



كلية الطب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

Année 2023

Thèse N° 420

Kit d'autoformation sur la prise en charge des tumeurs cérébrales chez l'adulte

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27/11/2023

PAR

Mr. **Walid HASSAR**

Né Le 04 février 1999 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS

Tumeurs cérébrales - Métastases cérébrales - Kit d'auto-enseignement - Cas
clinique

JURY

M. **K. ANIBA**

Professeur de Neurochirurgie

PRESIDENT

Mme. **M. KHOUCHANI**

Professeur de Radiothérapie

RAPPORTEUR

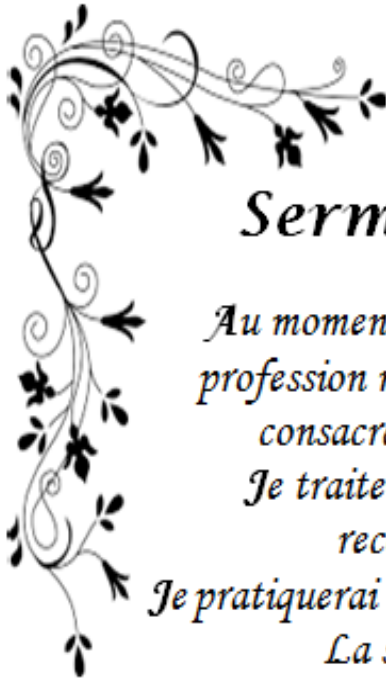
Mme. **L. BENANTAR**

Professeur de Neurochirurgie

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك التي
أنعمت عليّ وعلى والديّ وأن أعمل
صالحاً ترضاه وأصلح لي في ذريّتي إني
تبت إليك وإني من المسلمين"



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité.
La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.
Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948





*LISTE
DES
PROFESSEURS*



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI
Vice doyenne à la Recherche et la Coopération : Pr. Hanane RAISS
Vice doyenne aux Affaires Pédagogiques : Pr. Ghizlane DRAISS
Vice doyen chargé de la Pharmacie : Pr. Said ZOUHAIR
Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

LISTE NOMINATIVE DU PERSONNEL ENSEIGNANTS CHERCHEURS PERMANANT

N°	Nom et Prénom	Cadre	Spécialité
01	BOUSKRAOUI Mohammed (Doyen)	P.E.S	Pédiatrie
02	CHOULLI Mohamed Khaled	P.E.S	Neuro pharmacologie
03	KHATOURI Ali	P.E.S	Cardiologie
04	NIAMANE Radouane	P.E.S	Rhumatologie
05	AIT BENALI Said	P.E.S	Neurochirurgie
06	KRATI Khadija	P.E. S	Gastro-entérologie
07	SOUMMANI Abderraouf	P.E. S	Gynécologie-obstétrique
08	RAJI Abdelaziz	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
09	KISSANI Najib	P.E.S	Neurologie
10	SARF Ismail	P.E.S	Urologie

11	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	P.E.S	Ophtalmologie
12	AMAL Said	P.E.S	Dermatologie
13	ESSAADOUNI Lamiaa	P.E.S	Médecine interne
14	MANSOURI Nadia	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
15	MOUTAJ Redouane	P.E.S	Parasitologie
16	AMMAR Haddou	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
17	ZOUHAIR Said	P.E.S	Microbiologie
18	CHAKOUR Mohammed	P.E.S	Hématologie biologique
19	EL FEZZAZI Redouane	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
20	YOUNOUS Said	P.E.S	Anesthésie-réanimation
21	BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	P.E.S	Chirurgie générale
22	ASMOUKI Hamid	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
23	BOUMZEBRA Drissi	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
24	CHELLAK Saliha	P.E.S	Biochimie-chimie
25	LOUZI Abdelouahed	P.E.S	Chirurgie-générale
26	AIT-SAB Imane	P.E.S	Pédiatrie
27	GHANNANE Houssine	P.E.S	Neurochirurgie
28	ABOULFALAH Abderrahim	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
29	OULAD SAIAD Mohamed	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
30	DAHAMI Zakaria	P.E.S	Urologie
31	EL HATTAOUI Mustapha	P.E.S	Cardiologie
32	ELFIKRI Abdelghani	P.E.S	Radiologie
33	KAMILI El Ouafi El Aouni	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
34	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	P.E.S	Pédiatrie (Néonatalogie)
35	MATRANE Aboubakr	P.E.S	Médecine nucléaire

36	AIT AMEUR Mustapha	P.E.S	Hématologie biologique
37	AMINE Mohamed	P.E.S	Epidémiologie clinique
38	EL ADIB Ahmed Rhassane	P.E.S	Anesthésie-réanimation
39	MANOUDI Fatiha	P.E.S	Psychiatrie
40	CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	P.E.S	Radiologie
41	BOURROUS Monir	P.E.S	Pédiatrie
42	ADMOU Brahim	P.E.S	Immunologie
43	TASSI Noura	P.E.S	Maladies infectieuses
44	NEJMI Hicham	P.E.S	Anesthésie-réanimation
45	LAOUAD Inass	P.E.S	Néphrologie
46	EL HOUDZI Jamila	P.E.S	Pédiatrie
47	FOURAJI Karima	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
48	ARSALANE Lamiae	P.E.S	Microbiologie-virologie
49	BOUKHIRA Abderrahman	P.E.S	Biochimie-chimie
50	KHALLOUKI Mohammed	P.E.S	Anesthésie-réanimation
51	BSISS Mohammed Aziz	P.E.S	Biophysique
52	EL OMRANI Abdelhamid	P.E.S	Radiothérapie
53	SORAA Nabila	P.E.S	Microbiologie-virologie
54	KHOUCHANI Mouna	P.E.S	Radiothérapie
55	JALAL Hicham	P.E.S	Radiologie
56	OUALI IDRISSE Mariem	P.E.S	Radiologie
57	ZAHLANE Mouna	P.E.S	Médecine interne
58	BENJILALI Laila	P.E.S	Médecine interne
59	NARJIS Youssef	P.E.S	Chirurgie générale
60	RABBANI Khalid	P.E.S	Chirurgie générale

61	HAJJI Ibtissam	P.E.S	Ophtalmologie
62	EL ANSARI Nawal	P.E.S	Endocrinologie et maladies métabolique
63	ABOU EL HASSAN Taoufik	P.E.S	Anesthésie-réanimation
64	SAMLANI Zouhour	P.E.S	Gastro-entérologie
65	LAGHMARI Mehdi	P.E.S	Neurochirurgie
66	ABOUSSAIR Nistrine	P.E.S	Génétique
67	BENCHAMKHA Yassine	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
68	CHAFIK Rachid	P.E.S	Traumato-orthopédie
69	MADHAR Si Mohamed	P.E.S	Traumato-orthopédie
70	EL HAOURY Hanane	P.E.S	Traumato-orthopédie
71	ABKARI Imad	P.E.S	Traumato-orthopédie
72	EL BOUIHI Mohamed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
73	LAKMICHI Mohamed Amine	P.E.S	Urologie
74	AGHOUTANE El Mouhtadi	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
75	HOCAR Ouafa	P.E.S	Dermatologie
76	EL KARIMI Saloua	P.E.S	Cardiologie
77	EL BOUCHTI Imane	P.E.S	Rhumatologie
78	AMRO Lamyae	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
79	ZYANI Mohammad	P.E.S	Médecine interne
80	GHOUNDALE Omar	P.E.S	Urologie
81	QACIF Hassan	P.E.S	Médecine interne
82	BEN DRISS Laila	P.E.S	Cardiologie
83	MOUFID Kamal	P.E.S	Urologie
84	QAMOUSS Youssef	P.E.S	Anesthésie réanimation
85	EL BARNI Rachid	P.E.S	Chirurgie générale

86	KRIET Mohamed	P.E.S	Ophtalmologie
87	BOUCHENTOUF Rachid	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
88	ABOUCHADI Abdeljalil	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
89	BASRAOUI Dounia	P.E.S	Radiologie
90	RAIS Hanane	P.E.S	Anatomie Pathologique
91	BELKHOU Ahlam	P.E.S	Rhumatologie
92	ZAOUI Sanaa	P.E.S	Pharmacologie
93	MSOUGAR Yassine	P.E.S	Chirurgie thoracique
94	EL MGHARI TABIB Ghizlane	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
95	DRAISS Ghizlane	P.E.S	Pédiatrie
96	EL IDRISSE SLITINE Nadia	P.E.S	Pédiatrie
97	RADA Noureddine	P.E.S	Pédiatrie
98	BOURRAHOUCAT Aicha	P.E.S	Pédiatrie
99	MOUAFFAK Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation
100	ZIADI Amra	P.E.S	Anesthésie-réanimation
101	ANIBA Khalid	P.E.S	Neurochirurgie
102	TAZI Mohamed Illias	P.E.S	Hématologie clinique
103	ROCHDI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
104	FADILI Wafaa	P.E.S	Néphrologie
105	ADALI Imane	P.E.S	Psychiatrie
106	ZAHLANE Kawtar	P.E.S	Microbiologie- virologie
107	LOUHAB Nisrine	P.E.S	Neurologie
108	HAROU Karam	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
109	BASSIR Ahlam	P.E.S	Gynécologie obstétrique
110	BOUKHANNI Lahcen	P.E.S	Gynécologie obstétrique

111	FAKHIR Bouchra	P.E.S	Gynécologie-obstétrique
112	BENHIMA Mohamed Amine	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
113	HACHIMI Abdelhamid	P.E.S	Réanimation médicale
114	EL KHAYARI Mina	P.E.S	Réanimation médicale
115	AISSAOUI Younes	P.E.S	Anesthésie-réanimation
116	BAIZRI Hicham	P.E.S	Endocrinologie et maladies métaboliques
117	ATMANE El Mehdi	P.E.S	Radiologie
118	EL AMRANI Moulay Driss	P.E.S	Anatomie
119	BELBARAKA Rhizlane	P.E.S	Oncologie médicale
120	ALJ Soumaya	P.E.S	Radiologie
121	OUBAHA Sofia	P.E.S	Physiologie
122	EL HAOUATI Rachid	P.E.S	Chirurgie Cardio-vasculaire
123	BENALI Abdeslam	P.E.S	Psychiatrie
124	MLIHA TOUATI Mohammed	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
125	MARGAD Omar	P.E.S	Traumatologie-orthopédie
126	KADDOURI Said	P.E.S	Médecine interne
127	ZEMRAOUI Nadir	P.E.S	Néphrologie
128	EL KHADER Ahmed	P.E.S	Chirurgie générale
129	LAKOUICHMI Mohammed	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
130	DAROUASSI Youssef	P.E.S	Oto-rhino-laryngologie
131	BENJELLOUN HARZIMI Amine	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
132	FAKHRI Anass	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
133	SALAMA Tarik	P.E.S	Chirurgie pédiatrique
134	CHRAA Mohamed	P.E.S	Physiologie
135	ZARROUKI Youssef	P.E.S	Anesthésie-réanimation

136	AIT BATAHAR Salma	P.E.S	Pneumo-phtisiologie
137	ADARMOUCH Latifa	P.E.S	Médecine communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
138	BELBACHIR Anass	P.E.S	Anatomie pathologique
139	HAZMIRI Fatima Ezzahra	P.E.S	Histologie-embryologie cytogénétique
140	EL KAMOUNI Youssef	P.E.S	Microbiologie-virologie
141	SERGHINI Issam	P.E.S	Anesthésie-réanimation
142	EL MEZOUARI El Mostafa	P.E.S	Parasitologie mycologie
143	ABIR Badreddine	P.E.S	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
144	GHAZI Mirieme	P.E.S	Rhumatologie
145	ZIDANE Moulay Abdelfettah	P.E.S	Chirurgie thoracique
146	LAHKIM Mohammed	P.E.S	Chirurgie générale
147	MOUHSINE Abdelilah	P.E.S	Radiologie
148	TOURABI Khalid	P.E.S	Chirurgie réparatrice et plastique
149	NADER Youssef	Pr Ag	Traumatologie-orthopédie
150	SEDDIKI Rachid	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
151	ARABI Hafid	Pr Ag	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle
152	BELHADJ Ayoub	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
153	BOUZERDA Abdelmajid	Pr Ag	Cardiologie
154	ARSALANE Adil	Pr Ag	Chirurgie thoracique
155	ABDELFETTAH Youness	Pr Ag	Rééducation et réhabilitation fonctionnelle
156	REBAHI Houssam	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
157	BENNAOUI Fatiha	Pr Ag	Pédiatrie
158	ZOUIZRA Zahira	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire

159	SEBBANI Majda	Pr Ag	Médecine Communautaire (Médecine préventive, santé publique et hygiène)
160	ABDOU Abdessamad	Pr Ag	Chirurgie Cardio-vasculaire
161	HAMMOUNE Nabil	Pr Ag	Radiologie
162	ESSADI Ismail	Pr Ag	Oncologie médicale
163	MESSAOUDI Redouane	Pr Ag	Ophtalmologie
164	ALJALIL Abdelfattah	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
165	LAFFINTI Mahmoud Amine	Pr Ag	Psychiatrie
166	RHARRASSI Issam	Pr Ag	Anatomie-pathologique
167	ASSERRAJI Mohammed	Pr Ag	Néphrologie
168	JANAH Hicham	Pr Ag	Pneumo-phtisiologie
169	NASSIM SABAH Taoufik	Pr Ag	Chirurgie réparatrice et plastique
170	ELBAZ Meriem	Pr Ag	Pédiatrie
171	BELGHMAIDI Sarah	Pr Ag	Ophtalmologie
172	FENANE Hicham	Pr Ag	Chirurgie thoracique
173	GEBRATI Lhoucine	Pr Hab	Chimie
174	FDIL Naima	Pr Hab	Chimie de coordination bio-organique
175	LOQMAN Souad	Pr Ass	Microbiologie et toxicologie environnementale
176	BAALLAL Hassan	Pr Ag	Neurochirurgie
177	BELFQUIH Hatim	Pr Ag	Neurochirurgie
178	MILOUDI Mouhcine	Pr Ag	Microbiologie-virologie
179	AKKA Rachid	Pr Ag	Gastro-entérologie
180	BABA Hicham	Pr Ag	Chirurgie générale
181	MAOUJOURD Omar	Pr Ag	Néphrologie
182	SIRBOU Rachid	Pr Ag	Médecine d'urgence et de catastrophe

183	EL FILALI Oualid	Pr Ag	Chirurgie Vasculaire périphérique
184	EL- AKHIRI Mohammed	Pr Ag	Oto-rhino-laryngologie
185	HAJJI Fouad	Pr Ag	Urologie
186	OUMERZOUK Jawad	Pr Ag	Neurologie
187	JALLAL Hamid	Pr Ag	Cardiologie
188	ZBITOU Mohamed Anas	Pr Ag	Cardiologie
189	RAISSI Abderrahim	Pr Ag	Hématologie clinique
190	BELLASRI Salah	Pr Ag	Radiologie
191	DAMI Abdallah	Pr Ass	Médecine Légale
192	AZIZ Zakaria	Pr Ass	Stomatologie et chirurgie maxillo faciale
193	ELOUARDI Youssef	Pr Ag	Anesthésie-réanimation
194	LAHLIMI Fatima Ezzahra	Pr Ag	Hématologie clinique
195	EL FAKIRI Karima	Pr Ass	Pédiatrie
196	NASSIH Houda	Pr Ag	Pédiatrie
197	LAHMINE Widad	Pr Ag	Pédiatrie
198	BENANTAR Lamia	Pr Ag	Neurochirurgie
199	EL FADLI Mohammed	Pr Ag	Oncologie médicale
200	AIT ERRAMI Adil	Pr Ag	Gastro-entérologie
201	CHETTATI Mariam	Pr Ag	Néphrologie
202	SAYAGH Sanae	Pr Ass	Hématologie
203	BOUTAKIOUTE Badr	Pr Ag	Radiologie
204	DOUIREK Fouzia	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
205	EL HAKKOUNI Awatif	Pr Ass	Parasitologie mycologie
206	BELARBI Marouane	Pr Ass	Néphrologie
207	AMINE Abdellah	Pr Ass	Cardiologie

208	CHETOUI Abdelkhalek	Pr Ass	Cardiologie
209	WARDA Karima	Pr Ass	Microbiologie
210	EL AMIRI My Ahmed	Pr Ass	Chimie de Coordination bio-organique
211	CHAHBI Zakaria	Pr Ass	Maladies infectieuses
212	MEFTAH Azzelarab	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
213	ROUKHSI Redouane	Pr Ass	Radiologie
214	EL GAMRANI Younes	Pr Ass	Gastro-entérologie
215	ARROB Adil	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
216	SALLAHI Hicham	Pr Ass	Traumatologie-orthopédie
217	ACHKOUN Abdessalam	Pr Ass	Anatomie
218	DARFAOUI Mouna	Pr Ass	Radiothérapie
219	EL-QADIRY Rabiy	Pr Ass	Pédiatrie
220	ELJAMILI Mohammed	Pr Ass	Cardiologie
221	HAMRI Asma	Pr Ass	Chirurgie Générale
222	ELATIQUI Oumkeltoum	Pr Ass	Chirurgie réparatrice et plastique
223	BENZALIM Meriam	Pr Ass	Radiologie
224	ABOULMAKARIM Siham	Pr Ass	Biochimie
225	LAMRANI HANCI Asmae	Pr Ass	Microbiologie-virologie
226	HAJHOUI Farouk	Pr Ass	Neurochirurgie
227	EL KHASSOUI Amine	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
228	SBAAI Mohammed	Pr Ass	Parasitologie-mycologie
229	FASSI Fihri Mohamed jawad	Pr Ass	Chirurgie générale
230	BENCHAFAI Ilias	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
231	SLIOUI Badr	Pr Ass	Radiologie
232	EL JADI Hamza	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
233	AZAMI Mohamed Amine	Pr Ass	Anatomie pathologique
234	YAHYAOUI Hicham	Pr Ass	Hématologie

235	ABALLA Najoua	Pr Ass	Chirurgie pédiatrique
236	MOUGUI Ahmed	Pr Ass	Rhumatologie
237	SAHRAOUI Houssam Eddine	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
238	AABBASSI Bouchra	Pr Ass	Pédopsychiatrie
239	SBAI Asma	Pr Ass	Informatique
240	HAZIME Raja	Pr Ass	Immunologie
241	CHEGGOUR Mouna	Pr Ass	Biochimie
242	RHEZALI Manal	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
243	ZOUITA Btissam	Pr Ass	Radiologie
244	MOULINE Souhail	Pr Ass	Microbiologie-virologie
245	AZIZI Mounia	Pr Ass	Néphrologie
246	BENYASS Youssef	Pr Ass	Traumato-orthopédie
247	BOUHAMIDI Ahmed	Pr Ass	Dermatologie
248	YANISSE Siham	Pr Ass	Pharmacie galénique
249	DOULHOUSNE Hassan	Pr Ass	Radiologie
250	KHALLIKANE Said	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
251	BENAMEUR Yassir	Pr Ass	Médecine nucléaire
252	ZIRAOUI Oualid	Pr Ass	Chimie thérapeutique
253	IDALENE Malika	Pr Ass	Maladies infectieuses
254	LACHHAB Zineb	Pr Ass	Pharmacognosie
255	ABOUDOURIB Maryem	Pr Ass	Dermatologie
256	AHBALA Tariq	Pr Ass	Chirurgie générale
257	LALAOUI Abdessamad	Pr Ass	Pédiatrie
258	ESSAFTI Meryem	Pr Ass	Anesthésie-réanimation
259	RACHIDI Hind	Pr Ass	Anatomie pathologique
260	FIKRI Oussama	Pr Ass	Pneumo-phtisiologie
261	EL HAMDAOUI Omar	Pr Ass	Toxicologie

262	EL HAJJAMI Ayoub	Pr Ass	Radiologie
263	BOUMEDIANE El Mehdi	Pr Ass	Traumato-orthopédie
264	RAFI Sana	Pr Ass	Endocrinologie et maladies métaboliques
265	JEBRANE Ilham	Pr Ass	Pharmacologie
266	LAKHDAR Youssef	Pr Ass	Oto-rhino-laryngologie
267	LGHABI Majida	Pr Ass	Médecine du Travail
268	AIT LHAJ El Houssaine	Pr Ass	Ophtalmologie
269	RAMRAOUI Mohammed-Es-said	Pr Ass	Chirurgie générale
270	EL MOUHAFID Faisal	Pr Ass	Chirurgie générale

LISTE ARRETEE LE 04/10/2023



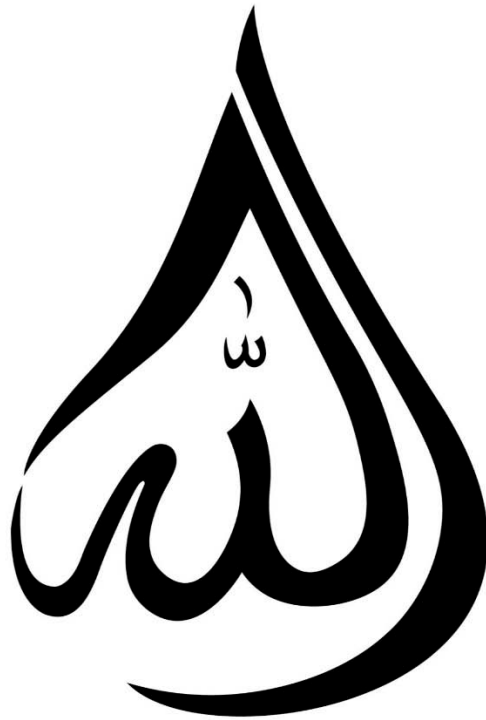
DEDICACES



*Il est impossible de trouver des mots suffisants...
Pour exprimer pleinement ma gratitude,
Mon amour, mon respect et ma reconnaissance...
Ainsi, c'est humblement que....*



Je dédie cette thèse à...



*À Dieu, source de toute grâce et de tout amour,
À Dieu Le tout puissant, le miséricordieux, nous te rendons grâce en
disant Alhamdoulilah*

*En cette humble dédicace, je veux exprimer ma reconnaissance pour la
guidance, la force et la bienveillance que tu m'as accordées tout au long de ma
vie. Ta lumière a éclairé mon chemin dans les moments sombres, et ta grâce a
enrichi mes jours de joie et de paix. Chacune de mes réalisations et de mes
réussites est le reflet de ta générosité infinie.*

*Que cette dédicace soit un humble témoignage de ma foi et de ma
gratitude envers toi, ô Dieu. Puissé-je continuer à avancer sur le chemin de la
foi, de l'amour et de la compassion en suivant ton exemple divin. Merci pour ta
présence constante et ton amour éternel.*

À ma merveilleuse mère, Fatima Gaïdi

Je veux te dire combien tu es spéciale pour moi. Ta présence est un trésor inestimable. Depuis le début, tu m'as protégé, inspiré et soutenu. Ta bienveillance, ton amour inconditionnel et ta force sont mes piliers dans les moments difficiles, tandis que ta tendresse, ton sourire et ton rire illuminent mes jours de bonheur. Tu es une source d'inspiration, capable de gestes d'amour simples et de sacrifices incroyables. Tu as toujours soutenu mes rêves, guidé ma vie et rappelé l'importance de l'amour, de la famille et de la compassion. Maman, tu es extraordinaire. Pour tout cela, je t'exprime ma gratitude et tout mon amour. Que la vie te récompense pour les merveilles que tu apportes au monde. Tu mérites tout le bonheur et la paix que tu as semés dans nos vies. Avec tout mon amour.

À mon père bien-aimé, Hassan Hassar

En cette journée spéciale, je tiens à te remercier pour tout le soutien que tu m'as accordé. Ta présence, ta sagesse et ton amour inconditionnel ont été essentiels dans ma vie. Ton soutien indéfectible m'a aidé dans les moments difficiles, et tes encouragements ont stimulé mes rêves. Notre lien va bien au-delà du parent et de l'enfant, c'est un trésor de confiance et de complicité. Chaque moment partagé, qu'il soit joyeux ou difficile, a renforcé notre relation familiale. Je suis infiniment reconnaissant de t'avoir comme père. Aujourd'hui, je veux te dire merci du fond du cœur. Ton soutien a été inestimable, et je suis honoré de t'avoir comme modèle. Que notre relation continue de s'épanouir, que nous partagions encore de nombreux moments heureux, et que je puisse à mon tour te témoigner l'amour et la bienveillance que tu m'as toujours offerts. Avec une gratitude profonde et un amour infini.

À mes chers grands-parents Omar et Mina

Au fil des années, vous avez été les gardiens de notre histoire, les piliers de notre famille, et les gardiens de tant de souvenirs précieux. Aujourd'hui, alors que vous traversez des moments difficiles de maladie et de vieillesse, je veux que vous sachiez combien votre amour et votre force continuent de nous inspirer. Vos sourires, vos conseils et vos récits de vie sont des trésors que nous chérissons profondément. Même face à l'adversité, votre résilience et votre amour inconditionnel brillent comme un phare dans nos vies. Vous êtes des exemples vivants de grâce et de dignité, et votre présence est un cadeau inestimable. Nous sommes là pour vous soutenir, pour vous entourer de notre amour et de notre gratitude pour tout ce que vous avez fait pour nous. Même si le temps avance, sachez que notre amour pour vous ne faiblira jamais. Vous demeurez, et demeurerez toujours, les piliers de notre famille. Avec tout notre amour et notre tendresse,

À mes chers grands-parents Ayada et Ahmed, mon frère aîné Ahmed en mémoire éternelle

Le temps nous a séparés, mais votre amour et votre héritage vivent en nous à jamais. Vous avez laissé une empreinte indélébile dans nos cœurs, et chaque jour, nous ressentons votre absence et votre influence. Vos souvenirs sont les étoiles qui illuminent nos nuits sombres, votre sagesse continue de guider nos pas, et votre amour demeure le socle sur lequel nous construisons nos vies. Bien que vous ne soyez plus physiquement parmi nous, nous savons que vous veillez sur nous depuis un endroit meilleur. Vos rires, vos histoires, vos câlins, et votre amour inconditionnel continueront de nous inspirer. En votre mémoire, nous honorons vos vies exceptionnelles et chérissons les moments précieux que nous avons partagés. Vous resterez à jamais vivants dans nos pensées, nos cœurs, et nos actions. Avec amour et gratitude infinis,

À mon cher frère Dr Yassine

Malgré nos chemins parfois éloignés, je tiens à t'exprimer combien tu comptes pour moi. Nos échanges sont rares, mais chaque moment partagé a marqué ma vie. Ta sagesse, ta persévérance et ton exemple ont forgé mon admiration pour toi. Même si nous ne communiquons pas souvent, sache que tu es une source d'inspiration. Ton influence sur ma vie est inestimable, et je te suis reconnaissant pour les valeurs que tu incarnes. Tu es bien plus qu'un frère, tu es un modèle de force et de détermination. Malgré nos différences, tu as une place spéciale dans mon cœur. Je suis honoré d'avoir un grand frère aussi exceptionnel, et je suis convaincu que notre lien fraternel perdurera. Puisse notre avenir réserver encore de précieux moments à partager. Avec une profonde gratitude et une affection sincère,

À mes chères sœurs, Dr Majdouline et Dr Sana

Chères grandes sœurs, il est difficile d'exprimer en quelques mots la force de notre relation. Vous êtes bien plus que des sœurs pour moi, vous êtes mes amies les plus proches, mes confidentes et mes piliers. Votre sagesse, votre force et votre générosité m'inspirent chaque jour. Votre soutien dans les moments difficiles et vos célébrations dans les instants de bonheur sont inestimables. Vous êtes mes épaules réconfortantes et des âmes précieuses. Aujourd'hui, je veux vous dire combien je vous aime et à quel point je suis fier d'être lié à vous. Que notre amitié continue de grandir, que nos liens se renforcent, et que nous partagions encore de précieux moments. À vous, mes chères grandes sœurs, j'adresse ces mots emplies d'amour, d'admiration et de gratitude. Avec toute ma tendresse.

À mon meilleur ami Dr. Amine Essaoui

Mon ami, je tiens à te dire combien ta présence est précieuse dans ma vie. À travers les hauts et les bas, tu as toujours été là, partageant les rires et essuyant les larmes. Nos souvenirs, nos aventures et nos moments de complicité sont gravés dans mon cœur. Tu es bien plus qu'un ami, tu es un frère, un confident, et un complice. Ta gentillesse, ta générosité et ton sens de l'humour inégalable illuminent ma vie. Même lorsque la vie nous éloigne physiquement, notre amitié reste inébranlable, comme si le temps n'avait pas d'emprise sur nous. Aujourd'hui, je veux te remercier pour ta présence constante, ton amitié inestimable, et les moments merveilleux que nous avons partagés. Ma vie est meilleure avec toi, mon meilleur ami. À notre amitié, qui traverse le temps et les distances, je dédie ces mots sincères. Avec gratitude et amitié,

À Çiçek

Un coin secret de mon cœur t'appartient, une étoile brillant silencieusement dans le firmament de mes pensées. Aujourd'hui, j'ai décidé de mettre des mots sur ce que je ressens, des mots que tu n'entendras peut-être jamais de vive voix. Bien que je tende à la solitude et que ma nature soit souvent sombre et rigide, depuis notre rencontre, tu as apporté de la lumière à ma vie, élargissant mon horizon, même si tu n'en as peut-être pas conscience.

Ton charme, ta gentillesse, et ta présence ont touché mon cœur bien plus profondément que je ne l'aurais imaginé. Ta disparition laisserait un vide immense. Aujourd'hui, je veux simplement que tu saches à quel point tu es spécial pour moi, bien plus que tu ne l'imagines. Mon admiration pour toi, ma fascination, restent des secrets que je chéris. Je ne demande rien en retour, si ce n'est ton bonheur, peu importe le chemin que tu empruntes. Garder ce secret est un honneur, une façon de préserver la beauté et la pureté de nos sentiments.

Avec affection et en silence -Z-

À mon maître Professeur Mouna Darfaoui

Ces mots témoignent de ma profonde gratitude pour votre soutien et de votre assistance inestimable tout au long de ma thèse. Votre expertise, bienveillance et engagement pour l'excellence académique ont été une source d'inspiration constante. J'ai été honoré de bénéficier de vos conseils précieux. Votre capacité à expliquer des concepts complexes avec patience a grandement contribué à ma compréhension des sujets médicaux. Je vous remercie d'avoir cru en moi, de m'avoir encouragé à repousser mes limites et d'avoir partagé votre sagesse médicale. Que ces mots reflètent ma profonde gratitude envers vous. Votre impact dans mon travail est immense, et je vous en serai éternellement reconnaissant. Avec respect et gratitude.

À mon maître Professeur Samír Barkíche

À mon estimé professeur, guide éclairé dans les méandres de ma thèse, je souhaite dédier ces quelques mots empreints de reconnaissance. Votre soutien inestimable, vos conseils éclairés et votre dévouement constant ont été les piliers essentiels de la réussite de ce travail académique. Votre expertise, votre patience et votre générosité ont été des sources d'inspiration majeures tout au long de cette aventure intellectuelle. Ces mots modestes ne sauraient suffire à exprimer la profondeur de ma gratitude envers vous, mais ils symbolisent l'immense reconnaissance que je ressens pour votre impact précieux sur ma thèse.

A Docteur Chabli Salma

À la distinguée docteure qui a illuminé chaque étape de ma thèse et qui a travaillé inlassablement pour rendre mon parcours académique plus harmonieux, je souhaite dédier ces mots empreints de reconnaissance. Votre soutien indéfectible et vos efforts dévoués ont été non seulement appréciés mais également essentiels à chaque tournant de ce périple intellectuel. Votre expertise exceptionnelle a été une véritable source d'inspiration, guidant mes réflexions et stimulant ma démarche académique. Ces mots modestes tentent d'exprimer la profonde gratitude que je ressens envers vous pour tout ce que vous avez généreusement accompli en ma faveur. Votre contribution remarquable a largement contribué à façonner la trajectoire de ma thèse, et ces simples lignes visent à témoigner de l'ampleur de ma reconnaissance.

A Docteur Chakor Fatima-Ezzahra

Cette dédicace est une expression sincère de ma gratitude envers la docteure bienveillante, sans qui cette thèse n'aurait pas pu voir le jour. Sa gentillesse, et son soutien ont été essentiels lors de mon passage hospitalier. Sa contribution inestimable a fait de cette thèse une réalité. Je lui suis profondément reconnaissant pour son rôle irremplaçable dans ce projet. Avec respect et gratitude.

À tous mes confrères en médecine et mes amis : Ismaíl El ghermalí, Noha Hannaoui, Chayma Imajjati, Maryem Imajjati, Zahra Imajjati, Othmane Gbali, Oussama Harraki, Akram Houaria, Zakaria Hassine, Mouad Hassouni, Fatima Zahra Hanine, Yassine Hmyene, Zakaria Doumalí, Bellaka Abdelwahab, Gadhi Mohammed, Ghassouli Mohammed, Bellaka Abdelwahab, Majd el Omrani

À tous mes amis, que notre amitié perdure et demeure une source de bonheur et d'inspiration pour moi. Vos sourires, vos rires et vos moments partagés ont enrichi ma vie d'une manière spéciale. Puisseons-nous continuer à grandir, à partager et à évoluer ensemble, où que la vie nous mène. Votre amitié est un trésor que je chéris profondément. À tous mes amis et collègues de médecine, je lève mon stéthoscope à notre amitié et à notre avenir brillant. Quel que soit le chemin que nous empruntons, je sais que je peux compter sur vous.

