

**GROUPE HOSPITALIER PITIE-SALPETRIERE – CH. FOIX – J.ROSTAND**

47-83, boulevard de l'Hôpital - 75651 PARIS Cedex 13

LABORATOIRE DE NEUROPATHOLOGIE Raymond Escourolle(PrC Duyckaerts)-Contact : DR K Mokhtari -  
- tel secrétariat : 0142161881 Fax : 0142161899

**BON DE DEMANDE D'EXAMEN EN ONCOLOGIE MOLECULAIRE**

<b>PATIENT</b>	<input type="checkbox"/> Monsieur	<input type="checkbox"/> Madame
Nom :	Né(e) :	
Prénom :	Date de naissance :	

**PATHOLOGISTE DEMANDEUR**

NOM : .....

ADRESSE : .....

**EXAMEN DEMANDE :** .....

CONTEXTE DE LA DEMANDE : .....

DATE DE LA DEMANDE : .....

**MATERIEL TRANSMIS**

**FIXATEUR UTILISE\*\* :** **DUREE DE FIXATION :**

Diagnostic anatomo-pathologique : (ou double compte-rendu)

Référence Laboratoire : Date du prélèvement :

Nature (coupes, blocs, lames....) :

\*\* PAS DE BOUIN

**PRECISER DANS LA ZONE SELECTIONNEE POUR ANALYSE**

**% de noyaux de cellules tumorales :**

% de noyaux de cellules non tumorales :

% superficie de plages acellulaires : Nécrose : : Gliose :

Pathologiste validant l'analyse morphologique :

**CLINICIEN REFERENT (coordonnées précises)**

Nom : .....

Adresse : .....

**RECOMMANDATIONS DE TRANSPORT ET DELAI DE RENDU DE RESULTAT**

\* A leur convenance, les laboratoires peuvent rajouter ici (à la suite) des Items spécifiques à leur laboratoire.

## FICHE D'INFORMATIONS PRATIQUES

### GROUPE HOSPITALIER PITIE-SALPETRIERE

47-83 BD DE L'HOPITAL, 75651 PARIS CEDEX 13

STANDARD : 01 42 16 00 00 INTERNATIONAL : 33 1 42 16 00 00

SERVICE DE NEUROPATHOLOGIE (Pr CH. DU YCKAERTS) - CONTACT : DR K. MOKHTARI - TEL SECRETARIAT : 01 42 16 18 81  
Fax : 01 42 16 18 99

UMR 975-UPMC INSERM (Pr JY. DELATTRE) - CONTACT : MR Y MARIE OU DR M. SANSON - TEL : 01 42 16 2157  
FAX : 0145848008

## Informations pratiques concernant la recherche d'une mutation IDH1<sup>132</sup> ou IDH2<sup>172</sup>

### Pour quels patients :

Patients atteints de tumeur gliale de tout type.

Des informations complémentaires sont disponibles sur la fiche médicale « Gliomes/mutations IDH1/IDH2 » de l'AP-HP.

### Dans quels buts :

La mutation IDH1 ou IDH2 constitue indépendamment de tout autre critère pronostique, un marqueur pronostique favorable, quel que soit le traitement.

Les mutations IDH1/IDH2 étant pratiquement limitées aux gliomes, cette mutation constitue aussi un argument supplémentaire pour le diagnostic de gliome.

### Sur quels prélèvements :

Echantillon tumoral congelé ou inclus en paraffine (préférentiellement formol, le liquide de Bouin est formellement exclu), et trois lames blanches pour l'immunohistochimie (IDH1<sup>R132</sup> et Internexine alpha).

### Où adresser sa demande :

Votre demande sera traitée à l'hôpital de la Salpêtrière.

