiomes peuvent se comporter de façon agressive comme des cancers. De plus, il est possible que leur localisation les rende inaccessibles au traitement chirurgical. Dans ces deux cas, le risque de récurrence est élevé. Les récurrences dans

les formes localisées à la base du crâne pour lesquelles l'exérèse complète est difficile, sont fréquentes et représentent 30% des cas. [97]

Le pourcentage de récurrence dépend du grade histopathologique : il est de 13% dans les tumeurs de grade I OMS, 30% dans les formes atypiques de grade II OMS et 60% dans les formes malignes de grade III OMS. [271] La survie à 5 ans des méningiomes de grade III ne dépasse pas 30%.

## 1.3. Rôle des médiateurs lipidiques dans la pathologie des gliomes et des méningiomes

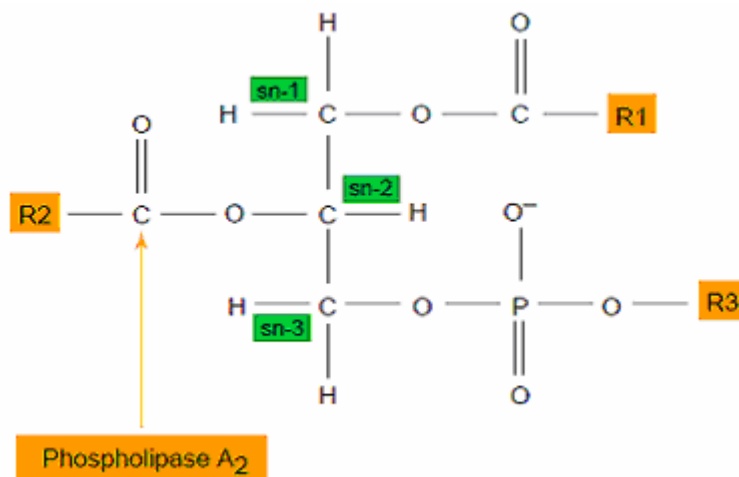
### 1.3.1. Généralités

L'Acide Arachidonique (AA) est un acide gras  $\omega$ -6 polyinsaturé (AGPI). Il résulte de l'hydrolyse des lipides membranaires par différentes isoformes de phospholipases  $A_2$ . L'AA est métabolisé en composés biologiquement actifs appelés éicosanoïdes.

Les éicosanoïdes constituent une grande famille de médiateurs lipidiques biologiquement actifs, générés principalement par deux classes d'enzymes : les cyclooxygénases et les lipoxygénases [102,108]. Les éicosanoïdes sont connus pour moduler certains processus physiologiques et pathologiques [272]. Ils jouent notamment un rôle prépondérant dans la carcinogenèse en modulant la survie [255], la prolifération [232], l'adhésion et la motilité cellulaire, l'angiogenèse [295], la perméabilité vasculaire et l'inflammation [272].

#### 1.3.1.2. Phospholipases $A_2$

Les phospholipides membranaires sont composés d'un squelette de glycérol, auquel sont reliés deux acides gras à longue chaîne aux positions sn-1 et sn-2 et une tête contenant du phosphate en position sn-3 (figure 5)



**Figure 5 :** Structure d'un phospholipide avec le site de clivage par la  $PLA_2$  [178].

La famille des  $PLA_2$  se compose d'une grande variété d'enzymes qui hydrolysent la liaison ester sn-2 des phospholipides, entraînant la création d'un lysophospholipide et libérant un acide gras, l'AA [214]. Une fois libéré, l'AA est métabolisé par les cyclooxygénases

(COX) ou les lipoxygénases (LOX) pour former des éicosanoïdes, tels que les prostaglandines et les leucotriènes.

Les différentes PLA<sub>2</sub> des mammifères sont classées en trois groupes:

(1) sPLA<sub>2</sub>: phospholipase sécrétoire de bas poids moléculaire dépendante du Ca<sup>2+</sup>

Elles possèdent un grand nombre de fonctions physiologiques et de propriétés de signalisation, dont la plupart semble être tissu-spécifique. La première sPLA<sub>2</sub> a été décrite dans le pancréas, avec une fonction inflammatoire ; elle est inductible par les cytokines pro-inflammatoires, comme le facteur de nécrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et l'interleukine 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ).

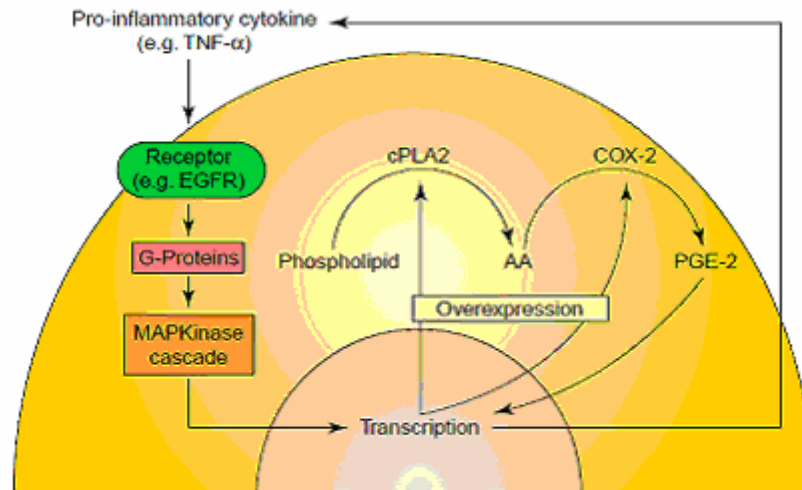
L'expression des protéines sPLA<sub>2</sub> a également été observée dans d'autres organes ainsi que dans des tumeurs malignes dérivées, telles que la muqueuse gastrique [182], le pancréas [164], l'intestin et le côlon [313]: cela confirme le rôle important des sPLA<sub>2</sub> dans la cancérogenèse.

(2) cPLA<sub>2</sub>: phospholipase cytosolique de haut poids moléculaire dépendante du Ca<sup>2+</sup>

Trois cPLA<sub>2</sub> différentes - cPLA<sub>2</sub> $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$  - ont été isolées et classées en groupes IVA, IVB, IVC, respectivement [236]. PLA<sub>2</sub>IVA est exprimée dans plusieurs types de tissus [136]. Une élévation de son expression a été démontrée dans différents de types de tumeurs humaines, comme le cancer colorectal [313] et du poumon [131]. Au sein de ces tumeurs, des niveaux élevés d'AA et d'éicosanoïdes sont observés à la suite d'une activité accrue des enzymes PLA<sub>2</sub>IVA, COX et LOX (figure 6).

(3) iPLA<sub>2</sub>: phospholipase indépendante du Ca<sup>2+</sup>

Elle a été isolée à partir d'une lignée cellulaire de macrophages murins. Au moins trois formes actives de cette enzyme ont été identifiées, appelées VIA1, VIA2 et VIB. Les fonctions principales des iPLA<sub>2</sub> sont l'homéostasie des phospholipides et le remodelage des structures membranaires [320]. Contrairement aux sPLA<sub>2</sub>, les iPLA<sub>2</sub> ne semblent pas participer directement à la réponse inflammatoire. Le lien entre iPLA<sub>2</sub> et l'apoptose est démontré par l'observation que l'apoptose induite par Fas est accompagnée d'une activité phospholipase augmentée des isoformes iPLA<sub>2</sub> [11].



**Figure 6 :** Schéma d'activation de cPLA<sub>2</sub> et de COX-2 dans les cellules tumorales [178]

### 1.3.1.3. Voie des lipoxygénases

La nomenclature des lipoxygénases (LOX) est basée sur la position du carbone sur lequel elles insèrent l'oxygène au niveau de l'acide arachidonique (carbone 5, 8, 12 ou 15 de la chaîne aliphatique) et la stéréo-configuration (R versus S) du produit résultant, l'acide hydroperoxyéicosatetraenoic (HPETE) [267].

Trois LOX sont présentes dans le cerveau : 5-LOX, 12-LOX, et 15-LOX. Pour les deux dernières, on distingue les stéréoisomères 12-LOXA (12LOXR) et 12-LOXB (12LOXS) et les stéréoisomères 15-LOXA (15LOXR) et 15-LOXB (15LOXS) ;

La biosynthèse des leucotriènes, dont l'acide 5-hydroxyéicosatetraenoic (5-HETE), fait intervenir la 5-LOX. Cette dernière est présente dans le tissu cérébral et dans le cytoplasme des cellules nerveuses [265].

### 1.3.1.4. Voie des cyclooxygénases

Trois formes enzymatiques de COX sont présentes dans les tissus des mammifères : COX-1, COX-2 et COX-3

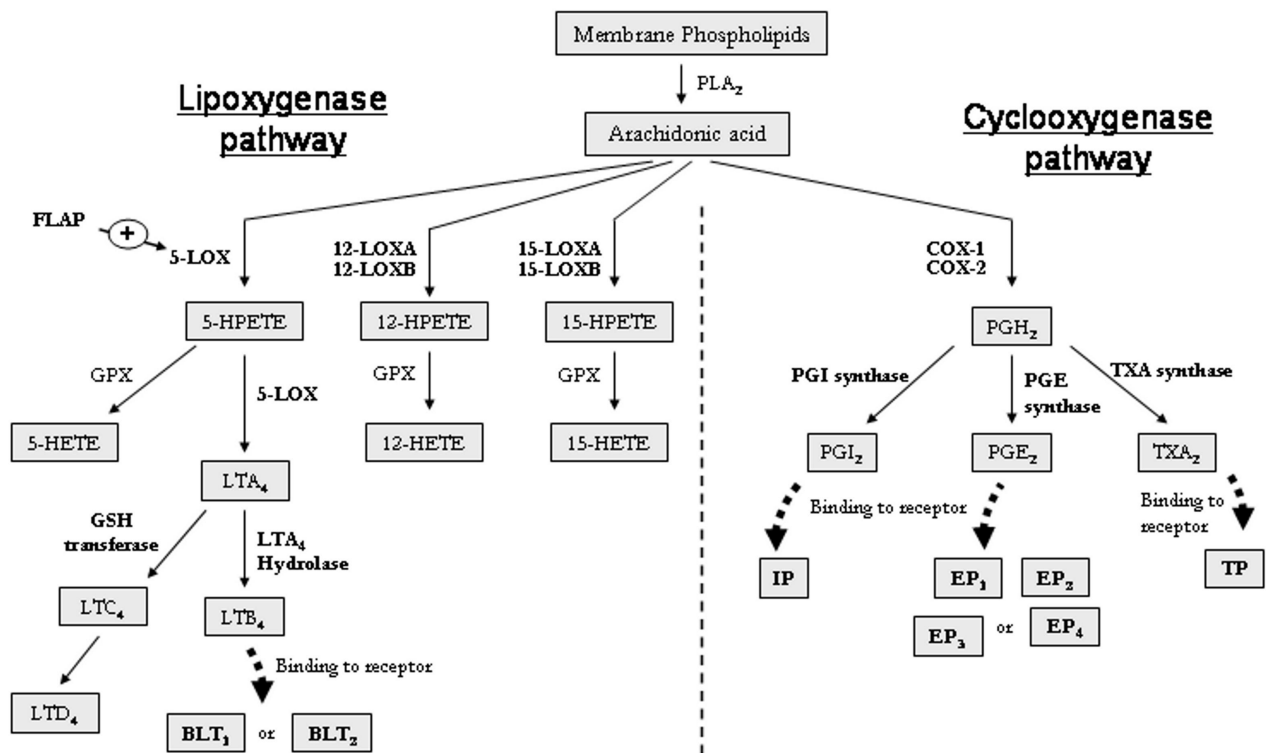
COX-1 est impliquée dans plusieurs processus physiologiques et elle est donc appelée une enzyme de "ménage".

Les médiateurs inflammatoires comme les cytokines, les facteurs de croissance et des endotoxines bactériennes induisent rapidement la synthèse de COX-2, qui est normalement indétectable dans les tissus sains. Cependant, COX-2 est exprimée de façon constitutive dans les reins, l'estomac et du cerveau [138]. COX-1 et COX-2 partagent environ 60%



d'homologie. Les longueurs respectives des gènes *COX-1* et *COX-2* sont de 22 kb et 8,3 kb [303]. L'ARNm de *COX-1* a une longueur d'environ 2,8 kb, celui de *COX-2* environ 4,0 kb.

*COX-3* est une nouvelle isoforme acétaminophène-sensibles de la famille *COX*. Bien que différentes propriétés pharmacologiques ont été décrites pour la *COX-3* par rapport à la *COX-1* ou *COX-2*, de nombreux chercheurs considèrent qu'il s'agit d'une variante d'épissage de la *COX-1* [67]. Ainsi, la *COX-3* est un produit du gène *COX-1*, mais conserve l'intron 1 dans son ARNm. *COX-3* est une glycoprotéine. Des études réalisées chez l'animal, comparant l'activité *COX-3* avec celle de *COX-1* et *COX-2* indiquent que les analgésiques/antipyrétiques comme l'acétaminophène, la phénacétine, l'antipyrine et la dipyronne inhibent sélectivement la *COX-3*, et que certains médicaments anti-inflammatoires sont de puissants inhibiteurs de *COX-3*. Ainsi, l'inhibition de la *COX-3* pourrait représenter un mécanisme par lequel ces médicaments diminuent la douleur et, éventuellement la fièvre.



**Figure 7 :** Métabolisme de l'acide arachidonique.

L'acide arachidonique est libéré de la membrane cellulaire par la phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) et métabolisé par la voie des lipoxygénases (à gauche de la figure) et des cyclooxygénases (à droite de la figure) (d'Après De Armas R. et al. "mRNA levels of enzymes and receptors implicated in arachidonic acid metabolism in gliomas". *Clinical Biochemistry* 2010).

### 1.3.1.5. Facteur activateur des plaquettes (PAF)

Le gène codant pour le récepteur du PAF (PAF-R) produit trois ARNm différents (les transcrits 1, 2 et une forme allongée du transcrit 2).

La PLA<sub>2</sub> est l'enzyme responsable de la génération du facteur pro-inflammatoire activateur plaquettaire (PAF). Les concentrations tissulaires de PAF sont physiologiquement régulées par une activité PAF acétylhydrolase spécifique (AHA) [9,76].

PAF présente un grand nombre de fonctions immunorégulatrices sur diverses cellules et organes, y compris le cerveau. Ainsi, le tissu cérébral possède toutes les enzymes nécessaires pour la synthèse de PAF que l'on retrouve dans les terminaisons synaptiques et les membranes intracellulaires [115,195].

Plusieurs études suggèrent un rôle potentiel de PAF dans le cancer. PAF agit sur la croissance de diverses lignées de cellules tumorales [39], renforce l'expression d'oncogène [292] et contribue au développement de tumeur en stimulant la réponse angiogénique [208]. La contribution de PAF est suspectée dans le cancer du sein [209], le carcinome hépatocellulaire [198], le cancer du poumon [74], et le cancer colorectal [75], mais pas dans le cancer de la thyroïde [77].

### 1.3.2. Rôle des médiateurs lipidiques en dehors de la pathologie cancéreuse

L'inflammation est une réponse à une lésion tissulaire qui se manifeste par des modifications du débit sanguin, l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins, et du trafic de cellules du sang vers les tissus. A la suite de blessures, la COX-2 est induite. Les cyclooxygénases sont de puissants médiateurs de l'œdème. Dans un large groupe de maladies du cerveau, l'induction de l'expression de COX-2 est associée à troubles physiopathologiques complexes comme l'ischémie [146], les traumatismes [88], l'encéphalite à VIH [13], l'inflammation [174], la maladie d'Alzheimer's [192] et la fièvre [43].

COX-2 s'exprime dans la couche basale de la peau, les cellules périphériques de la gaine externe de racine des follicules pileux, dans les fibroblastes et les cellules des capillaires. COX-2 est induit en réponse à des stimuli inflammatoires et les prostaglandines qui en résultent agissent sur diverses manifestations de l'inflammation, y compris la perméabilité vasculaire, la fièvre, et la régulation du flux sanguin.

Le rôle de la COX-2 dans l'inflammation, a été étudié sur plusieurs modèles *in vivo*. L'application topique de 12-O-tétradécanoylphorbol 13-acétate (TPA), un ester de phorbol, sur la peau induit un œdème, un afflux de neutrophiles et de cellules mononuclées. Ces phénomènes sont accompagnés par l'induction précoce de la COX-2 et la production accrue de prostaglandine [259,260].

L'application topique d'un inhibiteur de la COX-2 peut supprimer les réponses inflammatoires tels que l'œdème, l'infiltration cutanée de leucocytes et l'élévation de PGE<sub>2</sub>, induits par les UVB [322]. La surexpression de COX-2 dans la peau conduit à des altérations de la perméabilité vasculaire et un œdème augmenté.

Fujii *et al.*, ont démontré l'importance de la COX-2 et de l'oxyde nitrique synthase dans la perméabilité vasculaire [105]. Les inhibiteurs de la COX-2 ou l'oxyde nitrique synthase empêchent l'augmentation de la perméabilité vasculaire. Ces auteurs ont aussi démontré l'inhibition du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) induite par l'augmentation de la perméabilité vasculaire dans la peau.

L'application topique d'AA, substrat de COX, ou de PGE<sub>2</sub> induit également une surexpression de COX-2 [215]. Les concentrations tissulaires de COX-2 peuvent également être modulée par l'afflux de leucocytes.

La radiation par UVB provoque une immunosuppression systémique, qui peut être une conséquence de l'activation de COX-2 et de la libération subséquente de prostaglandine [269]. Les prostaglandines jouent un rôle important dans la nociception et l'hyperalgésie, qui accompagne l'inflammation. COX-2 mais pas COX-1 semble être un facteur causal déterminant de la douleur inflammatoire. Les inhibiteurs de la COX-2 sont d'excellents outils thérapeutiques dans les maladies inflammatoires chroniques comme la polyarthrite rhumatoïde et l'arthrose [215]. Les prostaglandines jouent un rôle essentiel dans la cicatrisation. Un rôle essentiel pour la COX-1, plutôt que la COX-2, à la réparation des plaies de la peau. L'expression de COX-1 diminue transitoirement après une blessure, conduisant à une diminution de la PGE<sub>2</sub> et la production de PGD<sub>2</sub>. [159]

La 12-LOX est la plus abondante dans le cerveau [123]. Elle a été clonée et caractérisée dans le cerveau de rat, contient six histidines conservées et génère principalement l'acide 12-hydroxyéicosatétraenoic (12-HETE) [310].

### 1.3.3. Rôle des médiateurs lipidiques en pathologie cancéreuse

Les éicosanoïdes sont des médiateurs de l'inflammation [127], et comme la prostaglandine E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), sont mitogènes [227].

L'observation selon laquelle de nombreuses tumeurs présentent des taux élevés d'éicosanoïdes [289] est un argument en faveur du rôle du métabolisme de l'AA dans l'oncogénèse et confirme l'intérêt de cibler les enzymes et récepteurs responsables dans des stratégies thérapeutiques anticancéreuses.

La présence de gène *ras* muté est une caractéristique génétique commune de plusieurs types de tumeurs humaines, comme par exemple le côlon, la prostate et le poumon [24]. La protéine Ras résultant du gène porteur de mutation entraîne une activation persistante des voies de signalisation intracellulaires impliquées dans la prolifération et la transformation cellulaire. Il a été récemment démontré que dans le cancer du poumon non à petites cellules, l'expression de formes oncogénique de Ras est associée à une expression et une activité accrues des cPLA2 $\alpha$ , une relation qui est renforcée par l'observation que l'inhibition de Ras conduit à une diminution de l'expression cPLA2 $\alpha$  et de la synthèse des prostaglandines [131].

Les enzymes impliquées dans le métabolisme oxydatif des acides gras polyinsaturés, comme les LOX et les COX, sont importants dans la pathogénèse du cancer colorectal.

#### Rôle des cyclooxygénases

Les activités enzymatiques COX1 et COX2 ont été montrés comme modulant la croissance tumorale en agissant sur l'expression des molécules angiogéniques. COX-2 est surexprimée dans plusieurs tumeurs malignes, telles que les cancers du sein [254,279], de la prostate [119], du pancréas [297], de l'œsophage [335], de la peau [35] et du poumon [92]. En 2010, Wang et Dubois, comme de nombreux auteurs avant eux, reportent une expression élevée de COX-2 dans le cancer colorectal, associée à une faible survie [309].