Merci pour chaque sourire partagé, chaque épaule sur laquelle j'ai pu m'appuyer, et chaque instant de bonheur que nous avons créé. Puissions-nous continuer à vivre des aventures extraordinaires ensemble. Avec gratitude et amitié sincère

À tous ceux que j'ai omis de citer

Cette dédicace est dédiée à toutes les personnes, les moments, les expériences, et les souvenirs qui ont croisé ma vie, mais que le temps ou la mémoire ont effacés de ma conscience. Vous avez tous joué un rôle, même si bref, dans la construction de la personne que je suis devenue, et je vous suis reconnaissant pour cela. Même si je ne peux pas vous nommer individuellement, sachez que chacun de vous a contribué à ma croissance, à mon apprentissage, et à ma compréhension du monde qui nous entoure. Vos actions, vos paroles, et vos présences ont laissé une empreinte indélébile sur mon parcours. Alors que la vie nous pousse toujours en avant, il est inévitable que certains visages et certains instants se fondent dans l'obscurité du passé. Mais, dans cette dédicace, je veux reconnaître et honorer tous ces éléments qui ont façonné ma vie, même si je ne peux pas tous vous nommer. À tous ceux que j'ai oublié, merci pour votre contribution à mon histoire. Vous restez présents dans le tissu de ma vie, même si votre nom s'estompe avec le temps. Avec une profonde gratitude,



REMERCIEMENT



A mon maître et président de thèse :

Monsieur le professeur Khalid Aniba Chef de service de Neurochirurgie à l'Hôpital Ibn Tofaïl CHU Mohammed VI - Marrakech

C'est avec un profond sentiment d'honneur que nous vous accueillons en tant que président et membre du jury de notre thèse. Votre inébranlable engagement envers l'excellence académique, votre expertise indiscutable, et votre sens aigu du devoir ont profondément marqué notre parcours. Nous aspirons à ce que les générations futures aient la chance précieuse de bénéficier de votre vaste savoir, qui s'accompagne d'une sagesse remarquable et d'une bienveillance inestimable. En ces mots, nous tenons à vous exprimer notre respect le plus sincère, notre considération profonde et notre admiration éternelle. Votre présence en ce jour est pour nous un privilège incommensurable, et nous vous en sommes infiniment reconnaissants.

A mon maître et rapporteur de thèse :

Madame la Professeur Mouna Khouchani Chef de service du centre d'oncologie et hématologie au CHU Mohammed VI - Marrakech

Il est difficile de résumer en quelques mots ma dette envers vous. Votre rigueur, votre dynamisme et votre passion pour votre métier m'ont inspiré à donner le meilleur de moi-même. C'est un grand honneur que vous m'ayez confié la responsabilité de ce travail, et je vous en suis profondément reconnaissant, d'autant plus que vous l'avez fait dans un moment de désespoir de ma part. Vos qualités humaines exemplaires, votre expertise et votre dévouement sont pour moi un modèle à suivre dans la pratique de la médecine. J'espère avoir répondu à votre confiance et à vos attentes. Je tiens à vous exprimer ma gratitude la plus sincère, mes sentiments distingués, et ma plus haute considération. Votre accueil empreint d'amabilité nous a profondément touchés.

*A mon maître et juge de thèse :
Madame la Professeur Lamia Benantar Professeur de neurochirurgie au
CHU Mohammed VI - Marrakech*

Nous exprimons notre profonde gratitude pour votre précieuse participation en tant que membre du jury de notre travail. Votre dévouement et votre expertise sont une source d'inspiration pour nous. Au-delà de votre contribution académique, votre générosité et votre intérêt manifestes pour la recherche sont grandement appréciés. Nous avons un profond respect pour votre compétence, votre bienveillance et votre présence significative dans notre comité. Nous sommes impatients de recevoir vos commentaires éclairés et votre évaluation, qui enrichiront considérablement notre travail. Merci sincèrement d'avoir pris part à cette étape cruciale de notre parcours académique.

*A tous les enseignants de la Faculté de médecine et de pharmacie de
Marrakech*

Je tiens à exprimer ma gratitude et ma plus profonde considération envers tous les enseignants et mentors qui ont contribué, de diverses manières, à l'achèvement de cette thèse. Une thèse représente le résultat de nombreuses années d'efforts et d'études, et je ne saurais oublier de rendre hommage à tous les professeurs qui ont influencé, directement ou indirectement, ce travail.

*A tout le personnel de la faculté de médecine et de pharmacie de
Marrakech.*

A tous ceux qui ont aidé de loin ou de près à l'élaboration de ce travail



ABBREVIATIONS



Liste des abréviations

ACA	: Artère Cérébrale Antérieure
ACI	: Artère Carotide Interne
ACIA	: Artère Cérébelleuse Inférieure Antérieure
ACM	: Artère Cérébrale Moyenne
ACIP	: Artère Cérébelleuse Postérieure Inférieure
ACP	: Astrocytome Pilocytaire
ADC	: Apparent Diffusion Coefficient (Coefficient De Diffusion Apparent)
ADH	: Hormone Anti-Diurétique
ADO	: Antidiabétiques Oraux
ADP	: Adénopathie
AMO	: Assurance Maladie Obligatoire
ATCD	: Antécédants
ATRX	: Alpha-Thalassemia/Mental Retardation, X-Linked
BHE	: Barrière Hémato-Encéphalique
BOM	: Biopsie Ostéomédullaire
CA	: Corne Ammon
CPNPC	: Cancer du Poumon Non à Petites Cellules
CST	: Corticostéroïdes
CT	: Chimiothérapie
DS-GPA	: Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment
DT2	: Diabète Type 2
EIT	: Radiothérapie de l'Encéphale en Totalité (WBRT)
EBV	: Epstein Bar Virus
FP	: Fissure Primaire
FL	: Fissure Latérale
GBM	: Glioblastome
GPA	: Graded Prognostic Assessment
Gy	: Gray
HC	: Hippocampe
HE	: Coloration Hématoxyline-Eosine
HTIC	: Hypertension Intra Crânienne
HTA	: Hypertension Artérielle
Hy	: Hypothalamus
IHC	: Immunohistochimie
IDH	: Isocitrate Déshydrogénase
IDHmt	: Isocitrate Déshydrogénase Mutant
IRM	: Imagerie par Résonance magnétique
KPS	: Karnofsky Performance Scale
LCS (LCR)	: Liquide Cérébrospinal/Rachidien

LPSNC	: Lymphome primaire du système nerveux central
MC	: Métastase cérébrale
MCR	: Métastase Cérébrale Révélatrice
MGMT	: O [6] –Methylguanine–DNA Methyltransferase
MI	: Membre Inférieur
MS	: Membre Supérieur
NCA	: Non Classé Ailleurs
NC	: Nerfs Crâniens
NDM	: Noyaux Mediodorsal
NF1	: Neurofibromatose de Type 1
NF2	: Neurofibromatose de Type 2
NSA	: Non Spécifié Ailleurs
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
OG	: Oligodendrogliome
PC	: Produit de Contraste
PCV	: procarbazine, lomustine et vincristine
PCNSL	: Primary Central Nervous System Lymphoma
PDC	: Produit De Contraste
PEC	: Prise En Charge
RAS	: Rien à Signaler
ROT	: Réflexe Ostéo–Tendineux
PCC	: Radiochimiothérapie Concomitante
RCP	: Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
RMNF	: Remnographie fonctionnelle
RPA	: Recursive Partitioning Analysis
RST	: Radiochirurgie Stéréotaxique
RTCI	: Radiothérapie à Champ Impliqué (IFRT)
RTOG	: Radiation Therapy Oncology Group
RT	: Radiothérapie
SG	: Score De Glasgow
SIDA	: Syndrome d'Immuno Déficience acquise
SRM	: Spectroscopie par Résonance Magnétique
SNC	: Système Nerveux Central
SNA	: Système Nerveux Autonome
SWK	: Syndrome de Wernicke Karsakoff
TC	: Tronc cérébral
TDM	: Tomodensitométrie
TDM TAP	: Tomodensitométrie Thoraco-Abdomino-Pelvien
TEP	: Tomographie par Émission de Positons
TMZ	: Témazolomide
VL	: Ventricule latéral



PLAN



INTRODUCTION	1
MATERIELS ET METHODES	4
I. Objectifs de l'étude :	5
II. Type d'étude :	5
III. Population cible	5
IV. Recueil des données :	6
V. Considérations éthiques :	6
RESULTATS	7
I. Fréquence :	8
II. Type Tumoral :	8
III. Sexe :	9
IV. Age :	10
V. Signes cliniques :	12
VI. Exploration radiologique :	13
VII. Topographie tumorale :	15
VIII. Tumeur Primitif du cerveau :	18
1. Type anatomopathologique :	18
2. Classification Histologique :	19
3. Etude Immunohistochimique :	20
4. Traitement :	21
5. Evolution :	25
IX. Tumeur Secondaire du cerveau :	26
1. Localisation de la tumeur primitive :	26
2. Délai de survenue de métastase :	27
3. Traitement :	28
4. Evolution :	31
DISCUSSION	33
I. RAPPEL	34
1. Embryologique	34
2. Anatomique	46
3. Histologique	113
II. Physiopathologie de la croissance tumorale	126
1. Augmentation de la pression intracrânienne et engagement cérébral	126
2. Hydrocéphalies tumorales	129
3. Œdème cérébral :	129
4. Hémorragie intra tumorale	130
5. Méningite tumorale :	130
III. Signes cliniques des tumeurs cérébrales	131
1. Symptômes de dysfonctionnement encéphalique	132
2. Symptômes liés au caractère expansif de la lésion	132

3. Syndromes neurologiques focalisés.....	134
IV. Mécanisme physiopathologique des troubles neuropsychologiques dans les tumeurs cérébrales :.....	136
1. Physiopathologie des symptômes et signes cliniques.....	136
2. Variables déterminant la présence de symptômes neuropsychologiques.....	137
V. Facteurs de risque des tumeurs cérébrales primitives :.....	142
VI. Classification OMS des tumeurs du SNC.....	143
1. Classification OMS 2016 :.....	144
2. Les Principaux changements Dans la 4ème édition (2016) « révisée » de l'OMS :.....	146
3. Classification OMS 2021.....	146
4. Les Principaux changements Dans la 5ème édition (2021) de l'OMS :.....	151
VII. Notions de base sur la génétique moléculaire des gliomes :.....	154
1. Isocitrate déshydrogénase (IDH).....	154
2. Suppression du code 1p19q :.....	158
3. Méthyl guanine-ADN méthyltransférase (MGMT) :.....	159
4. Mutations d'ATRX et du promoteur de TERT :.....	160
VIII. Diagnostic Paraclinique :.....	160
1. Place de l'imagerie :.....	161
2. Place l'histopathologie :.....	164
3. Métastases cérébrales et Glioblastome :.....	168
IX. Caractéristique épidémiologique et prise en charge des différentes tumeurs cérébrales.....	173
1. Tumeurs Cérébrales Gliales :.....	174
2. Tumeurs cérébrales non gliales.....	138
3. Métastases cérébrales :.....	294
4. Thérapie moléculaire (Un aperçu de l'avenir) :.....	322
X. Cas cliniques :.....	326
1. CAS CLINIQUE 1 :.....	327
2. CAS CLINIQUE 2 :.....	333
3. CAS CLINIQUE 3 :.....	341
4. CAS CLINIQUE 4 :.....	346
5. CAS CLINIQUE 5 :.....	350
6. CAS CLINIQUE 6 :.....	356
7. CAS CLINIQUE 7 :.....	359
8. CAS CLINIQUE 8 :.....	368
CONCLUSION	371
ANNEXES	374
RESUMES	383
BIBLIOGRAPHIE	390



INTRODUCTION



Les tumeurs cérébrales sont l'une des affections médicales les plus complexes et redoutables auxquelles l'humanité soit confrontée. Ces masses cellulaires anormales qui se développent dans le cerveau ont des conséquences dévastatrices. Malgré les progrès dans le domaine de la neurologie et de la médecine, les tumeurs cérébrales restent un défi majeur, à la fois en termes de diagnostic précis, de classification efficace et de traitement ciblé.

L'importance de la recherche sur les tumeurs cérébrales ne peut être sous-estimée. Chaque année, des milliers de personnes sont diagnostiquées avec ces tumeurs, et leurs vies sont bouleversées par cette maladie. Les implications médicales, sociales et économiques de la prise en charge des patients atteints de tumeurs cérébrales sont immenses. En outre, les tumeurs cérébrales posent des questions fascinantes sur la biologie du cerveau, la génétique et la réponse immunitaire, ce qui constitue en fait un domaine d'étude interdisciplinaire riche en opportunités de recherche.

La neuro-oncologie est de plus en plus concernée par les patients âgés du fait du taux important de ces patients atteints de cancer et sont confrontés à des problématiques telles que la morbi-mortalité ou l'allongement de la durée d'hospitalisation. La révolution de l'imagerie du système nerveux central a profondément modifié les techniques chirurgicales et radiothérapeutiques, et a permis d'optimiser la prise en charge des tumeurs cérébrales.

Le kit d'auto-enseignement consacré à la pathologie cérébrale se révèle être l'un des outils d'apprentissage les mieux adaptés, exigeant du lecteur une réflexion basée sur les données préalablement fournies pour résoudre des cas cliniques. Il peut s'avérer bénéfique pour les professionnels de la santé à différents niveaux de compétence. En effet, l'objectif de cette thèse consiste à l'exploration en profondeur les tumeurs cérébrales sous différents angles, la classification des tumeurs à l'exploration des mécanismes sous-jacents, et enfin à l'évaluation des options innovantes de traitement. En combinant des approches cliniques, génétiques, moléculaires et thérapeutiques, nous chercherons à contribuer de manière significative à la compréhension et à l'amélioration de la prise en charge des patients atteints de tumeurs cérébrales

Ce travail examine de manière exhaustive la prise en charge complète des tumeurs cérébrales, en commençant par les bases embryologiques, anatomiques et physiologiques, en passant par les facteurs de risque et les critères épidémiologiques, et en allant jusqu'au diagnostic, à la prise en charge et pronostic. Le tout en se basant sur la dernière classification de l'OMS de 2021.

Nous espérons que cette étude apportera une contribution significative à la lutte contre les tumeurs cérébrales et ouvrira de nouvelles portes pour un avenir meilleur pour ceux qui sont touchés par cette maladie dévastatrice.



*MATERIELS
ET
METHODES*



I. Objectifs de l'étude :

Le présent travail consiste en une contribution pour la mise à disposition d'un Kit d'autoapprentissage spécifique aux tumeurs cérébrales de l'adulte en vue de l'acquisition des notions permettant la prise en charge de ces pathologies depuis le diagnostic jusqu'au traitement.

II. Type d'étude :

C'est une étude rétrospective étalée sur cinq ans allant du janvier 2018 à décembre 2022 qui a concerné les patients traités pour tumeurs cérébrales au sein de service d'oncologie et radiothérapie relevant de l'Hôpital CHU Mohammed VI.

III. Population cible

☞ Critères d'inclusion :

Tout patient adulte ayant une tumeur cérébrale, primitive ou secondaire diagnostiqué par la TDM et/ou IRM cérébrale et ayant au moins été confirmée sur le plan anatomopathologique

☞ Critères d'exclusion :

De cette étude, on a exclu :

- ❖ Les patients moins de 18 ans
- ❖ Les patients ne disposant pas de confirmation anatomopathologique
- ❖ Les patients ne disposant pas d'au moins d'un bilan radiologique
- ❖ Les dossiers incomplets concernant la pathologie cérébrale dans les tumeurs secondaires
- ❖ Dossiers inexploitable

Ces deux critères réunis nous ont permis de rassembler une population cible de 200 cas suivis pour des tumeurs cérébrales au sein du service d'oncologie et radiothérapie Hôpital CHU Mohammed VI.

En utilisant les dossiers rassemblés, un Kit d'auto-enseignement a été élaboré ; ce matériel pédagogique comprend 08 cas cliniques complets et détaillés qui sont présentés de façon à exposer d'une manière concise les formes les plus couramment observées des tumeurs cérébrales.

IV. Recueil des données :

La collecte des données a été faite à partir des dossiers des patients à l'aide de deux fiches d'exploitations, l'une dédiée aux tumeurs cérébrales primaires et l'autre aux tumeurs cérébrales secondaires, comprenant les différentes variables relatives aux critères :

- ❖ Epidémiologique
- ❖ Clinique
- ❖ Paraclinique
- ❖ Thérapeutique
- ❖ Evolutive

V. Considérations éthiques :

Cette recherche constitue le sujet d'une thèse à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech, ayant reçu l'approbation du comité de thèse. L'équipe de recherche a pris soin de préserver l'anonymat et la confidentialité des données collectées.



RESULTATS



I. Fréquence :

Notre étude a colligé 200 cas de tumeurs cérébrales au sein du service d'oncologie et radiothérapie relevant de l'Hôpital CHU Mohammed VI depuis Janvier 2018 à Décembre 2022.

II. Type Tumoral :

Les 200 patients objets de cette étude ont été répartis en 2 groupes majeures

- ❖ Les patients suivis pour une tumeur cérébrale d'origine primitive (P) avec un effectif de 128 cas représentant 64% de l'effectif total
- ❖ Les patients suivis pour une tumeur cérébrale d'origine secondaire (S) avec un effectif de 72 cas représentant 36% de l'effectif total (Figure 1).

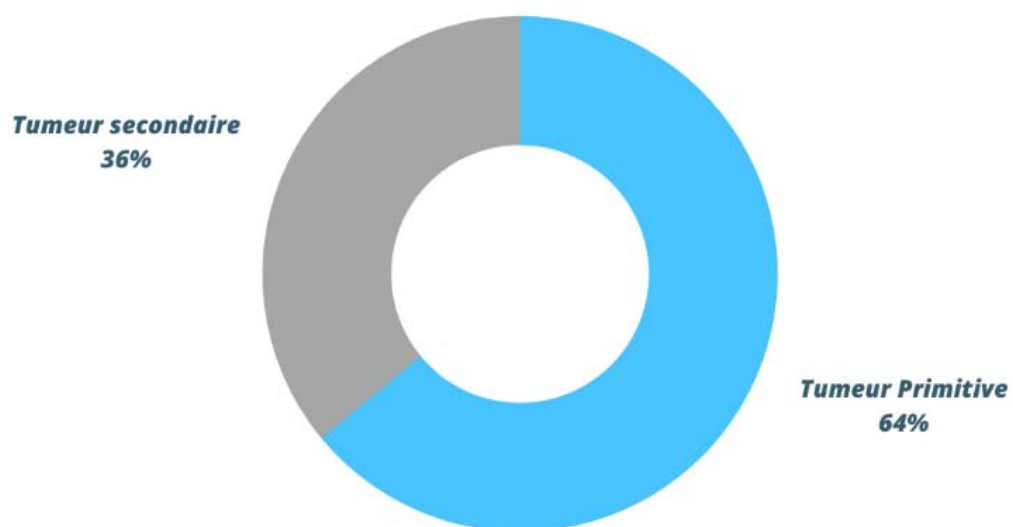


Figure 1 : Répartition selon type de tumeur

III. Sexe :

La répartition des sujets objets du présent travail fait ressortir une légère prédominance du sexe masculin avec 122 patients (61%) contre 78 patients de sexe féminin (39%) ; d'où un sexe ratio M/F de 1.56

La représentation des deux sexes au sein de chaque type de tumeur démontre qu'au moment où le sexe masculin enregistre une faible augmentation comparativement avec le sexe féminin pour les tumeurs primaire ; dans le groupe des tumeurs secondaire il est représenté par $\frac{3}{4}$ des sujets. Ainsi on constate que :

- Pour les tumeurs primaires : parmi les 128 sujets, 68 sont de sexe masculin (53%) contre 60 de sexe féminin (47%)
 - ☞ Le sexe ratio H/F est donc de 1.13
- Pour les tumeurs secondaires : parmi les 78 sujets, 54 sont de sexe masculin (75%) contre 18 de sexe féminin seulement (25%)
 - ☞ Le sexe ratio H/F est donc de 3 (Figure 2)

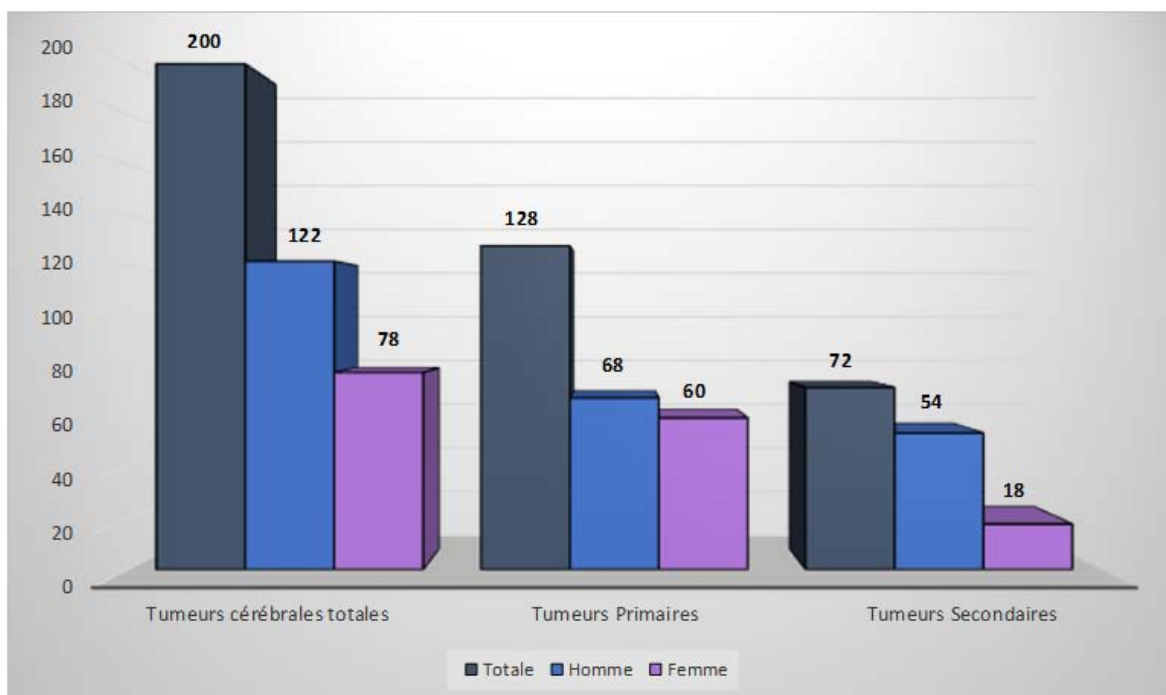


Figure 2 : Répartition des cas selon le sexe

IV. Age :

La tranche d'âge la plus fortement impactée par les tumeurs cérébrales (P+S) était celle de 45 à 59 ans, enregistrant un taux de 38% soit 76 cas, suivie par la tranche d'âge entre 60 et 74 avec 61 patients soit 30.5% des cas. En troisième place on trouve l'âge entre 30 et 40 ans avec un taux de 22% soit 44 patients.

Concernant l'âge aussi : une divergence a été constatée selon le type des tumeurs ; En effet pour les tumeurs primaires, la catégorie d'âge dominante était celle de 45 à 59 ans comprenant 48 cas soit 39.3%. En deuxième place vient la catégorie d'âge entre 60 à 74 ans où on compte 32 patients soit 26.2% des cas. En troisième place, l'âge entre 30 à 44 ans prend place. Ce dernier était présent chez 30 sujets soit 24.6% des cas

- L'âge moyen de l'apparition des tumeurs cérébrales primaires était de 49.6 ans, avec des extrêmes allant de 18 à 85 ans

D'un autre côté, pour les tumeurs secondaires, la tranche d'âge la plus touchée était celle de 60–74 ans présente chez 29 individus représentant 37.2 %, suivie par la plage d'âge de 45 à 59 ans chez 28 sujets équivalent à 36 % des cas.

L'intervalle d'âge entre 18 et 29 était absent (0 cas) occupant la 5eme et dernière place dans la catégorie touchée par les tumeurs cérébrales secondaire. En revanche, il occupait la 4ème place chez les patients atteints par les tumeurs primaire du cerveau avec un taux de 14 patients soit 11.48% des cas. (Figure 3)

- L'âge moyen de l'apparition des tumeurs cérébrales secondaires était de 55.5 ans, avec des extrêmes allant de 32 à 79 ans

Le graphique ci-dessous représente la répartition des âges parmi nos patients en fonction de chaque type tumoral :

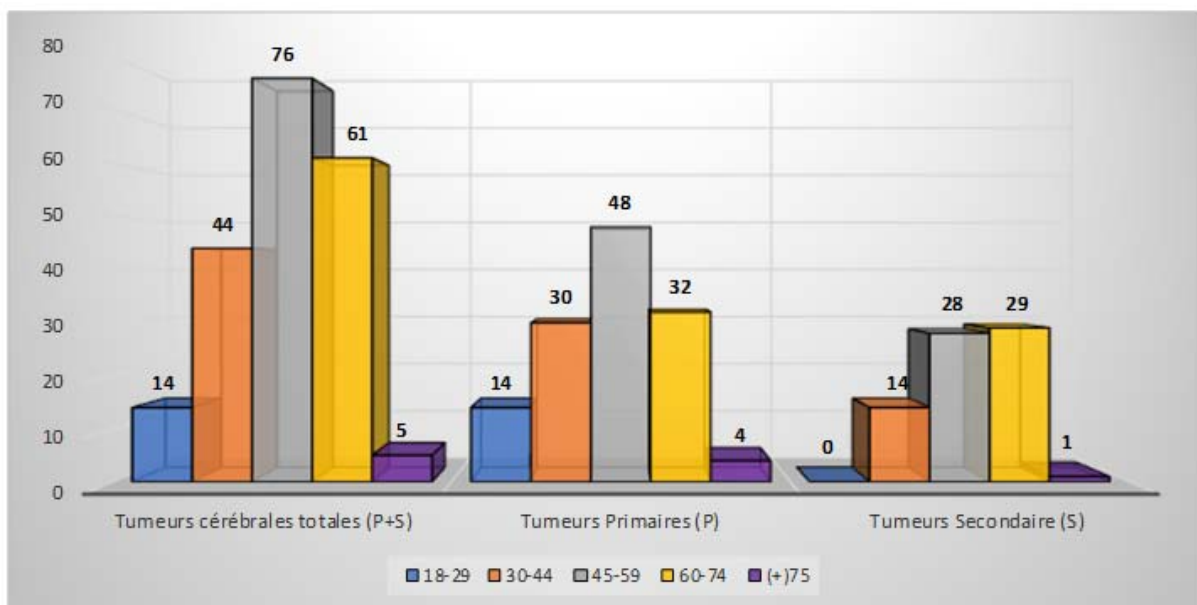


Figure 3 : Répartition selon L'âge

V. Signes cliniques :

La majorité voire la totalité de ces patients étaient poly symptomatique. Le syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC) complet ou incomplet était prédominant, observé chez 140 patients, soit 70% des cas. Ce syndrome se manifestait principalement par des céphalées chez 65.5% des patients, des vomissements chez 40.5%, et des troubles visuels chez 34.5%. Suivie par les déficits moteurs qui était présent dans 37.5% des cas, tandis qu'un trouble de langage était observé chez 25.5% des patients.

Des crises convulsives étaient également relevées dans 22% des cas.

Il faut noter que certains patients étaient asymptomatiques sur le plan neurologique découvert lors d'un bilan d'extension d'une tumeur métastatique d'origine secondaire

Les autres symptômes sont répertoriés comme suit : (Figure 4)

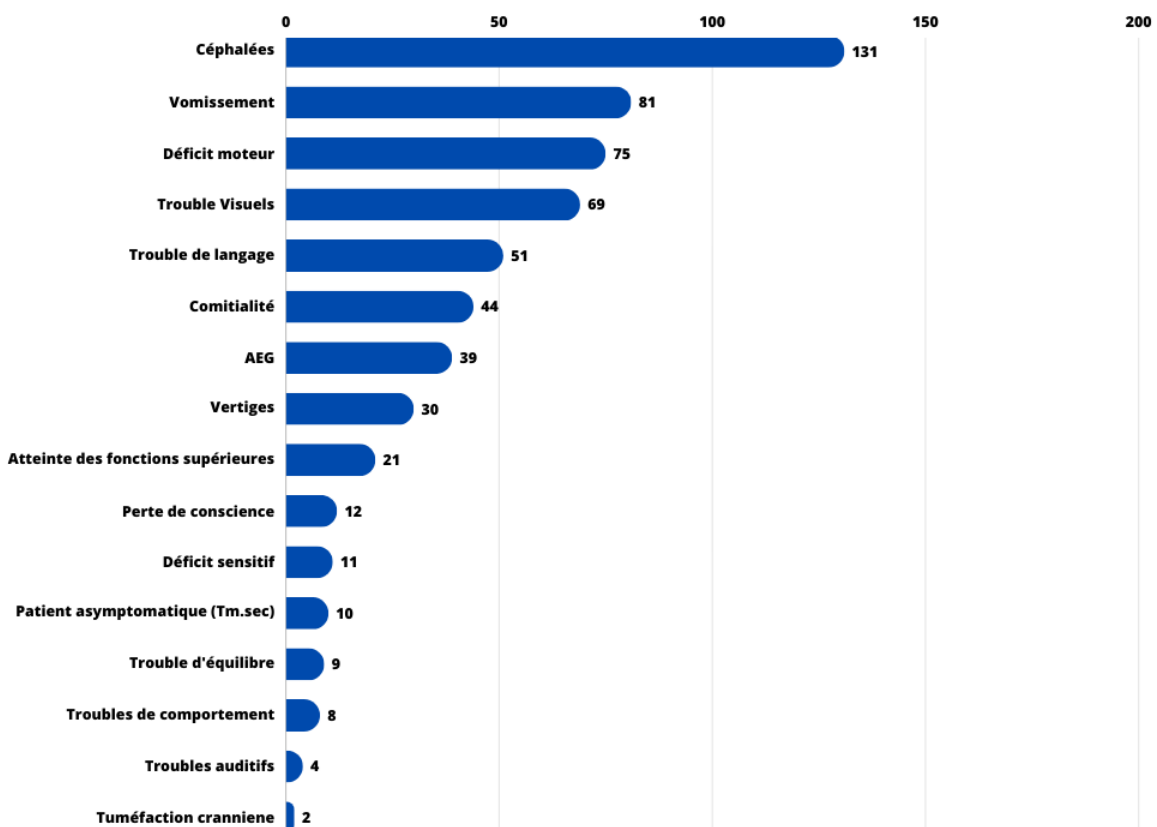


Figure 4 : Signe clinique découvert chez nos patients

VI. Exploration radiologique :

Tous les patients concernés par l'étude ont bénéficié d'une exploration radiologique essentiellement faite par une IRM ou un TDM, dont 78 patients ont bénéficié d'une IRM seule et 77 patients ont bénéficié d'une TDM seule alors que 45 ont bénéficié des deux.