➔ Le prélèvement sera initialement réceptionné, validé et préparé par le laboratoire de neuropathologie :

Référent : Dr K. Mokhtari, [karima.mokhtari@psl.aphp.fr](mailto:karima.mokhtari@psl.aphp.fr)  
Laboratoire de Neuropathologie R Escourolle  
47-83 BD DE L'HOPITAL, 75651 PARIS CEDEX 13  
Réception : tel : 01 42 16 35 61

➔ des coupes de tissus seront analysées par immunohistochimie (pour IDH1<sup>R132</sup> et Internexine alpha).

➔ l'ADN sera extrait et analysé par HRM, puis séquencé si le profil est anormal, pour IDH1 et, en cas de positivité de l'INA, pour IDH2.

Référent : Y. Marie, [yannick.marie@upmc.fr](mailto:yannick.marie@upmc.fr)

Laboratoire : Neuro-oncologie expérimentale  
UMR 975 UPMC-INSERM  
IRCM  
47-83 BD DE L'HOPITAL  
75651 PARIS CEDEX 13

### **Que faut-il envoyer :**

---

- ➔ au laboratoire de Neuropathologie Raymond Escourolle :
  - le bloc tumoral le plus riche en cellules tumorales (par rapport aux cellules totales de l'échantillon)
  - le compte rendu d'anatomo pathologie correspondant au prélèvement
  - le Bon de demande d'examen (téléchargeable sur le site) dûment rempli, comportant notamment les **coordonnées complètes des correspondants** pour leur assurer une bonne transmission des résultats.
- ➔ au laboratoire de Neuro-oncologie expérimentale :
  - une copie de la fiche de prescription.

### **Quel est le délai de rendu de l'analyse ?**

---

A partir de la réception du prélèvement en anatomie pathologique, un délai maximum de **15 jours** est à prévoir. Le résultat est adressé aux correspondants qui seront mentionnés dans le Bon de demande d'examen. Le résultat est co-signé par les référents neuropathologistes et biologistes moléculaires.

En cas de situation d'urgence, la mention **URGENT** sur le Bon de demande d'examen permet de réduire le délai de rendu au maximum.

Le bloc tumoral vous sera réadressé secondairement.

### **Quelles techniques utilisons-nous ?**

---

- ➔ au service de neuropathologie :
  - pour l'immunohistochimie : nous analysons l'expression de la protéine mutante IDH1<sup>R132H</sup> par l'anticorps monoclonal (Anti- Human IDH1R132H Dianova) et l'expression de l'internexine alpha par anticorps monoclonal (Novus Biologicals)
- ➔ au laboratoire de Neuro-oncologie expérimentale :
  - l'extraction de l'ADN à partir des coupes tissulaires est réalisée.
  - la détection des mutants se fait par HRM (« High Resolution Melt ») ; les profils anormaux sont caractérisés par séquence.

## FICHE MEDICALE

Pathologie	Analyse
Tous gliomes de l'adulte (surtout grades II et III de l'OMS)	<i>IDH1/IDH2</i> mutations

## But : Classification Moléculaire

## Indications

Analyse nécessaire : non

Analyse recommandée : oui, pour tous les gliomes infiltrants

Analyse exploratoire : pour les gliomes, détection des mutations *IDH1/IDH2* à partir du LCR et du plasma, couplé au dosage de l'alphacétoglutarate et du 2-D-hydroxyglutarate dans les urines ;

Recherche de mutations dans les autres tumeurs cérébrales.

## Recommandations générales concernant les prélèvements

**ATTENTION** : ces informations restent générales et le demandeur d'analyses doit se référer aux « Bon de demande et Fiche d'informations pratiques » avant d'envoyer son échantillon.

- Prélèvements tumoraux (pièce opératoire ou biopsie stéréotaxique),
- De préférence tumeur fixée moins de 24h en formol tamponné et incluse en paraffine (bloc).
- Contrôle histologique indispensable de la cellularité de l'échantillon tumoral sur une lame colorée par l'hémalun-éosine. Cette lame de contrôle histologique sera interprétée par le pathologiste référent. Celui-ci procèdera à la macrodissection d'une zone tumorale analysable en évitant les zones nécrotiques et de gliose non tumorale.