Les études à partir d'un modèle murin de la polypose adénomateuse familiale fournissent la première preuve génétique d'un lien entre les inhibiteurs de la COX-2 et la carcinogénèse [226]. En 2000, Takaku *et al.* montrent que, chez un modèle murin de cancer colorectal qui porte la délétion du gène *Pla2g4*, il existe une diminution significative de la taille, mais pas du nombre de polypes dans l'intestin [288].

Parmi les diverses prostaglandines, PGE<sub>2</sub> a un rôle clé dans la tumorigenèse:

- i. PGE<sub>2</sub> est augmentée dans les tissus de cancer du côlon où la COX-2 est surexprimée [317]

- ii. PGE<sub>2</sub> peut induire l'angiogenèse *in vitro* et augmenter la résistance cellulaire à l'apoptose, ce qui s'inscrit dans les mécanismes possibles par lesquels la COX-2 peut promouvoir la cancérogenèse [106]
- iii. les souris knock-out pour le récepteur de cette prostaglandine montrent une diminution significative du nombre de foyers de cryptes aberrantes par rapport aux témoins de type sauvage [278].

COX-1 régule l'angiogenèse dans les cellules endothéliales [295]. L'inhibition des cyclooxygénases promet de devenir une stratégie thérapeutique dans le cancer colorectal [85]. Ces résultats sont d'un intérêt particulier, car l'expression et la fonction de COX-1 et COX-2 peuvent être sélectivement inhibées par les glucocorticoïdes, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et d'autres agents.

#### Rôle des lipoxgénases

La 5-LOX joue un rôle important dans le développement du cancer et la progression. L'ARNm 5-LOX et/ou la protéine a été retrouvée surexprimée dans le cancer du poumon [12], prostate [120], pancréas [83,134] et côlon [221]. Le métabolisme 5-LOX de l'acide arachidonique favorise la croissance des cellules cancéreuses du poumon, et les inhibiteurs de 5-LOX suppriment la prolifération cellulaire et induisent l'apoptose dans une variété de ces lignées cellulaires [12]. La prostate, le poumon, et certaines lignées de cellules cancéreuses expriment non seulement les ARNm de 5-LOX, mais également ceux de sa protéine activatrice FLAP [6,12]. Les inhibiteurs de la 5-LOX peuvent également inhiber la croissance des lignes de cellules adénocarcinome de colon de souris *in vitro* et *in vivo* [143,144].

Plusieurs études ont suggéré un lien entre la formation de 5-S-HETE et la tumorigenèse dans divers organes. La formation de 5-S-HETE, puis l'inhibition de celle-ci peut, respectivement, promouvoir et inhiber la croissance des cellules cancéreuses de la prostate [104]. Le 5-S-HETE mais pas les autres HETE peut aussi inhiber l'induction de l'apoptose par le MK-886 (un inhibiteur spécifique de FLAP) dans les lignées de cellules cancéreuses de la prostate [111].

Dans une méta-analyse, Bhattacharya S *et al* (2009) montrent que la 15-LOXA a des effets anti-cancérigènes dans le cancer colorectal et qu'elle peut donc constituer une cible pour le traitement du cancer colorectal [22].

### 1.3.4. Rôle des médiateurs lipidiques dans les gliomes et les méningiomes

Ces voies enzymatiques ont un rôle physiologique sur le flux vasculaire cérébral impliquant qu'ils sont susceptibles d'affecter la circulation cérébrale. COX-1 est exprimée de façon constitutive dans le tissu cérébral et elle est responsable de la production physiologique de prostaglandines [18] (figure 8).

Molecular properties of neural and non-neural preparations of COX-1, COX-2		
Property	COX-1	COX-2
Expression in brain	Constitutive	Constitutive and Inducible
Chromosomal location	Chromosome 9	Chromosome 1
Molecular mass (kDa)	68	68
Role	Housekeeping	Inflammation
Amino acid sequence	Resembles COX-2	Resembles COX-1
Effect of SC560	Inhibited	No effect
Effect of NS-398	No effect	Inhibited
Effect of acetaminophen	No effect	No effect

Figure 8 : Propriétés moléculaires de COX-1, COX-2 [235].

Dans les neurones, les astrocytes et les cellules microgliales, COX-2 est localisée dans les régions périnucléaires [291]. L'expression de la COX-2 est nettement augmentée dans les cellules microgliales après l'administration intrapéritonéale de lipopolysaccharide (LPS), tandis que dans les neurones l'expression de la COX-2 reste inchangée [89]. Dans les cellules microgliales, COX-2 a la capacité de libérer PGE<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub> et TXB<sub>2</sub>. Le rôle de COX-2 dans la microglie est apparemment le même que dans les macrophages périphériques, notamment au niveau des réponses inflammatoires et immunitaires. La contribution des médiateurs lipidiques dans l'apparition et/ou la croissance des gliomes et méningiomes ne sont pas claires. Cependant, certaines études réalisées sur des tumeurs primitives de patients atteints de gliomes ou de méningiomes suggèrent que certaines enzymes à l'origine des médiateurs lipidiques, notamment la COX-2 et la 5-LOX, interviennent dans le développement et le degré de malignité de ces tumeurs.

L'importance de l'AA dans le métabolisme des gliomes et méningiomes a été souligné dans des études qui montrent des concentrations élevées de  $\omega$  AGPI-6, d'AA, et de son précurseur, l'acide linoléique (LA) dans ces tumeurs par rapport au tissu cérébral normal

[167]. En revanche, les concentrations de  $\omega$ -3 PUFA acide docosahexaénoïque sont réduits dans les gliomes par rapport à des échantillons contrôles de cerveau normal [197]. Ces données suggèrent que la composition en acides gras des tumeurs cérébrales est différente de celle trouvée dans le tissu cérébral non-tumoral.  $\omega$ -6 AGPI, favorise la tumorigenèse des tumeurs primitives du système nerveux central.

Les causes et les mécanismes moléculaires conduisant à l'élévation des concentrations de LA et AA dans les gliomes et méningiomes sont actuellement inconnus. LA est un acide gras essentiel que les humains sont incapables de biosynthétiser et il provient exclusivement par l'alimentation [270]. Par conséquent, il est possible que des concentrations de LA et AA élevées dans les tumeurs cérébrales peuvent être liées à une forte consommation alimentaire. Les études épidémiologiques sur l'alimentation en matières grasses et le risque de tumeurs cérébrales sont rares et ne permettent pas de conclure [323].

La phospholipase A<sub>2</sub> est l'enzyme clé impliquée dans l'initiation de l'ensemble de la cascade d'eicosanoïdes, car elle libère l'acide arachidonique de la position sn-2 des phospholipides membranaires. Bien que les cellules de mammifères contiennent plus de 12 membres de la PLA<sub>2</sub> [14], nous avons très peu d'informations sur cette enzyme dans des tumeurs cérébrales. L'expression et l'activité enzymatique de la PLA<sub>2</sub> cytosolique sensible au calcium ont été signalées dans les astrocytes humains normaux [284,135]. De faibles quantités de la forme sécrétée de PLA<sub>2</sub> et une faible activité enzymatique ont été détectées dans des cultures de cellules astrocytaires de rat en conditions normales et induites par des stimuli tels que les pro-facteurs de nécrose tumorale  $\alpha$  [223]. Enfin, il a été montré que l'inhibition de la PLA<sub>2</sub> par des agents PLA<sub>2</sub> non-spécifiques (tels que le 4-bromophenacylbromide et la quinacrine) supprime la prolifération des cultures de cellules primaires de méningiome et d'astrocytome [234].

### Voie des cyclooxygénases

La surexpression de COX-1 et de COX-2 a été observée dans les méningiomes et les gliomes [241, 158, 173, 268, 69], mais la majorité des données de la littérature concerne surtout les gliomes.

Dans les gliomes, la COX-1 est principalement exprimée dans les macrophages/cellules microgliales de la tumeur, alors que l'expression de COX-2 est trouvée dans la plupart des cellules tumorales et dans des macrophages/cellules microgliales des secteurs périnécrotiques. Le nombre de cellules exprimant COX-1 a été significativement plus

faible dans les oligodendrogliomes de bas grade qu'anaplasiques primaires et dans les oligodendrogliomes anaplasiques qui evoluent d'un gliome de bas grade [69].

L'expression COX-2 est en relation avec le grade des gliomes et module la croissance tumorale [241,158]. Un lien entre l'accumulation de différentes isoformes de la COX au cours de la progression tumorale et le degré de malignité a également été rapporté : une plus forte expression COX-1 dans les cellules tumorales est lié à un phenotype plus agressif [69].

L'immunoreactivite pour COX-2 était surtout observée dans les neurones et astrocytes diffus. La détection de l'expression de COX-2 dans les astrocytes qui limitent la nécrose dans le glioblastome pourrait donc indiquer une nouvelle stratégie thérapeutique utilisant des inhibiteurs de la COX-2 dans le traitement des malades. Ainsi, les inhibiteurs de la synthèse d'eicosanoides supriment la prolifération de cellules de glioblastome [324].

Concernant la relation des médiateurs lipidiques avec la survie des patients, Shono *et al* ont observé que les patients atteints de gliome qui ont la plus haute expression de la COX-2 ont également la survie la plus courte [268]. En revanche, les patients avec une faible expression de COX-1 dans leur tumeur ont une survie globale et sans récidence plus élevée. Les oligodendrogliomes anaplasiques expriment fortement la COX-2 et une forte immunoreactivité pour COX-2 est associée à une diminution de survie des patients, à un index MIB-1 élevé et à l'absence de délétion du chromosome 1p. Les tumeurs n'exprimant pas COX-2 et ayant une perte allélique du chromosome 1p ont une meilleure survie [48].

Une étude de 2004 a montré que 29% des oligodendrogliomes, 87% des oligodendrogliomes anaplasiques, et 50% des glioblastomes exprimaient la protéine COX-2. Pour les 44% de patients dont la tumeur exprimait la protéine COX-2 (COX-2(+)), la survie moyenne est de 37 mois vs. 96 mois pour les patients COX-2(-) [32]. En 2006, la même équipe a montré que 63% des glioblastomes expriment la COX-2, et que, parmi ce groupe de tumeurs de très mauvais pronostic, 60% des patients présentaient une concordance entre l'expression de COX-2 et celle de VEGF [33].

Dans une série de 53 oligodendrogliomes et 7 gliomes mixtes, Castilla *et al.* (2003) [48], ont montré que les patients présentant une expression positive de COX-2, une rétention du bras chromosomique 1p et un index de prolifération  $\geq 6\%$  ont une survie médiocre, de 50% à 3 ans. D'autre part, il n'existe aucune relation avec le sexe, l'âge des patient, ou le type histologique.

Une étude portant sur 66 astrocytomes de bas et de haut grade, montre que COX-2 est une variable prédictive du critère de malignité des astrocytomes et de la survie, alors que ce n'est pas le cas pour les autres variables moléculaires généralement associées aux critères de



malignité, telles que les taux élevés de p53, MIB-1, Bcl2 ou la perte de la protéine du retinoblastoma (Rb) ou de p16 [268].

Dans les méningiomes, Buccoliero *et al.* (2007) ont montré que les taux de transcrits et de protéine COX-2, étudiés respectivement par RT-PCR et immunohistochimie, ne varient pas en fonction du grade tumoral [34].

#### Voie de la 5-lipoxygénase

Boado *et al.* signalent l'augmentation de l'expression des ARNm de 5-LOX dans les glioblastomes et les méningiomes, avec une tendance plus forte dans les méningiomes [25]. Un taux protéique élevé de 5-LOX a également été observé dans les méningiomes. À ce jour, on ne sait pas si 5-LOX est élevé dans des cellules leptoméningées.

L'analyse immunohistochimique d'astrocytomes montre que les cellules tumorales et l'infiltration de macrophages / cellules microgliales expriment de grandes quantités de protéines 5-LOX. En revanche, peu ou pas de 5-LOX a été détectée dans les tissus non tumoraux. D'importants taux d'ARNm et de protéine 5-LOX sont observés dans certaines lignées cellulaires et cultures primaires de glioblastomes. L'expression de 5-LOX est significativement plus élevée dans les formes de haut grade que dans les tumeurs de bas grade.

## 1.4. Objectifs du travail

La survie des patients atteints de tumeurs cérébrales reste toujours de pronostic extrêmement défavorable malgré les efforts de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques. Les stratégies thérapeutiques face aux tumeurs gliales sont différentes d'un centre à un autre et d'un pays à un autre, en partie à cause de la difficulté du diagnostic histopathologique. Ces divergences sont expliquées principalement par l'absence de critères fiables pour identifier les différents sous-types de tumeurs gliales, notamment ceux ayant une composante oligodendrogliale. De nouvelles approches dans le domaine du diagnostic anatomopathologique à l'aide de la biologie moléculaire, sont donc envisagées avec pour enjeu de trouver des nouveaux marqueurs diagnostiques, pronostiques et prédictifs.

La contribution des médiateurs lipidiques dans l'apparition et/ou la croissance des gliomes et méningiomes reste dans l'ensemble peu documentée. L'objectif de ce travail de thèse est d'évaluer le rôle des protagonistes du métabolisme lipidique en tant que marqueurs moléculaires dans les tumeurs gliales et les méningiomes. Dans le cadre de notre approche expérimentale, nous avons :

1) évalué par RT-PCR quantitative le taux de transcrits pour :

*\* dans les gliomes et les méningiomes :*

- les activités enzymatiques 5-LOX, 12-LOX (type R et S), 15-LOX (type R et S), COX-1, COX-2, PGE synthase, PGI synthase et TXA synthase impliquées dans la synthèse de LTB<sub>4</sub>, 12-HETE, 15-HETE, PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> et TXA<sub>2</sub>
- les récepteurs au LTB<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>R1 et LTB<sub>4</sub>R2), à la PGE<sub>2</sub> (récepteurs EP1, EP2, EP3 et EP4), à la PGI<sub>2</sub> (récepteur IP) et au TXA<sub>2</sub> (TXAR)
- les différentes isoformes de la famille PLA<sub>2</sub>

*\* dans les méningiomes uniquement :*

- le récepteur du PAF et les activités enzymatiques impliquées dans sa production et sa dégradation

2) quantifié les taux de PAF dans les méningiomes

3) recherché un lien entre l'expression des transcrits et divers paramètres clinico-biologiques comme le grade de la tumeur, son type histologique, l'intensité de sa vascularisation et de l'infiltrat inflammatoire.

## 2. Résultats

### 2.1. Expression des ARNm des enzymes de synthèse et des récepteurs des métabolites de l'acide arachidonique dans les méningiomes

#### 2.1.1. Article n°1: Analyses des ARNm des PLA<sub>2</sub> dans les méningiomes

**“Analysis of Several PLA<sub>2</sub> mRNA in Human Meningiomas”**. Denizot Y, De Armas R, Durand K, Robert S, Moreau JJ, Caire F, Weinbreck N, Labrousse F. *Mediators Inflamm.* 2009; 2009:689430. Epub 2010 Mar 21.

#### **Résumé de l'article :**

Compte tenu de l'importante action oncogénique de la phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), nous avons analysé les taux d'ARNm des différentes isoformes de PLA<sub>2</sub> dans les méningiomes. Nous avons utilisé la RT-PCR en temps réel pour quantifier et comparer le taux d'expression de ces ARNm dans 26 méningiomes composés de 15 grades I, 9 grades II et 2 grades III. Les résultats indiquent que les méningiomes expriment (i) 3 PLA<sub>2</sub> dépendantes du Ca<sup>2+</sup> de haut poids moléculaire : PLA<sub>2</sub>-IVA, PLA<sub>2</sub>-IVB, PLA<sub>2</sub>-IVC , (ii) 1 PLA<sub>2</sub> indépendante du Ca<sup>2+</sup> de haut poids moléculaire : PLA<sub>2</sub>-VI , (iii) 5 formes sécrétées de PLA<sub>2</sub> de bas poids moléculaire: PLA<sub>2</sub>-IB, PLA<sub>2</sub>-II, III-PLA<sub>2</sub>, PLA<sub>2</sub>-V, et PLA<sub>2</sub>-XII et (iv) les PLA<sub>2</sub> plasmatiques et intracellulaires facteur d'activation plaquettaire acétylhydrolase : PLA<sub>2</sub>-VIIa et PLA<sub>2</sub>-VIIB

Les plus forts taux d'ARNm sont observés pour PLA<sub>2</sub>-IVA, IVB-PLA<sub>2</sub>, PLA<sub>2</sub>-VI, et PLA<sub>2</sub>-XIIA. En revanche, aucun ARNm n'est détecté pour les PLA<sub>2</sub>-IIE, PLA<sub>2</sub>-IIF, PLA<sub>2</sub>-IVD, et PLA<sub>2</sub>-XIIB.

Toutefois, aucune différence n'est observée concernant les taux de transcrits de PLA<sub>2</sub> en fonction du grade de la tumeur, du sous-type de méningiomes, de la présence de cellules inflammatoires infiltrées, d'un œdème associé, du nombre de mitoses, de l'importance de la vascularisation ou de la nécrose.

En conclusion de nombreux gènes codant pour des formes multiples de PLA<sub>2</sub> sont exprimés dans les méningiomes où ils pourraient agir sur le remodelage des phospholipides et sur les eicosanoïdes locales et / ou de réseaux de cytokines.

### 2.1.2. Article n°2: quantification des taux d'ARNm des activités enzymatiques et des récepteurs exprimés dans les méningiomes

**“Genes Encoding Enzymatic Activities Implicated in the Eicosanoid Cascade of Arachidonic Acid and their Receptors are Expressed at mRNA Levels in Human Meningiomas”**. Rafael De Armas, Karine Durand, Nicolas Weinbreck, Sandrine Robert, Jean-Jacques Moreau, Matias Pebet, François Labrousse and Yves Denizot. J Canc Sci Ther 1: 003-007.

#### **Résumé de l'article :**

L'implication de la COX et la LOX dans la progression du cancer et la néo-angiogenèse sont maintenant soutenus par de nombreuses données de la littérature. La colocalisation fréquente de ces enzymes dans les cellules cancéreuses et l'analogie de leur action sur la prolifération des cellules cancéreuses suggèrent un rôle important dans la carcinogenèse.

Nous avons quantifié l'expression des ARNm des enzymes et récepteurs impliqués dans le métabolisme de l'acide arachidonique par RT-PCR en temps réel, et comparé les taux d'expression de ces transcrits dans 26 méningiomes (15 grades I, 9 grades II et 2 grades III).

Les résultats indiquent la présence d'ARNm de 5-LOX, 12-LOX, 15-LOXA, 15-LOXB, COX-1, COX-2, de prostaglandine E synthase, de prostacycline synthase et de thromboxane synthase dans les méningiomes, mais sans relation avec le grade de la tumeur, le sous-type de méningiomes, la présence de cellules inflammatoires infiltrées, d'un œdème associé, de mitose, de vascularisation ou de nécrose.

Des résultats similaires ont été trouvés pour les transcrits de BLT1 et BLT2 (codant pour des récepteurs du LTB<sub>4</sub>) et des récepteurs prostanoides (EP1-4 pour PGE<sub>2</sub>, IP pour PGI<sub>2</sub> et TP pour TXA<sub>2</sub>). Ils sont exprimés dans tous les méningiomes mais sans relation avec le grade, sous-type de méningiomes, présence de cellules inflammatoires, œdème, la mitose, vascularisation ou la nécrose.

En conclusion, les gènes codant pour des activités enzymatiques et les récepteurs impliqués dans la cascade des eicosanoïdes sont exprimés dans les méningiomes.

### 2.1.3. Article n°3: le facteur d'activation des plaquettes dans les méningiomes

**“Platelet-activating factor and human meningiomas”**. Denizot Y, De Armas R, Caire F, Pommeypuy I, Truffinet V, Labrousse F. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2006 Dec; 32(6):674-8.

#### **Résumé de l'article :**

Le facteur activateur des plaquettes (PAF) est un médiateur lipidique aux propriétés inflammatoires et angiogéniques. Il est impliqué dans plusieurs types de cancer. La présence de récepteurs de PAF (PAF-R), les niveaux de PAF, l'activité PLA<sub>2</sub> correspondante et l'activité acétylhydrolase PAF (AHA, l'enzyme dégradant le PAF) ont été étudiés dans 36 méningiomes dont 33 grade I, 12 grade II et 4 grade III. Les transcrits de PAF-R, PAF, PLA<sub>2</sub> et AHA ont été détectés dans les méningiomes. Toutefois, leurs niveaux ne sont pas corrélés avec les paramètres biologiques et histopathologiques tels que le grade de la tumeur, la présence d'œdème associé, la nécrose, l'index mitotique ainsi que l'intensité de la néovascularisation et de la réponse inflammatoire chronique.