Au total, 122 patients ont bénéficié d'une TDM et 123 patients a bénéficié d'une IRM (Figure 5)

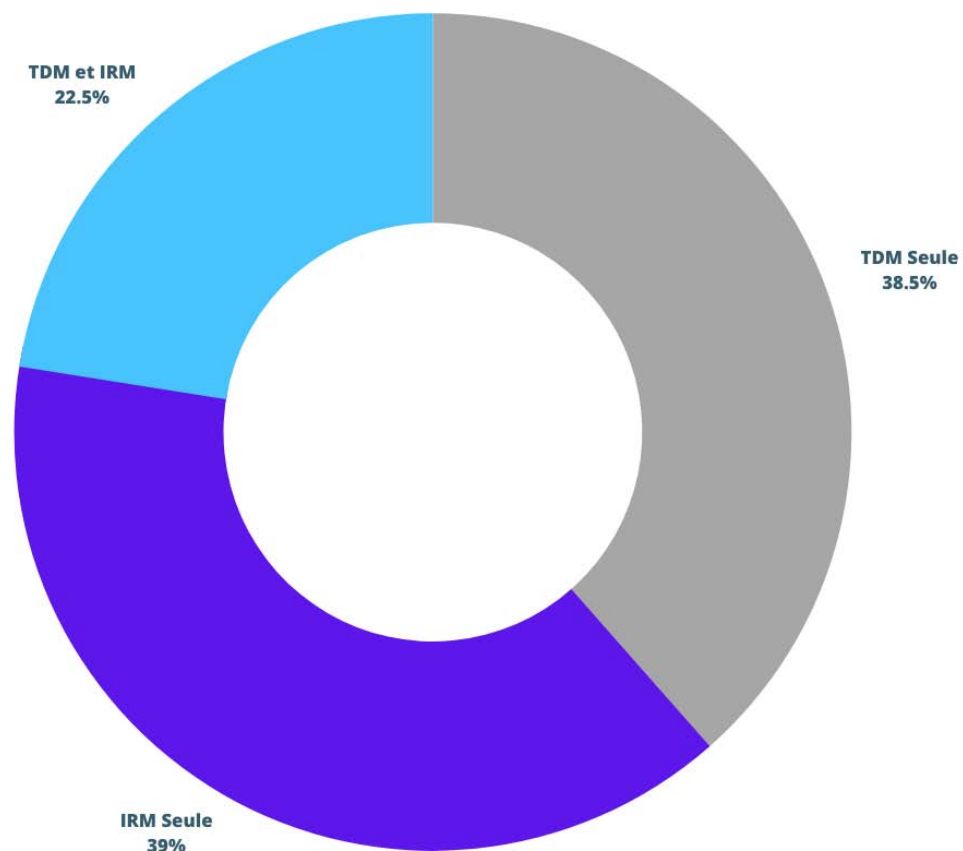


Figure 5 : Répartition selon le bilan radiologique

Entre les 200 cas inclus dans notre étude. Les examens radiologiques ont mis en évidence plusieurs caractéristiques tumorales, on compte parmi ces derniers :

- ❖ Un effet de masse quasi constant dans $\frac{3}{4}$ des cas
- ❖ Un œdème périphérique présent chez 71.5% des cas

- ❖ Des lésions uniques présentent chez 72% des cas et des lésions multiples présentes chez 28% des cas
- ❖ Une TDM normale ou montrant une hémorragie minimale présente chez 2 patients soit 1% des cas

Les autres caractéristiques sont comme suit :(Figure 6)

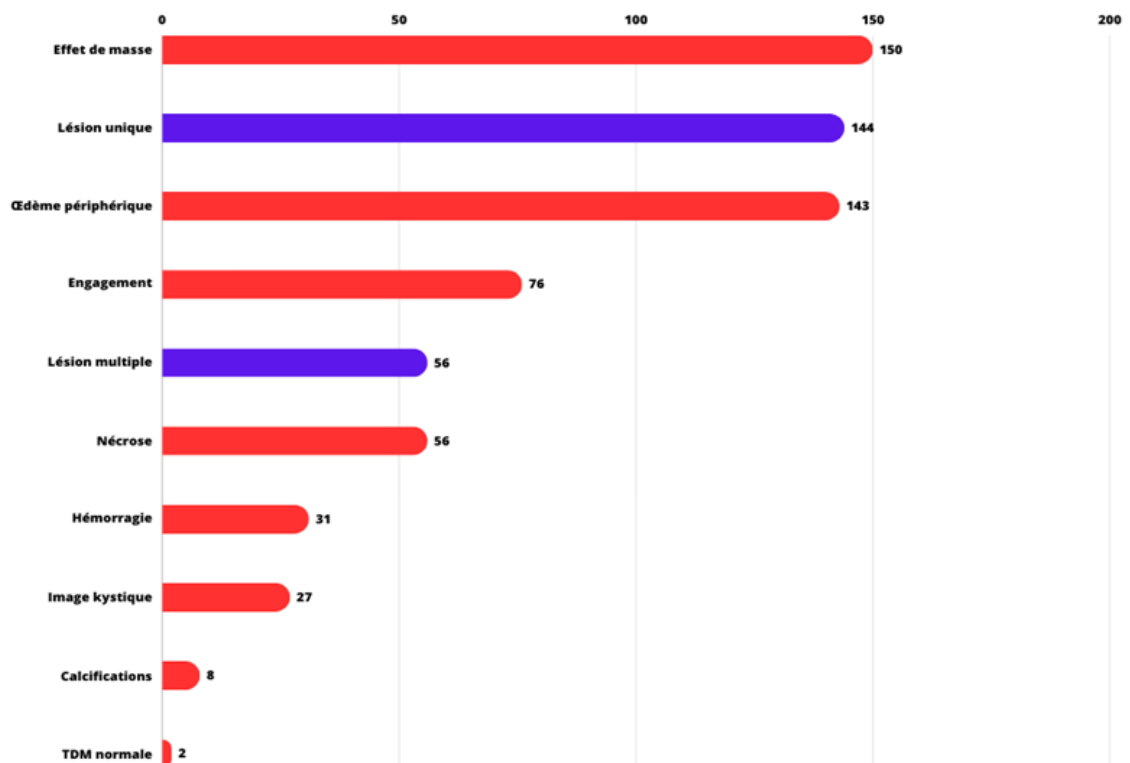


Figure 6 : Caractéristique majeurs trouvés dans les bilans radiologiques

VII. Topographie tumorale :

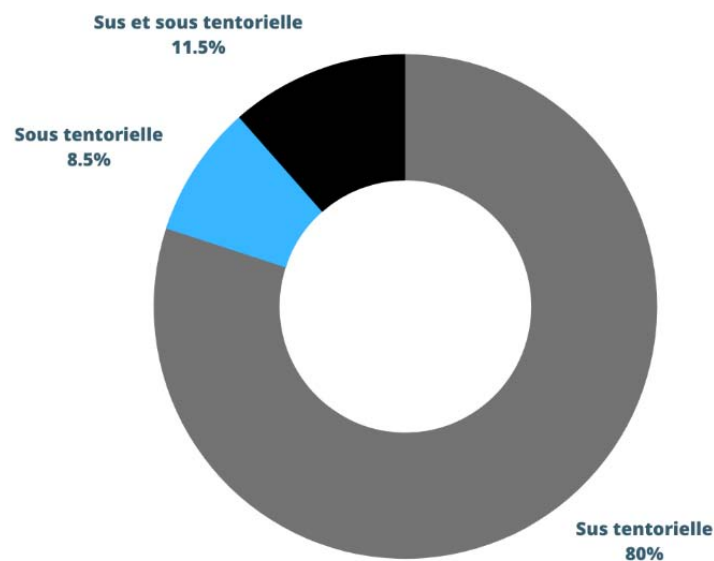


Figure 7 : Répartition selon la topographie

L'examen radiologique cérébrale a objectivé une atteinte sus-tentorielle seules chez la majorité des patients soit 80% des cas (160 patients) avec une prédominance du lobe pariétal dans 51% des cas.

Les patients avec une localisation sus et sous tentorielle (23 patients) qui occupe 11.5% des cas de notre étude **présentaient tous des lésions multiples et secondaires** et sont repartis comme suivie :

- ❖ 15 patients avec des tumeurs d'origine pulmonaire
- ❖ 6 d'origine mammaire
- ❖ 1 d'origine testiculaire

10 patients entre ces derniers présentaient des tumeurs diffuse au niveau des différents composants de l'encéphale non spécifique à une région (7 d'origine pulmonaire et 3 d'origine mammaire).

Les localisations anatomiques cérébrales touchées chez nos patients sont illustrés comme suivi :(**Tableau I** : Répartition des tumeurs selon la localisation par type)

Tableau I: Répartition des tumeurs selon la localisation par type

Etage/Localisation		Tumeurs Primaire (P) (128 patients)		Tumeurs Secondaire (S) (72 patients)		Tumeurs Totales cérébrales (P+S) (200 patients)	
SUS-TENTORIEL	Pariétal	117 (91.4%)	67 (52%)	43 (60%) sus tentorielle + 22 (30%) sus et sous tentorielle	36 (50%)	160 (80%)	103 (51%)
	Frontal		46 (36%)		22 (31%)		68 (34%)
	Temporal		48 (38%)		18 (25%)		66 (33%)
	Occipital		13 (10%)		16 (22%)		29 (14.5%)
	Thalamus		4 (3.1%)		3 (4.2%)		7 (3.5%)
	Sellaire		4 (3.1%)		0 (0%)		4 (2%)
	Insula		3 (2.3%)		1 (1.4%)		4 (2%)
	Corps calleux		3 (2.3%)		0 (0%)		3 (1.5%)
	Glande pinéale		2 (1.6%)		0 (0%)		2 (1%)
	Système limbique		1 (0.8%)		0 (0%)		1 (0.5%)
	Para-sagittale		1 (0.8%)		0 (0%)		1 (0.5%)
	Diffuse (non spécifique à une région)		0 (0%)		4 (5.6%)		4 (2%)
	Lésion unique		107 (84%)		22 (31%)		129 (65%)
	Lésions multiples tous en sus tentorielle		10 (7.8%)		21 (29%)		31 (16%)
Sous-tentorielle	Cervelet	11 (8.6%)	7 (5.5%)	7 (10%) sous tentorielle + 22(30%) sus et sous tentorielle	22 (31%)	18 (9%)	29 (14.5%)
	Pont		2 (1.6%)		1 (1.4%)		3 (1.5%)
	Clivus		1 (0.8%)		0 (0%)		1 (0.5%)
	Angle ponto-cérébelleuse		1 (0.8%)		0 (0%)		1 (0.5%)
	Diffuse (non spécifique à une région)		0 (0%)		0 (0%)		0 (0%)
	Lésion unique		9 (7.1%)		6 (8.3%)		15 (7.5%)
	Lésions multiples tous en sous tentorielle		2 (1.6%)		1 (1.4%)		3 (1.5%)
Sus et sous tentorielle	Multiple mais spécifique à des régions	0 (0%)	0 (0%)	22 (30%)	12 (16.7%)	22 (11%)	12 (6%)
	Multiple diffuse impossible à spécifier à des régions		0 (0%)		10 (14%)		10 (5%)

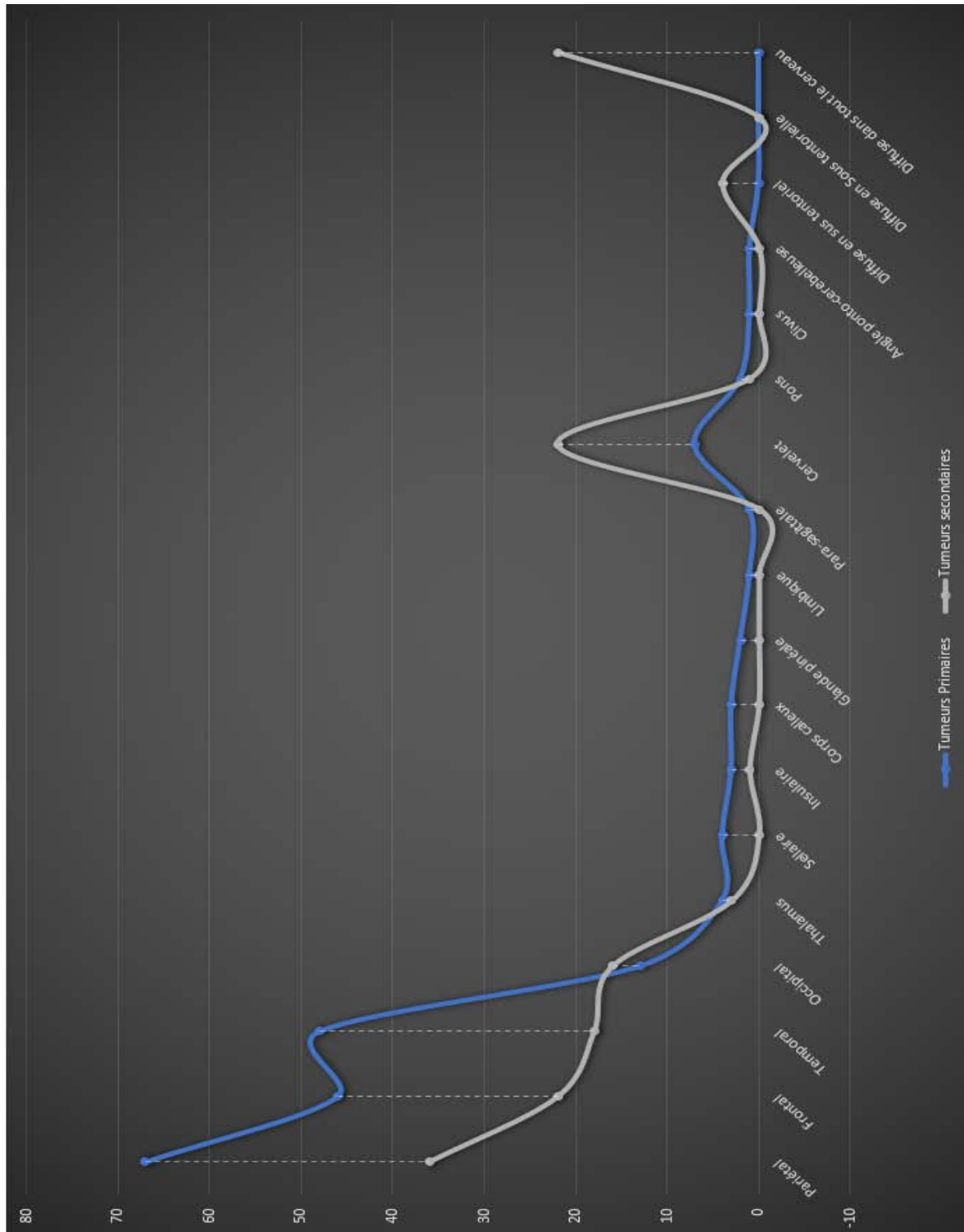


Figure 8 : Graphique montrant la différence de localisation entre les tumeurs primaires et secondaires chez nos patients

VIII. Tumeur Primitif du cerveau :

Notre étude dans ce grand chapitre se portera sur 128 cas concernés

1. Type anatomopathologique :

Le type anatomopathologique le plus fréquent et le plus largement dominant était le glioblastome chez 73 cas (57%). Selon la fréquence, il est Suivi par :

- ☞ L'astrocytome chez 16 patients (12.5%)
- ☞ L'oligodendrogliome qui occupe 15 cas (11.7%)
- ☞ Le méningiome chez 12 cas (9.4%)
- ☞ Médulloblastome chez 12 cas (3.9%)
- ☞ Lymphome du Système nerveux central chez 3 patients (2.3%)

Les autres types (Ependymome, Neurocytome central , Gangliogliome, Pinealoblastome) était rare dans notre série observée chez 1 patients pour chacun

Les autres types de tumeur sont illustrés dans la figure suivante :(Figure 9)

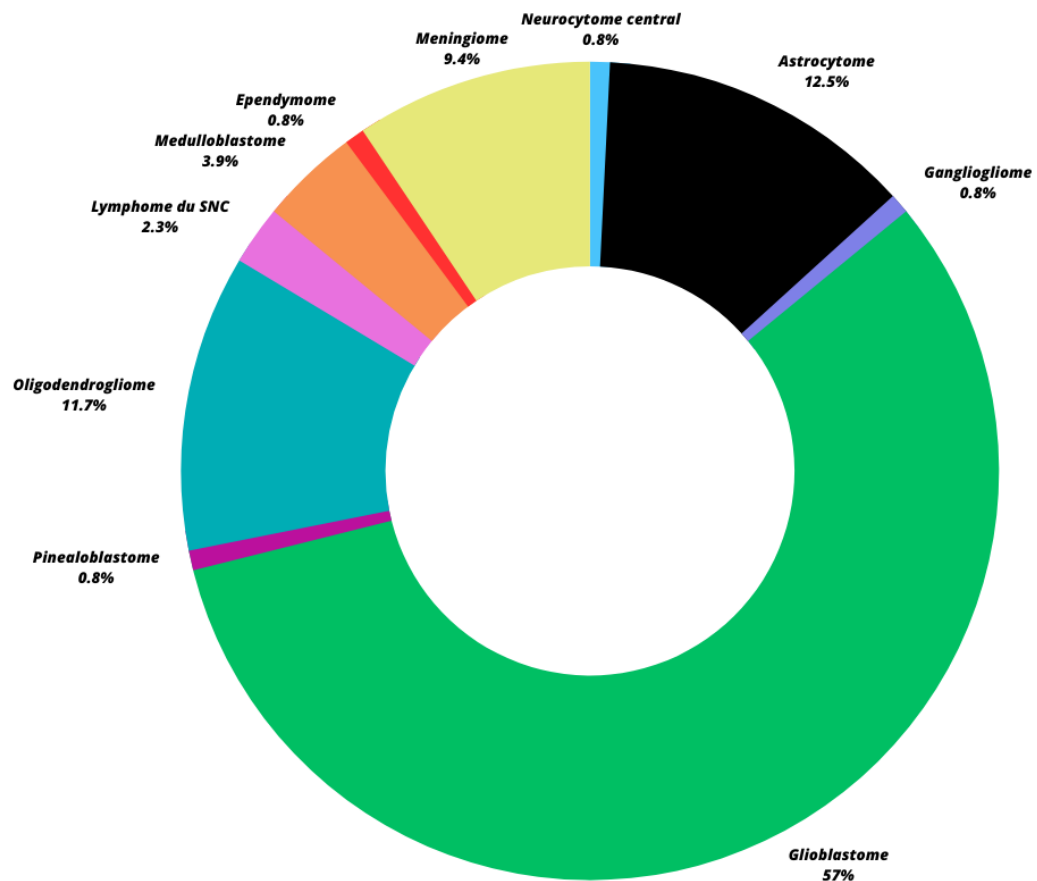


Figure 9 : Répartition selon le type histologique

2. Classification Histologique :

La classification histologique de ces tumeurs selon le grade a été précisé chez la majorité des patients (122) avec une nette prédominance du grade IV présent chez 77 patients (60.2% des cas) suivie par le grade III chez 18 patients (14% des cas) et le grade II chez 17 patients (13.3% des cas) et en dernière place le grade I chez 10 patients (7.8% des cas)

6 patients n'ont pas bénéficié d'une détermination du grade soit 4.7% des cas (Figure10)

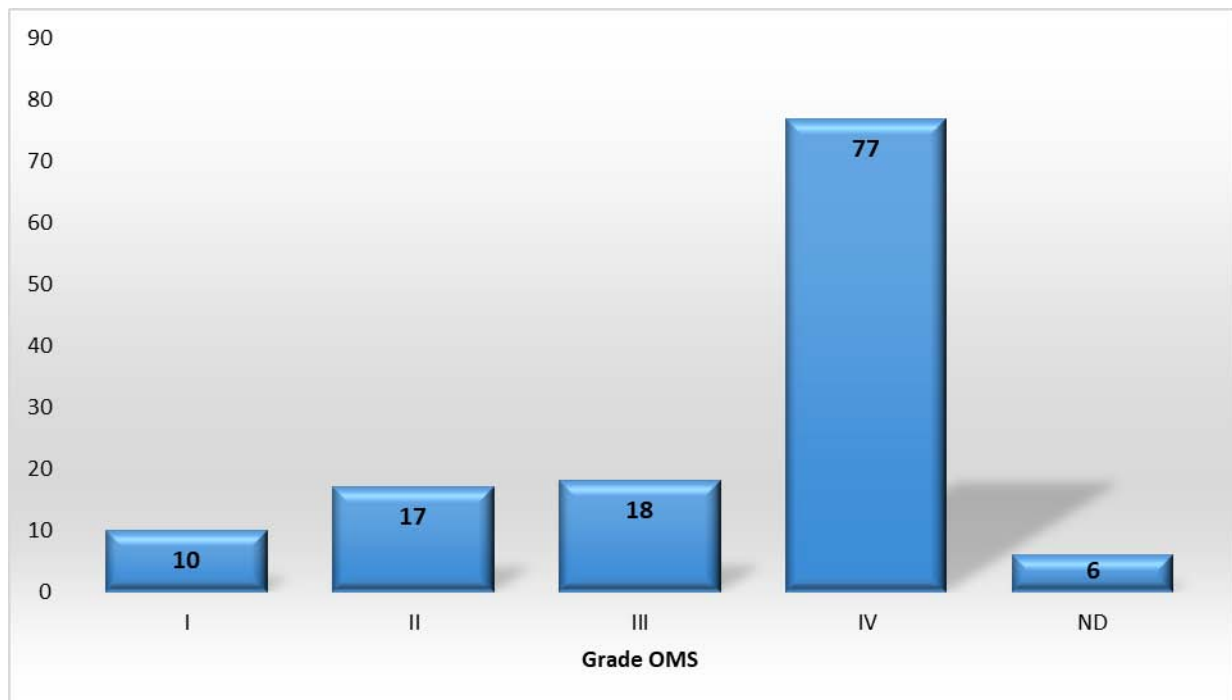


Figure 10 : Répartition selon le grade

3. Etude Immunohistochimique :

84 patients ont bénéficié d'une étude immunohistochimique soit 65.6% des cas

Dans le cadre de notre recherche, nous avons pris en compte 3 marqueurs immunohistochimique :

- ❖ IDH 1 qui était présent chez 20 patients et absent chez 38 patients et non définie chez 26 patients
- ❖ 1p19q qui n'était définie chez aucun patient
- ❖ MGMT qui n'était définie chez aucun patient (Figure 11)

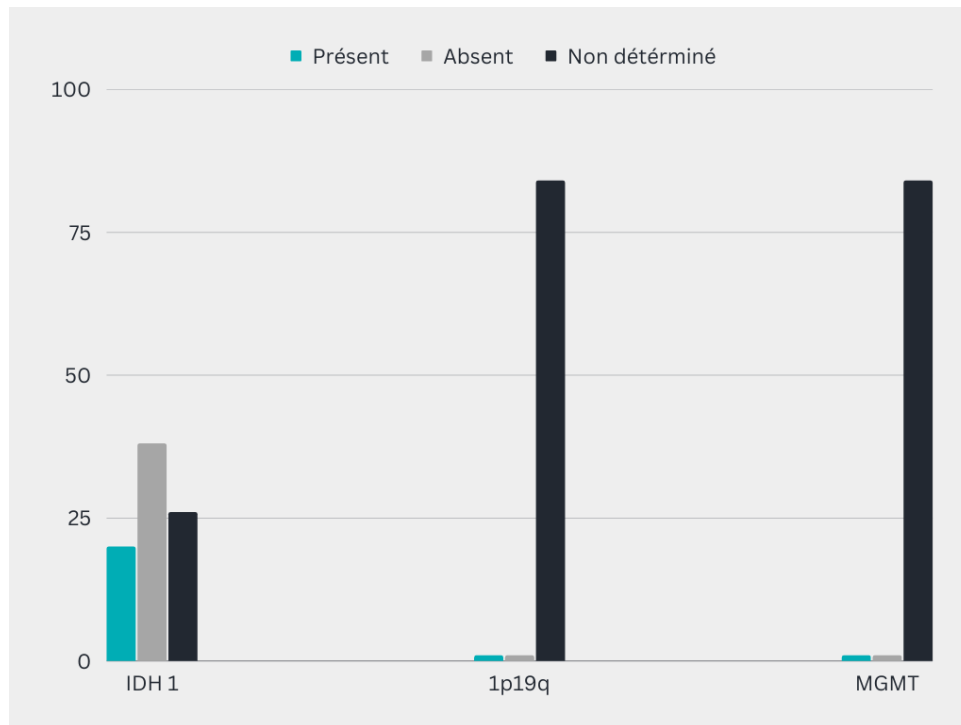


Figure 11: Marqueurs Immunohistochimique recherchés

4. Traitement :

4.1 Chirurgie :

A l'exception d'une patiente (suivi pour un Lymphome du SNC touchant le lobe frontal et pariétal), tous les patients en ont bénéficié d'une chirurgie (99.22%) répartit comme suivant :

✚ 112 patients ont bénéficié d'une chirurgie à visée curative soit 88% des cas :

- Totale chez 94 patients soit 84% des cas
- Partielle chez 18 patients soit 16% des cas

✚ 15 patients ont bénéficié d'une chirurgie type biopsie stéréotaxique soit 12% des cas

✚ Aucun patient n'a bénéficié d'une chirurgie à visée palliative soit 0% des cas (Figure 12)

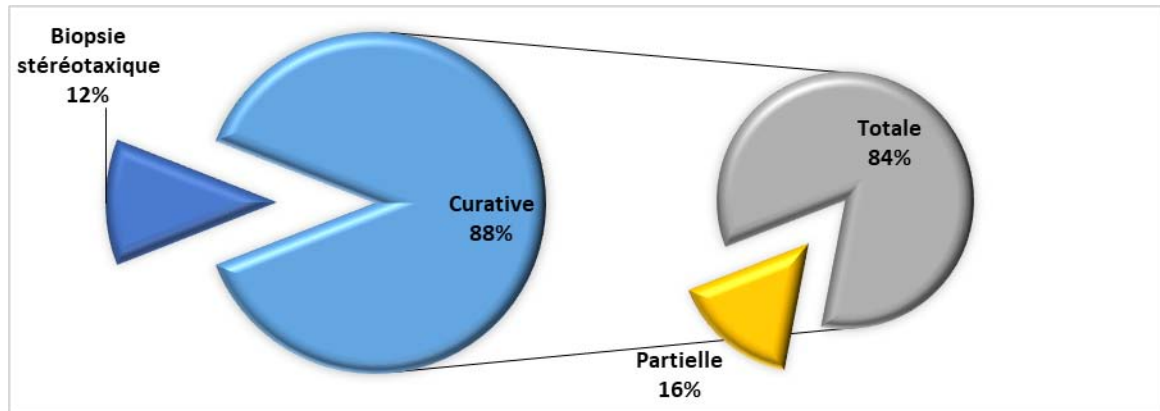


Figure 12: Répartition en fonction de type de chirurgie

4.2 Chimiothérapie :

Dans notre série, 31 patients soit 24.2% des malades ont reçu un traitement par chimiothérapie.

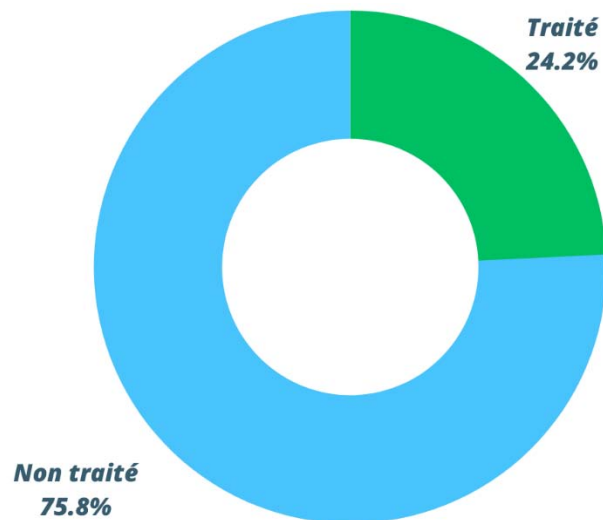


Figure 13 : Répartition des patients en fonction de traitement par chimiothérapie

a. Protocole :

Le protocole qui était le plus utilisé avec une nette dominance était le protocole Stupp, ce dernier utilisé chez 27 patients entre les 31 patients traités soit 87.1%, suivie par le méthotrexate qui occupe la 2eme place qui était présent chez 2 patients soit 6.45% des cas (Figure 14) :

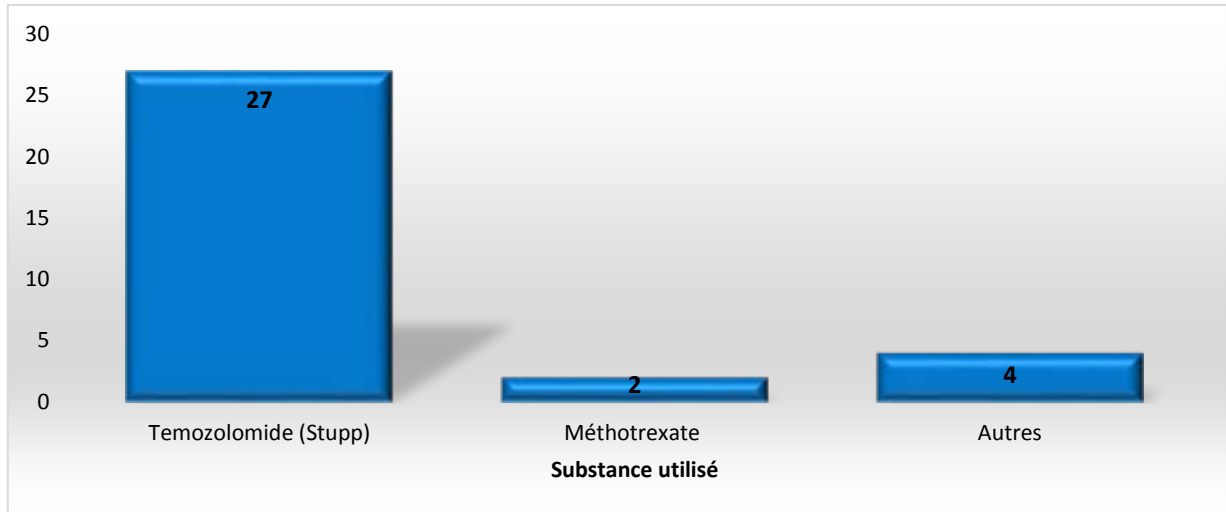


Figure 14 : Les protocoles de chimiothérapie suivies chez les patients (Tumeur primaires)

4.3 Radiothérapie :

Au contraire de la chimiothérapie. La radiothérapie a été réalisée chez la majorité des patients dont on compte 83 patients soit 65% des cas, répartie en radiothérapie de l'encéphale en totalité chez 81 patients et radiothérapie par modulation d'intensité chez 2 patients (Figure 15)

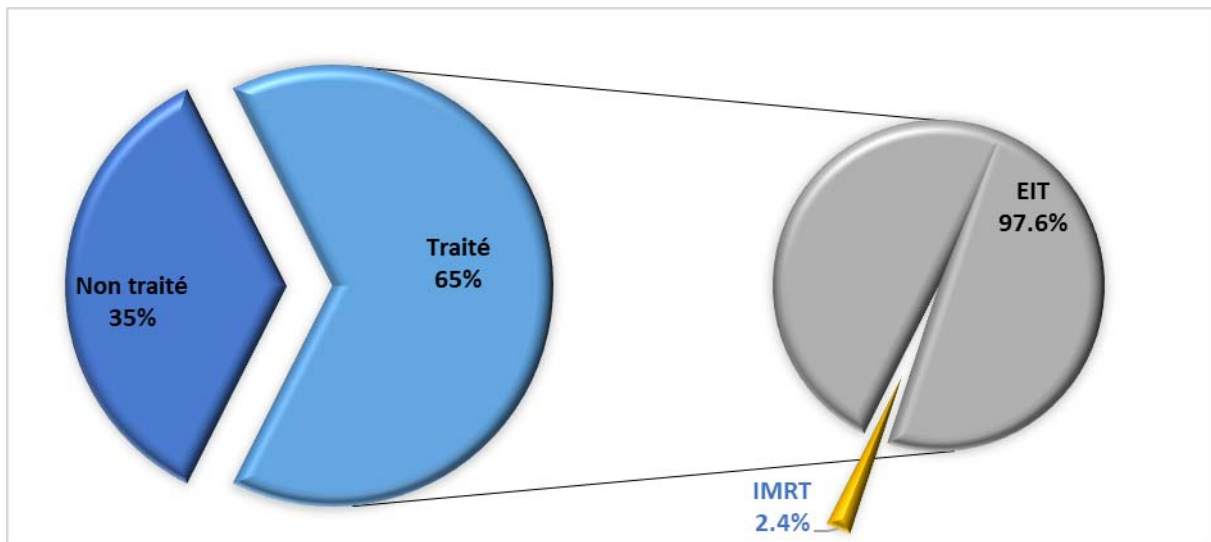


Figure 15 : Répartition des patients en fonction de traitement par radiothérapie

a. Dose totale :

La dose totale la plus dominante chez les 83 patients ayant bénéficié de la radiothérapie était la dose 60Gy chez 48 patients soit 57.9% des cas suivie par la dose la dose 54Gy chez 27 patients soit 32.5% des cas.