## Principales techniques utilisées et validées

**ATTENTION** : ces informations restent générales et chaque site d'analyse peut utiliser des techniques qui lui sont spécifiques (cf Fiche d'informations pratiques).

1. Echantillon congelé : séquençage direct du codon 132 d'*IDH1* et 172 d'*IDH2*
2. Bloc ou section du bloc en paraffine : détection de la mutation par HRM suivie de séquence ; détection de la mutation *IDH1* R132H (qui représente 90% de toutes les mutations *IDH1* et 2) par immunohistochimie. *Nous proposons de coupler cette analyse à la détection de l'internexine alpha, qui représente un sous-groupe de meilleur pronostic, presque toujours muté sur IDH1/ou IDH2*
3. LCR et plasma : détection de la mutation R132H d'*IDH1* par double COLD-PCR.

## Délai moyen de rendu de résultat

7-14 jours

## Informations complémentaires

**Marqueur pronostique :** la mutation *IDH1/IDH2* intéresse 40% des gliomes diffus (70% des grades II, 50% des grades III, 5 à 10% des grades IV), est un facteur majeur et indépendant de bon pronostic.

**Marqueur prédictif ?** les mutations *IDH1/IDH2* pourraient modifier la réponse au stress oxydant ; bien qu'à ce jour elles ne permettent pas de prédire l'efficacité de tel ou tel traitement, il est vraisemblable que cette altération devienne dans le futur un marqueur prédictif de réponse aux traitements.

**Détection du statut *IDH* dans les liquides biologiques (marqueur diagnostique) :** la détection des mutations *IDH1/IDH2* dans les liquides biologiques –LCR et/ou plasma– couplée au dosage de l'alphacétoglutarate et du 2-D-hydroxyglutarate dans les urines pourrait devenir un marqueur diagnostique très utile.

## Références (sur les indications et les techniques)

1. Boisselier B, Marie Y, Labussière M, Sanson M.  
Two rounds of COLD-PCR HRM enhance the sensitivity of the detection of *IDH1* mutations in gliomas.  
Hum mutation, en révision.
2. Ducray F, Crinière E, Idhah A, Mokhtari K, Marie Y, Paris S, Navarro S, Laigle-Donadey F, Dehais C, Thillet J, Hoang-Xuan K, Delattre JY, Sanson M.  
Alpha-internexin expression identifies 1p19q codeleted gliomas.  
Neurology, 2009, 156-61.
3. Labussière M, Idhah A, Wang XW, Marie Y, Boisselier B, Falet C, Paris S, Laffaire J, Carpentier C, Crinière E, Ducray F, El Hallani S, Mokhtari K, Hoang-Xuan K, Delattre JY, Sanson M.  
All the 1p19q codeleted gliomas are mutated on *IDH1* or *IDH2*.  
Neurology, 2010, 74(23):1886-90
4. Sanson M, Marie Y, Paris S, Idhah A, Laffaire J, Ducray F, El Hallani S, Boisseler B, Mokhtari K, Hoang-Xuan K, Delattre JY.  
Isocitrate dehydrogenase 1 (*IDH1*) codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas.  
J Clin Oncol, 2009, 4150-4.
5. Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, Kos I, Batinic-Haberle I, Jones S, Riggins GJ, Friedman H, Friedman A, Reardon D, Herndon J, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B, Bigner DD. *IDH1* and *IDH2* mutations in gliomas.  
N Engl J Med. 2009 Feb 19;360 (8):765-73

## Auteurs

- |   |               |
|---|---------------|
| • Rédacteurs V1 : M. Sanson, Y. Marie, K. Mokhtari            | le 15/07/2010 |
| • Relecteurs : J. Honnorat, D. Figarella-Branger, C. Guettier | le 09/08/2010 |
| • Validation Comité de Coordination                           | le 06/10/2010 |