En conclusion, le PAF est présent dans les méningiomes mais son expression ne varie pas en fonction du grade des méningiomes.

## 2.2. Analyse quantitative de bFGF et de VEGF par ELISA dans les méningiomes

### Article n°4:

**“The Quantitative analysis of bFGF and VEGF by ELISA in human meningiomas”.**

Denizot Y, De Armas R, Caire F, Moreau JJ, Pommepuy I, Truffinet V, Labrousse F. Mediators Inflamm. 2006;2006 (6):36376.

### Résumé de l'article:

L'analyse quantitative du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF) par ELISA dans les différents sous-types de méningiomes de grade I montrent que VEGF est plus fortement exprimé dans les formes méningothéliales, transitionnelles et microkystiques par rapport aux formes fibreuses. Le taux de VEGF ne dépend pas du grade ni de la vascularisation des tumeurs. De même, aucune différence dans les concentrations de bFGF n'a été observée.

La procédure ELISA est une méthode appropriée pour quantifier les taux de VEGF et de bFGF dans les méningiomes et les comparer en fonction des paramètres cliniques étudiés. Cette méthode pourrait être utilisée pour l'analyse quantitative des autres facteurs de croissance angiogéniques et des cytokines dans les tumeurs intracrâniennes.

## 2.3. Expression des ARNm des enzymes de synthèse et des récepteurs des métabolites de l'acide arachidonique dans les gliomes

2.3.1. Article n°5: quantification des taux d'ARNm des enzymes et récepteurs impliqués dans le métabolisme de l'acide arachidonique dans les gliomes

**“mRNA levels of enzymes and receptors implicated in arachidonic acid metabolism in gliomas”.** Rafael De Armas; Karine Durand; Angélique Guillaudeau; Nicolas Weinbreck; Sandrine Robert; Jean-Jacques Moreau; François Caire; Gisele Acosta; Matias Pebet; Alain Chaunavel; Benoît Marin; François Labrousse; Yves Denizot. Clinical Biochemistry

### **Résumé de l'article :**

Le rôle potentiel des eicosanoïdes a été suggéré dans la tumorigenèse des gliomes, mais la relation entre les enzymes et les récepteurs impliqués dans le métabolisme de l'acide arachidonique et le type histologique de la tumeur n'a pas encore été déterminé.

La technique de RT-PCR quantitative a été utilisée pour mesurer et comparer les niveaux de transcrits des enzymes et des récepteurs impliqués dans les voies des cyclooxygénases et des lipoxygénases entre les oligodendrogliomes, les astrocytomes, les glioblastomes et oligoastrocytomes.

Les résultats montrent que les taux d'ARNm des enzymes et des récepteurs du métabolisme de l'acide arachidonique sont plus faibles dans les oligodendrogliomes classiques par rapport aux astrocytomes et / ou glioblastomes alors que les oligoastrocytomes présentent des taux intermédiaires.

En conclusion, les niveaux d'ARNm des enzymes et des récepteurs impliqués dans les voies des lipoxygénases et des cyclooxygénases diffèrent significativement en fonction du type histologique de gliome, ce qui suggère leur utilité potentielle en tant que marqueurs moléculaires.

### 2.3.2. Article n°6: expression des ARNm des isoformes de PLA<sub>2</sub> dans les gliomes

**“mRNA expression of the Phospholipase A2 isoforms in gliomas”.** Yves Denizot; Rafael De Armas; Karine Durand; Sandrine Robert; François Caire; Angélique Guillaudeau; Nicolas Weinbreck; Matias Pebet; François Labrousse. Soumis à *Clinical chemistry and laboratory medicine*

#### **Résumé de l'article :**

Certaines études montrent des taux élevés d'acide arachidonique dans les gliomes. Ceci suggère que la cascade des éicosanoïdes pourrait jouer un rôle dans la tumorigenèse de ces tumeurs, notamment grâce aux fonctions des eicosanoïdes dans la modulation de l'apoptose et la croissance cellulaire

De nombreux gènes codant pour les différentes formes de Phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) sont situés sur les bras chromosomiques 1p et 19q, dont la perte est l'une des altérations les plus fréquentes dans les oligodendrogliomes. Il existe peu d'informations concernant l'expression et le rôle des PLA<sub>2</sub> dans les gliomes, en particulier en fonction des sous-types histopathologiques. Dans la présente étude, nous avons quantifié les taux d'ARNm de 15 isoformes différentes de PLA<sub>2</sub> par la technique de RT-PCR, et comparé leur expression dans 5 astrocytomes de grade III (AIII), 20 oligodendrogliomes (12 grade II, 8 grade III), 11 oligoastrocytomes (4 grade II, 7 grade III) et 9 glioblastomes (GB) classés selon la classification OMS.

Aucune des isoformes de PLA<sub>2</sub> étudiées ne varie en fonction de l'âge ou du sexe du patient, de l'index mitotique, de l'intensité de la vascularisation et de la présence ou non d'infiltrat inflammatoire et de nécrose. Parmi les cinq PLA<sub>2</sub> intracellulaires, l'ARNm de PLA2G4D est détecté dans seulement 22% des tumeurs. Il n'est pas exprimé dans AIII et OAI, et présente des niveaux d'expression similaires dans les autres types de tumeurs. Les ARNm de PLA2G4A, PLA2G4B, PLA2G4C et PLA2G6 sont exprimés dans la totalité des tumeurs mais seul le taux d'ARNm de PLA2G6 varie en fonction du type de tumeur, et est plus élevé dans les OII et OIII que dans les autres types.

Les ARNm des isoformes solubles de PLA<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>) ont des profils d'expression très différents dans notre série de gliomes. Les transcrits de PLA2G2E et PLA2G12B ne sont détectés dans aucun type de tumeur, alors que ceux de PLA2G2F et PLAG3 sont exprimés dans seulement 4% et 9% des tumeurs respectivement. Les AIII et les GB expriment de plus



forts taux d'ARNm de PLA2G5 et de PLA2G2A que les autres types de tumeurs, principalement les OII et OIII.

En conclusion, nous avons trouvé une expression différentielle des ARNm de PLA2G2A, PLA2G5 et PLA2G6 dans notre série de gliomes. Les taux d'ARNm de PLA2G2A et PLA2G5 sont plus élevés dans les astrocytomes et les glioblastomes, alors que de forts taux d'ARNm de PLA2G6 sont observés dans les oligodendrogliomes. Ces résultats indiquent que certaines isoformes de la famille PLA<sub>2</sub> pourraient intervenir, non seulement dans l'oncogenèse des gliomes, mais également en temps que marqueurs de certains sous-types histologiques.

### **Article soumis**

### 3. Discussion et perspectives

Au cours de la dernière décennie, la biologie moléculaire est devenue un outil accessible dans le cadre clinique pour l'étude des tumeurs du SNC et notamment pour la recherche de nouveaux marqueurs pronostics, diagnostics et prédictifs [261].

L'objectif de ce travail était de savoir si les acteurs du métabolisme de l'acide arachidonique pouvaient constituer des marqueurs dans la pathologie des gliomes et des méningiomes. Ce travail a été principalement réalisé sur les taux d'expression des ARNm des enzymes et récepteurs intervenant dans le métabolisme de l'acide arachidonique. Il s'inscrit dans un thème plus général visant à établir des marqueurs fiables, dont l'absence est à l'heure actuelle l'un des obstacles majeurs pour le diagnostic des tumeurs gliales et le pronostic des méningiomes.

L'acide arachidonique est libéré de la membrane cellulaire par la phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) et métabolisé par la voie des lipoxygénases (LOX) et des cyclooxygénases (COX). L'action de la 5-lipoxygénase (5-LOX), activée par FLAP, donne la formation des leucotriènes (LTA<sub>4</sub>, LTB<sub>4</sub>, LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>). LTB<sub>4</sub> exerce ses fonctions après la liaison de deux récepteurs, BLT1 et BLT2. L'acide arachidonique peut être métabolisé en acide 12/15-Hydroperoxytetraenoic (12/15-HPETE) par la 12 ou la 15 lipoxygénase (12-LOX, 15-LOX). 12/15-HPETE est alors métabolisé en 12/15-HETE par la glutathion peroxydase (GPX).

L'action des cyclooxygénases constitutive (COX-1) ou inductible (COX-2), donne la formation de prostaglandine H<sub>2</sub> (PGH<sub>2</sub>). La PGH<sub>2</sub> est le prostanoloïde précurseur du thromboxane (TXA<sub>2</sub>), de la prostacycline (PGI<sub>2</sub>) et de la prostaglandine E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) synthétisés par les TXA synthase, PGI synthase et PGE synthase respectivement. Chacun de ces prostanoloïdes peut exercer des effets cellulaires en se liant à des récepteurs spécifiques: IP pour PGI<sub>2</sub>, TP pour TXA<sub>2</sub> et EP1-4 pour PGE<sub>2</sub>.

## 3.1. Etude des médiateurs lipidiques dans les méningiomes

### 3.1.1 Expression des ARNm des isoformes de PLA<sub>2</sub>

La place prépondérante de la PLA<sub>2</sub> en début de cascade, nous a logiquement conduit à quantifier en premier lieu l'expression des ARNm de ses isoformes, en fonction des différents grades de méningiomes.

Nous avons montré que les ARNm de plusieurs isoformes de PLA<sub>2</sub> (cPLA<sub>2</sub>, sPLA<sub>2</sub> ou PAF-AH) sont exprimés dans les méningiomes. De la même manière que dans certaines autres pathologies où de telles fonctions ont été montrées [213], il est possible que certaines isoformes de PLA<sub>2</sub> modulent la croissance tumorale des méningiomes, non seulement en agissant sur le remodelage des phospholipides membranaires mais aussi en modifiant les taux de cytokines et les réseaux angiogéniques locaux.

Cependant, notre étude n'a pas pu mettre en évidence de différence des taux d'ARNm en fonction du grade ou du sous-type des tumeurs, de la présence de cellules inflammatoires infiltrées ou d'oedème associé. Au-delà de l'ARNm, d'autres niveaux de régulations peuvent exister pour l'expression de ces isoformes. Il serait notamment important de réaliser des analyses en immunohistochimie afin de quantifier et de localiser l'expression protéique des différentes isoformes.

Les ARNm de PLA<sub>2</sub>-IVA, PLA<sub>2</sub>-IVB, PLA<sub>2</sub>-IVC et PLA<sub>2</sub>-VI sont détectés dans 96%, 100%, 92% et 100% des méningiomes à l'inverse de PLA<sub>2</sub>-IVD dont le transcrit n'est pas détecté. Ces résultats confirment une étude précédente qui montre que 100% des méningiomes présentent une activité PLA<sub>2</sub>, notamment PLA<sub>2</sub>-VI [78]. Les auteurs concluent sur le rôle de cette isoforme dans la régulation de la croissance et de la mort cellulaire et par conséquent de la croissance tumorale. [172] De plus, une autre étude montre que le mécanisme par lequel PLA<sub>2</sub>-VI module la croissance des cellules implique des régulations de la libération d'acide arachidonique, et l'activation de p53 et des MAPK. [139] Or, des implications de p53 et MAPK kinase ont récemment été montrées dans la pathologie des méningiomes. [157]

L'ensemble de ces observations montre que la PLA<sub>2</sub>-VI pourrait être une cible intéressante pour le développement de médicaments pour la thérapie de méningiomes.

Les méningiomes de notre série n'expriment pas les ARNm de PLA<sub>2</sub>-IIE, PLA<sub>2</sub>-IIF et PLA<sub>2</sub>-XIIB et seulement 15% de ces tumeurs expriment les ARNm de PLA<sub>2</sub>-IID et PLA<sub>2</sub>-X.

En revanche les transcrits correspondant aux isoformes PLA2-IB, PLA2-IIA, PLA2-III, V et PLA2-PLA2-XIIA ont été détectés dans 88%, 88%, 77%, 65 % et 96% des tumeurs, respectivement. Les transcrits des différentes isoformes ne diffèrent pas en fonction du grade ni du sous-type de tumeur, de la présence ou non de cellules inflammatoires infiltrées, d'un œdème associé, de mitose, de vascularisation ou de nécrose.

Les enzymes PAF-AH constituent une autre sous-famille des PLA<sub>2</sub>. Les ARNm de la PLA2-VIIa, forme plasmatique de PAF-AH, et de PLA2-VIIB, forme intracellulaire, sont présents dans 100% et 95% des méningiomes, mais ne diffèrent pas en fonction du grade de la tumeur, ni des autres données cliniques. Les résultats actuels confirment une étude précédente de l'activité enzymatique de PAF-AH dans des homogénats de méningiome [78]. De plus, dans les méningiomes, l'expression de PAF-AH est cohérente avec la présence de PAF [78, 137].

Les transcrits de PLA2R sont détectés dans 100% des méningiomes, mais sans lien significatif avec le grade de la tumeur. Les PLA2R peuvent agir comme récepteur de plusieurs sPLA2 et ainsi moduler une variété de réponses biologiques (comme la prolifération cellulaire, la migration cellulaire, la libération d'hormones, la production de médiateurs lipidiques et la production de cytokines) [137].

### 3.1.2. Expression des ARNm des enzymes et récepteurs intervenant dans le métabolisme de l'acide arachidonique

La première partie de notre travail consistait à étudier la présence de transcrits des enzymes et des récepteurs impliqués dans la libération de l'AA (via PLA<sub>2</sub>) et dans son métabolisme (via COX et LOX). Dans un deuxième temps, nous avons étudié la relation entre les niveaux des transcrits et les différentes variables cliniques comme le type et grade de la tumeur.

Les ARNm de 5-LOX, 12-LOXA, 15-LOXA et 15-LOXB ont été détectés dans 100%, 65%, 88% et 100% des tumeurs, respectivement, alors que celui de 12-LOXB n'est pas exprimé. Aucune différence d'expression des ARNm de LOX n'est observée en fonction du grade ni du sous-type de méningiomes ou en fonction des autres variables mesurées (présence de cellules inflammatoires, œdème, mitoses, vascularisation ou nécrose).

Dans notre série de méningiomes nous n'avons pas trouvé de différence d'expression d'ARNm de 15-LOXB en fonction de l'infiltrat inflammatoire et du grade tumoral. La plus

forte expression de 15 LOX que de 12-LOX est en accord avec la croissance des tumeurs de la méninge, plus lente et de faible pouvoir métastatique. Pour approfondir cette hypothèse, la relation 12-LOX / 15-LOX dans la croissance et cancer du cerveau métastatique tels que les glioblastomes et des astrocytomes serait de l'intérêt de renforcer cette hypothèse. Nous avons constaté la présence de transcrits de la protéine activatrice de 5-LOX (FLAP), de BLT1 et de BLT2 dans 100% des méningiomes.

Considérant l'importance cruciale de la voie de transduction du signal 5-LOX/FLAP/BLT1-BLT2 dans la carcinogénèse [51], [219], sa présence dans les méningiomes suggèrent son implication dans la croissance tumorale. L'ensemble, de ces observations pourrait suggérer que les inhibiteurs de 5-LOX seraient des candidats intéressants pour le traitement de ces tumeurs.

Les transcrits de COX-1, COX-2, PGE synthase, PGI synthase et TXA synthase sont détectés dans 100% des tumeurs avec une relation: COX-1 > COX-2 et de PGE synthase > synthase TX > GPI synthase. Il n'existe aucune différence en fonction du grade de la tumeur, ni d'autres données cliniques.

COX-1 est exprimé de façon constitutive et est responsable de la faible production de métabolites nécessaires à l'homéostasie cellulaire. En revanche la COX-2 est produite au cours de l'inflammation, le stress cellulaire et la tumorigénèse [23]. Nous n'avons pas trouvé de relation entre les niveaux de transcription de COX-2 et le grade de la tumeur.

L'inhibiteur de la COX-2, le célécoxib, inhibe la croissance *in vitro* de méningiome [242] et réduit la croissance tumorale dans un modèle expérimental de méningiome [243].

L'expression ubiquitaire de la PGE synthase, PGI synthase et TXA synthase dans notre série de méningiomes confirment leur capacité à produire des PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> et TXA<sub>2</sub>, déjà montrée par d'autres auteurs [47], [58], [228].

Les prostanoides sont connus pour jouer différents rôles dans la progression tumorale et l'apparition des métastases dans plusieurs cancers [308], ce qui contribue à renforcer l'hypothèse de leur rôle dans la tumorigénèse des méningiomes. Les ARNm d'EP1-4, IP et TP sont détectés dans la grande majorité de notre série de méningiomes (65%, 96%, 80%, 92%, 96% et 100% pour EP1, EP2, EP3, EP4, IP et TP, respectivement), mais sans lien avec le grade de la tumeur.

Les effets de PGE<sub>2</sub> sont médiés par des interactions avec quatre récepteurs couplés à des protéines G. EP1 induit des variations du niveau fixation intracellulaire de calcium alors que EP2 et EP4 stimulent la production d'AMPc et EP3 inhibent cette même production [23],

[127]. Dans les méningiomes, PGE<sub>2</sub> pourraient agir via des récepteurs EP2-EP4, donc, par un effet d'élévation d' AMPc.

PGE<sub>2</sub> stimulent la production du facteur de croissance [21] agissant ainsi sur la progression tumorale en modifiant le réseau des cytokines. PGI<sub>2</sub> (rapportée comme un métabolite anticancéreux) et TXA<sub>2</sub> (signalé comme un métabolite procancéreux) ont des actions opposées et l'équilibre entre ces deux médiateurs est essentiel. PGI<sub>2</sub> module les interactions plaquettes-vasculaires et neutralise les effets de prolifération de plaquettes de TXA<sub>2</sub> en réponse au stress et les blessures [54].

### 3.1.3. Expression de PAF

Nous avons rapporté, pour la première fois, que les ARNm des enzymes impliquées dans la production de PAF (PLA<sub>2</sub>) et sa dégradation (AHA) sont exprimés dans les méningiomes. En accord avec leur présence, PAF a également été détecté (48/49 méningiomes). La plupart d'entre eux présentaient un léger infiltrat lymphocytaire.

PAF agit comme un médiateur local cellulaire. Sa présence est donc seulement pertinente si PAF-R peut être détectée sur le site de production de PAF.

Les transcrits PAF, PAF-R et les activités enzymatiques impliquées dans la production de PAF et sa dégradation sont détectés dans les méningiomes, suggérant un rôle physiopathologique de PAF. Le PAF pourrait être produit par les cellules tumorales et / ou les cellules inflammatoires infiltrées et être impliqué dans la croissance tumorale en modifiant les réseaux de cytokine et angiogénique locaux. Ce sont ces processus qui ont été montrés dans les cancers du sein et le cancer colorectal [39].

Les expériences de RT-PCR montrent que les méningiomes expriment les transcrits de PAF- R.

PAF, AHA et PLA<sub>2</sub> ont été détectés dans 98%, 96% et 100% des méningiomes respectivement. Les niveaux de PAF ne sont pas corrélés avec ceux de AHA et de PLA<sub>2</sub>. Aucune différence a été trouvée pour PAF, PLA<sub>2</sub> et AHA par rapport au grade et au sous-type de méningiome, à la présence de cellules inflammatoires infiltrées, à l'œdème associé, aux mitoses, à la nécrose.

Le type de cellules exprimant les transcrits de PAF-R (cellules endothéliales et / ou des cellules de méningiome) ainsi que le rôle de PAF dans les tumeurs restent à déterminer. Comme PAF est un régulateur biologique puissant dans le système vasculaire, il pourrait contribuer à stimuler le facteur endothélial de croissance vasculaire (VEGF) [208]. PAF

pourrait également agir en influençant l'activation leucocytaire et le chimiotactisme et / ou en modifiant le réseau des cytokines locales [76].

Des études complémentaires sont nécessaires pour clarifier le rôle de PAF dans le développement des méningiomes.

#### 3.1.4. Analysis quantitative de bFGF et VEGF par ELISA

Les résultats obtenus avec la procédure du test ELISA corroborent ceux obtenus par d'autres chercheurs utilisant d'autres méthodes [238]. La présente étude met en évidence que la méthode ELISA est utile pour l'analyse quantitative de bFGF et de VEGF. Ces résultats sont en accord avec la littérature [220].