Le graphique ci-dessous représente la répartition des doses totales utilisées chez nos patients :

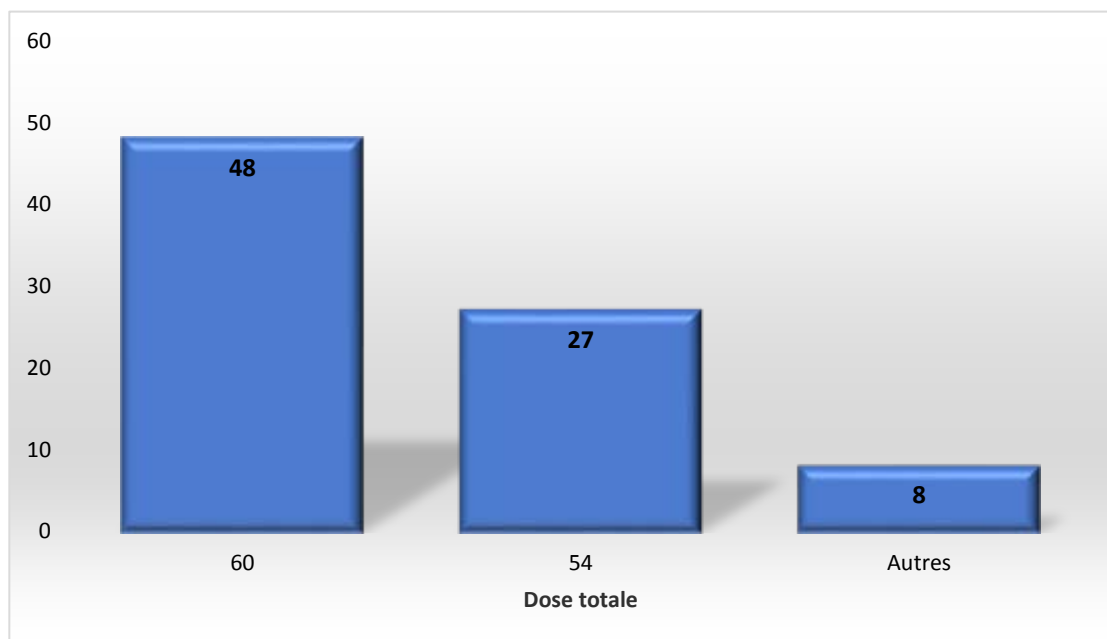


Figure 16 : Dose Totale de Radiothérapie préconisé chez les patients (Tumeurs Primaires)

5. Evolution :

Chez les 128 cas concernés par notre étude, l'évolution clinique a été marquée par une légère différence par rapport à l'évolution radiologique illustrés dans le graphique suivant :

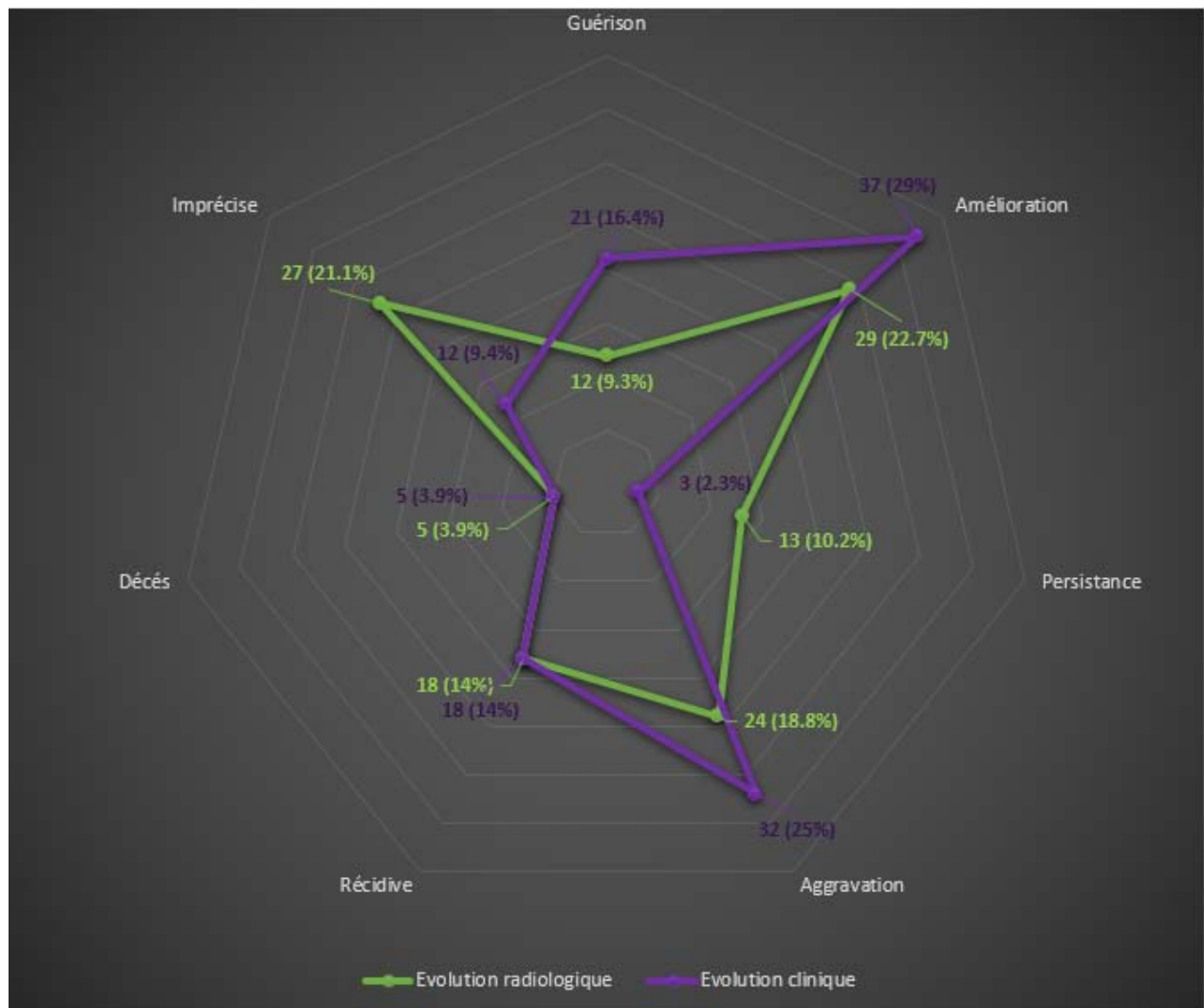


Figure 17 : Evolution clinique et radiologique des patients (Tumeurs primaires)

IX. Tumeur Secondaire du cerveau :

Notre étude dans ce grand chapitre se portera sur 72 cas concernés

1. Localisation de la tumeur primitive :

La localisation primitive chez les patients étudié dans cette série prédominait largement au niveau pulmonaire avec un nombre de 47 malades soit 65.3% des cas

- ☞ En deuxième place, le sein chez 13 patients soit 18.1% des cas.
- ☞ En troisième place, la localisation colorectale chez 3 patients soit 4.2% des cas
- ☞ En quatrième place, vient l'utérus et la vessie qui chacun occupe 2 patients soit 2.8% des cas chacun
- ☞ En cinquième et dernière place : l'estomac, la peau, le testicule, la thyroïde et le cavum avec un score de 1 patients pour chacun soit 1.4% des cas (Figure 18)

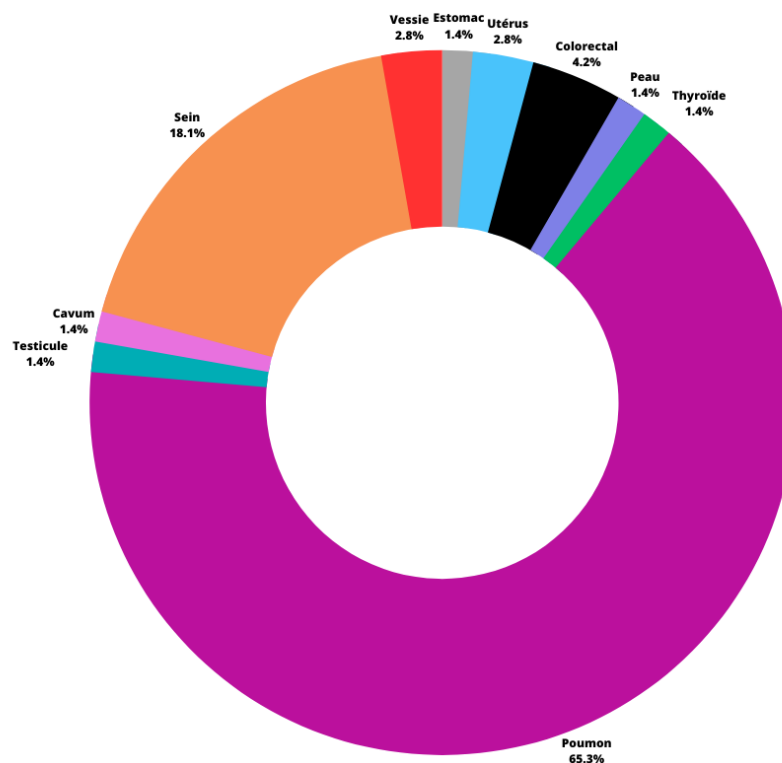


Figure 18 : Répartition des patients selon le site primaire

2. Délai de survenue de métastase :

Dans notre étude, on a pris en considération l'exploitation du délai entre la date du diagnostic de la tumeur primitive et la date du diagnostic de la métastase cérébrale.

Certes on a compté :

- ❖ 10 patients avec un délai moins que 1 mois soit 13.9% des cas
- ❖ 24 patients avec un délai entre 1 et 6 mois soit 33.3% des cas
- ❖ 5 patients avec un délai entre 7 et 12 mois soit 6.9% des cas
- ❖ 8 patients avec un délai entre 1 et 5 ans soit 11.1% des cas
- ❖ 2 patients avec un délai plus 5 ans soit 2.8% des cas
- ❖ 23 patients avec des métastase cérébrale révélatrice (MCR) soit 31.9% des cas

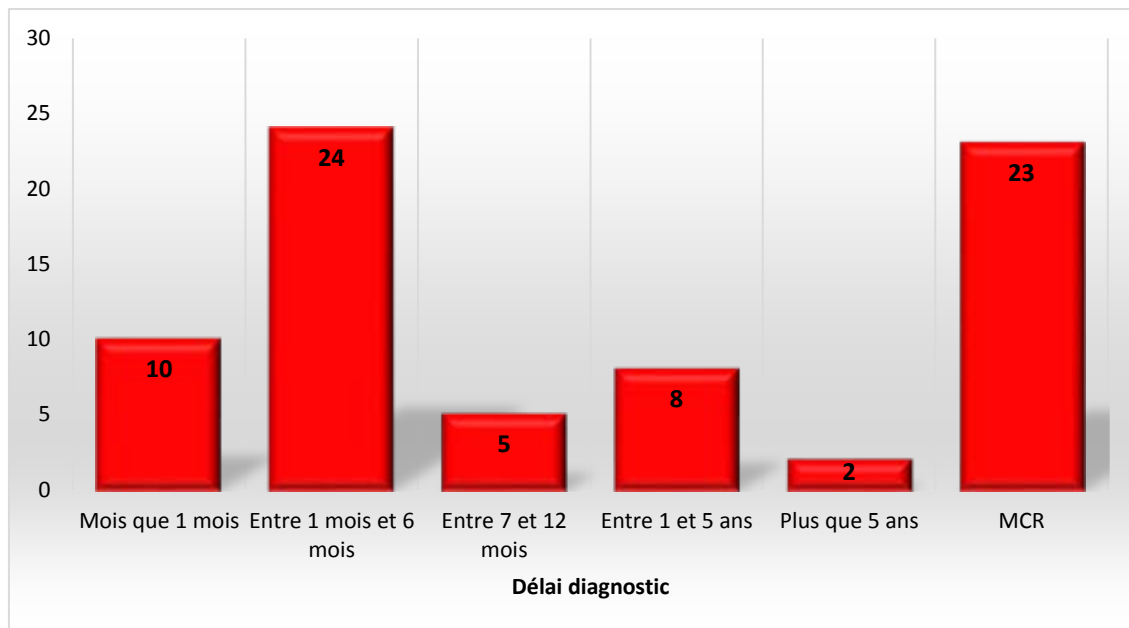


Figure 19 : Répartition selon le délai diagnostic entre la tumeur primitive et la tumeur cérébrale

3. Traitement :

3.1 Chirurgie :

Dans notre étude 9 patients ont bénéficié d'un traitement chirurgical cérébrale :

- 6 patients ont bénéficié d'une chirurgie à visée curative totales soit 67% des cas
- 1 patient a bénéficié d'une chirurgie à visée palliative totales soit 11% des cas
- 2 patients ont bénéficié d'une chirurgie type biopsie stéréotaxique soit 22% des cas

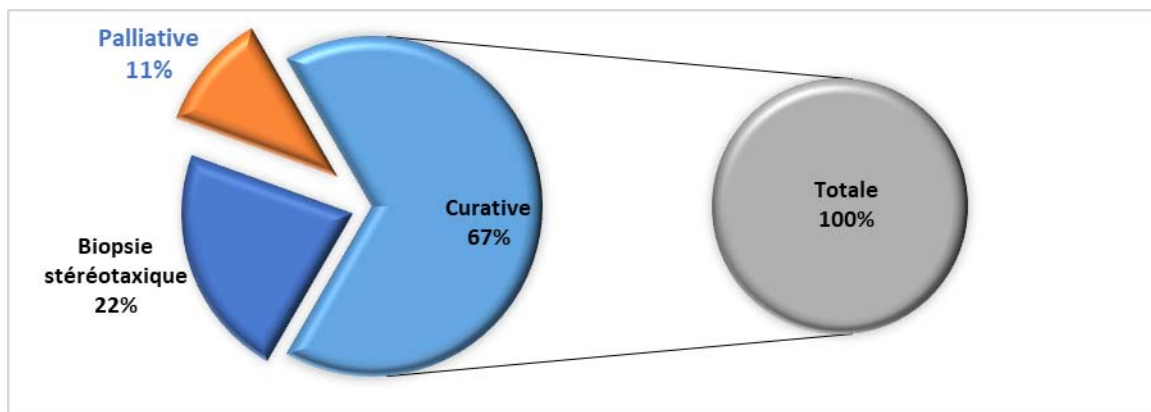


Figure 20: Répartition en fonction de type de chirurgie

3.2 Chimiothérapie :

Dans notre série, 39 patients soit 54.2% des malades ont reçu un traitement par chimiothérapie.



Figure 21 : Répartition des patients en fonction de traitement par chimiothérapie

a. Protocole :

La substance la plus utilisée chez les patients concernés était le Carboplatine chez 19 patients soit 48.7% des cas suivie par le Cisplatine chez 16 patients soit 41% des cas. En troisième place vient le Paclitaxel chez 14 patients soit 35.9% des cas.

Les autres substances suivies chez nos patients sont illustrées si dessous

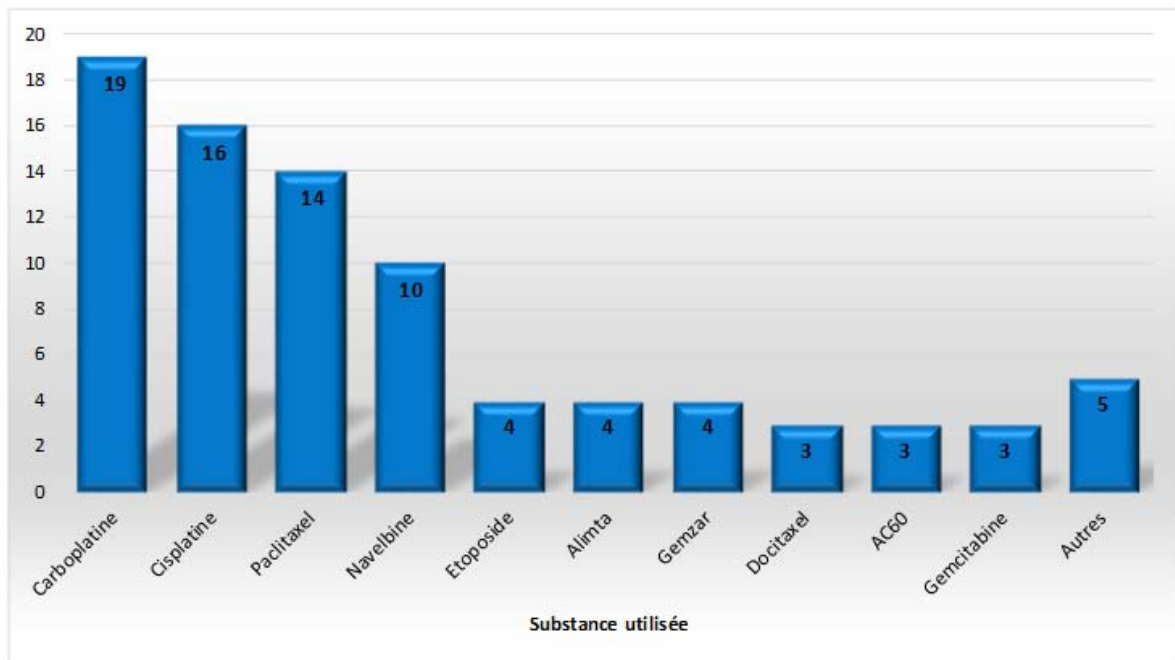


Figure 22 : Les protocoles de chimiothérapie suivies chez les patients (Tumeurs secondaires)

3.3 Radiothérapie :

On compte 56 patients soit 77.8% des cas, ayant bénéficié de la radiothérapie dans notre série réalisée tous par la technique de radiothérapie de l'encéphale en totalité (EIT)

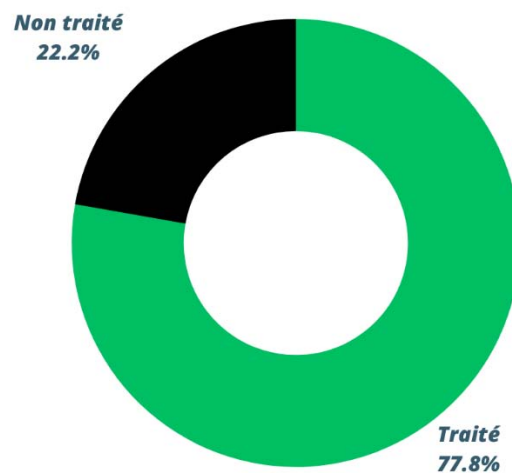


Figure 23 : Répartition des patients en fonction de traitement par radiothérapie

a. Dose totale :

La dose totale la plus dominante chez les 56 patients ayant bénéficié de la radiothérapie était la dose 20Gy chez 35 patients soit 62.5% des cas, suivie par la dose la dose 30Gy chez 19 patients soit 37.5% des cas

Le schéma ci-dessous représente la répartition des doses totales utilisées chez nos patients :

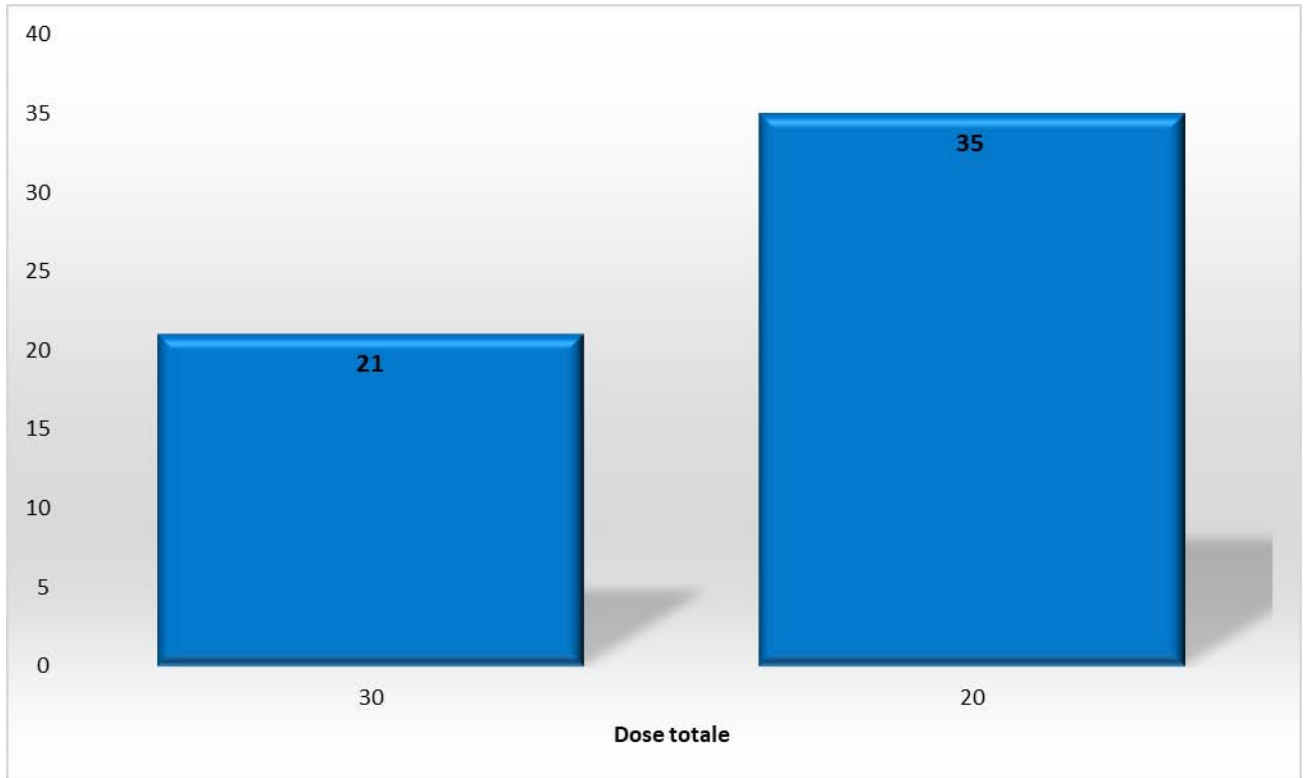


Figure 24 : Dose Totale de Radiothérapie préconisé chez les patients (Tumeurs secondaires)

4. Evolution :

Chez les 72 cas concernés par notre étude, l'évolution clinique neurologique a été marqué par une nette différence par rapport à l'évolution clinique général du patient surtout chez les patients à évolution favorable neurologique illustrés dans le graphique suivant :

16.8% وتوفي.

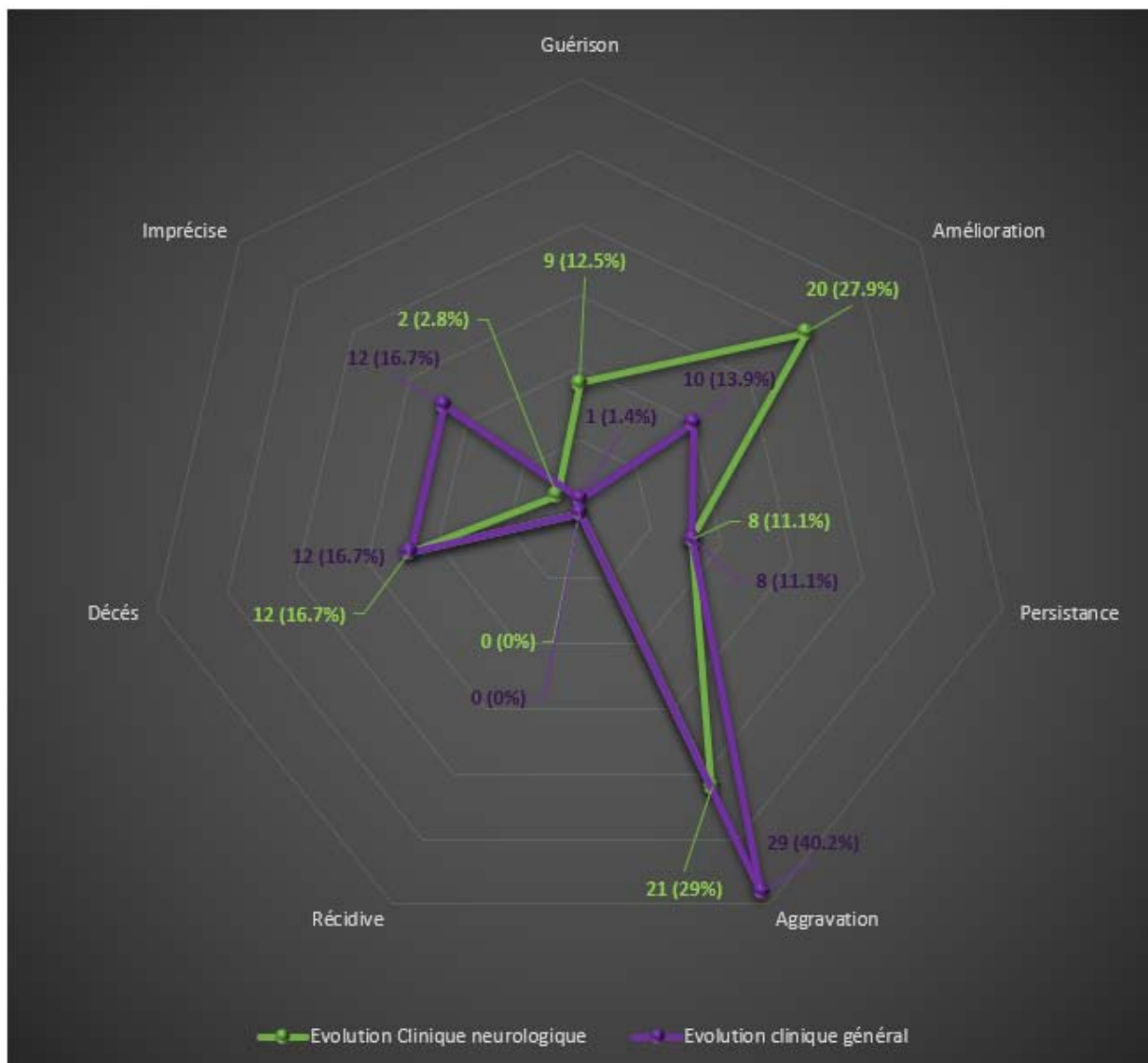


Figure 25: Evolution clinique sur le plan neurologique et général des patients (Tumeurs secondaires)



DISCUSSION



I. RAPPEL

1. Embryologique

La mise en place du système nerveux commence très tôt au cours du développement embryonnaire. Toutes les régions du système nerveux central proviennent d'une ébauche dénommée tube neural. Cette ébauche est présente à la fin de la 4e semaine du développement. À ce stade du développement, l'embryon a subi la gastrulation et les trois feuillets fondamentaux (ectoblaste, mésoblaste et entoblaste) sont en place. Le système nerveux dérive de l'ectoblaste (Figure 26) ; Le processus de différenciation de l'ectoblaste en tube neural s'appelle la neurulation. Le reste de l'ectoblaste prend le nom d'épiblaste, dont dérivera l'épiderme.(1)

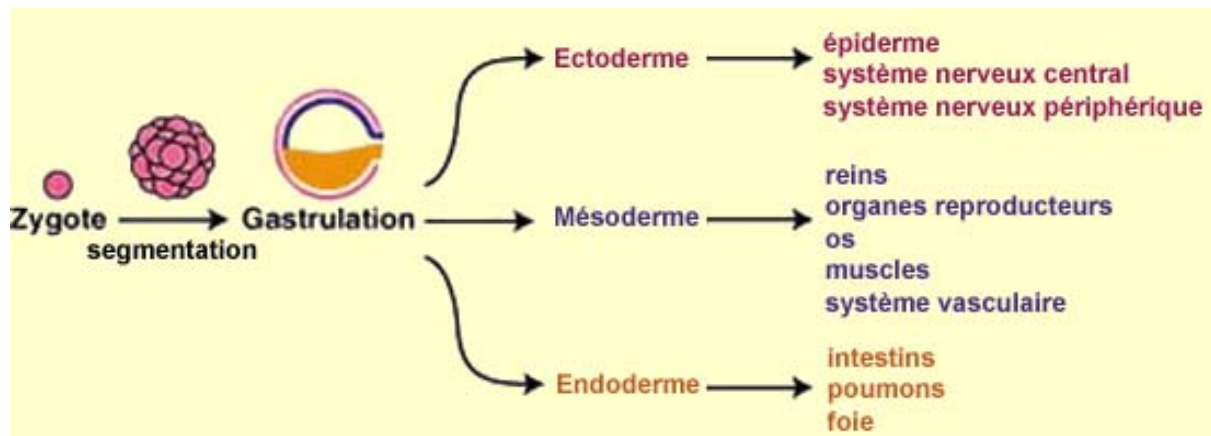
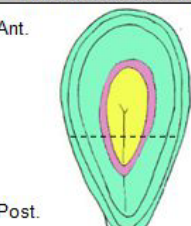
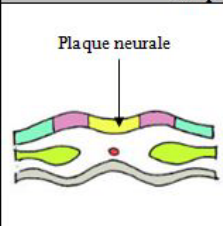

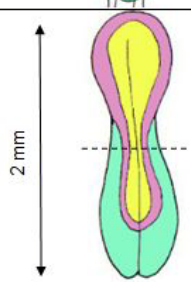
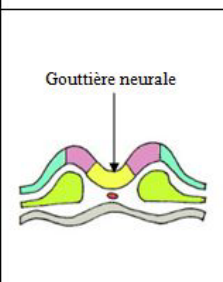
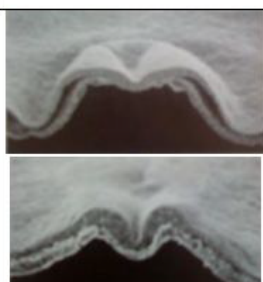
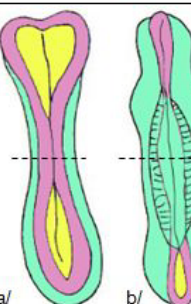
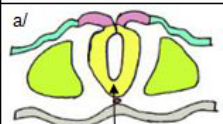
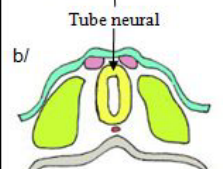



Figure 26 : Répartition organique des 3 feuillets créés au cours de la gastrulation(2)

1.1 La Neurulation

Les précurseurs cellulaires du système nerveux central (cerveau et moelle épinière) sont formés par un processus appelé neurulation. La neurulation correspond au processus par lequel un épaississement de l'ectoderme dans la partie dorsale de l'embryon délimite la future plaque neurale, dont est dérivé l'ensemble du système nerveux, qui sous l'influence de mouvements morphogénétiques se referme sur elle-même pour créer le tube neural. Le tableau ci-après (Figure 27) illustre les principales étapes de la formation du tube neural, à l'origine du système

nerveux central, et des crêtes neurales responsables de l'essentiel du système nerveux périphérique chez l'Homme. (3)

Stades	Vue dorsale de l'embryon	Coupe transversale		Commentaires
Plaque neurale	Ant.  Post.	Plaque neurale 		Dès la troisième semaine après la fécondation dans l'espèce humaine, l'ectoderme, feuillet le plus externe s'épaissit le long de l'axe médian et dorsal de l'embryon. L'ectoderme situé au dessus de la corde forme la plaque neurale. Il est à l'origine du tissu nerveux.
Gouttière neurale	 2 mm	Gouttière neurale 		L'invagination de la plaque neurale conduit à l'apparition du sillon neural, de la partie rostrale de cette dernière. La plaque neurale, est alors flanquée par deux replis neuraux. Les parois du sillon neural forment alors la gouttière neurale.
Tube neural	 a/ b/	a/  Tube neural b/ 		Les parois de la gouttière neurale vont se rapprocher puis se réunir pour former le tube neural. Dans un même temps, on assiste à la fusion des replis neuraux. Les replis neuraux migrent latéralement entre l'ectoderme superficiel et le tube neural. Ils forment alors les crêtes neurales à partir desquelles tous les neurones du système nerveux périphérique sont issus. Puis le tube neural se détache de l'ectoderme et s'enfonce.

Légende :







----- Plan de coupe	 Ectoderme	 Plaque neurale, Gouttière neurale, Tube neural
 Notochorde	 Replis ectodermique à l'origine des crêtes neurales	
 Mésoderme	 Endoderme	

Figure 27 :Embryologie descriptive de la neurulation(3)

Les organes du système nerveux central (Cerveau « encéphale proprement dit » et Moelle épinière) issues du tube neural par le processus de la neurulation commence souvent avant réalisation de la grossesse par la mère, et sont les organes les plus développés de l'embryon et qui vont lui donner sa forme incurvée caractéristique

1. 2 La fermeture du tube neural :

Au début de la 4ème semaine après la fécondation, le tube neural se ferme à partir de la partie caudale (bas) vers la partie crânienne (haut) et donne ainsi naissance au canal neural.

Des défauts de fermeture du tube neural peuvent entraîner des anomalies graves du système nerveux, telles que la spina bifida où il existe un défaut d'induction du mésoderme, autour de la notochorde, conduisant à un défaut de formation des structures osseuses entourant le tissu nerveux. Dans certains cas extrêmes, cela peut conduire à une extroversion des tissus nerveux dont lequel le tissu cérébral se retrouve exposé à l'extérieur du crane dégénéralant en une anencéphalie .

1. 3 La formation des trois grandes régions du cerveau :

Dès que le tube neural est formé, son extrémité rostrale qui est à l'origine de l'encéphale se développe plus rapidement que son extrémité caudale. Des constrictions primaires apparaissent dans la partie rostrale du tube neural et délimitent trois vésicules primitives (Figure 28) qui de la partie rostrale à la partie caudale sont respectivement :

- ❖ Le prosencéphale (ou cerveau antérieur) donne naissance au cerveau antérieur, y compris le cerveau frontal.
- ❖ Le mésencéphale (ou cerveau médian) donne naissance au cerveau médian (plus précisément le mésencéphale, une partie du tronc cérébral).
- ❖ Le rhombencéphale (ou cerveau postérieur) donne naissance au cerveau postérieur et forment d'autres parties du tronc cérébral.

Le reste du tube neural correspond à la future moelle épinière.

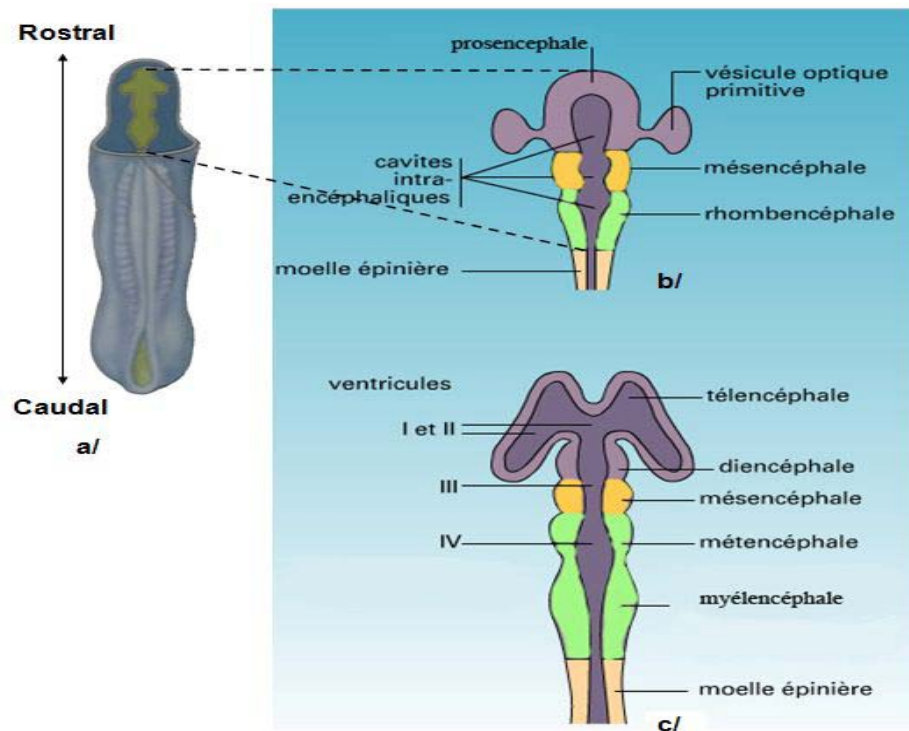


Figure 28 : Le développement du tube neural et apparition des 3 vésicules encéphaliques(3)

1. 4 La formation des cinq vésicules cérébrales :

Les trois vésicules primitives du cerveau vont ensuite subir un certain nombre de mouvements morphogénétiques (courbure, plissement...) et se différencier pour donner naissance aux cinq subdivisions encéphaliques :

- ❖ Le prosencéphale se subdivise en **deux** vésicules :
 - Le télencéphale donne naissance aux hémisphères cérébraux, au caudé et au putamen.
 - Le diencéphale donne naissance à l'épithalamus, au sous-thalamus, au thalamus, à l'hypothalamus, corps mamillaires, neurohypophyse, glande pinéale, globus pallidus, rétine, iris, corps ciliaire, nerf optique (CN II), chiasme optique et voies optiques
- ❖ Le mésencéphale donne naissance au mésencéphale reste relativement **inchangé**.
- ❖ Le rhombencéphale se subdivise en **deux** vésicules :
 - Le métencéphale donne naissance au pont et au cervelet.
 - Le myélocéphale donne naissance à la moelle.

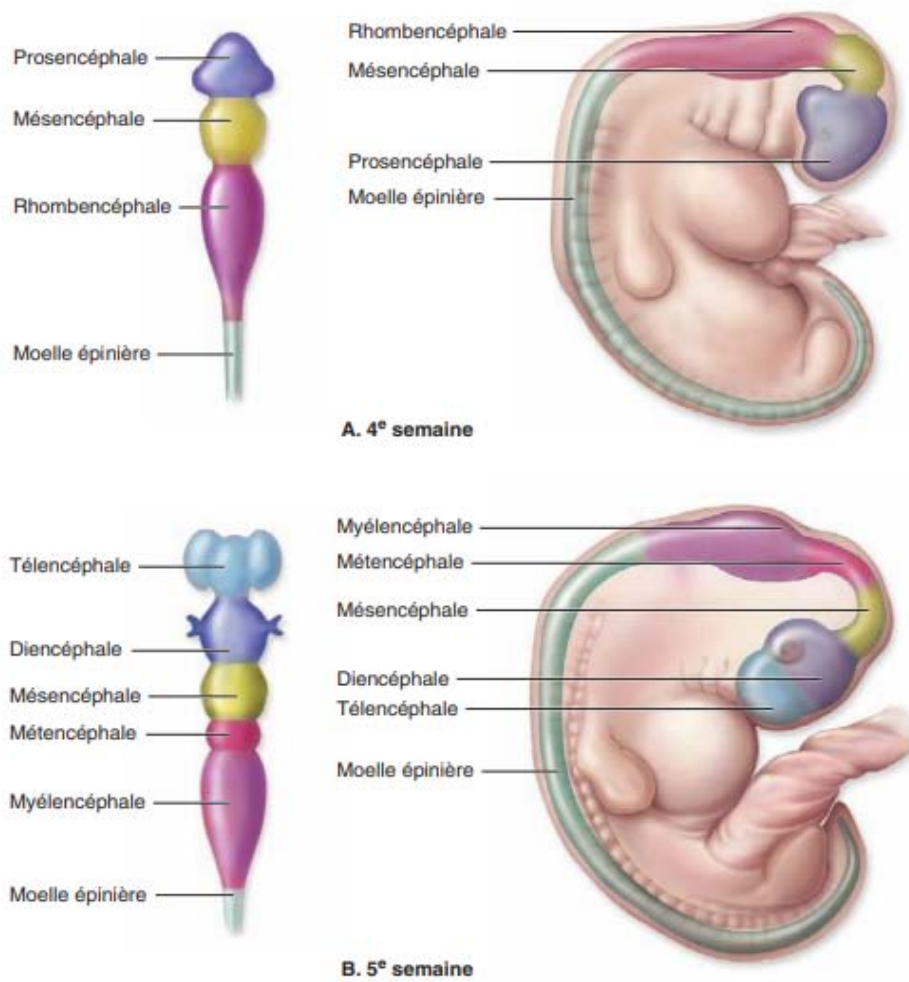


Figure 29 : Changements structuraux de l'encéphale en développement(4)

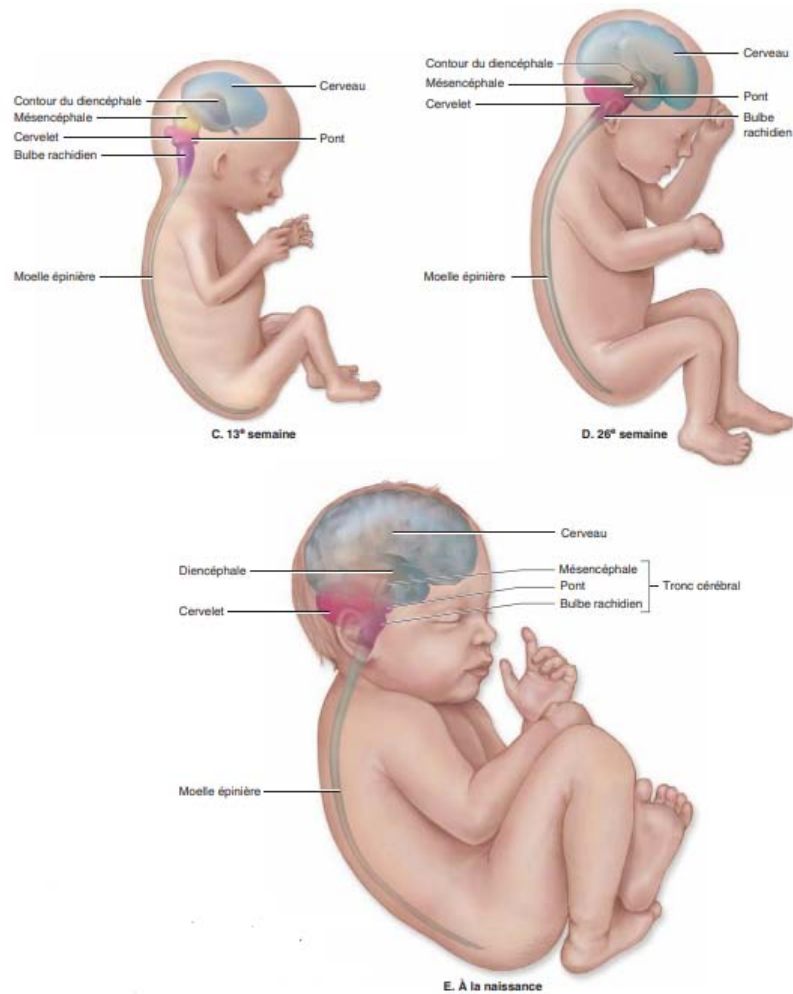


Figure 30: Changements structuraux de l'encéphale (suite) (4)

Vers le 28ème jour, il est marqué que le mésencéphale se situe au niveau d'une inflexion du tube neural en direction ventrale, la courbure céphalique. La courbure céphalique est la première à apparaître et sera suivie ensuite de deux autres inflexions

En effet, à la limite entre le myélocéphale et la moelle épinière, une courbure à concavité ventrale se produit vers la 5e semaine puis s'accroît : il s'agit de la seconde courbure du tube neural, la courbure cervicale. À la 7e semaine, entre le myélocéphale et le métencéphale intervient une troisième inflexion de sens opposé aux précédentes courbures (inflexion dorsale) : la courbure pontique. La courbure pontique va par la suite s'accroître

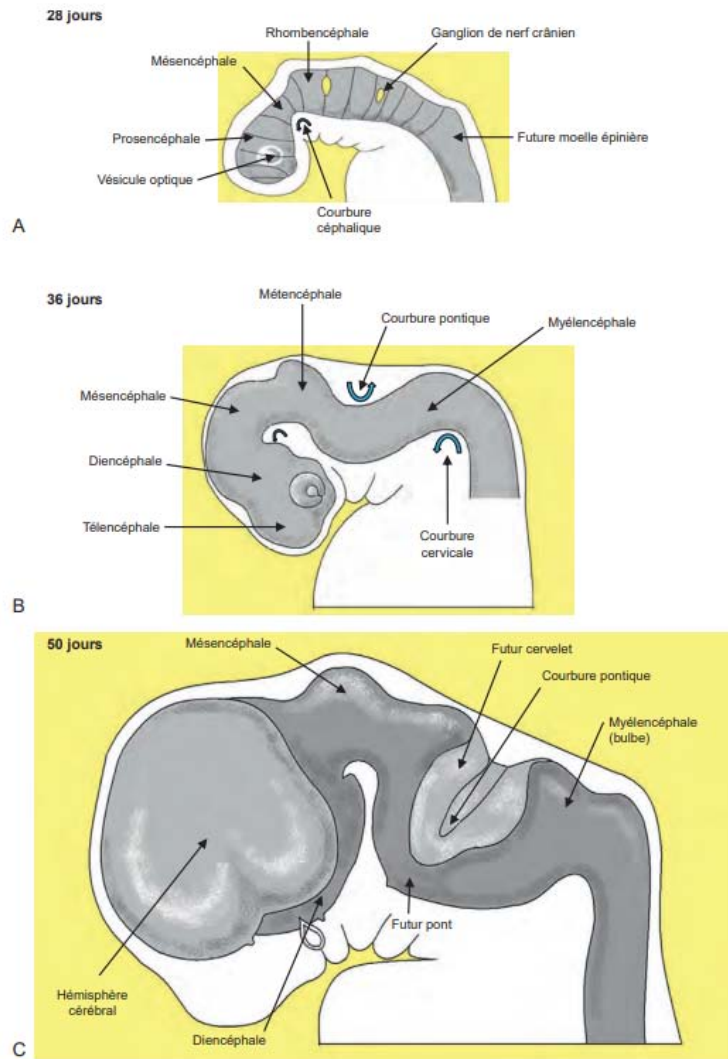


Figure 31 : Formation des vésicules cérébrales et courbures de l'encéphale.(1)



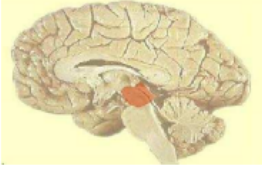


1. 5 Devenir des vésicules cérébrales :

Les deux vésicules télencéphaliques se développent au début du 2e mois et seront à l'origine des hémisphères cérébraux. Ces vésicules grandissent rapidement et viennent encercler la partie caudale du prosencéphale, qui correspond au diencéphale. La croissance rapide des futurs hémisphères cérébraux va recouvrir successivement le diencéphale, le mésencéphale et le rhombencéphale. La surface des hémisphères cérébraux, initialement lisse, va acquérir à partir de la 18e semaine des sillons, des scissures et des circonvolutions. Le mésencéphale, situé au niveau de la courbure céphalique, ne change pas et forme les pédoncules cérébraux. Le toit du

métencéphale est à l'origine du cervelet, tandis que le plancher du métencéphale donne le pont (ou protubérance). Le plancher du myélocéphale forme le bulbe rachidien (ou moelle allongée) et les parois latérales donnent les pédoncules cérébelleux.(1)

Le destin des cinq vésicules cérébrales est synthétisé dans le tableau ci-dessous.
(Tableau II)

Tableau II : Devenir des vésicules cérébrales (3)

	Vésicules encéphaliques primitives	Vésicules encéphaliques secondaires	Localisation sur une coupe sagittale médiane de l'encéphale	Structures de l'encéphale chez l'adulte	Cavité de l'encéphale adulte
Partie Rostrale	Prosencéphale	Télocéphale		<ul style="list-style-type: none"> - Hémisphères cérébraux - Cortex cérébral (substance grise qui recouvre les hémisphères cérébraux) - Noyaux basaux (encore appelés noyaux gris centraux) par mis lequel le Noyau caudé. - Bulbes olfactifs - Amygdale - Hippocampe - Corps calleux - Commissure antérieure - Trigone = Fornix 	Ventricules latéraux (ventricules I et II) qui communiquent avec la cavité diencephalique par les forams interventriculaires (trous de Monro).
		Diencéphale		<ul style="list-style-type: none"> - Epithalamus - Epiphyse (= glande pinéale) - Hypothalamus - Thalamus - Hypophyse - Nerf et chiasma optique, rétine - Corps mamillaires 	
	Mésencéphale	Mésencéphale		<ul style="list-style-type: none"> - Tubercules quadrijumeaux = colliculus inférieur et supérieur Ils font partie du tronc cérébral. - Noyau rouge : - Pédoncule cérébral 	Aqueduc de Sylvius
	Rhombencéphale	Métencéphale		<ul style="list-style-type: none"> - Pont de Varole = protubérance annulaire - Cervelet 	4 ^{ème} ventricule
Myélocéphale			<ul style="list-style-type: none"> - Bulbe rachidien - Olives bulbaires = noyaux olivaires 		
Partie Caudale	Partie caudale du tube neural	Partie caudale du tube neural		- Moelle épinière :	Canal de l'épendyme

1. 6 L'histogenèse :

C'est-à-dire la différenciation cellulaire à partir de cellules souches qui conduit à la formation des tissus nerveux, va pouvoir commencer pour de bon. Elle se fera en parallèle avec la formation des grandes subdivisions du cerveau et le réarrangement des populations cellulaires qui s'ensuit.(5)

Une fois le tube neural formé et les ébauches de l'encéphale et de la moelle épinière en place, les cellules immatures de la paroi du tube neural (cellules souches) vont proliférer massivement pour donner par la suite les différentes variétés de cellules du système nerveux : les neurones (cellules nerveuses) Les neuroblastes forment tous les neurones présents dans le SNC et les cellules gliales (tissu de soutien pour les neurones). La neurogenèse correspond à la formation des neurones et comprend divers processus comme la prolifération et la différenciation des neurones. La différenciation des cellules gliales s'effectue une fois que les neurones ont été formés

a. Prolifération, migration et différenciation

Le tube neural est initialement revêtu d'un épithélium pseudostratifié (nommé neuroépithélium) occupant toute la largeur du tube neural. La paroi du tube neural va subir une série de transformations. Les cellules souches nerveuses à l'origine des neurones et des cellules gliales se divisent activement entre la 6e semaine et la 18e semaine du développement dans une zone située en profondeur, en bordure des cavités du tube neural (cavités ventriculaires dans l'encéphale, canal de l'épendyme dans la moelle épinière) et nommée zone ventriculaire. Dans cette zone existe une activité mitotique intense.

Une première vague de cellules neuroépithéliales qui quittent le cycle mitotique, les neuroblastes, migre en périphérie dans la zone du manteau pour donner les neurones de la substance grise du SNC. La migration des neurones est guidée par des prolongements de cellules gliales correspondant à la glie radiaire. Les cellules gliales radiaires s'individualisent tôt dans le neuroépithélium et sont caractérisées par un prolongement qui gagne la surface externe

du tube neural. Les fibres de ces cellules gliales guident les neurones jusqu'à l'endroit qu'ils doivent occuper. C'est le processus de migration radiaire qui s'effectue au deuxième trimestre de la grossesse. Dans le cerveau, les neurones vont migrer vers la surface pour former le cortex cérébral. Dans le cervelet, les neurones migrent également vers la surface pour former le cortex cérébelleux. En revanche, dans la moelle épinière, les neurones restent au centre de la moelle, autour du canal de l'épendyme. Les cellules nerveuses en formation émettent des axones vers la périphérie qui constituent la zone marginale à l'origine de la substance blanche du SNC. À la 20^e semaine du développement commence la maturation des neurones, c'est-à-dire la croissance des prolongements émanant des corps cellulaires neuronaux (axones et dendrites). La maturation se poursuit après la naissance. Ainsi, les substances grise et blanche du système nerveux central se différencient :

- ❖ La substance grise dérivant de la zone du manteau sera le territoire des corps cellulaires des neurones
- ❖ La substance blanche, dérivant de la zone marginale, contiendra les prolongements des neurones.

Après la production des neuroblastes, à partir de la 19^e semaine, les premières cellules gliales apparaissent. Une deuxième vague de cellules neuroépithéliales, les glioblastes, se différencie en astrocytes et en oligodendrocytes. Enfin, une troisième vague de cellules neuroépithéliales se différencie en cellules épendymaires qui bordent les cavités du tube neural. Il a longtemps été admis que la neurogenèse n'était possible qu'au cours du développement embryonnaire. Ce dogme a été remis en question par la démonstration d'une neurogenèse à l'âge adulte. Celle-ci est cependant limitée à l'hippocampe et la zone sous-ventriculaire des ventricules latéraux et ne permet la formation que de neurones de petite taille, de type interneurones, destinés au bulbe olfactif et à l'hippocampe

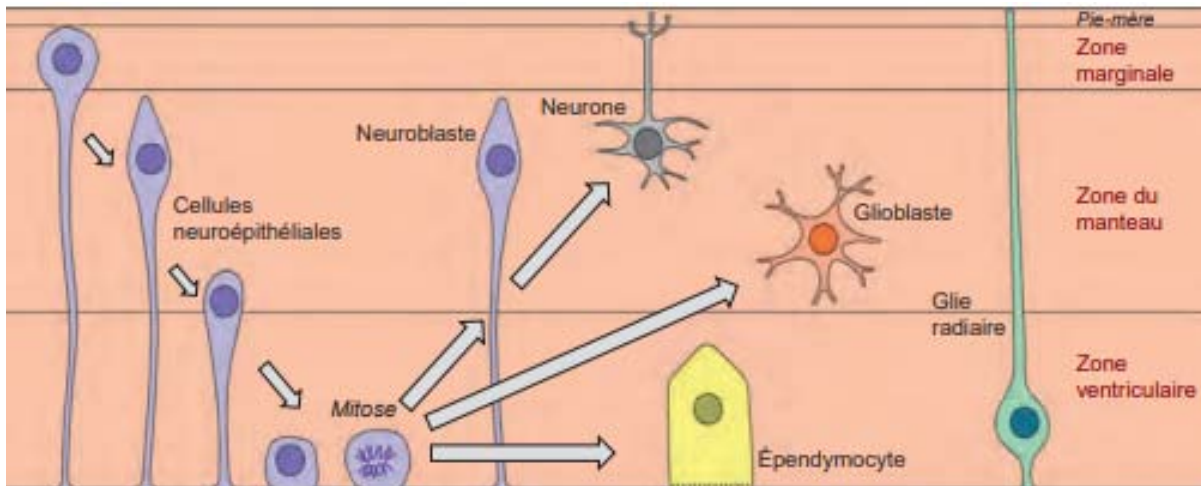


Figure 32: Illustration de l'histogenèse sur une coupe transversale de la paroi du tube neural.(1)

b. Développement des axones et des dendrites

La maturation des neurones se manifeste par l'émission des axones vers la périphérie. Certains axones sont capables de se développer sur des distances considérables pour connecter les neurones cibles. Ainsi, les motoneurones de la moelle épinière émettent des axones qui se développent jusqu'aux membres pour innervier les muscles squelettiques. Lors de son développement, l'axone est guidé dans la bonne direction afin d'établir les connexions appropriées avec des cellules cibles éloignées. La croissance des axones s'effectue grâce à des structures spécialisées situées à leur extrémité et appelées les cônes de croissance. Les cônes de croissance émettent de fins prolongements, les filopodes, contenant des filaments d'actine. La polymérisation de l'actine permet la progression des cônes de croissance. La croissance des axones est guidée par des molécules de l'environnement (molécules à la surface de cellules, molécules diffusibles) ; les cônes de croissance possèdent des récepteurs pour ces molécules de guidage. Les axones sont ainsi guidés par les actions coordonnées et simultanées de mécanismes d'attraction et de répulsion. Le développement des dendrites commence par l'émission d'une protubérance à partir du corps cellulaire du neurone, puis cette protubérance va se ramifier en une série de branches formant l'arborisation dendritique. L'arborisation dendritique commence au troisième trimestre de la grossesse et se poursuit après la naissance.

Les branches de cette arborisation dendritique vont ensuite se pourvoir d'épines. Les épines dendritiques constitueront des points de contact (synapses) avec d'autres neurones. Les dendrites sont des prolongements plus courts que les axones mais ils grandissent eux aussi en émettant un cône de croissance à leur extrémité. La vitesse de développement des dendrites est lente par rapport à la vitesse de développement de l'axone

c. Développement des synapses Les synapses

Sont des zones de contact entre les neurones. Le développement des synapses commence pendant la vie intra-utérine (au troisième trimestre de la grossesse), mais c'est après la naissance que le nombre de synapses augmente rapidement

d. Myélinisation

La myélinisation correspondant à la mise en place de la gaine de myéline autour des axones. Dans le SNC, ce sont des cellules gliales (les oligodendrocytes) qui forment la gaine de myéline autour des axones. Les prolongements des oligodendrocytes s'enroulent autour des axones de façon à constituer une gaine isolante. Une même cellule oligodendrocytaire peut assurer la myélinisation de plusieurs axones. La myélinisation du SNC commence principalement après la naissance (le cerveau fœtal est peu myélinisé) et se poursuit jusqu'à l'âge de 18 ans. Au sein de la gaine de myéline qui recouvre les axones se trouvent des constriction dénommées nœuds de Ranvier. Les nœuds de Ranvier ne sont pas recouverts de myéline, ce qui permet une conduction de l'influx nerveux plus rapide, de nœud de Ranvier en nœud de Ranvier.(1)

2. Anatomique

Le système nerveux central « névraxe » préside aux relations de l'organisme avec le monde extérieur ; c'est le système de la vie de relation (on pourrait le comparer à un ordinateur qui traite sans arrêt des données et qui exécute en retour des fonctions complexes)

L'encéphale, faisant partie du système nerveux central est logé, entouré et protégé par la boîte crânienne, pesant environ 1300 mg (chez l'adulte) ce qui représente environ 2% du poids corporel pour un adulte de 60 kg et 97% du poids du système nerveux central, ayant comme volume environ 1500 cm³ et se composent de 2 cellules majeures présentent par une estimation de 100 milliards neurones et des cellules gliales encore 10 fois plus que les neurones occupant une surface (si elle était dépliée) d'environ 2200 cm² et une épaisseur qui varie selon les régions de 3 à 4.5 mm

La plus grande différence structurelle entre le cerveau de l'homme et celui de la femme est la taille. Le cerveau de l'homme est plus gros de de 10 à 13% et plus lourd que celui de la femme de 10 à 15 % ce qui est proportionnel à la masse corporelle totale, cette donnée scientifique ayant « conduit plusieurs scientifiques du XIXe siècle à établir un lien entre la taille et le poids du cerveau d'une part et l'intelligence d'autre part ». Mais cette différence de taille du cerveau ne s'accompagne pas de différences de l'intelligence telle qu'elle est appréciée par la mesure globale du quotient intellectuel

Ce n'est pas le volume, ni le poids de l'encéphale, mais la complexité des connexions neuronales qui détermine la puissance du cerveau (Einstein, plus grand génie de tous les temps, avait un cerveau de taille moyenne).

Il comprend trois parties (Tableau III) : le tronc cérébral, le cervelet et le cerveau antérieur (télencéphale et diencéphale).

Tableau III : Division du SNC embryologique et anatomique

	Divisions Embryologiques		Divisions Anatomiques	
Encéphale	Prosencéphale	Télencéphale		Cerveau antérieur
		Diencéphale		
	Mésencéphale	Mésencéphale		Tronc cérébral
	Rhombencéphale	Métencéphale	Protubérance annulaire	
			Cervelet	
Myélocéphale	Moelle allongée	Tronc cérébral		
Moelle spinale				Moelle Spinale

2. 1 La protection et le soutien de l'encéphale :

Le tissu nerveux est fragile : une pression, même légère, peut endommager les neurones de manière irréversible. L'encéphale est à la fois protégé et soutenu par plusieurs structures : la boîte crânienne, les méninges, le liquide cébrospinal (LCS ; ou liquide céphalorachidien) et la barrière hématoencéphalique (BHE). La boîte crânienne offre un soutien rigide à l'encéphale, alors que les méninges sont des membranes protectrices formées de tissu conjonctif ; elles entourent l'encéphale et le séparent en diverses parties. Le LCS crée une sorte de coussin entre les feuillets des méninges. Finalement, l'encéphale est soutenu par la BHC qui empêche, de façon sélective, certaines substances de pénétrer dans l'encéphale à partir de la circulation sanguine.

a. **La boîte crânienne :**

Les os du crâne forment une première coque solide autour du cerveau. Ils le protègent des chocs

b. Les méninges crâniennes :

Les méninges (mênigx = membrane) représentent trois couches de tissu conjonctif qui soutiennent les tissus mous de l'encéphale et de la moelle épinière, et les séparent des os du crâne. Elles enveloppent et protègent certains vaisseaux sanguins qui alimentent l'encéphale, en plus de contribuer à la circulation du LCS. De la plus interne (près de l'encéphale) à la plus externe (loin de l'encéphale), les méninges se présentent dans l'ordre suivant : la pie-mère, l'arachnoïde et la dure-mère(4)

b. 1 La dure-mère :

La plus résistante des méninges. Elle est formée de deux feuillets de tissu conjonctif dense là où elle entoure l'encéphale. Le feuillet externe est attaché à la surface interne de la boîte crânienne (le périoste), il ne recouvre pas la moelle épinière. Le feuillet interne constitue l'enveloppe la plus externe de l'encéphale il se prolonge à l'arrière dans le canal vertébral en formant la dure-mère spinale qui protège la moelle épinière. Les deux feuillets de la dure-mère sont soudés, sauf en quelques endroits où ils se séparent pour envelopper les sinus de la dure-mère, qui recueillent le sang veineux de l'encéphale et l'envoient dans les veines jugulaires internes du cou

Le feuillet interne de la dure-mère s'enfonce à plusieurs endroits dans l'encéphale et forme des cloisons plates qui subdivisent la cavité crânienne. Ces cloisons limitent ainsi les mouvements de l'encéphale à l'intérieur du crâne en voici une description(6) :

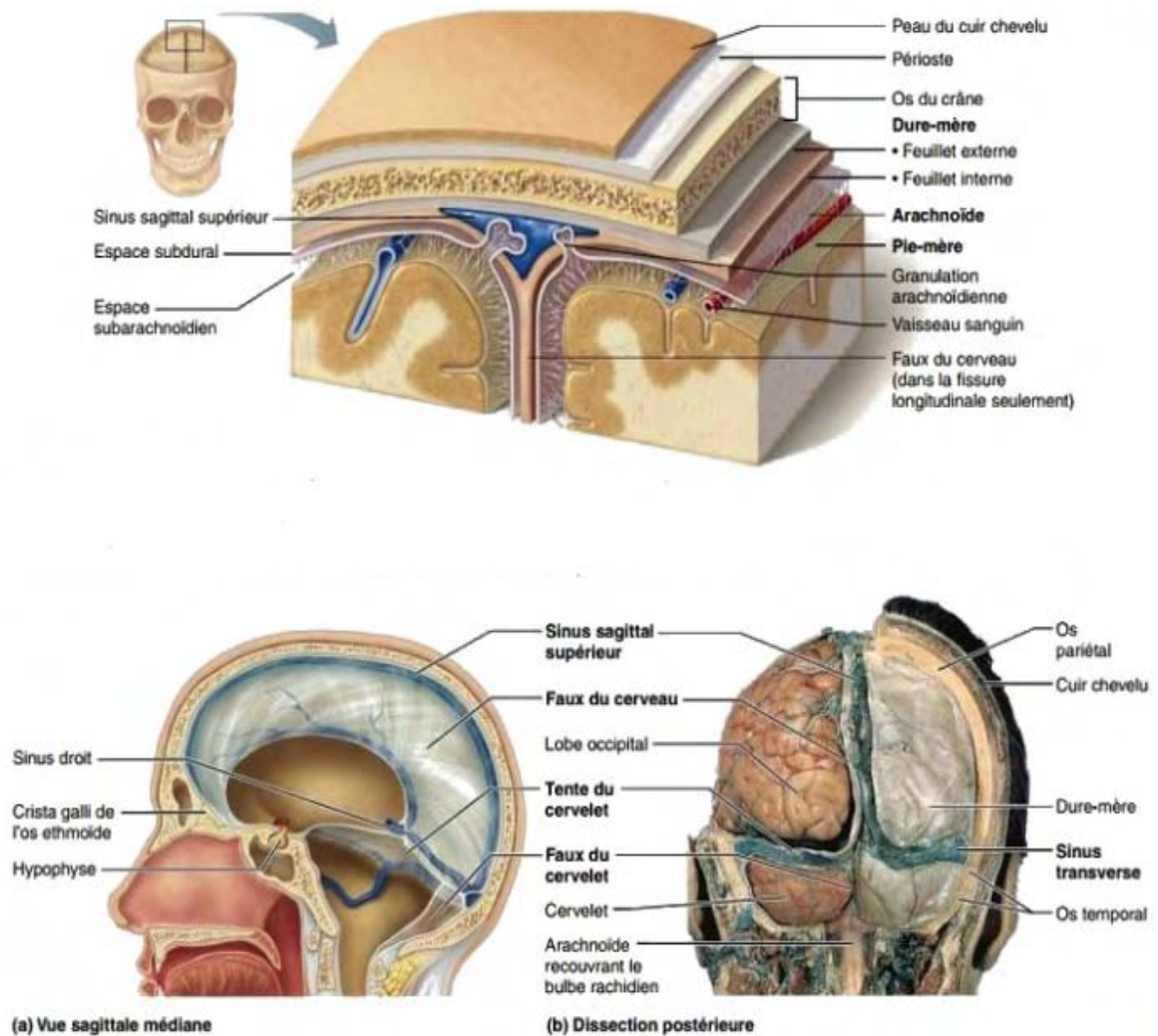


Figure 33 : Méninges (dure-mère, arachnoïde et pie-mère) et les cloisons et sinus de la dure-mère(6)

Le faux du cerveau (Figure 33), comme son nom l'indique, est un pli en forme de faucille qui pénètre dans la fissure longitudinale du cerveau entre les hémisphères cérébraux. Elle s'insère sur la crista galli de l'ethmoïde située à la base de la boîte crânienne

Le faux de cervelet (Figure 33) est une petite cloison médiane qui prolonge la partie inférieure de la faux du cerveau et qui s'étend le long du vermis entre les hémisphères du cervelet.

La tente du cervelet (Figure 33) est un pli presque horizontal qui pénètre dans la fissure transverse du cerveau. Comme son nom l'indique, elle ressemble à une tente qui surmonterait le cervelet. Elle forme une cloison entre celui-ci et les hémisphères cérébraux, qu'elle soutient en partie(6)

b. 2 L'arachnoïde crânienne,

Membrane mince (leptoméninge), séparée de la dure-mère par un espace séreux quasi virtuel, l'espace sous dural, et émettant des trabéculations vers la pie-mère. Les villosités arachnoïdiennes situées dans le sinus veineux longitudinal résorbent le LCR, permettant le passage du LCR de l'espace arachnoïdien vers la circulation sanguine veineuse périphérique

b. 3 La pie-mère crânienne,

Membrane porte-vaisseaux (leptoméninge) recouvrant directement la surface extérieure de l'encéphale et formant à ce niveau des replis, notamment entre la moelle allongée et le cervelet (toile choroïdienne supérieure) et dans la fente cérébrale de Bichat (toile choroïdienne inférieure). La pie-mère est séparée de l'arachnoïde via l'espace sous-arachnoïdien rempli de LCR.(7)

c. Le liquide cébrospinal :

Le liquide cébrospinal (LCS) est un liquide clair et transparent qui circule dans les ventricules cérébraux et dans l'espace sous-arachnoïdien. Les parties exposées du SNC sont complètement submergées dans ce liquide. Le LCS remplit plusieurs fonctions importantes :

c. 1 La flottabilité.

L'encéphale flotte dans le LCS, ce qui réduit son poids de plus de 95 % et l'empêche de s'effondrer sous son propre poids. Sans le LCS pour les soutenir, certaines parties de l'encéphale s'engageraient dans le trou occipital.

c. 2 La protection.