Nos résultats montrent que l'expression de VEGF diffère selon le sous-type histologique. Les méningiomes fibroblastiques présentent les taux de VEGF les plus faibles. Les résultats actuels confirment une étude précédente qui montre une concentration plus élevée du VEGF dans les formes méningothéliales comparé aux formes plus fibreuses [176]. VEGF pourrait aussi avoir d'autres fonctions que l'angiogenèse dans les méningiomes. Par exemple, une stimulation autocrine de VEGF des cellules tumorales serait proposée pour expliquer les différents contenus du VEGF entre les sous-types de méningiomes.

### 3.2. Etude des médiateurs lipidiques dans les gliomes

La famille PLA<sub>2</sub> et la cascade des eicosanoïdes pourraient être l'une des voies impliquées dans l'oncogenèse des gliomes. Nos résultats montrent que les taux d'ARNm des enzymes et récepteurs intervenant dans ces voies sont très différents dans les tumeurs astrocytaires comparé aux tumeurs oligodendrogiales. Cela indique que les taux de transcrits pourraient être de sérieux candidats en tant que marqueurs biologiques dans la classification des sous-types histologiques de ces tumeurs.

#### 3.2.1. Expression des ARNm des isoformes de PLA<sub>2</sub>

La fonction de PLA<sub>2</sub> dans les gliomes est peu connue. Un grand nombre de gènes codant pour différentes isoformes de PLA<sub>2</sub> se trouvent au niveau des bras chromosomiques 1p et 19q, dont la perte est l'une des caractéristiques des oligodendrogliomes [328]. Ce fait donne un grand intérêt à la recherche de l'expression des ARNm des gènes codant pour PLA<sub>2</sub>

puisque'ils pourraient être liés à la délétion de 1p19q, marqueur d'un bon pronostic dans les tumeurs oligodendrogiales.

L'analyse des quatre isoformes de cPLA<sub>2</sub> montre une hétérogénéité d'expression. PLA2G4D est détecté dans 22% des tumeurs mais n'est pas exprimée dans les AIII et OAI. Les ARNm de PLA2G4A, PLA2G4B, PLA2G4C PLA2G6 sont détectés dans tous les cas, mais ne diffèrent pas en fonction du type de tumeur. PLA2G4C, codant pour la phospholipase A2 cytosolique-gamma (gamma-cPLA2), est un gène localisé sur le chromosome 19q13.3, une région présumée de gène suppresseur [128].

Les différents isoformes de cPLA2 ont des fonctions différentes. Deux études récentes suggèrent que la PLA2G6 a un rôle dans la transactivation de l'EGFR dans la prostate [285] et les cellules cancéreuses de l'ovaire [277]. D'autres études ont suggéré des liens entre EGFR et PLA2, mais la plupart de ces études ont porté sur le groupe 6 de PLA2 [314]. L'inhibition de PLA2G6 modifie l'activation de l'EGFR dans les cellules p53 positives et négatives, suggérant une relation entre PLA2G6, EGFR et p53. La relation fonctionnelle entre PLA2G6 et EGFR n'est pas connue mais pourrait être un élément important dans l'oncogenèse des gliomes. [28]

Les ARNm de sPLA2 sont exprimés de manière très différente dans notre série. Aucune tumeur n'exprime les ARNm de PLA2G2E et PLA2G12B et seulement 4% et 9% des tumeurs expriment les ARNm de PLA2G2F et PLAG3 respectivement. Les niveaux d'ARNm de PLA2G2A et de PLA2G5 diffèrent selon le type histologique et le grade. PLA2G2A est observée dans différentes cellules transformées et empêche l'apoptose dans certaines lignées cellulaires [172]. Elle provoque une réponse mitogène et active le métabolisme de l'acide arachidonique dans les cellules de l'astrocytome [234].

Les gènes codant pour les isoformes PLA2G5 et PLA2G2A sont situés sur la région chromosomique 1p36, dont la perte est une caractéristique des oligodendrogliomes [328,190]. Ces résultats suggèrent que ces isoformes peuvent jouer un rôle dans la pathogenèse du potentiel dans les gliomes.

Dans notre série, l'expression élevée de l'ARNm de PLA2G2A est plus fréquente dans les formes tumorales de haut grade (III et IV) avec une composante astrocytaire, par rapport aux oligodendrogliomes et aux oligoastrocytomes de bas grade (OAI). Au contraire, les taux d'ARNm de PLA2G6 étaient significativement plus élevés dans les oligodendrogliomes que les autres types histopathologiques.



### 3.2.2. Expression des ARNm des enzymes et récepteurs intervenant dans le métabolisme de l'acide arachidonique

Nous croyons que ce travail est le premier qui compare les taux d'ARNm des enzymes et des récepteurs impliqués dans les voies des lipoxigénases et des cyclooxygénases, dans les oligodendrogliomes, les astrocytomes, les glioblastomes et oligoastrocytomes. Nos résultats montrent que les ARNm des enzymes et des récepteurs du métabolisme de l'acide arachidonique:

- sont presque systématiquement sous-exprimés dans les oligodendrogliomes classiques par rapport aux astrocytomes et / ou aux glioblastomes,
- présentent un taux d'expression différent entre les astrocytomes et les glioblastomes,
- ont une expression intermédiaire dans les oligoastrocytomes par rapport aux astrocytomes et oligodendrogliomes.

#### **Voie des lipoxigénases**

Nos résultats montrent que les oligodendrogliomes expriment nettement moins d'ARNm de 5-LOX, FLAP, 12-LOXA et 15-LOXB que les glioblastomes et d'ARNm de 5-LOX et 12-LOXA que les astrocytomes. Ces résultats indiquent que la voie de la lipoxigénase pourrait jouer un rôle dans la différenciation tumorale des gliomes vers le type astrocytaire ou oligodendrogliol. Les oligoastrocytomes, expriment des niveaux intermédiaires des ARNm des activités lipoxigénases étudiés, ce qui reflète le statut hybride de ces tumeurs. L'ARNm de 5-LOX est surexprimé sur les astrocytomes.

Les niveaux d'ARNm 5-LOX et 12-LOXA ont augmenté de façon similaire dans les glioblastomes et les astrocytomes, par rapport aux autres types de tumeurs, alors que les glioblastomes seulement présenter des niveaux élevés d'ARNm de l'anti-oncogène 15-LOXB. Les niveaux d'ARNm BLT1 et BLT2 ne changent pas selon les types histologiques. Il est possible qu'il existe d'autres niveaux de régulation de ces récepteurs, ou que, dans le cas d'une modulation de la voie de la 5-LOX, d'autre récepteurs ou enzymes soient impliqués. Les leukotriènes pourraient être produits lors de la tumorigenèse des gliomes, puisqu'ils sont déjà liés à des événements physiopathologiques dans le cerveau, y compris l'ischémie cérébrale,

œdème cérébral ou l'augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique dans les tumeurs du cerveau [168].

### **Voie des cyclooxygénases**

COX-2 a été observée à la fois dans la pathogenèse des astrocytomes [237] et des oligodendrogliomes [126,268] où elle est liée à la réduction de la survie. Dans notre série les taux d'ARNm de COX-1 et COX-2 sont plus faibles dans les oligodendrogliomes par rapport aux glioblastomes. En accord avec nos résultats, d'autres auteurs ont déjà montré la surexpression de la COX-2 dans les glioblastomes [216].

Jantke *et al.* (2004) [150] suggèrent que l'inhibition de la thromboxane synthase agit sur la migration et l'apoptose dans les cellules tumorales et les cellules endothéliales des gliomes. La différence des taux d'ARNm de COX-1 et COX-2 selon les types histologiques des tumeurs indique qu'ils pourraient jouer un rôle primordial dans la différenciation et la progression des gliomes vers les formes de haut grade.

La PGE<sub>2</sub> est connu pour contribuer à la croissance tumorale par son activité immunosupresseur qui appauvrit les mécanismes de défense anti-tumoraux [308].

La voie COX-2/PGE<sub>2</sub> est capable d'exercer des effets pléiotropes dans les tumeurs, la promotion de la prolifération, la survie, l'angiogenèse [231]. Des données contradictoires existent sur la production de PGE<sub>2</sub> dans les tumeurs cérébrales, comme les méningiomes et des gliomes [96,73]. Dans notre série, les niveaux d'ARNm de PGE synthase ne varient pas selon le type histologique des tumeurs alors que des taux élevés d'ARNm d'EP1, EP2 et EP4 sont observés dans les astrocytomes par rapport aux autres types de tumeurs, notamment dans les glioblastomes et oligodendrogliomes.

Le TXA<sub>2</sub> et la PGI<sub>2</sub> liées à des enzymes et les récepteurs exercent généralement des fonctions inverses dans la tumorigenèse. La surexpression de TX synthase stimule la croissance tumorale *in vivo* [32], l'angiogenèse et le potentiel invasif des cellules néoplasiques [72] et favorise la migration et la prolifération, en particulier dans les cellules de gliome [250, 298]. PGI<sub>2</sub> exercent des effets anti-tumoraux et il a été montré que la surexpression de la PGI synthase entraîne la diminution de la croissance tumorale *in vivo*. [32]

L'expression de PGI synthase est réduite dans les gliomes à croissance rapide [46].

En conclusion, les niveaux d'ARNm des enzymes et des récepteurs impliqués aussi bien dans les voies des lipoxygénases que des cyclooxygénases diffèrent selon les types histologiques des gliomes. Ceci suggère que le métabolisme de l'acide arachidonique est probablement impliqué dans la différenciation et la progression des gliomes.

## 4. Conclusion et perspectives

L'objectif de notre travail était d'évaluer le rôle des protagonistes du métabolisme lipidique en tant que marqueurs moléculaires dans les tumeurs gliales et les méningiomes.

Nous avons étudié les taux d'ARNm des enzymes et des récepteurs impliqués dans le métabolisme de l'AA et la production d'écossanoïdes.

Dans les gliomes, nos résultats en montrant un profil d'expression différent dans les tumeurs astrocytaires par rapport aux oligodendrogliomes, indiquent que la famille des PLA<sub>2</sub> et la cascade des écosanoïdes pourraient être impliquées dans l'oncogenèse de ces tumeurs. Ces résultats indiquent également que les enzymes et les récepteurs impliqués dans le métabolisme de l'AA pourraient être des marqueurs des sous-types histologiques des tumeurs cérébrales et potentiellement servir de cibles pour le traitement de ces tumeurs.

Dans les méningiomes, nous n'avons trouvé aucune relation entre les taux d'ARNm des enzymes et des récepteurs impliqués dans la cascade des écosanoïdes et les données anatomo-cliniques (grade de la tumeur, invasion, présence de mitoses, œdème).

La RT-PCR quantitative que nous avons utilisée dans ce travail, ne permet pas de savoir quel est le type de cellule (tumorale, endothéliale ou inflammatoire par exemple) qui exprime les divers transcrits.

Pour l'étude du PAF, nous avons utilisé la technique de « *scintillation proximity assay* ». Nous avons démontré que PAF, PAF-R et AHA sont exprimés dans ces tumeurs, mais sans relation avec les données anatomo-cliniques.

Comme perspectives de développement de notre travail, nous envisageons de:

1. Croiser les résultats que nous avons obtenus avec les données cliniques : traitements notamment anti-inflammatoire non stéroïdien et corticoïde, survie sans récurrence et survie globale,
2. Augmenter la taille de la série,
3. Etudier par immunohistochimie l'expression de COX-2, VEGF et CD34 pour préciser le rôle de COX-2 dans l'angiogenèse tumorale,
4. Etudier par immunohistochimie l'expression des médiateurs lipidiques, de leurs enzymes et de leurs récepteurs dans les gliomes et les méningiomes, pour préciser quels sont les types cellulaires impliqués.

## 5. Bibliographie

- [1] Abrahamsen HN, Steiniche T, Nexø E, Hamilton-Dutoit SJ, Sørensen BS. Towards quantitative mRNA analysis in paraffin-embedded tissues using real-time reverse transcriptase-polymerase chain reaction: a methodological study on lymph nodes from melanoma patients. *J Mol Diagn*. 2003 Feb;5(1):34-41.
- [2] Adams TE, Koziol EJ, Hoyne PH, Bentley JD, Lu L, Lovrecz G, et al. A truncated soluble epidermal growth factor receptor-Fc fusion ligand trap displays anti-tumour activity in vivo. *Growth factors (Chur, Switzerland)*. 2009 Jun;27(3):141-54.
- [3] Aldape KD, Ballman K, Furth A, Buckner JC, Giannini C, Burger PC, et al. Immunohistochemical detection of EGFRvIII in high malignancy grade astrocytomas and evaluation of prognostic significance. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004 Jul;63(7):700-7.
- [4] Alonso ME, Bello MJ, Gonzalez-Gomez P, Lomas J, Arjona D, de Campos JM, Kusak ME, Sarasa JL, Isla A, Rey JA. Mutation analysis of the p73 gene in nonastrocytic brain tumours. *Br J Cancer*. 2001 Jul 20;85(2):204-8.
- [5] Andersson U, Guo D, Malmer B, Bergenheim AT, Brannstrom T, Hedman H, et al. Epidermal growth factor receptor family (EGFR, ErbB2-4) in gliomas and meningiomas. *Acta Neuropathol*. 2004 Aug;108(2):135-42.
- [6] Anderson KM, Seed T, Vos M, Mulshine J, Meng J, Alrefai W, Ou D, Harris JE. 5-Lipoxygenase inhibitors reduce PC-3 cell proliferation and initiate nonnecrotic cell death. *Prostate*. 1998 Nov 1;37(3):161-73.
- [7] Andon A, Grill J, Vassal G, Couanet D, Hartmann O. Les tumeurs du système nerveux central. Paris: Institut Gustave Roussy 2005.
- [8] Andreansky S, He B, van Cott J, McGhee J, Markert JM, Gillespie GY, et al. Treatment of intracranial gliomas in immunocompetent mice using herpes simplex viruses that express murine interleukins. *Gene therapy*. 1998 Jan;5(1):121-30.
- [9] Arai H, Koizumi H, Aoki J, Inoue K. Platelet-activating factor acetylhydrolase (PAF-AH). *J Biochem*. 2002 May;131(5):635-40.
- [10] Arjona D, Bello MJ, Alonso ME, Aminoso C, Isla A, De Campos JM, et al. Molecular analysis of the EGFR gene in astrocytic gliomas: mRNA expression, quantitative-PCR analysis of non-homogeneous gene amplification and DNA sequence alterations. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2005 Aug;31(4):384-94.

- [11] Atsumi G, Murakami M, Kojima K, Hadano A, Tajima M, Kudo I. Distinct roles of two intracellular phospholipase A2s in fatty acid release in the cell death pathway. Proteolytic fragment of type IVA cytosolic phospholipase A2alpha inhibits stimulus-induced arachidonate release, whereas that of type VI Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A2 augments spontaneous fatty acid release. *J Biol Chem*. 2000 Jun 16;275(24):18248-58.
- [12] Avis IM, Jett M, Boyle T, Vos MD, Moody T, Treston AM, Martínez A, Mulshine JL. Growth control of lung cancer by interruption of 5-lipoxygenase-mediated growth factor signaling. *J Clin Invest*. 1996 Feb 1;97(3):806-13.
- [13] Bagetta G, Corasaniti MT, Paoletti AM, Berliocchi L, Nisticò R, Giammarioli AM, Malorni W, Finazzi-Agrò A. HIV-1 gp120-induced apoptosis in the rat neocortex involves enhanced expression of cyclo-oxygenase type 2 (COX-2). *Biochem Biophys Res Commun*. 1998 Mar 27;244(3):819-24.
- [14] Balsinde J, Balboa MA, Insel PA, Dennis EA. Regulation and inhibition of phospholipase A2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1999;39:175-89.
- [15] Barbashina V, Salazar P, Holland EC, Rosenblum MK, Ladanyi M. Allelic losses at 1p36 and 19q13 in gliomas: correlation with histologic classification, definition of a 150-kb minimal deleted region on 1p36, and evaluation of CAMTA1 as a candidate tumor suppressor gene. *Clin Cancer Res*. 2005 Feb 1;11(3):1119-28.
- [16] Baser ME; Contributors to the International NF2 Mutation Database The distribution of constitutional and somatic mutations in the neurofibromatosis 2 gene.. *Hum Mutat*. 2006 Apr;27(4):297-306
- [17] Basu A, Raghunath M, Bishayee S, Das M. Inhibition of tyrosine kinase activity of the epidermal growth factor (EGF) receptor by a truncated receptor form that binds to EGF: role for interreceptor interaction in kinase regulation. *Mol Cell Biol*. 1989 Feb;9(2):671-7.
- [18] Bazan NG, Fletcher BS, Herschman HR, Mukherjee PK. Platelet-activating factor and retinoic acid synergistically activate the inducible prostaglandin synthase gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Jun 7;91(12):5252-6.
- [19] Belaud-Rotureau MA, Meunier N, Eimer S, Vital A, Loiseau H, Merlio JP. Automated assessment of 1p36-19q13 status in gliomas by interphase FISH assay on touch imprints of frozen tumours. *Acta Neuropathol*. 2006 Mar;111(3):255-63.

- [20] Bello MJ, de Campos JM, Vaquero J, Kusak ME, Sarasa JL, Rey JA. High-resolution analysis of chromosome arm 1p alterations in meningioma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2000 Jul 1;120(1):30-6.
- [21] Besse A, Trimoreau F, Faucher JL, Praloran V, Denizot Y. Prostaglandin E2 regulates macrophage-colony stimulating factor secretion by human bone marrow stromal cells. *Biochim Biophys Acta.* 1999; 1450: 444-451.
- [22] Bhattacharya S, Mathew G, Jayne DG, Pelengaris S, Khan M. 15-lipoxygenase-1 in colorectal cancer: a review. *Tumour Biol.* 2009;30(4):185-99.
- [23] Bhattacharya M, Vrma DR, Chemtob S. Nuclear prostaglandin receptors. *Gene Ther Mol Biol.* 1999; 4: 323-338.
- [24] Blaine SA, Wick M, Dessev C, Nemenoff RA. Induction of cPLA2 in lung epithelial cells and non-small cell lung cancer is mediated by Sp1 and c-Jun. *J Biol Chem.* 2001 Nov 16;276(46):42737-43.
- [25] Boado RJ, Pardridge WM, Vinters HV, Black KL. Differential expression of arachidonate 5-lipoxygenase transcripts in human brain tumors: evidence for the expression of a multitranscript family. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1992 Oct 1;89(19):9044-8.
- [26] Boström J, Meyer-Puttlitz B, Wolter M, Blaschke B, Weber RG, Lichter P, Ichimura K, Collins VP, Reifenberger G. Alterations of the tumor suppressor genes CDKN2A (p16(INK4a)), p14(ARF), CDKN2B (p15(INK4b)), and CDKN2C (p18(INK4c)) in atypical and anaplastic meningiomas. *Am J Pathol.* 2001 Aug;159(2):661-9.
- [27] Bouvier C, Roll P, Quilichini B, Metellus P, Calisti A, Gilles S, et al. Deletions of chromosomes 1p and 19q are detectable on frozen smears of gliomas by FISH: usefulness for stereotactic biopsies. *J Neurooncol.* 2004 Jun;68(2):141-9.
- [28] Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Hegi ME, Stupp R. Epidermal growth factor receptor inhibitors in neuro-oncology: hopes and disappointments. *Clin Cancer Res.* 2008 Feb 15;14(4):957-60.
- [29] Bredel M, Pollack IF. The p21-Ras signal transduction pathway and growth regulation in human high-grade gliomas. *Brain Res Brain Res Rev.* 1999 Apr;29 (2-3):232-49
- [30] Bredel M, Pollack IF, Hamilton RL, James CD. Epidermal growth factor receptor expression and gene amplification in high-grade non-brainstem gliomas of childhood. *Clin Cancer Res.* 1999 Jul;5(7):1786-92.