Le LCS constitue un coussin aqueux qui protège les structures nerveuses délicates des mouvements soudains. Pour illustrer cette fonction, il est possible de la comparer à une tentative de marche rapide dans une piscine. Les mouvements sont grandement ralentis. Dans le même ordre d'idées, le LCS ralentit les mouvements de l'encéphale si le crâne ou le corps effectue des mouvements rapides et vigoureux.

c. 3 La stabilité du milieu.

Le LCS transporte des nutriments et des messagers chimiques vers l'encéphale, en plus de débarrasser ce dernier de ses déchets. Le LCS protège le tissu nerveux des fluctuations chimiques qui risqueraient de perturber la fonction neuronale. Les déchets et la quantité superflue de LCS sont drainés dans la circulation veineuse.(4)

d. La barrière hématoencéphalique :

Les tissus nerveux sont protégés de la circulation systémique par la barrière hématoencéphalique (BHE), laquelle régit de manière stricte les substances qui peuvent pénétrer dans le liquide interstitiel de l'encéphale. La BHE prévient l'exposition des neurones cérébraux aux médicaments, aux déchets sanguins et aux variations de concentration des substances normalement présentes dans l'organisme (p. ex., les ions, les hormones), qui risqueraient d'avoir des conséquences nuisibles sur la fonction cérébrale. (4)

e. Les ventricules de l'encéphale (Figure 34) :

Les ventricules cérébraux sont des cavités ou des renflements de l'encéphale dérivés du canal neural (lumière du tube neural embryonnaire). Tous les ventricules sont tapissés d'épendymocytes et contiennent du LCS qui protège l'encéphale et la moelle épinière en créant un coussin aqueux. Ils communiquent entre eux ainsi qu'avec le canal central de la moelle épinière. L'encéphale comporte quatre ventricules, dont deux ventricules latéraux situés dans chaque hémisphère cérébral ; ils sont séparés par une mince cloison médiale appelée septum

pellucidum (pellucide signifie transparent). Chacun des ventricules latéraux communique avec le troisième ventricule grâce à une ouverture, le foramen interventriculaire (ou trou de Monro).

Le troisième ventricule se situe dans le diencéphale ; il est plus petit et plus mince. Un canal étroit appelé aqueduc du mésencéphale (anciennement appelé aqueduc de Sylvius), dont la forme rappelle celle d'une faucille, traverse l'encéphale moyen et relie le troisième ventricule au quatrième ventricule. Le quatrième ventricule est situé entre le pont et le cervelet, et il mène à l'espace sous-arachnoïdien grâce à trois ouvertures : une ouverture médiane (ou trou de Magendie) et deux ouvertures latérales (ou trous de Luschka). Le quatrième ventricule se rétrécit à son extrémité inférieure, où il rejoint l'étroit canal central de la moelle épinière(4)

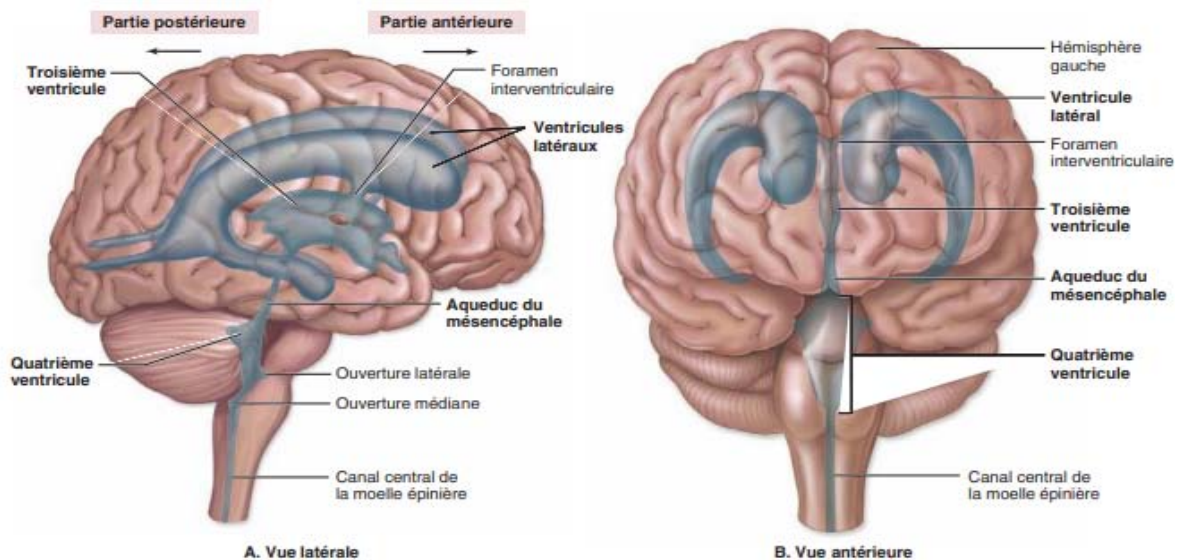


Figure 34 : Ventricules cérébraux(4)

2.2 Anatomie du Cerveau antérieur :

La masse du cerveau augmente rapidement pendant le développement embryonnaire. Toutefois, la substance grise croît beaucoup plus vite que la substance blanche qu'elle recouvre, de sorte que le cortex cérébral se plisse pour pouvoir s'adapter à la cavité crânienne.

La différence de couleur provient du fait que le cortex contient principalement les corps cellulaires de neurones, alors que la substance blanche est constituée d'un agglomérat d'axones qui relie les différentes aires corticales les unes aux autres. Le cerveau est subdivisé en plusieurs

parties, que l'on peut distinguer en se basant d'une part sur son développement et, d'autre part, sur son architecture(8)

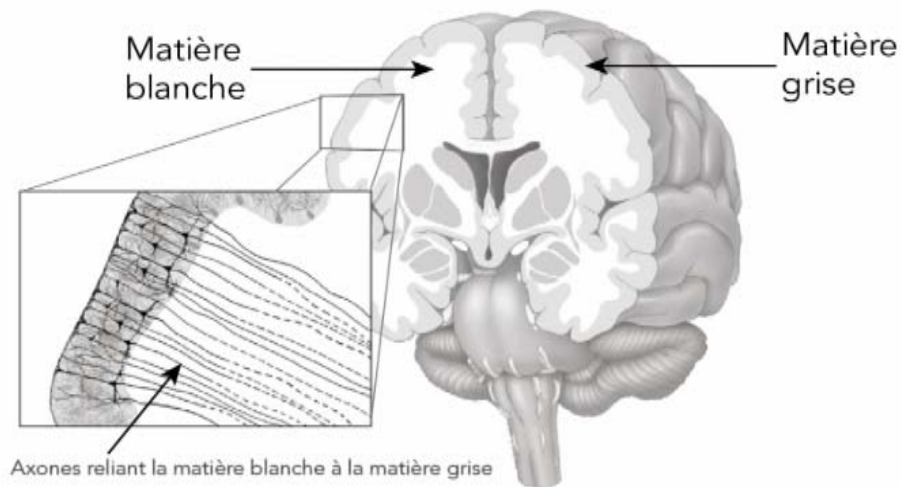


Figure 35 : Les 2 substances du cerveau(9)

Ses replis saillants (du cortex cérébral mentionné précédemment) sont les gyrus (gûros: cercle), ou circonvolutions. Les rainures profondes entre les gyrus sont les fissures et les rainures superficielles portent le nom de sillons, ou de scissures. (Figure 36)

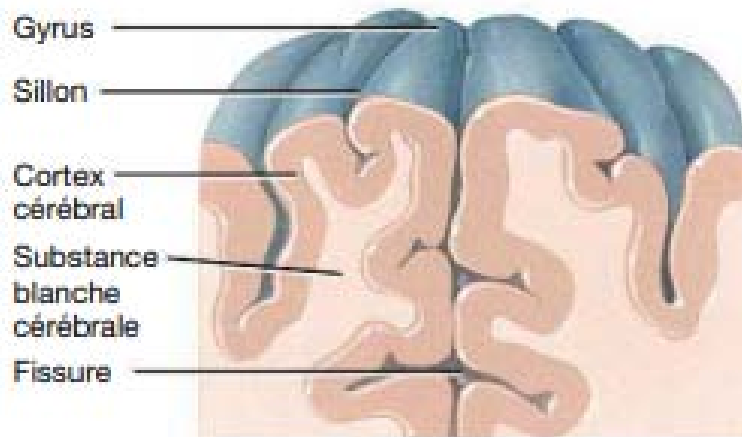


Figure 36 : Détails d'un gyrus, un sillon et d'une fissure

La fissure la plus profonde, la fissure longitudinale du cerveau, sépare le cerveau en deux moitiés (gauche et droite) délimitant les hémisphères cérébraux. Ces derniers sont reliés au fond

de la fissure par le corps calleux (callosus : qui présente des cals), une large bande de substance blanche contenant des axones qui se déploient entre les hémisphères qu'on étudiera plus loin dans la partie « substance blanche cérébrale ».

Chacun des deux hémisphères cérébraux se subdivise en quatre lobes superficielles nommés d'après les os qui les recouvrent : lobe **frontal**, lobe **pariétal**, lobe **temporal** et lobe **occipital**. Le sillon central de l'hémisphère cérébral, ou scissure de Rolando, sépare le lobe frontal du lobe pariétal. Le gyrus précentral est situé juste à l'avant du sillon central. Il est le siège de l'aire motrice primaire du cortex cérébral. Le gyrus post central se trouve juste à l'arrière du sillon central et abrite l'aire somesthésique primaire du cortex cérébral, que nous décrirons plus loin. Le sillon latéral sépare les lobes temporaux et frontal

Le sillon latéral, ou scissure de Sylvius, sépare le lobe frontal du lobe temporal. Le sillon pariéto-occipital sépare le lobe pariétal du lobe occipital qui est complètement à l'arrière du crâne qui reçoit, intègre et mémorise l'information visuelle. (Figure 37)

La cinquième subdivision du cerveau, le lobe **insulaire**, est invisible à la surface parce qu'elle est logée à l'intérieur du sillon latéral et qu'elle est recouverte par les lobes pariétaux, frontal et temporal. Comme il est difficile d'y accéder, très peu d'études exhaustives ont été menées sur le sujet. (4,10)

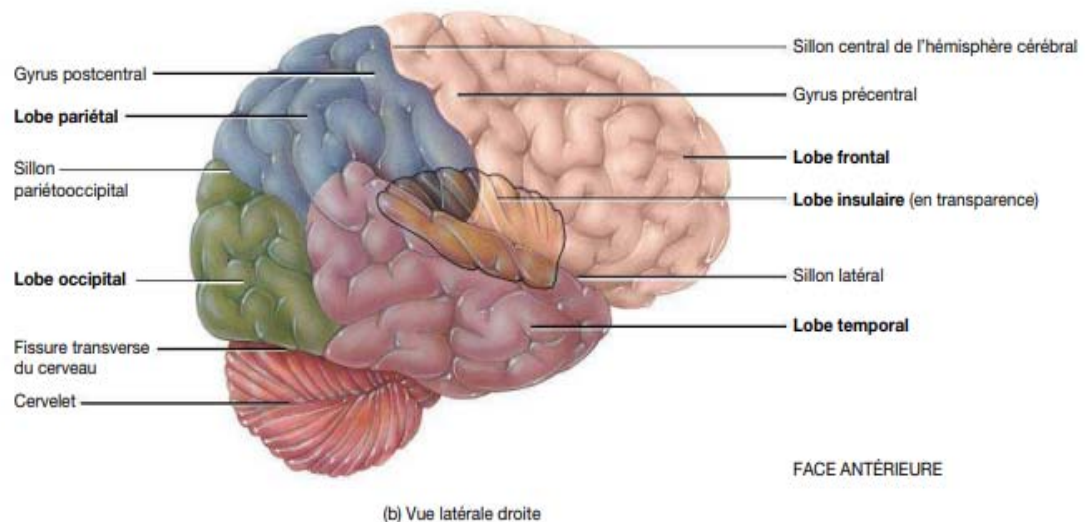


Figure 37 : Les principaux lobes et sillons cérébraux(10)

Le grand lobe limbique (Figure 38) est quelque fois considéré comme le 6ème lobe il est constitué principalement de 2 gyrus : Le gyrus cingulaire et le gyrus parahippocampique forment en forme de C, ce lobe sera plus détaillé dans la partie « système limbique »

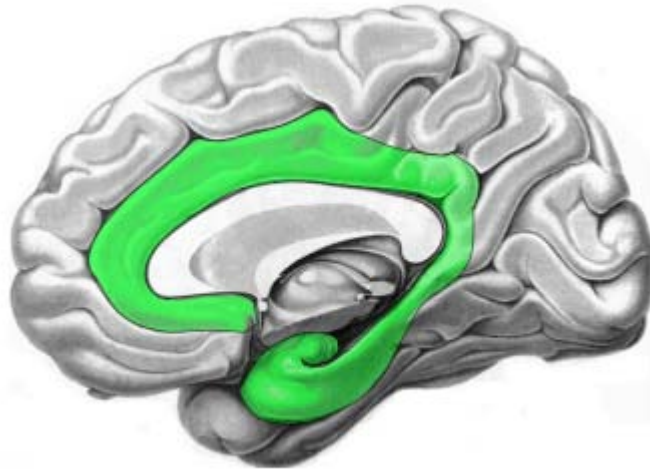
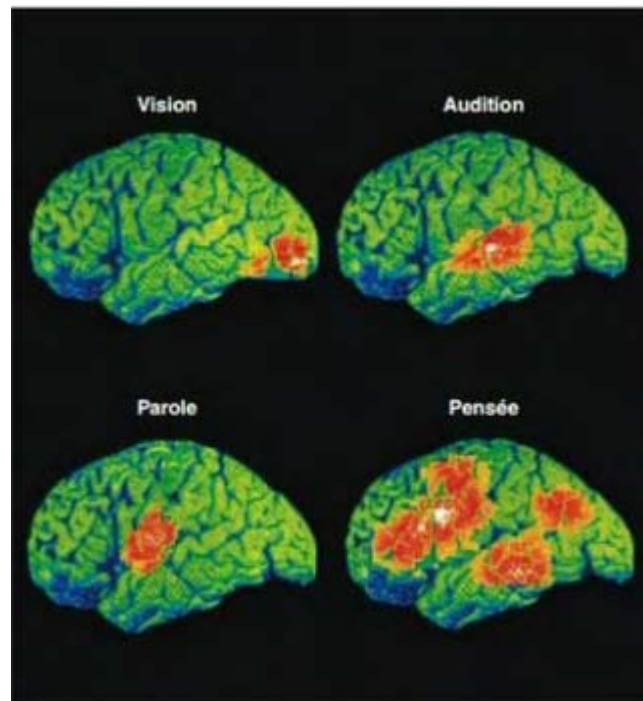


Figure 38 : Le grand lobe limbique(11)

a. Le cortex cérébral

Le cortex cérébral est composé de substance grise, c'est à dire de corps cellulaires de neurones et de dendrites, ainsi que des gliocytes et des vaisseaux sanguins qui leur sont associés : il ne comprend ni faisceau ni tractus. Il contient des milliards de neurones disposés en six couches et constitue près de 40% de la masse de l'encéphale. Son épaisseur ne dépasse pas 2 à 4 mm, mais les nombreux gyrus qui le parcourent augmentent considérablement sa surface : qui est d'environ 1 m² (sans gyrus, elle serait inférieure à 200 cm²). Aujourd'hui, il ne fait plus de doute que des fonctions motrices et sensitives sont effectivement reliées : à l'activité d'aires corticales spécifiques, comme l'ont démontré les techniques d'imagerie modernes, telles que la tomographie par émission de positons (TEP), qui révèle l'activité métabolique maximale dans les régions de l'encéphale sollicitées lors de diverses activités cognitives, ou encore la remnographie fonctionnelle (RMNf), qui permet de visualiser la circulation sanguine.(Figure 39)



Les régions apparaissant en rouge et en orangé indiquent une augmentation de l'activité (circulation sanguine) dans les régions corticales responsables des diverses activités.

Figure 39 : Remnographie fonctionnelle (RMNf) du cortex cérébral(6)

Toutefois, plusieurs fonctions mentales supérieures (la mémoire et le langage, par exemple) semblent résulter du chevauchement des fonctions de plusieurs régions du cortex parfois éloignées les unes des autres. Avant de nous pencher sur les régions fonctionnelles du cortex Cérébral : nous allons examiner quelques caractéristiques générales de cette partie du cerveau. (6)

En effet, le cortex cérébral renferme trois types de régions fonctionnelles appelés aires : les aires motrices qui président à la fonction motrice volontaire. Les aires sensibles qui permettent les perceptions sensorielles somatiques et autonomes et les aires associatives qui servent principalement à intégrer les diverses informations sensorielles (les messages des yeux, des oreilles, de la peau) afin d'envoyer des commandes motrices aux effecteurs musculaires et glandulaires. Ne confondez pas les aires sensibles et motrices du cortex avec les neurones sensitifs et moteurs. **La majorité des neurones du cortex sont des interneurones.**

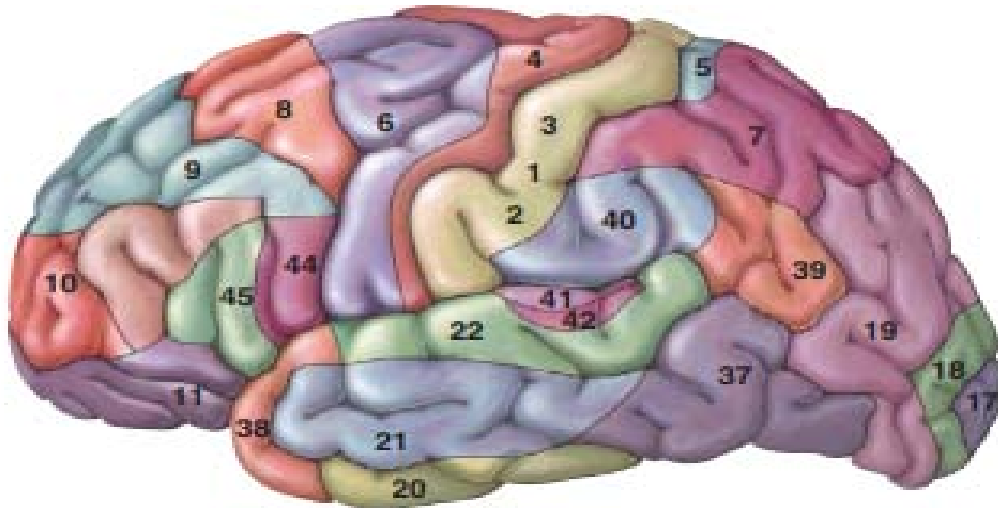


Figure 40 : Aire de Brodmann

Aucune aire fonctionnelle n'agit isolément ; le comportement conscient touche, d'une façon ou d'une autre l'ensemble du cortex.

On classe dans le tableau suivant (**Tableau IV**) les différents lobes cérébraux accompagnés de leurs principales fonctions ainsi des aires majeures qui y résident dans chaque lobe

Tableau IV: Fonctions et régions corticales des 5 principaux lobes du cerveau

Lobe	Principales fonctions du lobe	Régions corticales et aires associées
Frontal	<ul style="list-style-type: none"> • Fonctions intellectuelles d'ordre supérieur (concentration, prise de décision, planification) • Personnalité • Communication verbale • Fonction musculaire squelettique volontaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Aire motrice primaire (située dans le gyrus précentral) • Aire prémotrice • Aire motrice du langage – généralement observée uniquement dans le lobe frontal gauche • Aire oculomotrice frontale • Aire associative antérieure
Pariétal	<ul style="list-style-type: none"> • Interprétation sensorielle des textures et des formes • Compréhension de la parole • Formulation des pensées et des émotions en mots 	<ul style="list-style-type: none"> • Aire somesthésique primaire (située dans le gyrus post central) • Aire somesthésique associative • Une partie de l'aire de la compréhension du langage • Une partie de l'aire associative postérieure
Temporal	<ul style="list-style-type: none"> • Interprétation et stockage des sensations auditives et olfactives • Compréhension du langage 	<ul style="list-style-type: none"> • Aire auditive primaire • Aire olfactive • Aire auditive associative • Une partie de l'aire de la compréhension du langage • Une partie de l'aire associative postérieure
Occipital	<ul style="list-style-type: none"> • Perception consciente des stimulus visuels • Intégration des mouvements relatifs au regard • Association des images avec les expériences visuelles précédentes 	<ul style="list-style-type: none"> • Aire visuelle primaire • Aire visuelle associative
Insulaire	<ul style="list-style-type: none"> • Interprétation des goûts • Mémoire 	<ul style="list-style-type: none"> • Aire gustative

Comme mentionné auparavant, il existe 3 types d'aires dans le cortex cérébrales ; on exploitera les plus prépondérants de chaque type et on précisera dans quelques-unes les conséquences cliniques associées à leurs lésions :

a. 1 Les aires motrices :

Les commandes motrices émises par le cortex cérébral émanent pour l'essentiel de la partie antérieure des hémisphères. Les principales aires motrices sont les suivantes

☞ L'aire motrice primaire :

Est située dans le gyrus précentral du lobe frontal de chaque hémisphère. Chacune des régions de cette aire régit les contractions volontaires de muscles ou de groupes de muscles bien précis du côté opposé du corps.(10)

- Des lésions de l'aire motrice (comme celle que provoque un accident vasculaire cérébral) entraînent une paralysie des muscles squelettiques régis par cette aire. Si la lésion touche l'hémisphère droit, c'est le côté gauche qui est paralysé (hémiplégie gauche) et vice versa.

☞ L'aire prémotrice :

Est située à l'avant du gyrus précentral. Cette aire régit les habilités motrices apprises de nature répétitive (dactylographie, pratique d'un instrument de musique). Elle coordonne les mouvements de plusieurs muscles squelettiques simultanément. On peut comparer cette aire à une banque de données dans laquelle sont enregistrées les activités motrices spécialisées.

- La destruction totale ou partielle de l'aire prémotrice entraîne la perte des habilités motrices qui y sont programmées, sans diminuer la force des muscles squelettiques, ni leur capacité d'accomplir des mouvements individuels (il faudra réapprendre l'habileté qui a été perdue).(12)

☞ L'aire motrice du langage (ou aire de Broca) :

Est située à l'avant de l'aire prémotrice. On a longtemps cru que cette aire ne se trouvait que dans un seul hémisphère (généralement le gauche) et qu'elle était un centre moteur du langage dirigeant les muscles associés à la production de la parole. Cependant, des études utilisant l'imagerie pour révéler les régions du cortex cérébral activées indiquent que cette aire

s'éveille également lorsque nous nous préparons à parler et à accomplir plusieurs autres activités motrices volontaire.

- Une destruction totale ou partielle de cette aire entraîne une aphasie de Broca qui consiste en la perte de la parole et de la faculté de lire et d'écrire (le sujet est alors incapable de formuler oralement ses idées alors que celles-ci sont intactes dans son esprit). S'y associe presque toujours une hémiplégie avec atteinte de la face et une perte de sensibilité du côté atteint.

☞ L'aire oculomotrice frontale :

Est située partiellement au-dedans et à l'avant de l'aire prémotrice, et au-dessus de l'aire motrice du langage. Cette aire contrôle les mouvements volontaires des yeux.(6)

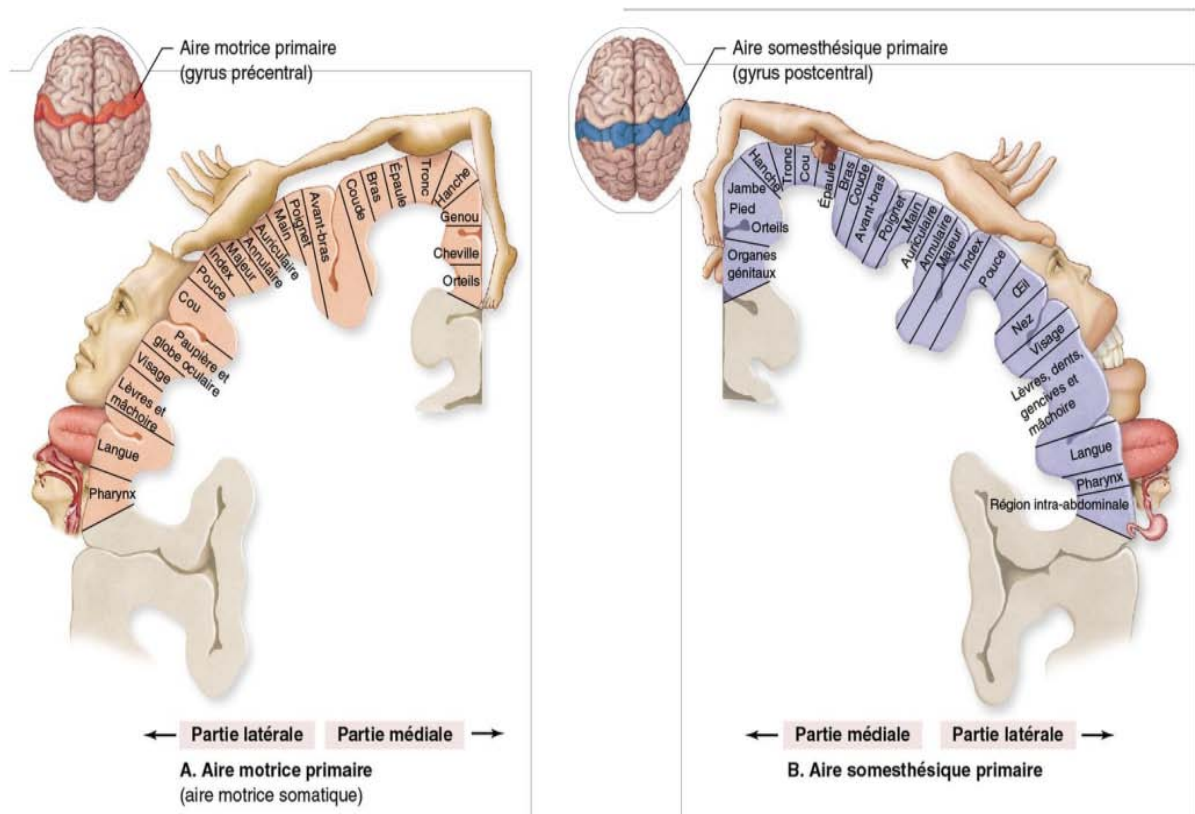
a. 2 Les aires Sensitifs :

Contrairement aux aires motrices qui sont limitées au lobe frontal, les aires reliées à la conscience des sensations sont situées dans les lobes pariétal, temporal et occipital. À cet effet, chacun des principaux sens est associé à une région corticale distincte. Cette section traite des aires somesthésique primaire, visuelle primaire, auditive primaire, olfactive et gustative primaire.

☞ L'aire somesthésique primaire :

Est située à l'arrière du sillon central de chaque hémisphère cérébral, dans le gyrus post central du lobe pariétal correspondant. Elle reçoit les potentiels d'action émis par les récepteurs sensoriels somatiques du toucher, de la proprioception (position des muscles et des articulations), de la douleur, de la démangeaison, du chatouillement et de la température ; elle contribue également à la perception de ces sensations. L'aire somesthésique primaire nous permet de déterminer précisément l'origine des sensations – ce qui nous fournit, par exemple, l'information nécessaire pour donner une tape au bon endroit et écraser le moustique qui vient de se poser dans notre cou. Bien que le thalamus détecte les sensations, il le fait de manière grossière, et c'est l'aire somesthésique primaire qui perçoit l'emplacement exact d'une

stimulation. L'hémisphère droit reçoit les informations sensorielles de la partie gauche du corps et vice versa(représenté au moyen d'une cartographie appelée homonculus,(Figure 41). Le visage (en particulier les lèvres) et le bout des doigts sont les régions les plus sensibles de l'être humain.(10)



Les homoncules moteur et somesthésique illustrent la topographie A. de l'aire motrice primaire et B. de l'aire somesthésique primaire grâce à une coupe frontale. Cette représentation du corps (homoncule) montre la répartition des nerfs. La taille et l'emplacement des parties du corps indiquent, quant à eux, leur innervation relative.

Figure 41 : Aires motrice et somesthésique primaires (Homonculus)(4)

☞ L'aire visuelle primaire :

Est situé dans le lobe occipital de chaque hémisphère et abritent l'aire visuelle primaire qui reçoit les informations en provenance de la rétine et l'aire visuelle associative qui interprète ces stimuli visuels en fonction des expériences visuelles antérieures. C'est grâce à cette dernière

que nous pouvons reconnaître une fleur ou un visage. La vision en tant que telle dépend des neurones corticaux de cette aire

- Des lésions de l'aire visuelle primaire entraînent une cécité fonctionnelle. Par ailleurs, les personnes qui ont subi des lésions de l'aire visuelle associative sont capables de voir, mais elles ne comprennent pas ce qu'elles voient.

☞ L'aire auditive primaire :

Est situé dans le lobe temporal de chaque hémisphère. On distingue l'aire auditive primaire qui reçoit des influx nerveux provenant des récepteurs auditifs de l'oreille interne et qui en décode l'amplitude, le rythme et l'intensité. Derrière cette aire, on trouve l'aire auditive associative qui permet d'interpréter les stimuli sonores comme des paroles, de la musique, un bruit, etc.(12)

☞ L'aire olfactive primaire :

Est située au creux du lobe temporal. Elle reçoit les potentiels d'action en provenance des neurones olfactifs et intervient dans la perception des odeurs (l'olfaction)

☞ L'aire gustative primaire :

Est localisée à la base du gyrus post central, au-dessus du sillon latéral, dans le lobe pariétal. Elle recueille les potentiels d'action liés au goût et contribue à la perception des sensations gustatives (la gustation)(10)

a. 3 Les aires associatives

Les aires associatives reçoivent et envoient des messages indépendamment des aires sensibles et motrices primaires. On distingue :

☞ Le cortex préfrontal :

Il occupe la partie antérieure du lobe frontal. C'est la plus complexe des régions corticales. Il est relié à l'intellect, à la cognition (c'est-à-dire aux capacités d'apprentissage) ainsi qu'à la personnalité. De lui dépendent les idées abstraites, le jugement, le raisonnement, la

persévérance, l'anticipation et la conscience. La croissance du cortex préfrontal s'effectue lentement et il semble qu'elle est largement déterminée par les activations et les inhibitions du milieu social. Le cortex préfrontal est également associé à l'humeur car il est étroitement lié au système limbique (siège des émotions). C'est l'élaboration de cette région qui distingue l'être humain de l'animal

- Des tumeurs ou d'autres lésions du cortex préfrontal peuvent provoquer des troubles mentaux et des troubles de la personnalité. Elles peuvent causer des « sautes d'humeur » plus ou moins marquées ainsi qu'une perte de l'attention et des inhibitions.

☞ L'aire gnosique ou aire de l'interprétation :

C'est une région mal définie du cortex cérébral. Elle comprend des parties du lobe temporal, pariétal et occipital. On ne la trouve que dans l'hémisphère gauche. Cette aire reçoit les informations sensorielles de toutes les aires sensibles associatives et semble constituer un « entrepôt de stockage » pour les souvenirs complexes associés aux perceptions sensorielles. À partir d'un ensemble d'informations sensorielles, elle produit une pensée dont elle envoie le résultat au cortex préfrontal qui y ajoute des touches émotionnelles et détermine la réponse appropriée.

- Une lésion de l'aire gnosique provoque l'imbécillité, même si toutes les autres aires sensibles associatives sont intactes. La personne est incapable d'interpréter les situations.