- [31] Bruna J, Brell M, Ferrer I, Gimenez-Bonafe P, Tortosa A. Ki-67 proliferative index predicts clinical outcome in patients with atypical or anaplastic meningioma. *Neuropathology*. 2007 Apr;27(2):114-20.
- [32] Buccoliero AM, Caldarella A, Arganini L, Mennonna P, Gallina P, Taddei A, Taddei GL. Cyclooxygenase-2 in oligodendroglioma: possible prognostic significance. *Neuropathology*. 2004 Sep;24(3):201-7.
- [33] Buccoliero AM, Caldarella A, Gheri CF, Taddei A, Paglierani M, Pepi M, Mennonna P, Taddei GL. Inducible cyclooxygenase (COX-2) in glioblastoma--clinical and immunohistochemical (COX-2-VEGF) correlations. *Clin Neuropathol*. 2006 Mar-Apr;25(2):59-66.
- [34] Buccoliero AM, Castiglione F, Degl'Innocenti DR, Arganini L, Taddei A, Ammannati F, Mennonna P, Taddei GL. Cyclooxygenase-2 (COX-2) overexpression in meningiomas: real time PCR and immunohistochemistry. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2007 Jun;15(2):187-92.
- [35] Buckman SY, Gresham A, Hale P, Hruza G, Anast J, Masferrer J, Pentland AP. COX-2 expression is induced by UVB exposure in human skin: implications for the development of skin cancer. *Carcinogenesis*. 1998 May;19(5):723-9.
- [36] Buckner JC, Gesme D, Jr., O'Fallon JR, Hammack JE, Stafford S, Brown PD, et al. Phase II trial of procarbazine, lomustine, and vincristine as initial therapy for patients with low-grade oligodendroglioma or oligoastrocytoma: efficacy and associations with chromosomal abnormalities. *J Clin Oncol*. 2003 Jan 15;21(2):251-5.
- [37] Burger PC, Minn AY, Smith JS, Borell TJ, Jedlicka AE, Huntley BK, et al. Losses of chromosomal arms 1p and 19q in the diagnosis of oligodendroglioma. A study of paraffin-embedded sections. *Mod Pathol*. 2001 Sep;14(9):842-53.
- [38] Burger P, Scheithauer B. *Tumors of the Central Nervous System*: Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) 2008.
- [39] Bussolati B, Biancone L, Cassoni P, Russo S, Rola-Pleszczynski M, Montrucchio G, Camussi G. PAF produced by human breast cancer cells promotes migration and proliferation of tumor cells and neo-angiogenesis. *Am J Pathol*. 2000 Nov;157(5):1713-25.
- [40] Cairncross JG. Cognition in survivors of high-grade glioma. *J Clin Oncol*. 1998 Sep;16(9):3210-1.



- [41] Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. *J Natl Cancer Inst.* 1998 Oct 7;90(19):1473-9.
- [42] Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 20;24(18):2707-14.
- [43] Cao C, Matsumura K, Yamagata K, Watanabe Y. Induction by lipopolysaccharide of cyclooxygenase-2 mRNA in rat brain; its possible role in the febrile response. *Brain Res.* 1995 Oct 30;697(1-2):187-96.
- [44] Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, Bartolini S, Ceresoli GL, Bemis L, et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2005 May 4;97(9):643-55.
- [45] Carlson KM, Bruder C, Nordenskjöld M, Dumanski JP. 1p and 3p deletions in meningiomas without detectable aberrations of chromosome 22 identified by comparative genomic hybridization. *Genes Chromosomes Cancer.* 1997 Dec;20(4):419-24.
- [46] Castelli MG, Butti G, Chiabrando C, Cozzi E, Fanelli R, Gaetani P, Silvani V, Paoletti P. Arachidonic acid metabolic profiles in human meningiomas and gliomas. *J Neurooncol.* 1987;5(4):369-75.
- [47] Castelli MG, Chiabrando C, Fanelli R, Martelli R, Butti G, et al. Prostaglandin and thromboxane synthesis by human intracranial tumors. *Cancer Res.* 1989; 49: 1505-1508.
- [48] Castilla EA, Prayson RA, Kanner AA, Rybicki LA, Tubbs RR, Vogelbaum MA, Barnett GH. Cyclooxygenase-2 in oligodendroglial neoplasms. *Cancer.* 2003 Oct 1;98(7):1465-72.
- [49] Chang Z, Guo CL, Ahronowitz I, Stemmer-Rachamimov AO, MacCollin M, Nunes FP. A role for the p53 pathway in the pathology of meningiomas with NF2 loss. *J Neurooncol.* 2009 Feb;91(3):265-70.
- [50] Chiocca EA, Abbed KM, Tatter S, Louis DN, Hochberg FH, Barker F, et al. A phase I open-label, dose-escalation, multi-institutional trial of injection with an E1B-Attenuated adenovirus, ONYX-015, into the peritumoral region of recurrent malignant gliomas, in the adjuvant setting. *Mol Ther.* 2004 Nov;10(5):958-66.

- [51] Chen X, Sood S, Yang CS, Li N, Sun Z. Five-lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism in carcinogenesis and cancer chemoprevention. *Current Cancer Drug Targets*. 2006; 6: 613-622.
- [52] Ciardiello F, Tortora G. Epidermal growth factor receptor (EGFR) as a target in cancer therapy: understanding the role of receptor expression and other molecular determinants that could influence the response to anti-EGFR drugs. *Eur J Cancer*. 2003 Jul;39(10):1348-54.
- [53] Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*. 2008 Mar 13;358(11):1160-74.
- [54] Cipollone F, Cicolini G, Bucci M. Cyclooxygenase and prostaglandin synthases in atherosclerosis: recent insights and future perspectives. *Pharmacol Ther*. 2008 118: 160-180.
- [55] Colin C, Virard I, Baeza N, Tchoghandjian A, Fernandez C, Bouvier C, et al. Relevance of combinatorial profiles of intermediate filaments and transcription factors for glioma histogenesis. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2007 Aug;33(4):431-9.
- [56] Collins VP. Brain tumours: classification and genes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004 Jun;75 Suppl 2:ii2-11.
- [57] Colleoni F, Torrente Y. The new challenge of stem cell: brain tumour therapy. *Cancer Lett*. 2008 Dec 8;272(1):1-11.
- [58] Constantini S, Tamir J, Gomori MJ, Shohami E. Tumor prostaglandin levels correlate with edema around supratentorial meningiomas. *Neurosurgery*. 1993; 33: 204-210.
- [59] Crombet T, Torres O, Rodriguez V, Menendez A, Stevenson A, Ramos M, et al. Phase I clinical evaluation of a neutralizing monoclonal antibody against epidermal growth factor receptor in advanced brain tumor patients: preliminary study. *Hybridoma*. 2001 Apr;20(2):131-6.
- [60] Cronin M, Pho M, Dutta D, Stephans JC, Shak S, Kiefer MC, et al. Measurement of gene expression in archival paraffin-embedded tissues: development and performance of a 92-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay. *Am J Pathol*. 2004 Jan;164(1):35-42.
- [61] Dumas-Duport C, Scheithauer B, O'Fallon J, Kelly P. Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer*. 1988 Nov 15;62(10):2152-65.

- [62] Daumas-Duport C, Varlet P, Tucker ML, Beuvon F, Cervera P, Chodkiewicz JP. Oligodendrogliomas. Part I: Patterns of growth, histological diagnosis, clinical and imaging correlations: a study of 153 cases. *J Neurooncol.* 1997 Aug;34(1):37-59.
- [63] Daumas-Duport C, Tucker ML, Kolles H, Cervera P, Beuvon F, Varlet P, et al. Oligodendrogliomas. Part II: A new grading system based on morphological and imaging criteria. *J Neurooncol.* 1997 Aug;34(1):61-78.
- [64] Daumas-Duport C, Beuvon F, Varlet P, Fallet-Bianco C. Gliomes : classification de l'OMS et de l'Hôpital Sainte-Anne. *Ann Pathol.* 2000 Oct; 20(5):413-28.
- [65] DeAngelis LM. Brain tumors. *N Engl J Med.* 2001 Jan 11;344(2):114-23.
- [66] Delmas C, End D, Rochaix P, Favre G, Toulas C, Cohen-Jonathan E. The farnesyltransferase inhibitor R115777 reduces hypoxia and matrix metalloproteinase 2 expression in human glioma xenograft. *Clin Cancer Res.* 2003 Dec 1;9(16 Pt 1):6062-8.
- [67] Davies NM, Good RL, Roupe KA, Yáñez JA. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error?--Not as easy as 1, 2, 3. *J Pharm Pharm Sci.* 2004 Jul 9;7(2):217-26.
- [68] Deininger MH, Weller M, Streffer J, Mittelbronn M, Meyermann R. Patterns of cyclooxygenase-1 and -2 expression in human gliomas in vivo. *Acta Neuropathol.* 1999 Sep;98(3):240-4.
- [69] Deininger MH, Meyermann R, Trautmann K, Morgalla M, Duffner F, Grote EH, Wickboldt J, Schluesener HJ. Cyclooxygenase (COX)-1 expressing macrophages/microglial cells and COX-2 expressing astrocytes accumulate during oligodendroglioma progression. *Brain Res.* 2000 Dec 1;885(1):111-6.
- [70] Demuth T, Reavie LB, Rennert JL, Nakada M, Nakada S, Hoelzinger DB, et al. MAP-ing glioma invasion: mitogen-activated protein kinase kinase 3 and p38 drive glioma invasion and progression and predict patient survival. *Mol Cancer Ther.* 2007 Apr;6(4):1212-22.
- [71] Demuth T, Rennert JL, Hoelzinger DB, Reavie LB, Nakada M, Beaudry C, et al. Glioma cells on the run - the migratory transcriptome of 10 human glioma cell lines. *BMC Genomics.* 2008;9:54.
- [72] Denizot Y, Trimoreau F, Praloran V. Effects of lipid mediators on the synthesis of leukaemia inhibitory factor and interleukin 6 by human bone marrow stromal cells. *Cytokine.* 1998 Oct;10(10):781-5.

- [73] Denizot Y, Godard A, Raheer S, Trimoreau F, Praloran V. Lipid mediators modulate the synthesis of interleukin 8 by human bone marrow stromal cells. *Cytokine*. 1999 Aug;11(8):606-10.
- [74] Denizot Y, Desplat V, Drouet M, Bertin F, Melloni B. Is there a role of platelet-activating factor in human lung cancer? *Lung Cancer*. 2001 Aug-Sep;33(2-3):195-202.
- [75] Denizot Y, Gainant A, Guglielmi L, Bouvier S, Cubertafond P, Mathonnet M. Tissue concentrations of platelet-activating factor in colorectal carcinoma: inverse relationships with Dukes' stage of patients. *Oncogene*. 2003 Oct 16;22(46):7222-4.
- [76] Denizot Y, Guglielmi L, Donnard M, Trimoreau F. Platelet-activating factor and normal or leukaemic haematopoiesis. *Leuk Lymphoma*. 2003 May;44(5):775-82.
- [77] Denizot Y, Chianéa T, Labrousse F, Truffinet V, Delage M, Mathonnet M. Platelet-activating factor and human thyroid cancer. *Eur J Endocrinol*. 2005 Jul;153(1):31-40.
- [78] Denizot Y, De Armas R, Caire F, Pommepuy I, Truffinet V, Labrousse F. Platelet-activating factor and human meningiomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2006 Dec;32(6):674-8.
- [79] Denny BJ, Wheelhouse RT, Stevens MF, Tsang LL, Slack JA. NMR and molecular modeling investigation of the mechanism of activation of the antitumor drug temozolomide and its interaction with DNA. *Biochemistry*. 1994 Aug 9;33(31):9045-51.
- [80] Dezamis E, Sanson M. The molecular genetics of meningiomas and genotypic/phenotypic correlations. *Rev Neurol (Paris)*. 2003 Sep;159(8-9):727-38.
- [81] Dietemann J-L. *Neuro-Imagerie diagnostique*: Masson 2007.
- [82] Dimberg J, Samuelsson A, Hugander A, Söderkvist P. Gene expression of cyclooxygenase-2, group II and cytosolic phospholipase A2 in human colorectal cancer. *Anticancer Res*. 1998 Sep-Oct;18(5A):3283-7.
- [83] Ding XZ, Iversen P, Cluck MW, Knezetic JA, Adrian TE. Lipoxygenase inhibitors abolish proliferation of human pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999 Jul 22;261(1):218-23.
- [84] Dresemann G. Imatinib and hydroxyurea in pretreated progressive glioblastoma multiforme: a patient series. *Ann Oncol*. 2005 Oct;16(10):1702-8.
- [85] Elder DJ, Paraskeva C. COX-2 inhibitors for colorectal cancer. *Nat Med*. 1998 Apr;4(4):392-3.

- [86] Eley G, Frederick L, Wang XY, Smith DI, James CD. 3' end structure and rearrangements of EGFR in glioblastomas. *Genes Chromosomes Cancer*. 1998 Nov;23(3):248-54.
- [87] Eley GD, Reiter JL, Pandita A, Park S, Jenkins RB, Maihle NJ, et al. A chromosomal region 7p11.2 transcript map: its development and application to the study of EGFR amplicons in glioblastoma. *Neuro Oncol*. 2002 Apr;4(2):86-94.
- [88] Ellis EF, Chao J, Heizer ML. Brain kininogen following experimental brain injury: evidence for a secondary event. *J Neurosurg*. 1989 Sep;71(3):437-42.
- [89] Elmquist JK, Breder CD, Sherin JE, Scammell TE, Hickey WF, Dewitt D, Saper CB. Intravenous lipopolysaccharide induces cyclooxygenase 2-like immunoreactivity in rat brain perivascular microglia and meningeal macrophages. *J Comp Neurol*. 1997 May 5;381(2):119-29.
- [90] Engenhart-Cabillic R, Farhoud A, Sure U, Heinze S, Henzel M, Mennel HD, Bertalanffy H. Clinicopathologic features of aggressive meningioma emphasizing the role of radiotherapy in treatment. *Strahlenther Onkol*. 2006 Nov;182(11):641-6.
- [91] Eoli M, Bissola L, Bruzzone MG, Pollo B, Maccagnano C, De Simone T, et al. Reclassification of oligoastrocytomas by loss of heterozygosity studies. *International journal of cancer*. 2006 Jul 1;119(1):84-90.
- [92] Ermert L, Dierkes C, Ermert M. Immunohistochemical expression of cyclooxygenase isoenzymes and downstream enzymes in human lung tumors. *Clin Cancer Res*. 2003 May;9(5):1604-10.
- [93] Falchetti ML, Larocca LM, Pallini R. Telomerase in brain tumors. *Childs Nerv Syst*. 2002 Apr;18(3-4):112-7.
- [94] Fenstermaker RA, Ciesielski MJ. Deletion and tandem duplication of exons 2 - 7 in the epidermal growth factor receptor gene of a human malignant glioma. *Oncogene*. 2000 Sep 14;19(39):4542-8.
- [95] Fenstermaker RA, Ciesielski MJ, Castiglia GJ. Tandem duplication of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase and calcium internalization domains in A-172 glioma cells. *Oncogene*. 1998 Jul 2;16(26):3435-43.
- [96] Fiancette R, Amin R, Truffinet V, Vincent-Fabert C, Cogné N, Cogné M, Denizot Y. A myeloma translocation-like model associating CCND1 with the immunoglobulin heavy-chain locus 3' enhancers does not promote by itself B-cell malignancies. *Leuk Res*. 2009 Dec 15.

- [97] Figarella-Branger D, Colin C, Coulibaly B, Quilichini B, Maues De Paula A, Fernandez C, et al. [Histological and molecular classification of gliomas]. *Rev Neurol (Paris)*. 2008 Jun-Jul;164(6-7):505-15.
- [98] Franco-Hernandez C, Martinez-Glez V, Alonso ME, De Campos JM, Isla A, Vaquero J, et al. Gene dosage and mutational analyses of EGFR in oligodendrogliomas. *Int J Oncol*. 2007 Jan;30(1):209-15.
- [99] Fine HA, Figg WD, Jaeckle K, Wen PY, Kyritsis AP, Loeffler JS, et al. Phase II trial of the antiangiogenic agent thalidomide in patients with recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol*. 2000 Feb;18(4):708-15.
- [100] Fine HA, Wen PY, Maher EA, Viscosi E, Batchelor T, Lakhani N, et al. Phase II trial of thalidomide and carmustine for patients with recurrent high-grade gliomas. *J Clin Oncol*. 2003 Jun 15;21(12):2299-304.
- [101] Fleige S, Walf V, Huch S, Prgomet C, Sehm J, Pfaffl MW. Comparison of relative mRNA quantification models and the impact of RNA integrity in quantitative real-time RT-PCR. *Biotechnol Lett*. 2006 Oct;28(19):1601-13.
- [102] Ford-Hutchinson AW. Regulation of leukotriene biosynthesis. *Cancer Metastasis Rev*. 1994 Dec;13(3-4):257-67.
- [103] Frederick L, Wang XY, Eley G, James CD. Diversity and frequency of epidermal growth factor receptor mutations in human glioblastomas. *Cancer Res*. 2000 Mar 1;60(5):1383-7.
- [194] Fueyo J, Gomez-Manzano C, Alemany R, Lee PS, McDonnell TJ, Mitlianga P, et al. A mutant oncolytic adenovirus targeting the Rb pathway produces anti-glioma effect in vivo. *Oncogene*. 2000 Jan 6;19(1):2-12.
- [105] Fujii E, Irie K, Ohba K, Ogawa A, Yoshioka T, Yamakawa M, Muraki T. Role of nitric oxide, prostaglandins and tyrosine kinase in vascular endothelial growth factor-induced increase in vascular permeability in mouse skin. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 1997 Oct;356(4):475-80.
- [106] Fukuda R, Kelly B, Semenza GL. Vascular endothelial growth factor gene expression in colon cancer cells exposed to prostaglandin E2 is mediated by hypoxia-inducible factor 1. *Cancer Res*. 2003 May 1;63(9):2330-4.
- [107] Fuller CE, Schmidt RE, Roth KA, Burger PC, Scheithauer BW, Banerjee R, et al. Clinical utility of fluorescence in situ hybridization (FISH) in morphologically ambiguous gliomas with hybrid oligodendroglial/astrocytic features. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2003 Nov;62(11):1118-28.

- [108] Funk CD. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology. *Science*. 2001 Nov 30;294(5548):1871-5.
- [109] Gelpi E, Ambros IM, Birner P, Luegmayr A, Drlicek M, Fischer I, et al. Fluorescent in situ hybridization on isolated tumor cell nuclei: a sensitive method for 1p and 19q deletion analysis in paraffin-embedded oligodendroglial tumor specimens. *Mod Pathol*. 2003 Jul;16(7):708-15.
- [110] Ghosh J, Myers CE. Arachidonic acid stimulates prostate cancer cell growth: critical role of 5-lipoxygenase. *Biochem Biophys Res Commun*. 1997 Jun 18;235(2):418-23.
- [111] Ghosh J, Myers CE. Inhibition of arachidonate 5-lipoxygenase triggers massive apoptosis in human prostate cancer cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Oct 27;95(22):13182-7.
- [112] Gil-Benso R, Lopez-Gines C, Benito R, López-Guerrero JA, Callaghan RC, Pellín A, Roldán P, Cerdá-Nicolas M. Concurrent EGFR amplification and TP-53 mutation in glioblastomas. *Clin Neuropathol*. 2007 Sep-Oct;26(5):224-31.
- [113] Goldbrunner RH, Bendszus M, Wood J, Kiderlen M, Sasaki M, Tonn JC. PTK787/ZK222584, an inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, decreases glioma growth and vascularization. *Neurosurgery*. 2004 Aug;55(2):426-32; discussion 32.
- [114] Graff JR, McNulty AM, Hanna KR, Konicek BW, Lynch RL, Bailey SN, et al. The protein kinase Cbeta-selective inhibitor, Enzastaurin (LY317615.HCl), suppresses signaling through the AKT pathway, induces apoptosis, and suppresses growth of human colon cancer and glioblastoma xenografts. *Cancer Res*. 2005 Aug 15;65(16):7462-9.
- [115] Gressens P. Mechanisms and disturbances of neuronal migration. *Pediatr Res*. 2000 Dec;48(6):725-30.
- [116] Gross MW, Kraus A, Nashwan K, Mennel HD, Engenhart-Cabillic R, Schlegel J. Expression of p53 and p21 in primary glioblastomas. *Strahlenther Onkol*. 2005 Mar;181(3):164-71.
- [117] Griffin CA, Burger P, Morsberger L, Yonescu R, Swierczynski S, Weingart JD, et al. Identification of der(1;19)(q10;p10) in five oligodendrogliomas suggests mechanism of concurrent 1p and 19q loss. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006 Oct;65(10):988-94.
- [118] Guillaudeau A, Durand K, Pommepuy I, Robert S, Chaunavel A, Lacorre S, et al. Determination of EGFR status in gliomas: usefulness of immunohistochemistry and

fluorescent in situ hybridization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2009 May;17(3):220-6.

[119] Gupta S, Srivastava M, Ahmad N, Bostwick DG, Mukhtar H. Over-expression of cyclooxygenase-2 in human prostate adenocarcinoma. *Prostate*. 2000 Jan;42(1):73-8.