☞ L'aire du langage :

Les régions corticales associées au langage se trouvent dans les deux hémisphères. On trouve une aire d'intégration spécialisée, appelée aire de Wernicke, dans la partie postérieure du lobe temporal gauche. Cette aire est appelée « centre de la parole » ; elle permet la compréhension du langage écrit et parlé et permet la prononciation de mots inconnus. Le processus plus complexe de la compréhension du langage se déroule dans les aires préfrontales

- Une atteinte de l'aire de Wernicke est responsable d'une aphasie de Wernicke qui est un trouble du langage portant plutôt sur la compréhension que sur l'expression. La syntaxe

et l'articulation ne posent pas trop de problèmes ; le discours est, en revanche, incompréhensible, car dénué de sens. Les propositions s'enchaînent sans construction logique

☞ Les aires du langage affectif :

Elles président aux aspects non verbaux et émotionnels du langage. Elles semblent situées dans l'hémisphère opposé à l'aire motrice du langage et à l'aire de compréhension du langage. Ces aires font que le rythme ou le ton de notre voix, ainsi que nos gestes, expriment nos émotions pendant que nous parlons. Elles nous permettent également de comprendre le contenu émotionnel de ce que nous entendons

- Les troubles des aires du langage affectif portent le nom collectif d'aprosodie (absence d'intonation). Une personne à l'expression fermée qui vous dirait d'une voix atone qu'elle est « heureuse de vous rencontrer » présenterait les signes de ce dérèglement.(12)

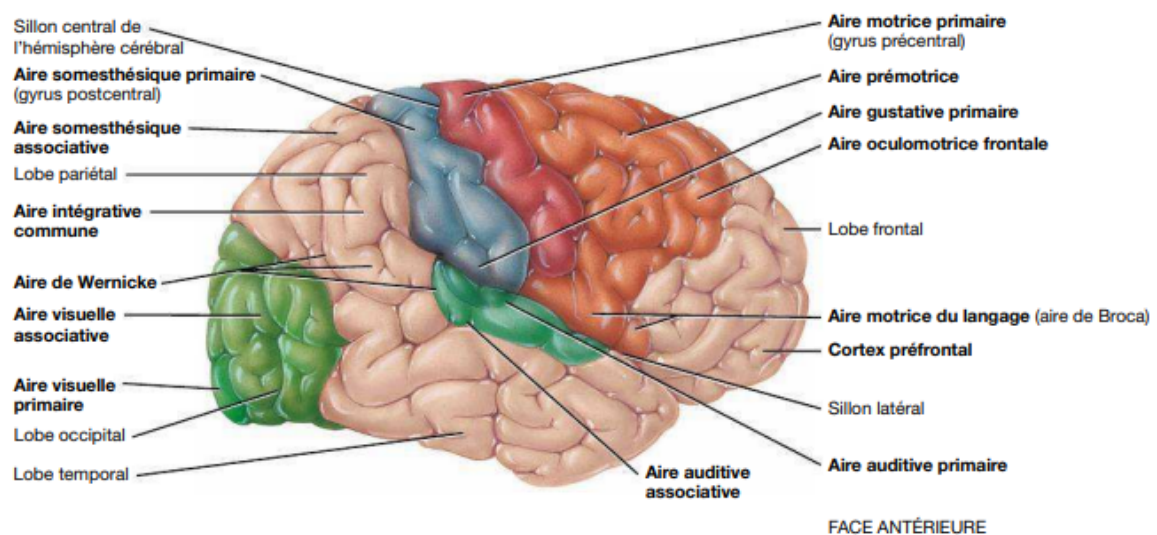


Figure 42 : Les aires fonctionnelles du cerveau.(10)

b. La substance blanche cérébrale :

Dans l'encéphale, la substance blanche cérébrale se situe sous la substance grise du cortex cérébral. Elle est essentiellement composée d'axones myélinisés. La plupart de ces axones sont regroupés en neurofibres dites associatives, commissurales ou de projection (Tableau V) :

Tableau V : Les neurofibres de substance blanche

	Répartition des axones	Exemples	Rôle
Neurofibres associatives :			
Fibres arquées	<ul style="list-style-type: none"> Relient les gyrus adjacents au sein d'un même lobe cérébral. 	<ul style="list-style-type: none"> Neurofibres reliant l'aire motrice primaire (lobe frontal) à l'aire motrice associative (lobe frontal) 	<p>Les neurofibres associatives relient diverses régions du cortex cérébral au sein d'un même hémisphère. Il en existe deux sortes : les neurofibres courtes et longues. Les neurofibres associatives courtes sont composées de fibres arquées (arcus = arc) qui relient les gyrus d'un lobe cérébral. Les neurofibres qui relient l'aire prémotrice (ou aire motrice associative) à l'aire motrice primaire, toutes deux situées dans le lobe frontal, constituent un exemple de neurofibres associatives faites de fibres arquées. Les neurofibres associatives plus longues, appelées fascicules longitudinaux (fascis = petit paquet), relient quant à elles les gyrus de divers lobes du même hémisphère. La voie qui relie l'aire de compréhension du langage à l'aire motrice du langage constitue un exemple de fascicule longitudinal.</p>
Fascicules longitudinaux	<ul style="list-style-type: none"> Relient les gyrus des divers lobes cérébraux au sein d'un même hémisphère. 	<ul style="list-style-type: none"> Neurofibres reliant l'aire de compréhension (lobes pariétal et temporal) à l'aire motrice du langage (lobe frontal) 	
Neurofibres commissurales			
	<ul style="list-style-type: none"> Relient les hémisphères gauche et droit 	<ul style="list-style-type: none"> Corps calleux, Commissure antérieure Commissure postérieure 	<p>Les neurofibres commissurales relient les deux hémisphères cérébraux grâce à des ponts axonaux portant le nom de commissures. Les neurofibres commissurales prédominantes qui relient les hémisphères gauche et droit comprennent le corps calleux, une grosse masse de neurofibres en forme de C, ainsi que les commissures antérieures et postérieures</p>
Neurofibres de projection			
	<ul style="list-style-type: none"> Relient le cortex cérébral au diencephale, au tronc cérébral, au cerveau et à la moelle épinière. 	<ul style="list-style-type: none"> Faisceaux corticospinaux (axones moteurs passant du cortex cérébral à la moelle épinière ; axones sensitifs passant de la moelle épinière au cerveau) 	<p>Les neurofibres de projection relient le cortex cérébral aux régions inférieures du cerveau ainsi qu'à la moelle épinière. Les faisceaux corticospinaux qui transmettent les signaux moteurs du tronc cérébral à la moelle épinière en sont un bon exemple. Le groupement serré d'axones dont ils sont composés et qui passe entre les noyaux cérébraux et le thalamus porte le nom de capsule interne.</p>

c. Noyaux basaux :

Les noyaux de la base ou noyaux gris centraux sont un groupe de structures de la substance grise ainsi nommées du fait de leur localisation profonde dans la base du cerveau antérieur. Fonctionnellement, les noyaux de la base ont un rôle significatif dans le contrôle de la posture et du mouvement volontaire par des connexions avec le thalamus, le cortex et les structures voisines des noyaux de la base. En plus de leur rôle dans la posture et le mouvement, les noyaux de la base ont des connexions avec les voies du système limbique, qui gouvernent l'expression des différents comportements et des états émotionnels.

Ils sont divisés en 2 catégories dont lesquels chacune est composé de plusieurs noyaux :

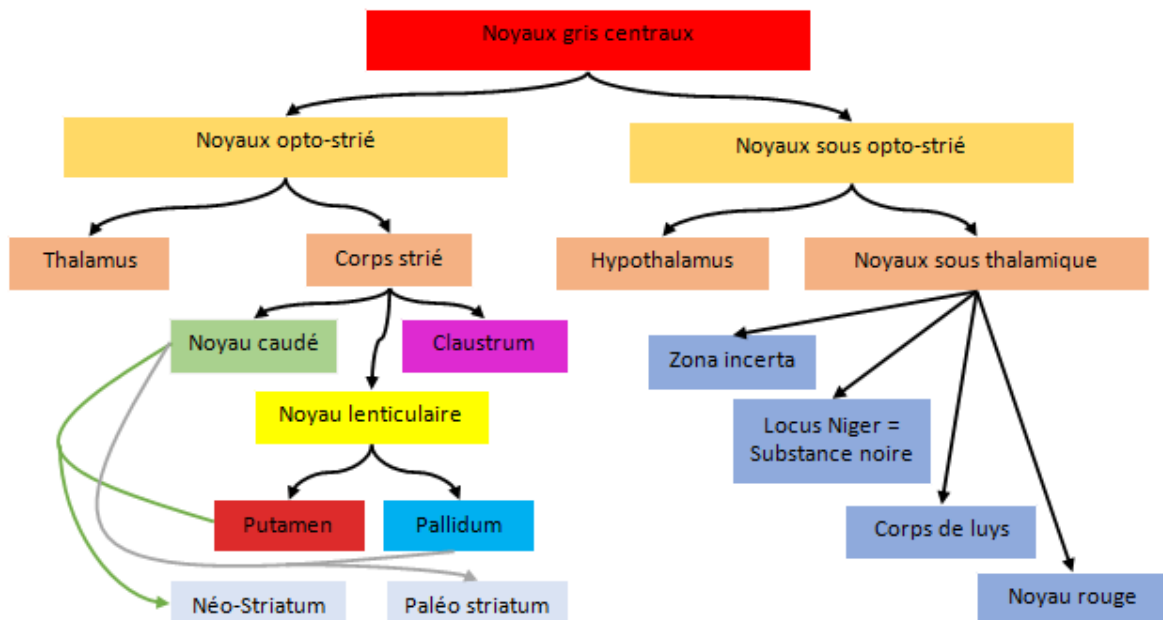


Figure 43 : Les noyaux gris centraux(13)

c. 1 Noyaux opto-striés :

✚ Le corps strié

Le corps strié (du latin striatum, « rayé ») comprend le noyau caudé et le noyau lenticulaire. Ce groupe de structures est ainsi nommé du fait de l'aspect rayé des bandes qui connectent le noyau caudé et le putamen du noyau lenticulaire par le bras antérieur de la capsule.

Pour apprécier la forme tridimensionnelle des noyaux de la base et leurs rapports avec les structures voisines, il est préférable de les observer sur des coupes horizontales et coronales du cerveau à différents niveaux. (Figure 44)

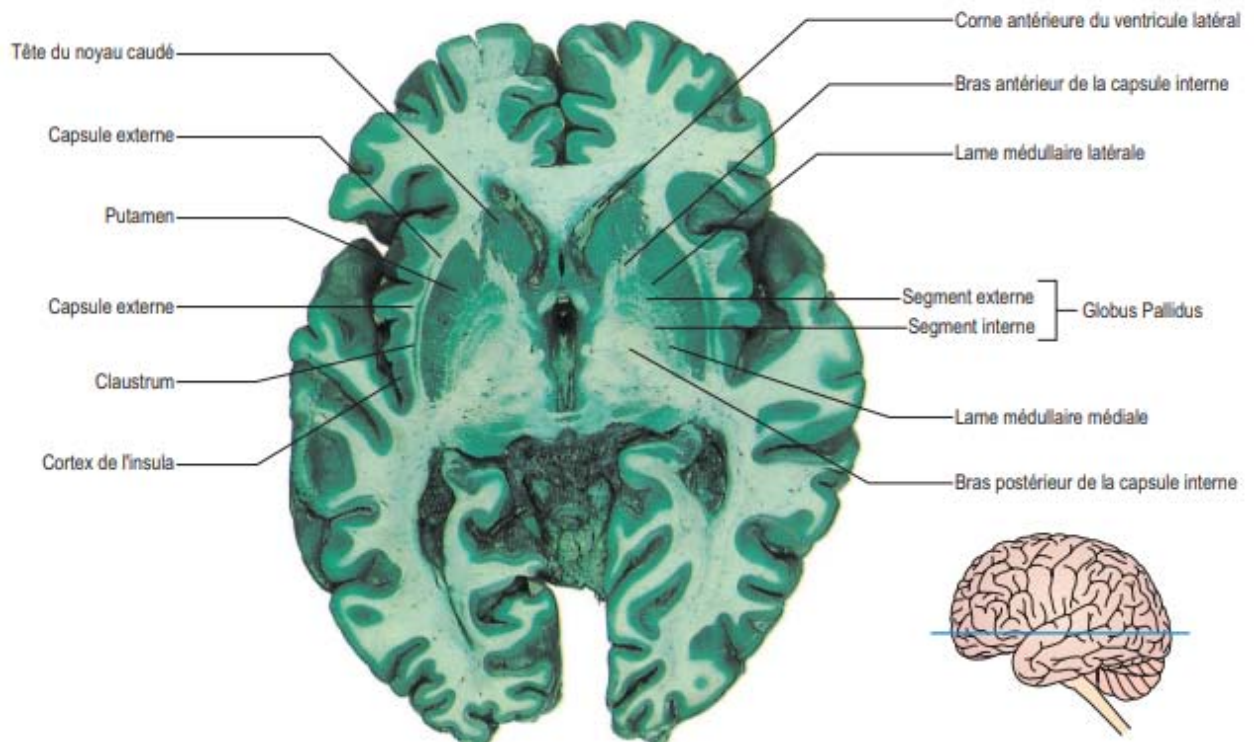


Figure 44 : Coupe horizontale du cerveau montrant les rapports du corps strié sous la coloration de Mulligan (12)

Le noyau lenticulaire (du latin « en forme de lentille ») comprend le globus pallidus et le putamen, qui apparaissent de forme lenticulaire en vue latérale (Figure 45). Ces deux structures sont latérales à la capsule interne, qui les sépare du thalamus et du noyau caudé. Latéralement, le putamen est bordé par la capsule externe, une fine couche de substance blanche adjacente à la fine couche de substance grise nommée le **claustrum**. Au contact du claustrum se situe la capsule extrême, qui borde la substance blanche de l'insula.

Le noyau caudé se situe médialement à la capsule interne. Le noyau caudé est une grande structure en forme de C divisée en une tête, un corps et une queue, qui suivent intimement la forme du ventricule latéral. En position rostrale, la tête du noyau caudé a une forme large arrondie qui contribue à la paroi latérale de la corne antérieure du ventricule latéral. À ce niveau

également, la tête du noyau caudé est en continuité avec le putamen. Du fait de ces rapports étroits, le putamen et le noyau caudé sont globalement assimilés au striatum. Au niveau du foramen interventriculaire, la tête du noyau caudé se poursuit avec le corps. Le corps du noyau caudé est long et devient plus étroit en s'étendant de la tête vers la queue. Le long de son trajet, le corps contribue au plancher du ventricule latéral. Près du bord postérieur du thalamus, le corps du noyau caudé se prolonge avec la queue. La queue continue en avant dans le toit de la corne inférieure du ventricule latéral pour se terminer dans le corps amygdaloïde(14)

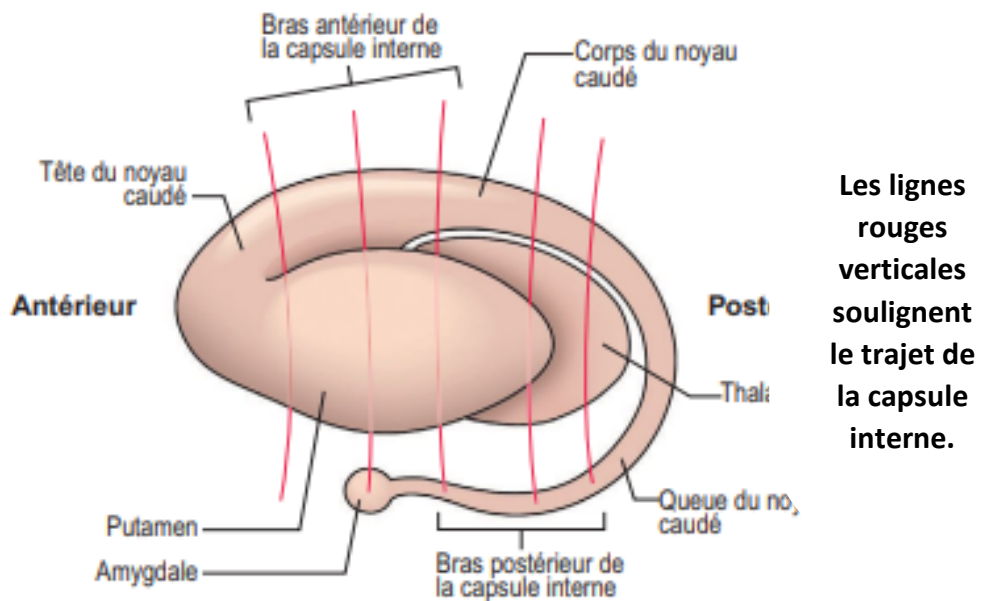


Figure 45: Vue latérale des noyaux de la base

✚ Thalamus :

Le thalamus dorsal, avec l'épithalamus, l'hypothalamus et d'autres structures en rapport sont les composants du diencephale, ce dernier forme la partie centrale de l'encéphale. Il est classiquement considéré comme la partie la plus rostrale du système nerveux central (15)

Le thalamus (thalamos : chambre) constitue 80% du diencephale et forme les parois supérieures et latérales du troisième ventricule. Il se compose de deux masses ovales jumelles de substance grise organisées en noyaux et contenant ici et là des faisceaux de substance blanche. La structure qui relie généralement les côtés droit et gauche du thalamus s'appelle adhérence interthalamique ou commissure grise. Le thalamus est le principal relais des

potentiels d'action provenant de neurones sensitifs qui sont acheminés au cortex cérébral depuis la moelle épinière et le tronc cérébral. À mesure que les potentiels d'action transmis par les neurones sensitifs atteignent le thalamus, nous pouvons distinguer grossièrement si la sensation que nous sommes sur le point d'éprouver s'annonce agréable ou désagréable. Toutefois, la localisation précise et la distinction des stimulus se déroulent dans les différentes aires sensitives du cortex cérébral. Le thalamus contribue aux fonctions motrices en acheminant les potentiels d'action depuis le cervelet et les noyaux gris centraux jusqu'à l'aire motrice primaire du cortex cérébral. Il transmet en outre les potentiels d'action entre différentes zones du cerveau et il participe à la régulation des activités autonomes et au maintien de la conscience. De chaque côté du thalamus, les noyaux se répartissent en sept grands groupes définis selon leur emplacement et leurs fonctions. (Figure 46 ; Tableau VI)

Tableau VI: Les 7 grands groupes de noyaux du thalamus et leurs fonctions

Groupes de noyaux	Fonctions
Le noyau antérieur	Relié à l'hypothalamus et au système limbique. Il intervient dans les émotions, la vigilance et la mémoire.
Les noyaux médiaux	Reliés au cortex cérébral, au système limbique et à des noyaux gris centraux. Ils participent aux émotions, à l'apprentissage, à la mémoire, à la conscience et à la cognition.
Les noyaux du groupe latéral	Reliés aux collicules supérieurs, au système limbique et au cortex dans tous les lobes du cerveau. Ils contribuent à l'expression des émotions et à l'intégration de l'information sensorielle
Le groupe ventral	Rassemble cinq noyaux. Certains sont reliés au cervelet et aux aires motrices corticales et contribuent aux fonctions motrices et peut-être à la planification des mouvements. Certes, ils transmettent les données somatomotrices des noyaux basaux et du cervelet à l'aire motrice primaire et à l'aire prémotrice du lobe frontal. D'autres noyaux acheminent des potentiels d'action depuis le visage et le corps jusqu'aux aires sensibles du cortex cérébral ; ils permettent ainsi la perception de sensations somatiques telles que le toucher, la pression, la proprioception, la vibration, la chaleur, le froid et la douleur. D'autres enfin transmettent les potentiels d'action provenant de la rétine à l'aire visuelle primaire et les potentiels d'action de l'oreille vers l'aire auditive primaire du cortex cérébral.
Les noyaux intra laminaires	Sont situés dans la lame médullaire interne du thalamus et assurent les liaisons avec la formation réticulaire, le cervelet, des noyaux gris centraux ainsi que de vastes zones du cortex cérébral. Ils interviennent dans la perception de la douleur, dans l'intégration de l'information sensorielle et motrice ainsi que dans l'éveil (activation du cortex cérébral à partir de la formation réticulaire du tronc cérébral)
Le noyau médian	Forme une bande mince qui longe le troisième ventricule. Il participerait à la mémorisation et à l'olfaction.
Le noyau réticulaire	Borde le côté du thalamus. Grâce à ses effets inhibiteurs, il contribuerait à la surveillance, à la sélection et à l'intégration des activités des autres noyaux thalamiques.

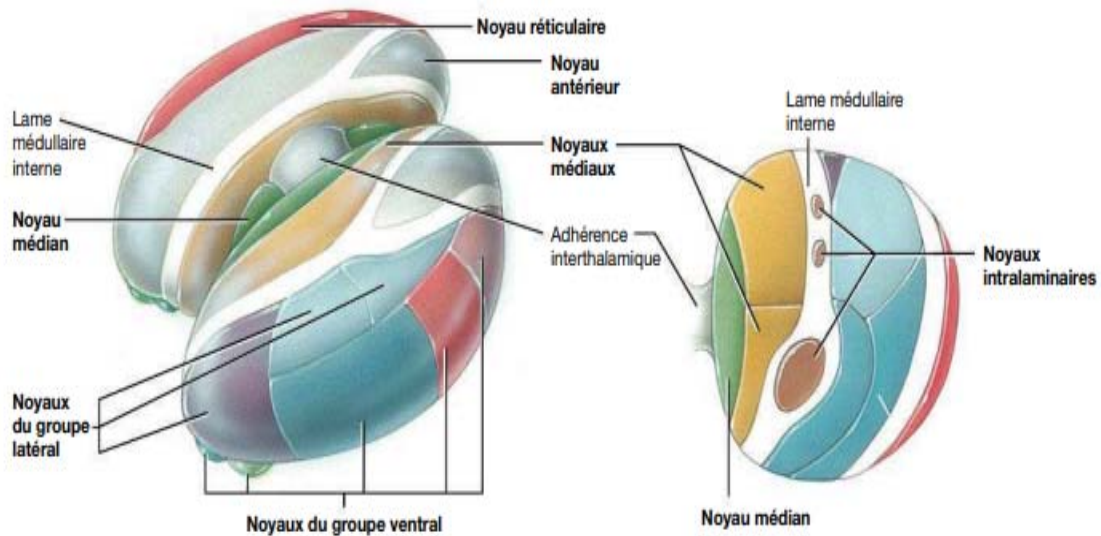


Figure 46 : les noyaux thalamiques(10)

c. 2 Les noyaux sous opto-striés :

✚ L'hypothalamus :

L'hypothalamus (hupo = en deçà) correspond à la partie située à l'avant du diencephale, sous ce dernier. Il est composé d'une douzaine de noyaux fonctionnels, et il constitue les parois et le plancher du troisième ventricule. Il s'étend du chiasma optique (point de croisement des nerfs optiques) à l'extrémité postérieure des corps mamillaires qui servent de relais aux stimulus olfactifs. Un mince infundibulum (littéralement, entonnoir) qui s'apparente à une tige relie la partie antérieure de l'hypothalamus à l'hypophyse. Cette tige est formée de neurofibres. Grâce à ses noyaux, l'hypothalamus régule de nombreuses fonctions physiologiques essentielles au maintien de l'homéostasie. Le rôle de l'hypothalamus peut être comparé à celui d'un président qui dirige une entreprise. En effet, l'hypothalamus joue le rôle de président de nombreux systèmes pour lesquels il dirige la plupart des fonctions par ses différents noyaux(**Tableau VII**, Figure 47) .(4)

Tableau VII: Les fonctions régies par les noyaux hypothalamiques

Noyau ou région hypothalamique	Fonctions
Noyau antérieur	<ul style="list-style-type: none">• Régulation de la soif (stimulation de l'apport hydrique)• Régulation du SNA
Noyau arqué	<ul style="list-style-type: none">• Régulation de l'appétit, sécrétion de l'hormone de libération des gonadotrophines• Sécrétion de l'hormone de libération de l'hormone de croissance• Libération de l'hormone inhibitrice de la prolactine
Corps mamillaire	<ul style="list-style-type: none">• Orientation des sensations olfactives et régulation de la déglutition
Noyau paraventriculaire	<ul style="list-style-type: none">• Production de l'ocytocine et de l'hormone antidiurétique (ADH)
Noyau pré optique	<ul style="list-style-type: none">• Thermostat (régulation de la température corporelle)
Noyau suprachiasmatique	<ul style="list-style-type: none">• Régulation du cycle veille-sommeil (rythme circadien) avec la collaboration de la glande pinéale
Noyau supraoptique	<ul style="list-style-type: none">• Production de l'ocytocine et de l'ADH
Noyau ventromédial	<ul style="list-style-type: none">• Régulation de l'appétit (sensation de faim et de satiété)

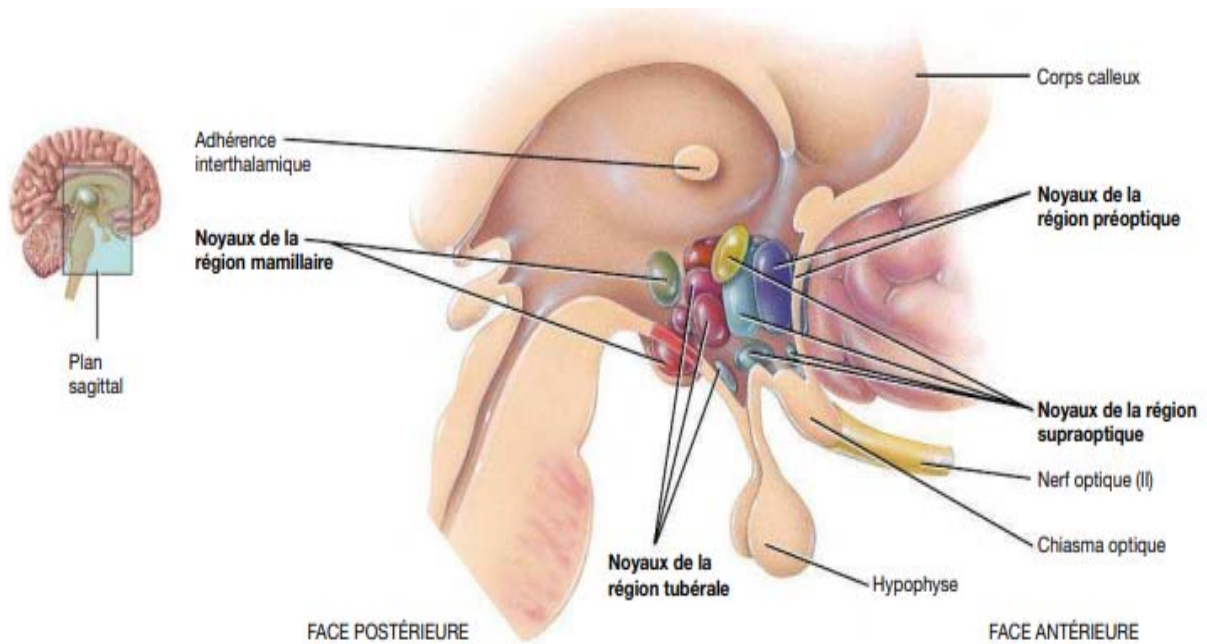


Figure 47 : Coupe sagittale de l'encéphale montrant les noyaux hypothalamiques

✚ Noyaux sous thalamiques (**Figure 48**) :

Ce sont les autres noyaux relais extrapyramidaux ayant un rôle semblable à celui du corps strié : noyau subthalamique (ou corps de Luys) et la zona incerta ; le noyau rouge et la substantia nigra (locus niger ou substance noire) qui sont deux **noyaux mésencéphaliques**.

☞ **Zona incerta :**

La zone incerta (ZI) est une région de matière grise allongée horizontalement, sous le thalamus . Ses connexions s'étendent largement sur le cerveau , depuis le cortex cérébral jusqu'à la moelle épinière .

Sa fonction est inconnue, bien que plusieurs fonctions potentielles liées à « l'intégration limbique-motrice » aient été proposées, comme le contrôle de l'activité viscérale et de la douleur ; contrôler les entrées sensorielles et synchroniser les rythmes cérébraux corticaux et sous-corticaux(16)

☞ Noyau subthalamique :

Le noyau sous-thalamique est intercalé entre la zona incerta dorsalement et la portion diencephalique de la locus niger et entre au contact de la capsule interne, en dehors, et de l'anse lenticulaire, en bas et en dedans. Ce noyau apparaît dense, richement vascularisé, et de petite taille. Il se compose de neurones activateurs glutaminergiques à long axone s'étendant rostro-caudalement et à dendrites épineux ainsi que d'interneurones. Ce noyau est divisé en trois régions sensori-motrices, limbique et associative.(17)

☞ Substance Noire : (Voir partie tronc cérébral)

☞ Noyau rouge : (Voir partie tronc cérébral)

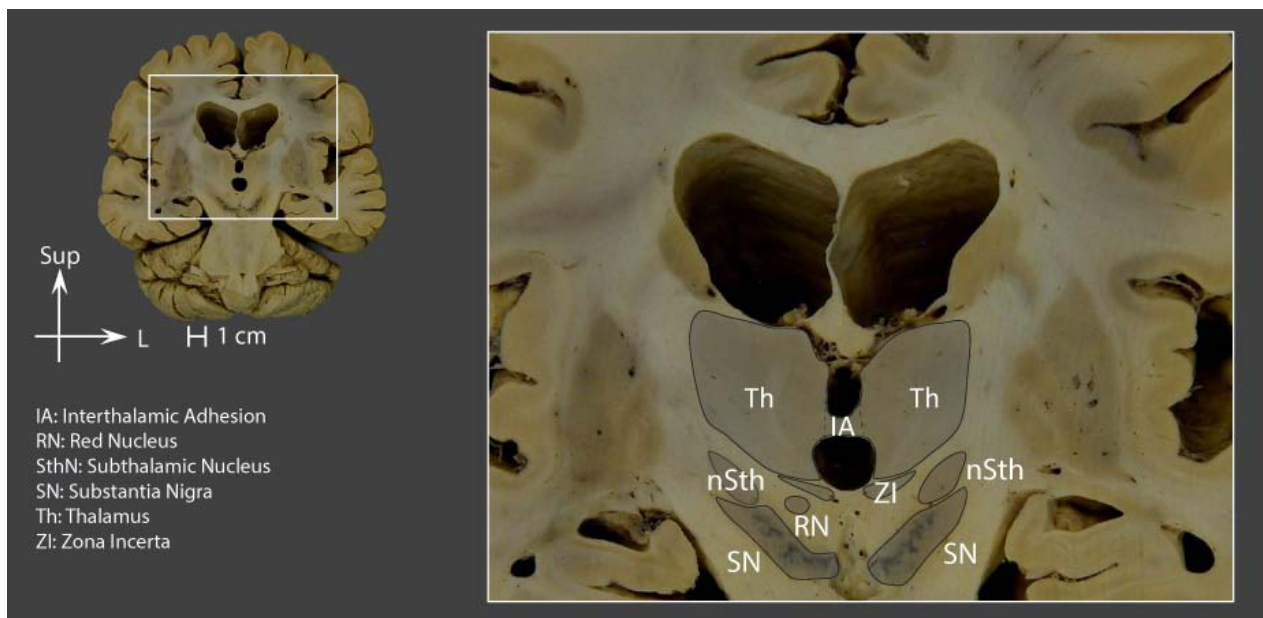


Figure 48 : Coupe coronale de l'adhérence interthalamique montrant les noyaux sous thalamique(18)

d. Le système limbique :

Le système limbique appartenant aux systèmes fonctionnels de l'encéphale est composé de plusieurs structures corticales et subcorticales qui participent à un réseau intriqué de

connexions pour réguler les activités complexes et les comportements comme la mémoire, les émotions, les fonctions homéostatiques et l'état motivationnel.

Dans cette section, nous étudierons les principales structures et les voies qui forment le système limbique.

b. 1 Le cortex limbique :

Globalement, le lobe limbique présente une aire de structures corticales en forme d'anneau qui borde le tronc cérébral. Ces structures corticales comprennent le gyrus cingulaire, le gyrus parahippocampal et l'aire subcallose. Le gyrus cingulaire constitue une masse de cortex cérébral située dans la fissure longitudinale du cerveau, au-dessus du corps calleux. Seule la coupe sagittale peut révéler cette masse corticale qui entoure le diencephale. Il reçoit des données des autres structures qui composent le système limbique. Le gyrus parahippocampal est une masse de tissu cortical située anatomiquement dans le lobe temporal et fonctionnellement rattaché au lobe limbique ; Comme l'hippocampe, il joue un rôle dans la mémoire à long terme. Latéralement, le cortex insulaire participe aussi à la fonction du système limbique.

b. 2 Les structures nucléaires :

Les principales structures nucléaires du système limbique (Figure 52, Figure 54) sont l'amygdale, la formation hippocampale, les noyaux antérieur et médiodorsal du thalamus, les noyaux septaux et le noyau accumbens

☞ Le corps amygdaloïde :

Le noyau amygdalien est une structure en forme d'amande, située en avant de la corne inférieure du ventricule latéral et de la queue du noyau caudé dans le lobe temporal

La structure de l'amygdale consiste en trois régions : un grand groupe basolatéral représenté en bleu dans (Figure 49) et un petit groupe corticomédial (le groupe médial en vert et le groupe central en rouge), qui comprend le noyau central. Fonctionnellement, l'amygdale est

principalement associée aux émotions de peur, mais elle a aussi un rôle important dans les voies autonomes et endocrines. Les connexions de l'amygdale sont essentiellement bidirectionnelles et suivent différentes voies : le faisceau inciné, la strie terminale et la voie amygdalofugale ventrale

Les connexions aux aires corticales passent par le faisceau unciné, qui progresse en avant vers l'amygdale. Les projections vers l'aire septale (S) et l'hypothalamus (Hy) suivent la strie terminale. Les fibres qui forment la voie amygdalofugale se projettent sur les noyaux thalamiques et sur plusieurs structures du tronc cérébral (TC) et du cerveau antérieur(14)

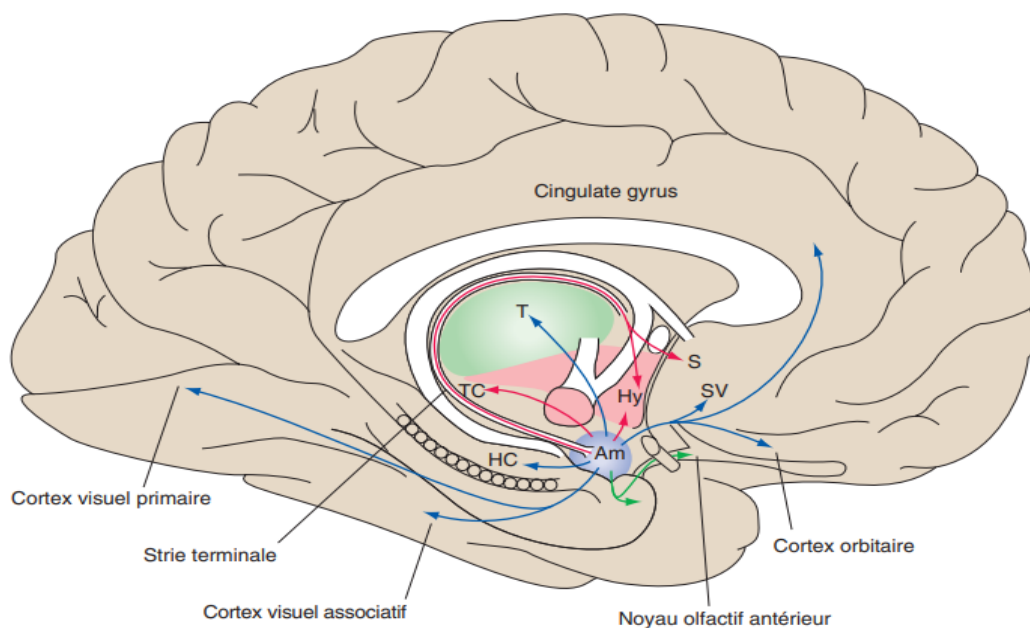


Figure 49: Principales Efférentes sortant de l'amygdale(19)

☞ **La formation hippocampale (hippocampus = cheval de mer)**

La formation hippocampale est située dans le lobe temporal ventral médial. Elle comprend l'hippocampe (HC), le gyrus dentelé et le subiculum (Figure 50). Comme son nom l'indique, ce noyau ressemble à un cheval de mer. La formation hippocampale joue un rôle dans les processus de la mémoire comme la mémoire épisodique, la mémoire à court terme, la mémoire de travail et la consolidation des souvenirs.