[120] Gupta S, Srivastava M, Ahmad N, Sakamoto K, Bostwick DG, Mukhtar H. Lipoxygenase-5 is overexpressed in prostate adenocarcinoma. *Cancer*. 2001 Feb 15;91(4):737-43.

[121] Hadjipanayis CG, Van Meir EG. Brain cancer propagating cells: biology, genetics and targeted therapies. *Trends Mol Med*. 2009 Nov;15(11):519-30.

[122] Halatsch ME, Schmidt U, Behnke-Mursch J, Unterberg A, Wirtz CR. Epidermal growth factor receptor inhibition for the treatment of glioblastoma multiforme and other malignant brain tumours. *Cancer treatment reviews*. 2006 Apr;32(2):74-89.

[123] Hambrecht GS, Adesuyi SA, Holt S, Ellis EF. Brain 12-HETE formation in different species, brain regions, and in brain microvessels. *Neurochem Res*. 1987 Nov; 12(11):1029-33.

[124] Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57-70.

[125] Haque T, Faury D, Albrecht S, Lopez-Aguilar E, Hauser P, Garami M, et al. Gene expression profiling from formalin-fixed paraffin-embedded tumors of pediatric glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2007 Nov 1;13(21):6284-92.

[126] Hara A, Okayasu I. Cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression in human astrocytic gliomas: correlation with angiogenesis and prognostic significance. *Acta Neuropathol*. 2004 Jul;108(1):43-8.

[127] Harris SG, Padilla J, Koumas L, Ray D, Phipps RP. Prostaglandins as modulators of immunity. *Trends Immunol*. 2002 Mar;23(3):144-50.

[128] Hartmann C, Johnk L, Sasaki H, Jenkins RB, Louis DN. Novel PLA2G4C polymorphism as a molecular diagnostic assay for 19q loss in human gliomas. *Brain Pathol*. 2002 Apr;12(2):178-82.

[129] Hashimoto N, Murakami M, Takahashi Y, Fujimoto M, Inazawa J, Mineura K. Correlation between genetic alteration and long-term clinical outcome of patients with oligodendroglial tumors, with identification of a consistent region of deletion on chromosome arm 1p. *Cancer*. 2003 May 1;97(9):2254-61.

[130] Heaney ML, Golde DW. Soluble receptors in human disease. *J Leukoc Biol*. 1998 Aug;64(2):135-46.



- [131] Heasley LE, Thaler S, Nicks M, Price B, Skorecki K, Nemenoff RA. Induction of cytosolic phospholipase A2 by oncogenic Ras in human non-small cell lung cancer. *J Biol Chem.* 1997 Jun 6;272(23):14501-4.
- [132] Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):997-1003.
- [133] Hegi ME, Diserens AC, Godard S, Dietrich PY, Regli L, Ostermann S, et al. Clinical trial substantiates the predictive value of O-6-methylguanine-DNA methyltransferase promoter methylation in glioblastoma patients treated with temozolomide. *Clin Cancer Res.* 2004 Mar 15;10(6):1871-4.
- [134] Hennig R, Ding XZ, Tong WG, Schneider MB, Standop J, Friess H, Büchler MW, Pour PM, Adrian TE. 5-Lipoxygenase and leukotriene B(4) receptor are expressed in human pancreatic cancers but not in pancreatic ducts in normal tissue. *Am J Pathol.* 2002 Aug;161(2):421-8.
- [135] Hernández M, Burillo SL, Crespo MS, Nieto ML. Secretory phospholipase A2 activates the cascade of mitogen-activated protein kinases and cytosolic phospholipase A2 in the human astrocytoma cell line 1321N1. *J Biol Chem.* 1998 Jan 2;273(1):606-12.
- [136] Hirabayashi T, Shimizu T. Localization and regulation of cytosolic phospholipase A(2). *Biochim Biophys Acta.* 2000 Oct 31;1488(1-2):124-38.
- [137] Hirashima Y, Hayashi N, Fukuda O, Ito H, Endo S, Takaku A. Platelet-activating factor and edema surrounding meningiomas. *J Neurosurg.* 1998 Feb;88(2):304-7.
- [138] Hoffmann C. COX-2 in brain and spinal cord implications for therapeutic use. *Curr Med Chem.* 2000 Nov;7(11):1113-20.
- [139] Hooks SB, Cummings BS. Role of Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A2 in cell growth and signaling. *Biochem Pharmacol.* 2008 Oct 30;76(9):1059-67.
- [140] Houillier C, Lejeune J, Benouaich-Amiel A, Laigle-Donadey F, Criniere E, Mokhtari K, et al. Prognostic impact of molecular markers in a series of 220 primary glioblastomas. *Cancer.* 2006 May 15;106(10):2218-23.
- [141] Hsu DW, Efird JT, Hedley-Whyte ET. Progesterone and estrogen receptors in meningiomas: prognostic considerations. *J Neurosurg.* 1997 Jan;86(1):113-20.
- [142] Huang H, Colella S, Kurrer M, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H. Gene expression profiling of low-grade diffuse astrocytomas by cDNA arrays. *Cancer Res.* 2000 Dec 15;60(24):6868-74.

- [143] Hussey HJ, Tisdale MJ. Effect of polyunsaturated fatty acids on the growth of murine colon adenocarcinomas in vitro and in vivo. *Br J Cancer*. 1994 Jul;70(1):6-10.
- [144] Hussey HJ, Bibby MC, Tisdale MJ. Novel anti-tumour activity of 2,3,5-trimethyl-6-(3-pyridylmethyl)-1,4-benzoquinone (CV-6504) against established murine adenocarcinomas (MAC). *Br J Cancer*. 1996 May;73(10):1187-92.
- [145] Ichimura K, Bolin MB, Goike HM, Schmidt EE, Moshref A, Collins VP. Deregulation of the p14ARF/MDM2/p53 pathway is a prerequisite for human astrocytic gliomas with G1-S transition control gene abnormalities. *Cancer Res*. 2000 Jan 15;60(2):417-24.
- [146] Iadecola C, Forster C, Nogawa S, Clark HB, Ross ME. Cyclooxygenase-2 immunoreactivity in the human brain following cerebral ischemia. *Acta Neuropathol*. 1999 Jul;98(1):9-14.
- [147] Idbaih A, Marie Y, Pierron G, Brennetot C, Hoang-Xuan K, Kujas M, et al. Two types of chromosome 1p losses with opposite significance in gliomas. *Annals of neurology*. 2005 Sep;58(3):483-7.
- [148] Ino Y, Betensky RA, Zlatescu MC, Sasaki H, Macdonald DR, Stemmer-Rachamimov AO, et al. Molecular subtypes of anaplastic oligodendroglioma: implications for patient management at diagnosis. *Clin Cancer Res*. 2001 Apr;7(4):839-45.
- [149] Ionescu DN, Sasatomi E, Cieply K, Nola M, Dacic S. Protein expression and gene amplification of epidermal growth factor receptor in thymomas. *Cancer*. 2005 Feb 1;103(3):630-6.
- [150] Jantke J, Ladehoff M, Kürzel F, Zapf S, Kim E, Giese A. Inhibition of the arachidonic acid metabolism blocks endothelial cell migration and induces apoptosis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2004 May;146(5):483-94.
- [151] Jeuken JW, von Deimling A, Wesseling P. Molecular pathogenesis of oligodendroglial tumors. *J Neurooncol*. 2004 Nov;70(2):161-81.
- [152] Jenkins RB, Blair H, Ballman KV, Giannini C, Arusell RM, Law M, et al. A t(1;19)(q10;p10) mediates the combined deletions of 1p and 19q and predicts a better prognosis of patients with oligodendroglioma. *Cancer Res*. 2006 Oct 15;66(20):9852-61.
- [153] Ji H, Zhao X, Yuza Y, Shimamura T, Li D, Protopopov A, et al. Epidermal growth factor receptor variant III mutations in lung tumorigenesis and sensitivity to tyrosine kinase inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 May 16;103(20):7817-22.

- [154] Joachim T, Ram Z, Rappaport ZH, Simon M, Schramm J, Wiestler OD, von Deimling A. Comparative analysis of the NF2, TP53, PTEN, KRAS, NRAS and HRAS genes in sporadic and radiation-induced human meningiomas. *Int J Cancer*. 2001 Oct 15;94(2):218-21.
- [155] Johns TG, Perera RM, Vernes SC, Vitali AA, Cao DX, Cavenee WK, et al. The efficacy of epidermal growth factor receptor-specific antibodies against glioma xenografts is influenced by receptor levels, activation status, and heterodimerization. *Clin Cancer Res*. 2007 Mar 15;13(6):1911-25.
- [156] Johnson MD, Vnencak-Jones CL, Toms SA, Moots PM, Weil R. Allelic losses in oligodendroglial and oligodendroglioma-like neoplasms: analysis using microsatellite repeats and polymerase chain reaction. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2003 Dec;127(12):1573-9.
- [157] Johnson MD, O'Connell M, Vito F, Bakos RS. Increased STAT-3 and synchronous activation of Raf-1-MEK-1-MAPK, and phosphatidylinositol 3-Kinase-Akt-mTOR pathways in atypical and anaplastic meningiomas. *J Neurooncol*. 2009 Apr;92(2):129-36.
- [158] Joki T, Heese O, Nikas DC, Bello L, Zhang J, Kraeft SK, Seyfried NT, Abe T, Chen LB, Carroll RS, Black PM. Expression of cyclooxygenase 2 (COX-2) in human glioma and in vitro inhibition by a specific COX-2 inhibitor, NS-398. *Cancer Res*. 2000 Sep 1;60(17):4926-31.
- [159] Kämpfer H, Bräutigam L, Geisslinger G, Pfeilschifter J, Frank S. Cyclooxygenase-1-coupled prostaglandin biosynthesis constitutes an essential prerequisite for skin repair. *J Invest Dermatol*. 2003 May;120(5):880-90.
- [160] Kelly PJ, Dumas-Duport C, Scheithauer BW, Kall BA, Kispert DB. Stereotactic histologic correlations of computed tomography- and magnetic resonance imaging-defined abnormalities in patients with glial neoplasms. *Mayo Clin Proc*. 1987 Jun;62(6):450-9.
- [161] Kernohan, Mabon RF, et al. A simplified classification of the gliomas. *Mayo Clin Proc*. 1949 Feb 2;24(3):71-5
- [162] Ketter R, Henn W, Niedermayer I, Steilen-Gimbel H, König J, Zang KD, Steudel WI. Predictive value of progression-associated chromosomal aberrations for the prognosis of meningiomas: a retrospective study of 198 cases. *J Neurosurg*. 2001 Oct;95(4):601-7

- [163] Kim JH, Lee SH, Cho KJ, Jang JJ, Hong SI, Lee JH. Enhanced expression of the c-myc protooncogene in human intracranial meningiomas. *J Korean Med Sci.* 1993 Feb;8(1):68-72.
- [164] Kiyohara H, Egami H, Kako H, Shibata Y, Murata K, Ohshima S, Sei K, Suko S, Kurano R, Ogawa M. Immunohistochemical localization of group II phospholipase A2 in human pancreatic carcinomas. *Int J Pancreatol.* 1993 Feb;13(1):49-57.
- [165] Kleihues P, Ohgaki H. Primary and secondary glioblastomas: from concept to clinical diagnosis. *Neuro Oncol.* 1999 Jan;1(1):44-51.
- [166] Kleihues P CW. World Health Organization classification of tumors of the central nervous system pathology and genetics of tumors of the nervous system. Lyon: IARC Press 2000.
- [167] Kökoğlu E, Tüter Y, Yazici Z, Sandikçi KS, Sönmez H, Ulakoğlu EZ, Ozyurt E. Profiles of the fatty acids in the plasma membrane of human brain tumors. *Cancer Biochem Biophys.* 1998 Nov;16(4):301-12.
- [168] Kökoğlu E, Tüter Y, Sandikçi KS, Yazici Z, Ulakoğlu EZ, Sönmez H, Ozyurt E. Prostaglandin E2 levels in human brain tumor tissues and arachidonic acid levels in the plasma membrane of human brain tumors. *Cancer Lett.* 1998 Oct 23;132(1-2):17-21.
- [169] Korshunov A, Sycheva R, Golanov A. Molecular stratification of diagnostically challenging high-grade gliomas composed of small cells: the utility of fluorescence in situ hybridization. *Clin Cancer Res.* 2004 Dec 1;10(23):7820-6.
- [170] Krishnan S, Brown PD, Ballman KV, Fiveash JB, Uhm JH, Giannini C, et al. Phase I trial of erlotinib with radiation therapy in patients with glioblastoma multiforme: results of North Central Cancer Treatment Group protocol N0177. *International journal of radiation oncology, biology, physics.* 2006 Jul 15;65(4):1192-9.
- [171] Kroes RA, Dawson G, Moskal JR. Focused microarray analysis of glyco-gene expression in human glioblastomas. *J Neurochem.* 2007 Nov;103 Suppl 1:14-24.
- [172] Kudo I, Murakami M. Phospholipase A2 enzymes. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2002 Aug;68-69:3-58.
- [173] Kürzel F, Hagel Ch, Zapf S, Meissner H, Westphal M, Giese A. Cyclo-oxygenase inhibitors and thromboxane synthase inhibitors differentially regulate migration arrest, growth inhibition and apoptosis in human glioma cells. *Acta Neurochir (Wien).* 2002 Jan;144(1):71-87.

- [174] Lacroix S, Rivest S. Effect of acute systemic inflammatory response and cytokines on the transcription of the genes encoding cyclooxygenase enzymes (COX-1 and COX-2) in the rat brain. *J Neurochem*. 1998 Feb;70(2):452-66.
- [175] Lambeau G, Gelb MH. Biochemistry and physiology of mammalian secreted phospholipases A2. *Annu Rev Biochem*. 2008;77:495-520.
- [176] Lamszus K, Lengler U, Schmidt NO, Stavrou D, Ergün S, Westphal M. Vascular endothelial growth factor, hepatocyte growth factor/scatter factor, basic fibroblast growth factor, and placenta growth factor in human meningiomas and their relation to angiogenesis and malignancy. *Neurosurgery*. 2000 Apr;46(4):938-47; discussion 947-8.
- [177] Lamszus K. Meningioma pathology, genetics, and biology. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004 Apr;63(4):275-86.
- [178] Laye JP, Gill JH. Phospholipase A2 expression in tumours: a target for therapeutic intervention? *Drug Discov Today*. 2003 Aug 1;8(15):710-6.
- [179] Lekanne Deprez RH, Riegman PH, van Drunen E, Warringa UL, Groen NA, Stefanko SZ, Koper JW, Avezaat CJ, Mulder PG, Zwarthoff EC, et al. Cytogenetic, molecular genetic and pathological analyses in 126 meningiomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1995 Mar;54(2):224-35.
- [180] Leone PE, Bello MJ, de Campos JM, Vaquero J, Sarasa JL, Pestaña A, Rey JA. NF2 gene mutations and allelic status of 1p, 14q and 22q in sporadic meningiomas. *Oncogene*. 1999 Apr 1;18(13):2231-9.
- [181] Lesniak MS, Upadhyay U, Goodwin R, Tyler B, Brem H. Local delivery of doxorubicin for the treatment of malignant brain tumors in rats. *Anticancer Res*. 2005 Nov-Dec;25(6B):3825-31.
- [182] Leung SY, Chen X, Chu KM, Yuen ST, Mathy J, Ji J, Chan AS, Li R, Law S, Troyanskaya OG, Tu IP, Wong J, So S, Botstein D, Brown PO. Phospholipase A2 group IIA expression in gastric adenocarcinoma is associated with prolonged survival and less frequent metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Dec 10;99(25):16203-8.
- [183] Ligon KL, Alberta JA, Kho AT, Weiss J, Kwaan MR, Nutt CL, et al. The oligodendroglial lineage marker OLIG2 is universally expressed in diffuse gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004 May;63(5):499-509.
- [184] Lindblom A, Rutledge M, Collins VP, Nordenskjöld M, Dumanski JP. Chromosomal deletions in anaplastic meningiomas suggest multiple regions outside chromosome 22 as important in tumor progression. *Int J Cancer*. 1994 Feb 1;56(3):354-7.

- [185] Liu Y, Ehtesham M, Samoto K, Wheeler CJ, Thompson RC, Villarreal LP, et al. In situ adenoviral interleukin 12 gene transfer confers potent and long-lasting cytotoxic immunity in glioma. *Cancer gene therapy*. 2002 Jan;9(1):9-15.
- [186] Liu TF, Hall PD, Cohen KA, Willingham MC, Cai J, Thorburn A, et al. Interstitial diphtheria toxin-epidermal growth factor fusion protein therapy produces regressions of subcutaneous human glioblastoma multiforme tumors in athymic nude mice. *Clin Cancer Res*. 2005 Jan 1;11(1):329-34.
- [187] Liao LM, Prins RM, Kiertscher SM, Odesa SK, Kremen TJ, Giovannone AJ, et al. Dendritic cell vaccination in glioblastoma patients induces systemic and intracranial T-cell responses modulated by the local central nervous system tumor microenvironment. *Clin Cancer Res*. 2005 Aug 1;11(15):5515-25.
- [188] Louis DN, Holland EC, Cairncross JG. Glioma classification: a molecular reappraisal. *Am J Pathol*. 2001 Sep;159(3):779-86.
- [189] Louis, D.N., Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K., WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Fourth Edition. IARC WHO Classification of Tumours, 2007.
- [190] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol*. 2007 Aug;114(2):97-109.
- [191] Louis DN, Wiestler OD, Cavenee WK WHO Classification of tumours of the central nervous system. Lyon: IARC Press 2007.
- [192] Lukiw WJ, Bazan NG. Cyclooxygenase 2 RNA message abundance, stability, and hypervariability in sporadic Alzheimer neocortex. *J Neurosci Res*. 1997 Dec 15;50(6):937-45.
- [193] Lusa E, Gutmann DH. Meningioma: an update. *Hum Pathol*. 1997 Jul;28(7):779-85. *Neurol*. 2004 Dec;17(6):687-92.
- [194] Lusa E, Gutmann DH. Meningioma: an update. *Curr Opin Neurol*. 2004 Dec;17(6):687-92.
- [195] MacLennan KM, Darlington CL, Smith PF. The CNS effects of Ginkgo biloba extracts and ginkgolide B. *Prog Neurobiol*. 2002 Jun;67(3):235-57.
- [196] Madajewicz S, Chowhan N, Tfayli A, Roque C, Meek A, Davis R, et al. Therapy for patients with high grade astrocytoma using intraarterial chemotherapy and radiation therapy. *Cancer*. 2000 May 15;88(10):2350-6.

- [197] Mane VP, Heuer MA, Hillyer P, Navarro MB, Rabin RL. Systematic method for determining an ideal housekeeping gene for real-time PCR analysis. *J Biomol Tech.* 2008 Dec; 19(5):342-7.
- [198] Mathonnet M, Descottes B, Valleix D, Truffinet V, Labrousse F, Denizot Y. Platelet-activating factor in cirrhotic liver and hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2006 May 7;12(17):2773-8.
- [199] Matsuo M, Yonemitsu N, Zaito M, Ishii K, Hamasaki Y, Fukuyama K, Tabuchi K, Miyazaki S. Expression of prostaglandin H synthase-2 in human brain tumors. *Acta Neuropathol.* 2001 Aug;102(2):181-7.
- [200] Mendiola M, Bello MJ, Alonso J, Leone PE, Vaquero J, Sarasa JL, Kusak ME, De Campos JM, Pestaña A, Rey JA. Search for mutations of the hRAD54 gene in sporadic meningiomas with deletion at 1p32. *Mol Carcinog.* 1999 Apr;24(4):300-4.
- [201] Mellinger IK, Wang MY, Vivanco I, Haas-Kogan DA, Zhu S, Dia EQ, et al. Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors. *N Engl J Med.* 2005 Nov 10;353(19):2012-24.
- [202] Miracco C, Cosci E, Oliveri G, Luzi P, Pacenti L, Monciatti I, et al. Protein and mRNA expression of autophagy gene Beclin 1 in human brain tumours. *Int J Oncol.* 2007 Feb;30(2):429-36.
- [203] Mischel PS, Cloughesy TF. Targeted molecular therapy of GBM. *Brain Pathol.* 2003 Jan;13(1):52-61.
- [204] Mischel PS, Nelson SF, Cloughesy TF. Molecular analysis of glioblastoma: pathway profiling and its implications for patient therapy. *Cancer Biol Ther.* 2003 May-Jun;2(3):242-7.
- [205] Mischel PS, Shai R, Shi T, Horvath S, Lu KV, Choe G, et al. Identification of molecular subtypes of glioblastoma by gene expression profiling. *Oncogene.* 2003 Apr 17;22(15):2361-73.
- [206] Modha A, Gutin PH. Diagnosis and treatment of atypical and anaplastic meningiomas: a review. *Neurosurgery.* 2005 Sep;57(3):538-50; discussion 538-50.
- [207] Mollenhauer J, Wiemann S, Scheurlen W, Korn B, Hayashi Y, Wilgenbus KK, et al. DMBT1, a new member of the SRCR superfamily, on chromosome 10q25.3-26.1 is deleted in malignant brain tumours. *Nature genetics.* 1997 Sep;17(1):32-9.

- [208] Montrucchio G, Lupia E, Battaglia E, Del Sorbo L, Boccellino M, Biancone L, Emanuelli G, Camussi G. Platelet-activating factor enhances vascular endothelial growth factor-induced endothelial cell motility and neoangiogenesis in a murine matrigel model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000 Jan;20(1):80-8.
- [209] Montrucchio G, Sapino A, Bussolati B, Ghisolfi G, Rizea-Savu S, Silvestro L, Lupia E, Camussi G. Potential angiogenic role of platelet-activating factor in human breast cancer. *Am J Pathol.* 1998 Nov;153(5):1589-96.
- [210] Moreno JJ. New aspects of the role of hydroxyeicosatetraenoic acids in cell growth and cancer development. *Biochem Pharmacol.* 2009 Jan 1;77(1):1-10.
- [211] Mortensen E, Brown JM. Effects of fixation on tissues. *Methods Mol Med.* 2003;81:163-79.
- [212] Moscatello DK, Holgado-Madruga M, Godwin AK, Ramirez G, Gunn G, Zoltick PW, et al. Frequent expression of a mutant epidermal growth factor receptor in multiple human tumors. *Cancer Res.* 1995 Dec 1;55(23):5536-9.
- [213] Murakami M, Nakatani Y, Atsumi G, Inoue K, Kudo I. Regulatory functions of phospholipase A2. *Crit Rev Immunol.* 1997;17(3-4):225-83
- [214] Murakami M, Kudo I. Phospholipase A2. *J Biochem.* 2002 Mar;131(3):285-92.
- [215] Nantel F, Denis D, Gordon R, Northey A, Cirino M, Metters KM, Chan CC. Distribution and regulation of cyclooxygenase-2 in carrageenan-induced inflammation. *Br J Pharmacol.* 1999 Oct;128(4):853-9.
- [216] Nathoo N, Prayson RA, Bondar J, Vargo L, Arrigain S, Mascha EJ, Suh JH, Barnett GH, Golubic M. Increased expression of 5-lipoxygenase in high-grade astrocytomas. *Neurosurgery.* 2006 Feb;58(2):347-54; discussion 347-54.
- [217] Newlands ES, Blackledge GR, Slack JA, Rustin GJ, Smith DB, Stuart NS, et al. Phase I trial of temozolomide (CCRG 81045; M&B 39831; NSC 362856). *British journal of cancer.* 1992 Feb;65(2):287-91.
- [218] Newton HB. Molecular neuro-oncology and development of targeted therapeutic strategies for brain tumors. Part 2: PI3K/Akt/PTEN, mTOR, SHH/PTCH and angiogenesis. *Expert review of anticancer therapy.* 2004 Feb;4(1):105-28.
- [219] Nie D, Tang K, Szekeres K, Li L, Honn KV. Eicosanoid regulation of angiogenesis in human prostate carcinoma and its therapeutic implications. *Ann New York Acad Sci.* 2009; 905: 165-176.



- [220] Nomura M, Yamagishi S, Harada S, Yamashima T, Yamashita J, Yamamoto H. Placenta growth factor (PIGF) mRNA expression in brain tumors. *J Neurooncol.* 1998 Nov;40(2):123-30
- [221] Ohd JF, Nielsen CK, Campbell J, Landberg G, Löfberg H, Sjölander A. Expression of the leukotriene D4 receptor CysLT1, COX-2, and other cell survival factors in colorectal adenocarcinomas. *Gastroenterology.* 2003 Jan;124(1):57-70.
- [222] Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2005 Jun;64(6):479-89.
- [223] Oka S, Arita H. Inflammatory factors stimulate expression of group II phospholipase A2 in rat cultured astrocytes. Two distinct pathways of the gene expression. *J Biol Chem.* 1991 May 25;266(15):9956-60.
- [224] Okada Y, Hurwitz EE, Esposito JM, Brower MA, Nutt CL, Louis DN. Selection pressures of TP53 mutation and microenvironmental location influence epidermal growth factor receptor gene amplification in human glioblastomas. *Cancer Res.* 2003 Jan 15;63(2):413-6.
- [225] Ozaki S, Nishizaki T, Ito H, Sasaki K. Comparative genomic hybridization analysis of genetic alterations associated with malignant progression of meningioma. *J Neurooncol.* 1999 Jan;41(2):167-74.
- [226] Oshima M, Dinchuk JE, Kargman SL, Oshima H, Hancock B, Kwong E, Trzaskos JM, Evans JF, Taketo MM. Suppression of intestinal polyposis in Apc delta716 knockout mice by inhibition of cyclooxygenase 2 (COX-2). *Cell.* 1996 Nov 29;87(5):803-9.
- [227] Pai R, Soreghan B, Szabo IL, Pavelka M, Baatar D, Tarnawski AS. Prostaglandin E2 transactivates EGF receptor: a novel mechanism for promoting colon cancer growth and gastrointestinal hypertrophy. *Nat Med.* 2002 Mar;8(3):289-93.
- [228] Paoletti P, Chiabrando C, Gaetani P, Castelli MG, Butti G, et al. Prostaglandins in human brain tumors. *J Neurosurg Sci.* 1989; 33: 65-69.
- [229] Park YS, Lee JH, Harwalkar JA, Bondar J, Safayhi H, Golubic M. Acetyl-11-keto-beta-boswellic acid (AKBA) is cytotoxic for meningioma cells and inhibits phosphorylation of the extracellular-signal regulated kinase 1 and 2. *Adv Exp Med Biol.* 2002;507:387-93.

- [230] Parker JN, Gillespie GY, Love CE, Randall S, Whitley RJ, Markert JM. Engineered herpes simplex virus expressing IL-12 in the treatment of experimental murine brain tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Feb 29;97(5):2208-13.
- [231] Pekny M, Nilsson M. Astrocyte activation and reactive gliosis. *Glia*. 2005 Jun;50(4):427-34
- [232] Peppelenbosch MP, Tertoolen LG, Hage WJ, de Laat SW. Epidermal growth factor-induced actin remodeling is regulated by 5-lipoxygenase and cyclooxygenase products. *Cell*. 1993 Aug 13;74(3):565-75.
- [233] Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Abell-Aleff PC, Meyer FB. "Rhabdoid" meningioma: an aggressive variant. *Am J Surg Pathol*. 1998 Dec;22(12):1482-90.
- [234] Petr MJ, Origitano TC, Wurster RD. PLA2 activity regulates Ca<sup>2+</sup> storage-dependent cellular proliferation. *Exp Cell Res*. 1998 Oct 10;244(1):310-8.
- [235] Phillis JW, Horrocks LA, Farooqui AA. Cyclooxygenases, lipoxygenases, and epoxygenases in CNS: their role and involvement in neurological disorders. *Brain Res Rev*. 2006 Sep;52(2):201-43.
- [236] Pickard RT, Strifler BA, Kramer RM, Sharp JD. Molecular cloning of two new human paralogs of 85-kDa cytosolic phospholipase A2. *J Biol Chem*. 1999 Mar 26;274(13):8823-31.
- [237] Pidgeon GP, Lysaght J, Krishnamoorthy S, Reynolds JV, O'Byrne K, Nie D, Honn KV. Lipoxygenase metabolism: roles in tumor progression and survival. *Cancer Metastasis Rev*. 2007 Dec;26(3-4):503-24.
- [238] Pietsch T, Valter MM, Wolf HK, von Deimling A, Huang HJ, Cavenee WK, Wiestler OD. Expression and distribution of vascular endothelial growth factor protein in human brain tumors. *Acta Neuropathol*. 1997 Feb;93(2):109-17.
- [239] Pradono P, Tazawa R, Maemondo M, Tanaka M, Usui K, Saijo Y, Hagiwara K, Nukiwa T. Gene transfer of thromboxane A(2) synthase and prostaglandin I(2) synthase antithetically altered tumor angiogenesis and tumor growth. *Cancer Res*. 2002 Jan 1;62(1):63-6.
- [240] Prados MD, Lamborn KR, Chang S, Burton E, Butowski N, Malec M, et al. Phase 1 study of erlotinib HCl alone and combined with temozolomide in patients with stable or recurrent malignant glioma. *Neuro Oncol*. 2006 Jan;8(1):67-78.

- [241] Prayson RA, Castilla EA, Vogelbaum MA, Barnett GH. Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression by immunohistochemistry in glioblastoma multiforme. *Ann Diagn Pathol.* 2002 Jun;6(3):148-53.
- [242] Ragel BT, Jensen RL, Gillespie DL, Prescott SM, Couldwell WT. Ubiquitous expression of cyclooxygenase-2 in meningiomas and decrease in cell growth following in vitro treatment with the inhibitor celecoxib: potential therapeutic application. *J Neurosurg.* 2005; 103: 508-517.
- [243] Ragel BT, Jensen RL, Gillespie DL, Prescott SM, Couldwell WT. Celecoxib inhibits meningioma tumor growth in a mouse xenograft model. *Cancer.* 2007; 109: 588-597.
- [244] Rainov NG, Heidecke V. Long term survival in a patient with recurrent malignant glioma treated with intratumoral infusion of an IL4-targeted toxin (NBI-3001). *J Neurooncol.* 2004 Jan;66(1-2):197-201.
- [245] Raizer JJ. HER1/EGFR tyrosine kinase inhibitors for the treatment of glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 2005 Aug;74(1):77-86.
- [246] Rausing A, Ybo W, Stenflo J. Intracranial meningioma--a population study of ten years. *Acta Neurol Scand.* 1970;46(1):102-10.
- [247] Ramnarain DB, Park S, Lee DY, Hatanpaa KJ, Scoggin SO, Otu H, et al. Differential gene expression analysis reveals generation of an autocrine loop by a mutant epidermal growth factor receptor in glioma cells. *Cancer Res.* 2006 Jan 15;66(2):867-74.
- [248] Reardon DA, Egorin MJ, Quinn JA, Rich JN, Gururangan S, Vredenburgh JJ, et al. Phase II study of imatinib mesylate plus hydroxyurea in adults with recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 20;23(36):9359-68.
- [249] Reardon DA, Wen PY. Therapeutic advances in the treatment of glioblastoma: rationale and potential role of targeted agents. *The oncologist.* 2006 Feb;11(2):152-64.
- [250] Redova M, Chlapek P, Loja T, Zitterbart K, Hermanova M, Sterba J, Veselska R. Influence of LOX/COX inhibitors on cell differentiation induced by all-trans retinoic acid in neuroblastoma cell lines. *Int J Mol Med.* 2010 Feb;25(2):271-80. [139]
- [251] Reinmuth N, Jauch A, Xu EC, Muley T, Granzow M, Hoffmann H, et al. Correlation of EGFR mutations with chromosomal alterations and expression of EGFR, ErbB3 and VEGF in tumor samples of lung adenocarcinoma patients. *Lung Cancer.* 2008 Nov; 62(2):193-201

- [252] Reiter JL, Maihle NJ. A 1.8 kb alternative transcript from the human epidermal growth factor receptor gene encodes a truncated form of the receptor. *Nucleic Acids Res.* 1996 Oct 15;24(20):4050-6.
- [253] Reiter JL, Threadgill DW, Eley GD, Strunk KE, Danielsen AJ, Sinclair CS, et al. Comparative genomic sequence analysis and isolation of human and mouse alternative EGFR transcripts encoding truncated receptor isoforms. *Genomics.* 2001 Jan 1;71(1):1-20.
- [254] Ristimäki A, Sivula A, Lundin J, Lundin M, Salminen T, Haglund C, Joensuu H, Isola J. Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer. *Cancer Res.* 2002 Feb 1;62(3):632-5.
- [255] Romano M, Catalano A, Nutini M, D'Urbano E, Crescenzi C, Claria J, Libner R, Davi G, Procopio A. 5-lipoxygenase regulates malignant mesothelial cell survival: involvement of vascular endothelial growth factor. *FASEB J.* 2001 Nov;15(13):2326-36.
- [256] Roser F, Nakamura M, Bellinzona M, Rosahl SK, Ostertag H, Samii M. The prognostic value of progesterone receptor status in meningiomas. *J Clin Pathol.* 2004 Oct;57(10):1033-7
- [257] Samoto K, Ikezaki K, Ono M, Shono T, Kohno K, Kuwano M, Fukui M. Expression of vascular endothelial growth factor and its possible relation with neovascularization in human brain tumors. *Cancer Res.* 1995 Mar 1;55(5):1189-93.
- [258] Sampson JH, Akabani G, Archer GE, Bigner DD, Berger MS, Friedman AH, et al. Progress report of a Phase I study of the intracerebral microinfusion of a recombinant chimeric protein composed of transforming growth factor (TGF)-alpha and a mutated form of the Pseudomonas exotoxin termed PE-38 (TP-38) for the treatment of malignant brain tumors. *J Neurooncol.* 2003 Oct;65(1):27-35.
- [259] Sánchez T, Moreno JJ. Role of leukocyte influx in tissue prostaglandin H synthase-2 overexpression induced by phorbol ester and arachidonic acid in skin. *Biochem Pharmacol.* 1999 Sep 1;58(5):877-9.
- [260] Sánchez T, Moreno JJ. Role of prostaglandin H synthase isoforms in murine ear edema induced by phorbol ester application on skin. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 1999 May;57(2-3):119-31.
- [261] Sandberg A.A., Stone J. F. *The Genetics And Molecular Biology Of Neural Tumors.* Humana Press Inc. 2008

- [262] Schmidt EE, Ichimura K, Reifenberger G, Collins VP. CDKN2 (p16/MTS1) gene deletion or CDK4 amplification occurs in the majority of glioblastomas. *Cancer Res.* 1994 Dec 15;54(24):6321-4.
- [263] Schmidt EE, Ichimura K, Goike HM, Moshref A, Liu L, Collins VP. Mutational profile of the PTEN gene in primary human astrocytic tumors and cultivated xenografts. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1999 Nov;58(11):1170-83.
- [264] Scrideli CA, Carlotti CG, Jr., Mata JF, Neder L, Machado HR, Oba-Sinjo SM, et al. Prognostic significance of co-overexpression of the EGFR/IGFBP-2/HIF-2A genes in astrocytomas. *J Neurooncol.* 2007 Jul;83(3):233-9.
- [265] Serhan CN, Levy B. Novel pathways and endogenous mediators in anti-inflammation and resolution. *Chem Immunol Allergy.* 2003;83:115-45.
- [266] Sharif A, Legendre P, Prevot V, Allet C, Romao L, Studler JM, et al. Transforming growth factor alpha promotes sequential conversion of mature astrocytes into neural progenitors and stem cells. *Oncogene.* 2007 Apr 26;26(19):2695-706.
- [267] Shimizu T, Wolfe LS. Arachidonic acid cascade and signal transduction. *J Neurochem.* 1990 Jul;55(1):1-15.
- [268] Shono T, Tofilon PJ, Bruner JM, Owolabi O, Lang FF. Cyclooxygenase-2 expression in human gliomas: prognostic significance and molecular correlations. *Cancer Res.* 2001 Jun 1;61(11):4375-81.
- [269] Shreedhar V, Giese T, Sung VW, Ullrich SE. A cytokine cascade including prostaglandin E2, IL-4, and IL-10 is responsible for UV-induced systemic immune suppression. *J Immunol.* 1998 Apr 15;160(8):3783-9.
- [270] Sinclair HM. Essential fatty acids--an historical perspective. *Biochem Soc Trans.* 1990 Oct;18(5):756-61.
- [271] Singh SK, Clarke ID, Hide T, Dirks PB. Cancer stem cells in nervous system tumors. *Oncogene.* 2004 Sep 20;23(43):7267-73.
- [272] Soberman RJ, Christmas P. The organization and consequences of eicosanoid signaling. *J Clin Invest.* 2003 Apr;111(8):1107-13.
- [273] Soussi T. The p53 tumor suppressor gene: from molecular biology to clinical investigation. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2000 Jun;910:121-37; discussion 37-9.
- [274] Smith JS, Jenkins RB. Genetic alterations in adult diffuse glioma: occurrence, significance, and prognostic implications. *Front Biosci.* 2000 Jan 1;5:D213-31.

- [275] Smith JS, Perry A, Borell TJ, Lee HK, O'Fallon J, Hosek SM, et al. Alterations of chromosome arms 1p and 19q as predictors of survival in oligodendrogliomas, astrocytomas, and mixed oligoastrocytomas. *J Clin Oncol.* 2000 Feb;18(3):636-45.
- [276] Smith JS, Tachibana I, Passe SM, Huntley BK, Borell TJ, Iturria N, et al. PTEN mutation, EGFR amplification, and outcome in patients with anaplastic astrocytoma and glioblastoma multiforme. *J Natl Cancer Inst.* 2001 Aug 15;93(16):1246-56.
- [277] Song Y, Wilkins P, Hu W, Murthy KS, Chen J, Lee Z, Oyesanya R, Wu J, Barbour SE, Fang X. Inhibition of calcium-independent phospholipase A2 suppresses proliferation and tumorigenicity of ovarian carcinoma cells. *Biochem J.* 2007 Sep 15;406(3):427-36.
- [278] Sonoshita M, Takaku K, Sasaki N, Sugimoto Y, Ushikubi F, Narumiya S, Oshima M, Taketo MM. Acceleration of intestinal polyposis through prostaglandin receptor EP2 in Apc(Delta 716) knockout mice. *Nat Med.* 2001 Sep;7(9):1048-51.
- [279] Soslow RA, Dannenberg AJ, Rush D, Woerner BM, Khan KN, Masferrer J, Koki AT. COX-2 is expressed in human pulmonary, colonic, and mammary tumors. *Cancer.* 2000 Dec 15;89(12):2637-45.
- [280] Srinivasan M, Sedmak D, Jewell S. Effect of fixatives and tissue processing on the content and integrity of nucleic acids. *Am J Pathol.* 2002 Dec;161(6):1961-71.
- [281] Stanley KK, Szewczuk E. Multiplexed tandem PCR: gene profiling from small amounts of RNA using SYBR Green detection. *Nucleic Acids Res.* 2005;33(20):e180.
- [282] Stanta G, Bonin S, Perin R. RNA extraction from formalin-fixed and paraffin-embedded tissues. *Methods Mol Biol.* 1998;86:23-6.
- [283] Stanta G, Bonin S, Utrera R. RNA quantitative analysis from fixed and paraffin-embedded tissues. *Methods Mol Biol.* 1998;86:113-9.
- [284] Stephenson DT, Manetta JV, White DL, Chiou XG, Cox L, Gitter B, May PC, Sharp JD, Kramer RM, Clemens JA. Calcium-sensitive cytosolic phospholipase A2 (cPLA2) is expressed in human brain astrocytes. *Brain Res.* 1994 Feb 21;637(1-2):97-105.
- [285] Sun B, Zhang X, Talathi S, Cummings BS. Inhibition of Ca<sup>2+</sup>-independent phospholipase A2 decreases prostate cancer cell growth by p53-dependent and independent mechanisms. *J Pharmacol Exp Ther.* 2008 Jul;326(1):59-68.
- [286] Surace EI, Lusic E, Murakami Y, Scheithauer BW, Perry A, Gutmann DH. Loss of tumor suppressor in lung cancer-1 (TSLC1) expression in meningioma correlates with increased malignancy grade and reduced patient survival. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004 Oct;63(10):1015-27.

- [287] Surawicz TS, McCarthy BJ, Kupelian V, Jukich PJ, Bruner JM, Davis FG. Descriptive epidemiology of primary brain and CNS tumors: results from the Central Brain Tumor Registry of the United States, 1990-1994. *Neuro Oncol.* 1999 Jan;1(1):14-25.
- [288] Takaku K, Sonoshita M, Sasaki N, Uozumi N, Doi Y, Shimizu T, Taketo MM. Suppression of intestinal polyposis in Apc(delta 716) knockout mice by an additional mutation in the cytosolic phospholipase A(2) gene. *J Biol Chem.* 2000 Nov 3;275(44):34013-6.
- [289] Tapiero H, Ba GN, Couvreur P, Tew KD. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) and eicosanoids in human health and pathologies. *Biomed Pharmacother.* 2002 Jul;56(5):215-22.
- [290] Tews B, Felsberg J, Hartmann C, Kunitz A, Hahn M, Toedt G, Neben K, Hummerich L, von Deimling A, Reifenberger G, Lichter P. Identification of novel oligodendroglioma-associated candidate tumor suppressor genes in 1p36 and 19q13 using microarray-based expression profiling. *Int J Cancer.* 2006 Aug 15;119(4):792-800.
- [291] Tomimoto H, Akiguchi I, Wakita H, Lin JX, Budka H. Cyclooxygenase-2 is induced in microglia during chronic cerebral ischemia in humans. *Acta Neuropathol.* 2000 Jan;99(1):26-30.
- [292] Tripathi YB, Kandala JC, Guntaka RV, Lim RW, Shukla SD. Platelet activating factor induces expression of early response genes c-fos and TIS-1 in human epidermoid carcinoma A-431 cells. *Life Sci.* 1991;49(23):1761-7.
- [293] Tse JY, Ng HK, Lau KM, Lo KW, Poon WS, Huang DP. Loss of heterozygosity of chromosome 14q in low- and high-grade meningiomas. *Hum Pathol.* 1997 Jul;28(7):779-85.
- [294] Tse C, Capeau J. [Real time PCR methodology for quantification of nucleic acids]. *Annales de biologie clinique.* 2003 May-Jun;61(3):279-93.
- [295] Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, DuBois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. *Cell.* 1998 May 29;93(5):705-16.
- [296] Tsujii M, DuBois RN. Alterations in cellular adhesion and apoptosis in epithelial cells overexpressing prostaglandin endoperoxide synthase 2. *Cell.* 1995 Nov 3;83(3):493-501.

- [297] Tucker ON, Dannenberg AJ, Yang EK, Zhang F, Teng L, Daly JM, Soslow RA, Masferrer JL, Woerner BM, Koki AT, Fahey TJ 3rd. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in human pancreatic cancer. *Cancer Res.* 1999 Mar 1;59(5):987-90.
- [298] Tuettenberg J, Friedel C, Vajkoczy P. Angiogenesis in malignant glioma a target for antitumor therapy? *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006 Sep;59(3):181-93.
- [299] Ueki K, Ono Y, Henson JW, Efird JT, von Deimling A, Louis DN. CDKN2/p16 or RB alterations occur in the majority of glioblastomas and are inversely correlated. *Cancer Res.* 1996 Jan 1;56(1):150-3.
- [300] Ueki K, Wen-Bin C, Narita Y, Asai A, Kirino T. Tight association of loss of merlin expression with loss of heterozygosity at chromosome 22q in sporadic meningiomas. *Cancer Res.* 1999 Dec 1;59(23):5995-8.
- [301] van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJ, Bernsen HJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Clin Oncol.* 2006 Jun 20;24(18):2715-22.
- [302] van den Bent MJ, Hegi ME, Stupp R. Recent developments in the use of chemotherapy in brain tumours. *Eur J Cancer.* 2006 Mar;42(5):582-8.
- [303] Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1998;38:97-120.
- [304] Varella-Garcia M. Stratification of non-small cell lung cancer patients for therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors: the EGFR fluorescence in situ hybridization assay. *Diagnostic pathology.* 2006;1:19.
- [305] Varlet P, Soni D, Miquel C, Roux FX, Meder JF, Chneiweiss H, et al. New variants of malignant glioneuronal tumors: a clinicopathological study of 40 cases. *Neurosurgery.* 2004 Dec;55(6):1377-91: discussion 91-2.
- [306] Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res.* 2007 Feb 15;13(4):1253-9.
- [307] Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 20;25(30):4722-9.



- [308] Wang MT, Honn KV, Nie D. Cyclooxygenases, prostanoids, and tumor progression. *Cancer Metastasis Rev.* 2007 Dec;26(3-4):525-34
- [309] Wang D, Dubois RN. The role of COX-2 in intestinal inflammation and colorectal cancer. *Oncogene.* 2010 Feb 11;29(6):781-8. Epub 2009 Nov 30.
- [310] Watanabe T, Medina JF, Haeggström JZ, Rådmark O, Samuelsson B. Molecular cloning of a 12-lipoxygenase cDNA from rat brain. *Eur J Biochem.* 1993 Mar 1;212(2):605-12.
- [311] Weaver M, Laske DW. Transferrin receptor ligand-targeted toxin conjugate (Tf-CRM107) for therapy of malignant gliomas. *J Neurooncol.* 2003 Oct;65(1):3-13.
- [312] Weber RG, Boström J, Wolter M, Baudis M, Collins VP, Reifenberger G, Lichter P. Analysis of genomic alterations in benign, atypical, and anaplastic meningiomas: toward a genetic model of meningioma progression. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997 Dec 23;94(26):14719-24.
- [313] Wendum D, Svrcek M, Rigau V, Boëlle PY, Sebbagh N, Parc R, Masliah J, Trugnan G, Fléjou JF. COX-2, inflammatory secreted PLA2, and cytoplasmic PLA2 protein expression in small bowel adenocarcinomas compared with colorectal adenocarcinomas. *Mod Pathol.* 2003 Feb;16(2):130-6.
- [314] Wendum D, Comperat E, Boëlle PY, Parc R, Masliah J, Trugnan G, Fléjou JF. Cytoplasmic phospholipase A2 alpha overexpression in stromal cells is correlated with angiogenesis in human colorectal cancer. *Mod Pathol.* 2005 Feb;18(2):212-20.
- [315] Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, et al. A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro Oncol.* 2003 Apr;5(2):79-88.
- [316] Westphal M, Lamszus K, Hilt D. Intracavitary chemotherapy for glioblastoma: present status and future directions. *Acta neurochirurgica.* 2003;88:61-7.
- [317] Wong KK, Tsang YT, Chang YM, Su J, Di Francesco AM, Meco D, et al. Genome-wide allelic imbalance analysis of pediatric gliomas by single nucleotide polymorphic allele array. *Cancer Res.* 2006 Dec 1;66(23):11172-8.
- [318] Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. *Lancet.* 2004 May 8;363(9420):1535-43.
- [319] Whittle IR, Smith C, Navoo P, Collie D. Meningiomas. *Lancet.* 2004 May 8;363(9420):1535-43.

- [320] Winstead MV, Balsinde J, Dennis EA. Calcium-independent phospholipase A(2): structure and function. *Biochim Biophys Acta*. 2000 Oct 31;1488(1-2):28-39.
- [321] Wong AJ, Ruppert JM, Bigner SH, Grzeschik CH, Humphrey PA, Bigner DS, et al. Structural alterations of the epidermal growth factor receptor gene in human gliomas. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Apr 1;89(7):2965-9.
- [322] Wilgus TA, Ross MS, Parrett ML, Oberyszyn TM. Topical application of a selective cyclooxygenase inhibitor suppresses UVB mediated cutaneous inflammation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2000 Oct;62(4):367-84.
- [323] Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol*. 2002 Oct;4(4):278-99.
- [324] Wilson DE, Anderson KM, Seed TM. Ultrastructural evidence for differentiation in a human glioblastoma cell line treated with inhibitors of eicosanoid metabolism. *Neurosurgery*. 1990 Oct;27(4):523-31.
- [325] Wilson DE, Anderson KM, Seed TM. Ultrastructural evidence for differentiation in a human glioblastoma cell line treated with inhibitors of eicosanoid metabolism. *Neurosurgery*. 1990 Oct;27(4):523-31.
- [326] Yamini B, Yu X, Gillespie GY, Kufe DW, Weichselbaum RR. Transcriptional targeting of adenovirally delivered tumor necrosis factor alpha by temozolomide in experimental glioblastoma. *Cancer Res*. 2004 Sep 15;64(18):6381-4.
- [327] Yang VW, Shields JM, Hamilton SR, Spannhake EW, Hubbard WC, Hyland LM, Robinson CR, Giardiello FM. Size-dependent increase in prostanoid levels in adenomas of patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer Res*. 1998 Apr 15;58(8):1750-3
- [328] Yip S, Iafrate AJ, Louis DN. Molecular diagnostic testing in malignant gliomas: a practical update on predictive markers. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2008 Jan;67(1):1-15.
- [329] Yoon KS, Lee MC, Kang SS, Kim JH, Jung S, Kim YJ, et al. p53 mutation and epidermal growth factor receptor overexpression in glioblastoma. *J Korean Med Sci*. 2001 Aug;16(4):481-8.
- [330] Yoshimoto K, Dang J, Zhu S, Nathanson D, Huang T, Dumont R, et al. Development of a real-time RT-PCR assay for detecting EGFRvIII in glioblastoma samples. *Clin Cancer Res*. 2008 Jan 15;14(2):488-93.
- [331] Zang KD. Meningioma: a cytogenetic model of a complex benign human tumor, including data on 394 karyotyped cases. *Cytogenet Cell Genet*. 2001;93(3-4):207-20.

- [332] Zhang M, Song T, Yang L, Chen R, Wu L, Yang Z, et al. Nestin and CD133: valuable stem cell-specific markers for determining clinical outcome of glioma patients. *J Exp Clin Cancer Res.* 2008;27:85.
- [333] Zhang R, Tremblay TL, McDermid A, Thibault P, Stanimirovic D. Identification of differentially expressed proteins in human glioblastoma cell lines and tumors. *Glia.* 2003 Apr 15;42(2):194-208.
- [334] Zhou YH, Tan F, Hess KR, Yung WK. The expression of PAX6, PTEN, vascular endothelial growth factor, and epidermal growth factor receptor in gliomas: relationship to tumor grade and survival. *Clin Cancer Res.* 2003 Aug 15;9(9):3369-75.
- [335] Zimmermann KC, Sarbia M, Weber AA, Borchard F, Gabbert HE, Schrör K. Cyclooxygenase-2 expression in human esophageal carcinoma. *Cancer Res.* 1999 Jan 1;59(1):198-204.

## 6. Annexes

### Autres activités dans le cadre de la formation doctorale (articles publiés et communications orales)

#### 6.1. Congrès

##### 6.1.1. France

**(1)** Guillaudeau A, Pommepuy I, de Armas R, Delage – Corre M, Robert S, Caire F, Labrousse F. **“Expresión de p53, olig2, nestine, GFAP et amplification de l’EGFR : Analyse de 35 gliomes.”** Société Française de Neuropathologie. Juin 2007. France. (CO)

**(2)** Guillaudeau A, Durand K, de Armas R, Robert S, Durand A, Pommepuy I, Labrousse F. **“Recherche de la codélétion 1p/19q par FISH et PCR dans une série de 35 gliomes. Résultats préliminaires.”** Société Française de Neuropathologie. Juin 2007. France. (CO)

##### 6.1.2. Uruguay

**(1)** Rafael de Armas, Yves Denizot, François Caire, Isabelle Pommepuy, Véronique Truffinet, François Labrousse. **“Factor activador Plaquetario en Meningiomas.”** 1er Congreso Uruguayo de Neurocirugía - 1er Congreso Uruguayo de Neurorradiología. Curso pre – congreso de la World Federation of Neurosurgical Societies. 3 – 6 Abril, 2008. Montevideo – Uruguay. (CO)

**(2)** Rafael de Armas, Graciela Mañana, Verónica Lezue, Sandrine Robert, Saúl Wajskopf, Matias Pebet, Gisèle Acosta, François Labrousse. **“Algunos aspectos técnicos sobre la extracción de ADN en una serie de pacientes portadores de tumores de estirpe glial provenientes del Archivo del Laboratorio de Neuropatología del Instituto de Neurología –Hospital de Clínicas (Montevideo –Uruguay).”** 1er Congreso Uruguayo de Neurocirugía - 1er Congreso Uruguayo de Neurorradiología. Curso pre – congreso de la World Federation of Neurosurgical Societies. 3 – 6 Abril, 2008. Montevideo – Uruguay. (CO)

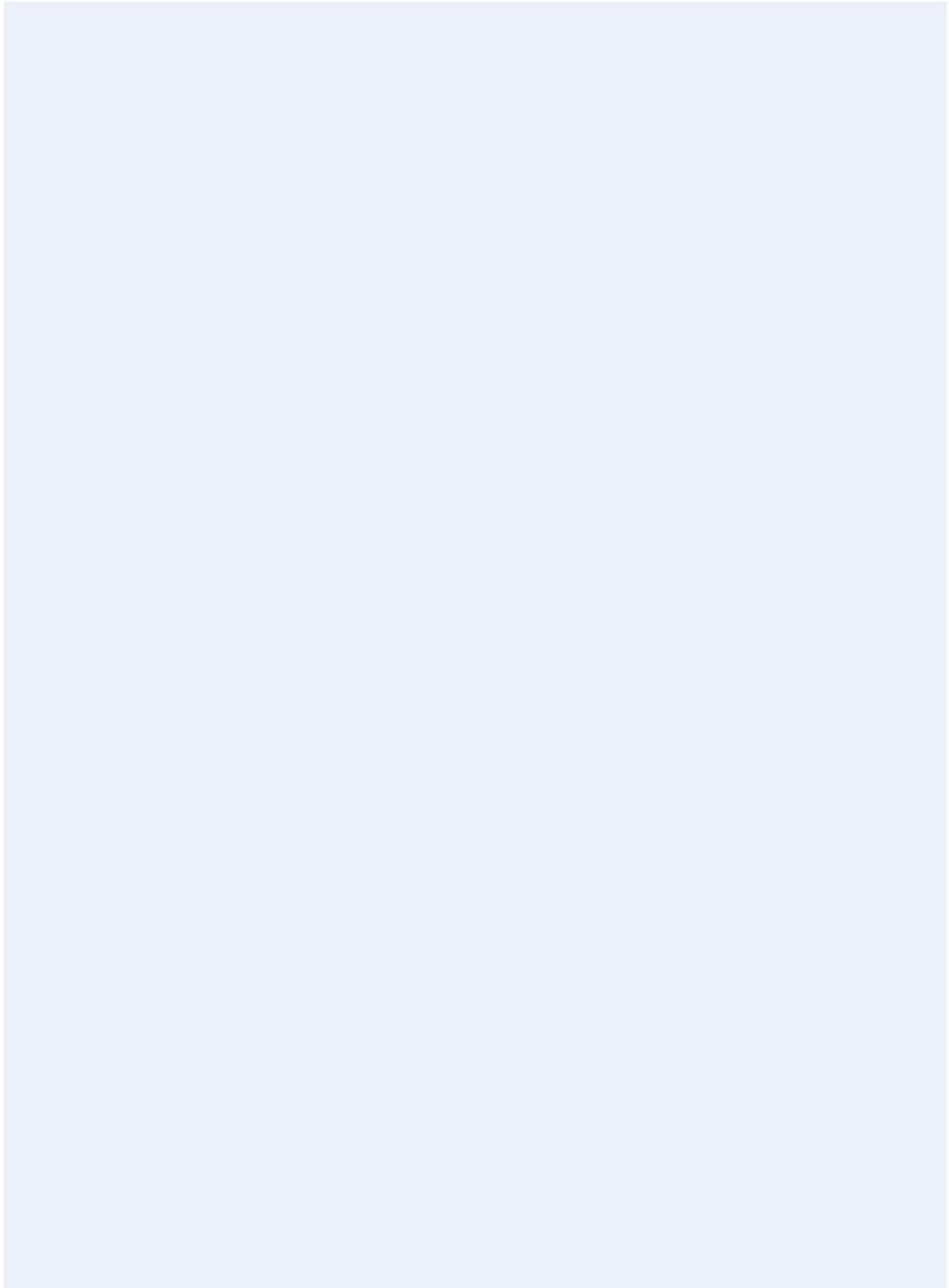
**(3)** Rafael de Armas, Angélique Guillaudeau, Isabelle Pommepuy, Manuela Delage-Corre M, Sandrine Robert, Anne Durand, Graciela Mañana, Matias Pebet, Gisèle Acosta, François Labrousse. **“Expresión de p53, olig2, Nestina, GFAP y amplificación del EGFR en tumores de estirpe glial.”** 1er Congreso Uruguayo de Neurocirugía - 1er Congreso Uruguayo de Neurorradiología. Curso pre – congreso de la World Federation of Neurosurgical Societies. 3 – 6 Abril, 2008. Montevideo – Uruguay. (CA)

**(4)** Rafael de Armas, Angélique Guillaudeau, Karine Durand, Sandrine Robert, Anne Durand, Isabelle Pommepuy, Graciela Mañana, Matias Pebet, Gisèle Acosta, François Labrousse. **“Codeleción 1p/19q por FISH y PCR en tumores de estirpe glial. Resultados preliminares.”** 1er Congreso Uruguayo de Neurocirugía - 1er Congreso Uruguayo de Neurorradiología. Curso pre – congreso de la World Federation of Neurosurgical Societies. 3 – 6 Abril, 2008. Montevideo – Uruguay (CA)

## 6.1. Articles en co-auteur

6.1.1. 1p19q LOH patterns and expression of p53 and Olig2 in gliomas:  
relation with histological types and prognosis

6.1.2. Determination of EGFR status in gliomas: usefulness of immunohistochemistry and fluorescent in situ hybridization.



## Abreviations

AA	Acide Arachidonique
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
AHA	PAF acétylhydrolase
amplif	: amplification
ARN	: Acide Ribonucléique
bFGF	Facteur de croissance fibroblastique basique
BCNU	carmustine
CCNU	lomustine
CGH	Hybridation génomique comparative
Gliadel	carmustine
COX	Cyclooxygénases
Ct	: Concentration threshold
CTI	: cellules tumorales isolées
del	: délétion
DMTB1	deleted in malignant brain tumours 1
EGF	: Epithelial Growth Factor
EGFR	: Epithelial Growth Factor Receptor
Erlotinib	Tarceva
FDA	Food and Drug Administration
FISH	: Fluorescent In Situ Hybridization
Gefitinib	Iressa
GFAP	: protéine gliofibrillaire des astrocytes
GPX	Glutathione peroxidase
5-HETE	5- hydroxyéicosatetraenoic
12-HETE	12- hydroxyéicosatetraenoic
HPETE	Acide hydroperoxyéicosatetraenoic
HSA	: Hôpital Sainte-Anne
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
IL	: interleukine
kDa	: kiloDalton

LA	Acide Linoléique
LOX	Lipoxygénases
LTA	Leucotriene A
LTB	Leucotriene B
LTC	Leucotriene C
LTD	Leucotriene D
MAPK	: mitogen-activated protein kinase
MDM2	: Mouse Double Minute 2
MGMT	: MethylGuanine MethylTransferase
MGMT	MethylGuanine MethylTransferase
μl	: microlitre
NF2	Neurofibromatose de type 2
ng	: nanogramme
OMS	: Organisation Mondial de la Santé
PAF	Facteur activateur plaquettaire
PAF-R	Recepteur du facteur activateur plaquettaire
PCR	Réaction de polymérisation en chaîne
PCV	: procarbazine, CCNU® (lomustine), vincristine
PGI	Prostaglandine I
PGD	Prostaglandine D
PGE <sub>2</sub>	Prostaglandine E <sub>2</sub>
PGH	Prostaglandine H
PDGF	Platelet-derived growth factor
PDGF-A	Platelet-derived growth factor-A
PDGF-B	Platelet-derived growth factor-B
PDGF-β-receptor	Platelet-derived growth factor-β-receptor
PLA <sub>2</sub>	Phospholipase A2
cPLA <sub>2</sub>	Phospholipase A2 forme cytosolique
IPLA <sub>2</sub>	Phospholipase A2 forme indépendante du Ca <sup>2+</sup>
sPLA <sub>2</sub>	Phospholipase A2 forme sécrétoire
PI3K	: phosphatidyl inositol kinase
PIP3	: phosphoinositol triphosphate



PTEN	: phosphate-tensine
Rb	: rétinoblastome
RIN	: nombre d'intégrité des ARN
SNC	System Nerveux Central
Temodal	témazolomide
TPA	12-O-tétradécanoylphorbol 13-acétate
TT	: tissu tumoral
TXA	Tromboxane A
TXB	Tromboxane B
U.A.R	: unité relative arbitraire
VEGF	: vascular endothelial growth factor
WAF1/ Cip1	: Wild Type p53-activated fragment /cdk2 inhibiting protein