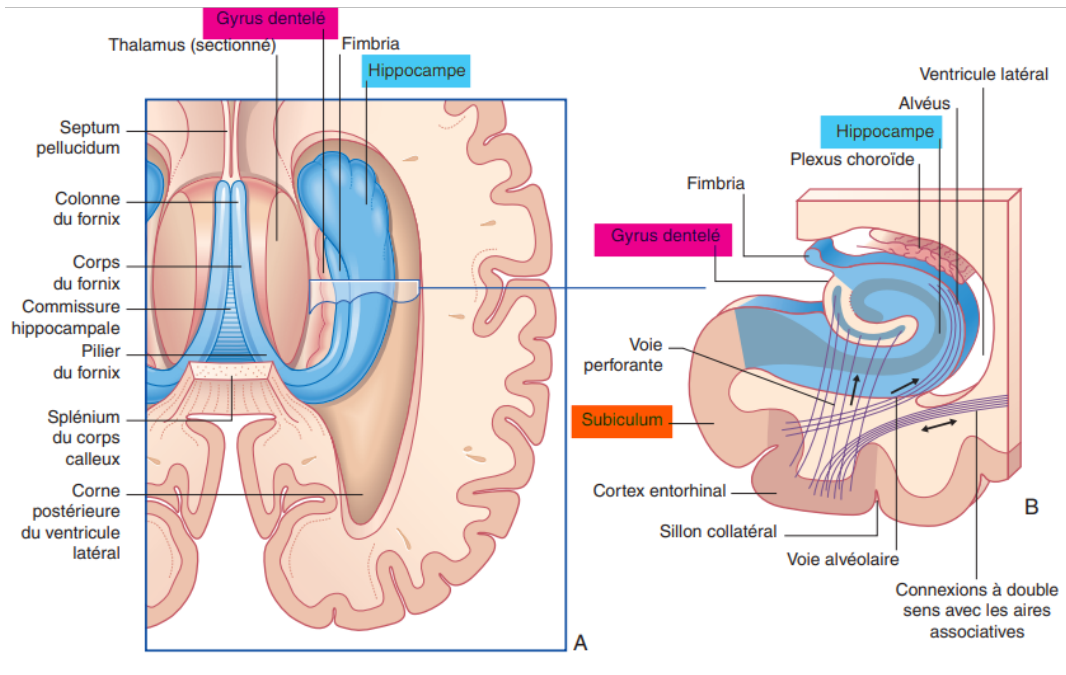
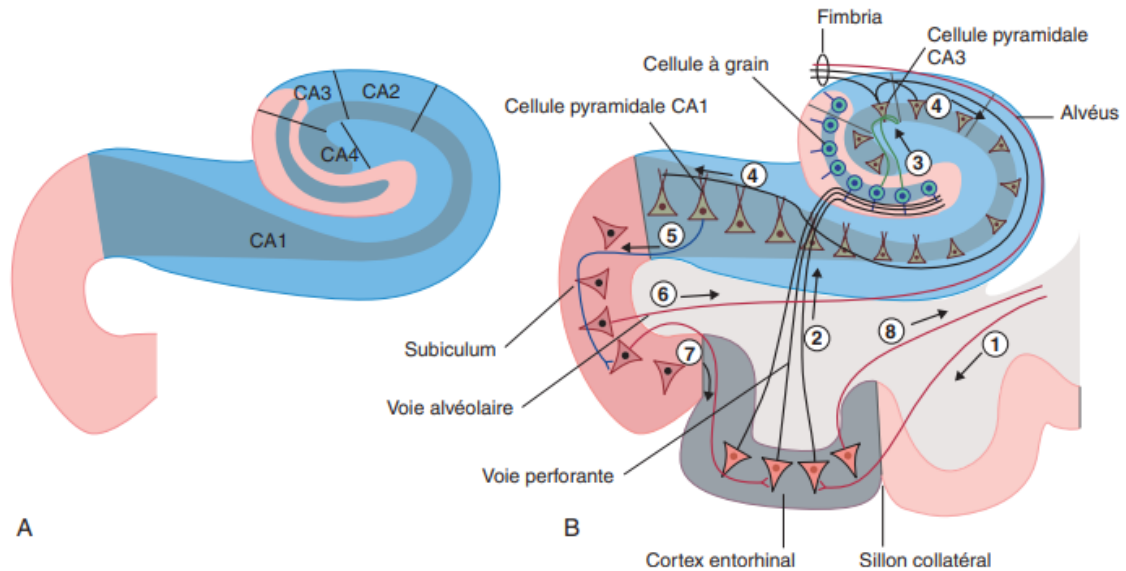


Figure 50 : Le complexe hippocampal et ses composants(20)

Une afférence à la formation hippocampale est tout d'abord reçue par le cortex entorhinal depuis les cortex associatifs. De ce fait, il est considéré que le « stockage » des souvenirs a lieu dans les cortex associatifs et primaire, et non dans le lobe temporal médial. Les neurones du cortex entorhinal se projettent vers la formation hippocampale par deux voies : la voie perforante et la voie alvéolaire. La voie perforante chemine directement à travers le sillon hippocampal pour gagner le gyrus dentelé. Comme l'hippocampe ressemble à une corne de bélier, il était initialement appelé « cornu ammonis » (Figure 51A)

(Corne d'Ammon). Sur la base de sa cytoarchitecture, il a été subdivisé en quatre régions appelées cornu ammonis (CA) 1 à 4. À partir du gyrus dentelé, les axones se projettent sur CA3 de l'hippocampe. Les axones quittent l'hippocampe via le fornix ou comme des voies collatérales de Shaffer pour gagner CA1. Les axones de CA1 peuvent entrer dans le fornix ou se projeter vers le subiculum. Finalement, les axones du subiculum entrent dans le fornix ou retournent vers le cortex entorhinal. (Figure 51B)



1. Afférences provenant du cortex associatif sensoriel. 2. Projections du cortex entorhinal dans la voie perforante vers le gyrus dentelé. 3. Cellule granulomateuse dentelée connectée à la CA3. 4. Neurone de la CA3 se projetant sur la fimbria et CA1. 5. Neurone de la CA1 se projetant sur le subiculum. 6. Cellule subiculaire se connectant à la fimbria. 7. Cellule subiculaire se projetant sur le cortex entorhinal. 8. Cellule pyramidale entorhinale se connectant avec le cortex associatif sensoriel.

Figure 51 : A. Corne d'Ammon B. connexions afférentes et efférentes de l'hippocampe(20)

Une seconde voie afférente depuis le cortex entorhinal vers la formation hippocampale suit la voie alvéolaire. Les axones de la voie alvéolaire se projettent directement sur CA1 ou CA3 de l'hippocampe. Comme dans la voie perforante, les axones qui quittent la voie alvéolaire sont essentiellement issus de CA1 et CA3, et se projettent ensuite vers le subiculum.

Les axones efférents qui sortent de la formation hippocampale proviennent principalement du subiculum et du **fornix (terme latin pour « arche »)**, une structure de substance blanche qui décrit une arche autour du système ventriculaire. Le fornix commence avec les axones sortant de l'hippocampe pour former l'aveuse le long de la surface ventriculaire de l'hippocampe. Comme les axones se dirigent ensemble médialement, ils forment un faisceau appelé la fimbria du fornix. Le fornix émerge alors de la formation hippocampale et s'incurve sous le corps calleux avant de se diriger médialement pour cheminer adjacent à la ligne

médiane. Dans la commissure antérieure, le fornix se divise en un fornix pré commissural (Figure 52) et un fornix post commissural pour rejoindre le noyau accumbens, les noyaux septaux, le cortex frontal médial, le noyau mamillaire, le noyau ventromédial de l'hypothalamus et le noyau antérieur du thalamus dorsal.(21)

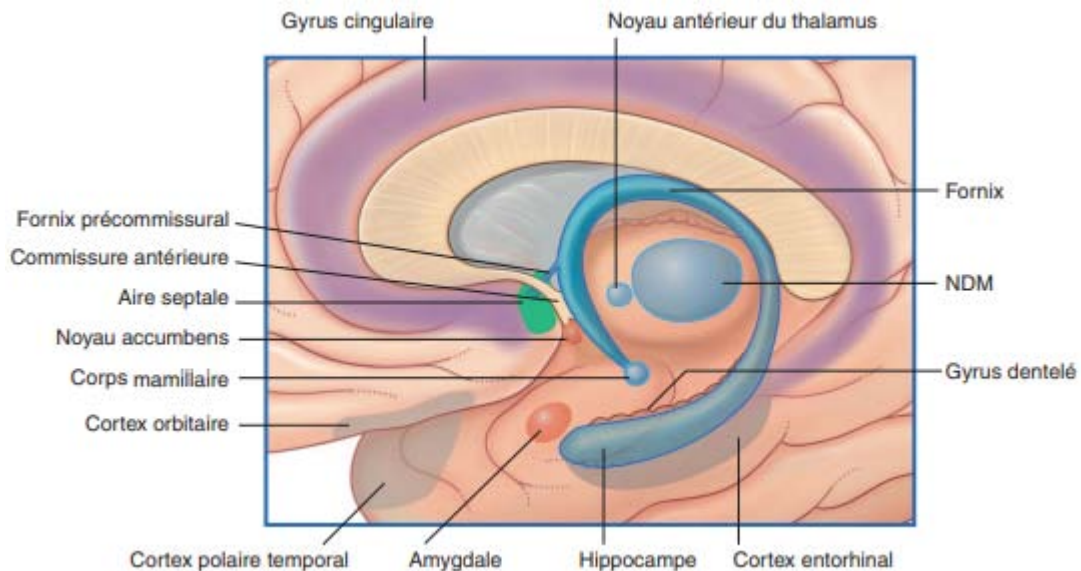


Figure 52 : Vue médiale des aires corticales et subcorticales (NDM) cérébrales droites impliquées dans le cortex limbique(20)

- ☞ Les noyaux antérieur et médiodorsal (NDM) du thalamus : (Voir partie « Thalamus »).
- ☞ Le corps mamillaire et l'hypothalamus :(Voir partie « Hypothalamus »)
- ☞ Les noyaux septaux :

La région septale est en position rostrale par rapport à la commissure antérieure le long de la face médiale des hémisphères cérébraux. Cette région semble jouer un rôle dans les comportements du plaisir. À l'inverse, l'étude des lésions indique que des dommages dans cette zone suscitent des comportements de mécontentement extrême ou de rage. Les axones afférents de l'aire septale naissent dans l'amygdale, l'hippocampe, le **tractus olfactif** et les noyaux monoaminergiques dans le tronc cérébral (Figure 53). L'aire septale est aussi connectée avec un groupe de neurones cholinergiques le long de la paroi et du toit du troisième ventricule nommés les noyaux de l'habenula. Les axones des noyaux habénulaires se projettent sur le

noyau inter pédonculaire de la formation réticulée, qui est considéré comme actif sur le cycle sommeil-éveil.

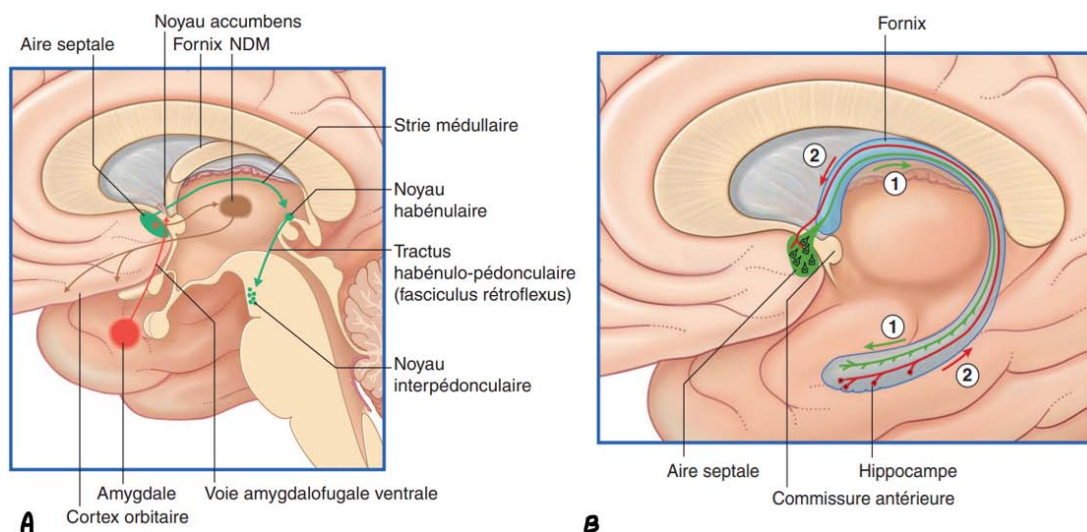


Figure 53 : Connexion de l'aire septale(14)

👉 Le noyau accumbens :

Le noyau accumbens est situé dans le cerveau antérieur adjacent à la zone où le putamen et la tête du noyau caudé sont en continuité. Les neurones afférents au noyau accumbens proviennent de l'amygdale par la voie amygdalofugale, la formation hippocampale par le fornix, la base du cerveau antérieur par la strie terminale, et le tegmentum ventral par le faisceau médial du cerveau antérieur. Les neurones efférents du noyau accumbens se projettent directement sur l'hypothalamus et le globus pallidus et atteignent les noyaux du tronc cérébral par le faisceau médial du cerveau antérieur. Ses connexions avec le globus pallidus représentent une connexion importante du système limbique avec le système moteur. La fonction globale du noyau accumbens est reconnue comme un centre de gratification et il a été démontré qu'il joue un rôle dans les comportements liés aux addictions.

Enfin, ce système intervient dans l'expression de la douleur, du plaisir, de la docilité, de l'affection et de la colère. C'est pourquoi il est parfois appelé cerveau émotionnel. Avec l'hypothalamus, il joue un rôle primordial dans la régulation de l'ensemble des comportements involontaires liés à la survie. Par exemple, les humains dont les corps amygdaloïdes sont

endommagés n'arrivent plus à décoder les expressions de peur chez les autres, ni à exprimer leur propre peur quand la situation le commanderait. L'hippocampe intervient aussi dans la mémoire, en collaboration avec d'autres parties du cerveau. Les personnes qui ont subi des lésions de certaines structures du système limbique souffrent de troubles de la mémoire.(4,10,14)

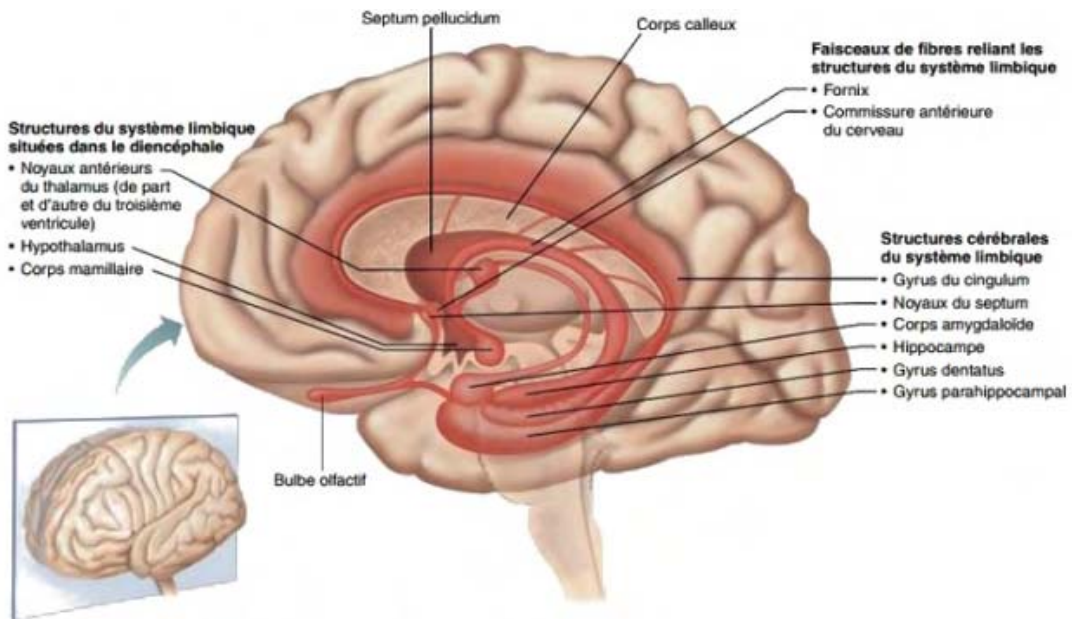


Figure 54 : Système limbique(6)

2.3 Anatomie du cervelet :

a. Morphologie externe :

Le cervelet est une structure nerveuse appartenant à l'encéphale et représentant près de 10 % du poids du cerveau. Le cervelet est allongé transversalement et mesure environ 10 cm de largeur, 5 cm de hauteur et 6 cm dans le sens antéro-postérieur. Il occupe la majeure partie de la fosse cérébrale postérieure en se plaçant en arrière du tronc cérébral auquel il est rattaché de manière symétrique par les pédoncules cérébelleux (Figure 55).

Il est aplati de haut en bas et présente 3 faces (Figure 55) :

- ❖ La face supérieure du cervelet est séparée des hémisphères cérébraux par une structure dure-mérienne, la tente du cervelet.
- ❖ Sa face inférieure repose dans les fosses cérébelleuses de l'os occipital.
- ❖ Sa face antérieure est appliquée contre la face dorsale du tronc cérébral constituant le toit du quatrième ventricule.

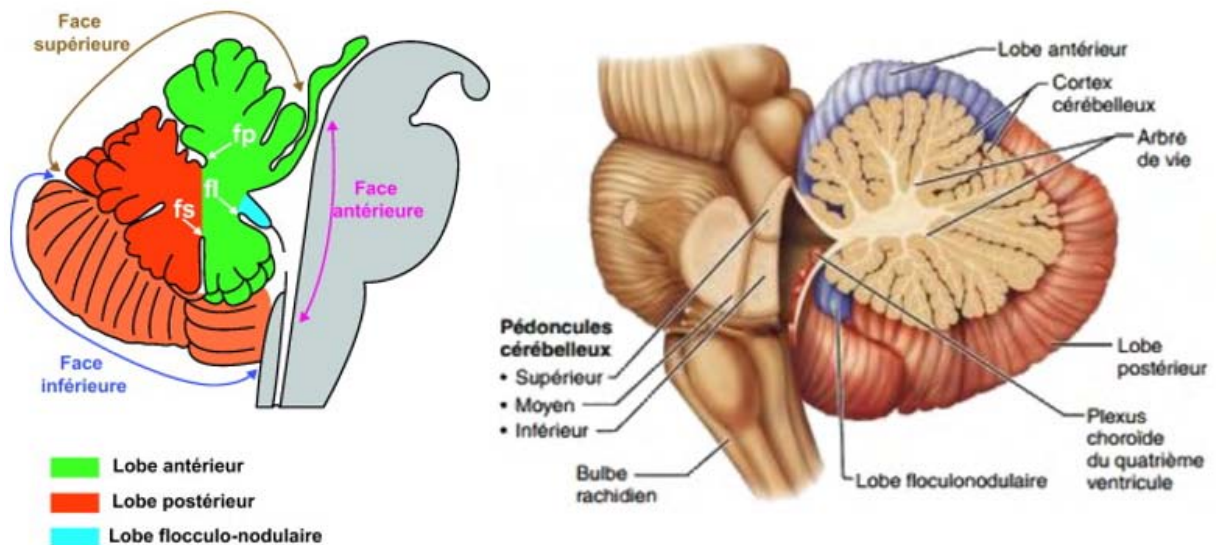


Figure 55 : Coupe sagittale médiane du tronc cérébral et du cervelet

Le cervelet situé sous la tente du cervelet est donc une structure située en dérivation du tronc cérébral. Cet emplacement stratégique explique ses modalités d'action sur les grandes voies nerveuses ascendantes et descendantes. Le cervelet est classiquement décrit comme constitué de trois parties : le vermis, impair et médian, entouré de part et d'autre par deux hémisphères pairs et symétriques.

À sa surface, le cervelet est parcouru par de nombreuses fissures et sillons transversaux, plus ou moins profonds et concentriques, qui contribuent à délimiter les lobules et les lobes

Les sillons de premier ordre « la fissure primaire(fp) et la fissure Postéro-latérale(fl) », et de deuxième ordre « la fissure secondaire(fs) » (Figure 56) ; vont former aussi bien sur le vermis que sur les hémisphères les lobes du cervelet.

L'ensemble du cervelet est divisé en 03 lobes, antérieur, postérieur et flocculo-nodulaire (Figure 55, Figure 56)

Chaque lobe cérébelleux est subdivisé en lobules qui sont numérotés de I à X selon LARSELL, cette terminologie est essentiellement morphologique(22,23)

La figure suivante montre en détail les différents lobules appartenant à chaque lobe selon leur localisation vermiennne (à gauche) ou hémisphérique (à droite)

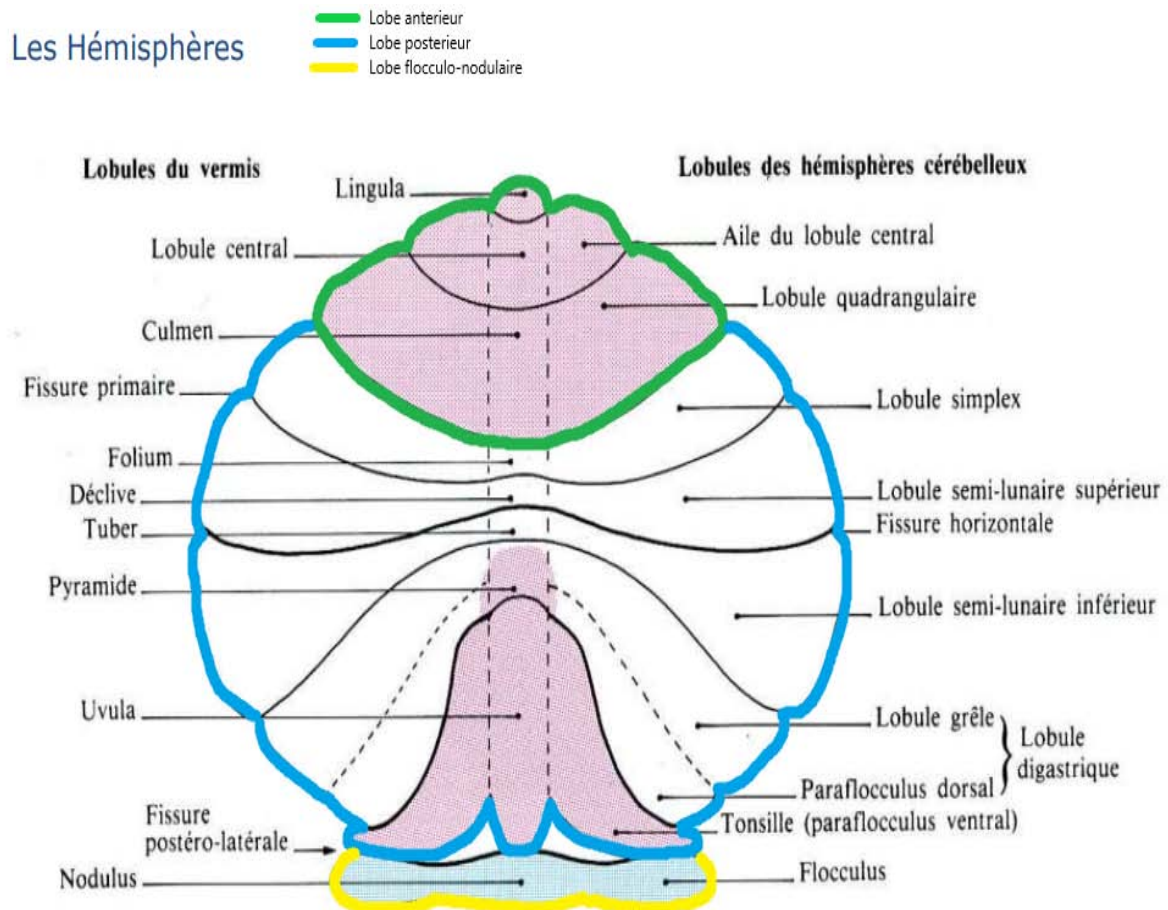


Figure 56 : Parcellisation lobulaire (Classification phylogénétique d'après LARSELL)

b. Morphologie interne :

Comme le cerveau, la configuration intérieure du cervelet fait apparaître de la substance grise corticale, ou cortex, de la substance grise centrale, correspondant aux noyaux profonds du cervelet et de la substance blanche.

b. 1 Le cortex cérébelleux (Figure 57)

Le cortex cérébelleux, très plissé, recouvre toute la substance cérébelleuse d'une couche corticale mince, interrompue seulement au niveau des pédoncules cérébelleux. Il comporte trois couches cellulaires différentes dont la répartition est homogène : la couche granulaire, la couche des cellules de Purkinje et la couche moléculaire. Le cortex est organisé fonctionnellement autour de la cellule de Purkinje, dont l'axone constitue la seule efférence cérébelleuse.

La couche granulaire, la plus profonde, est une couche réceptrice qui contient essentiellement de nombreuses cellules granulaires et des interneurons appelés cellules de Golgi.

La couche intermédiaire est la couche effectrice du cortex, formée des cellules de Purkinje, les plus spécifiques du cervelet. Les axones des cellules de Purkinje gagnent les noyaux gris du cervelet et les noyaux vestibulaires du tronc cérébral après avoir traversé la couche granulaire.

La couche moléculaire, la plus superficielle, est une couche associative contenant des interneurons tels que les cellules à corbeille et les cellules étoilées. (22)

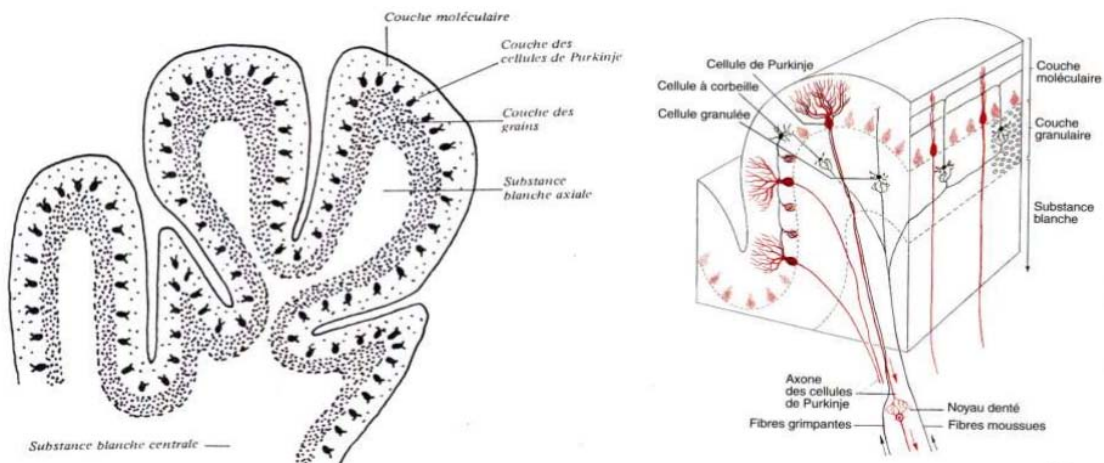


Figure 57 : Les 3 couches du cortex cérébelleux(24)

b. 2 Les noyaux cérébelleux profonds

Les noyaux cérébelleux profonds sont des amas, pairs et symétriques de substance grise intercalés dans la substance blanche. Ils sont au nombre de quatre (Figure 58), symétriquement placés de chaque côté de la ligne médiane :

- ☞ **Le noyau fastigial**, le plus médial, est situé dans la substance blanche du vermis au contact du toit du quatrième ventricule. Il appartient au système de l'archécérébellum
- ☞ **Les noyaux interposés**, regroupant les noyaux **globuleux** et **emboliforme**, sont situés dans la partie la plus médiale de l'hémisphère. Ils appartiennent au système du paléocérébellum.
- ☞ **Les noyaux dentés**, les plus volumineux, sont placés plus latéralement dans l'hémisphère. Il appartient au système du néocérébellum(24)

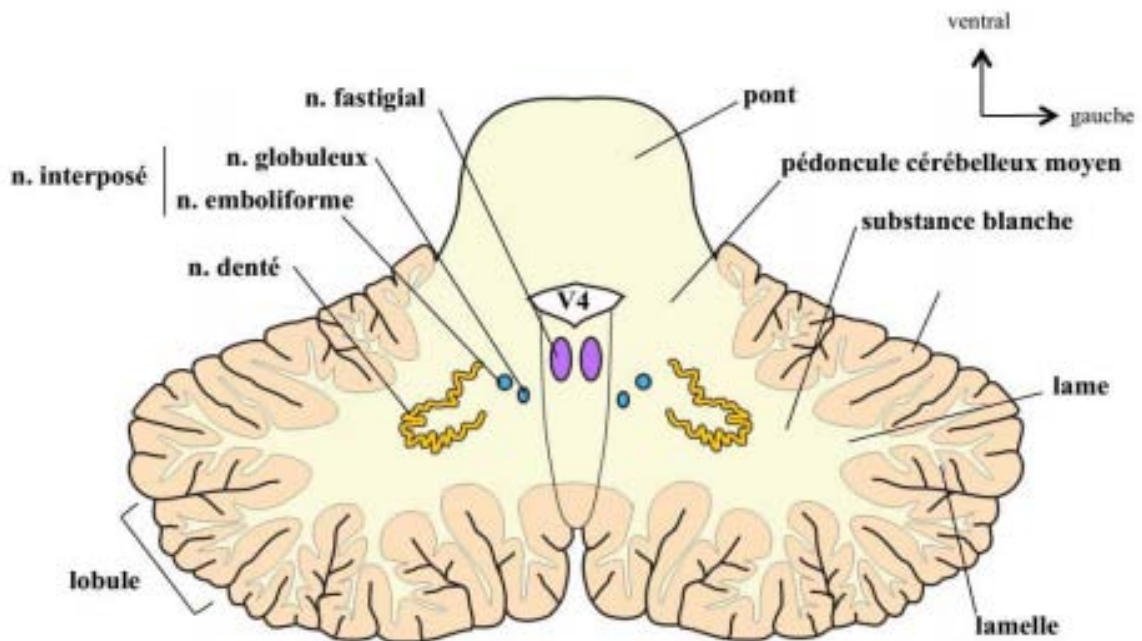


Figure 58 : Structure du cervelet (Coupe Horizontale montrant les différents noyaux cérébelleux profonds)

Les noyaux cérébelleux profonds reçoivent des afférences provenant du cortex cérébelleux par les axones des cellules de Purkinje disposées selon trois grandes zones

longitudinales. Les axones provenant du vermis se projettent sur le noyau fastigial, ceux provenant de la zone intermédiaire entre vermis et hémisphère, se terminent sur les noyaux interposés et enfin ceux de la zone la plus latérale se projettent sur le noyau denté. Ils ont tous une action inhibitrice sur les noyaux cérébelleux profonds. D'autres afférences extra-cérébelleuses atteignent les noyaux cérébelleux profonds par l'intermédiaire de fibres collatérales issues des fibres grimpantes et des fibres moussues. Elles exercent une action excitatrice sur les noyaux cérébelleux profonds(22)

b. 3 Substance blanche

En coupe sagittale, la substance blanche dans le cervelet dévoile sa forme particulière appelée « arbre de vie du cervelet » (Figure 59).

Exclusivement constituée par des fibres myélinisées, ils se prolongent dans les pédoncules cérébelleux (supérieurs, moyens et inférieurs) et sous le cortex cérébelleux où ils forment une arborisation de substance blanche qui lui ont valu le nom(23)

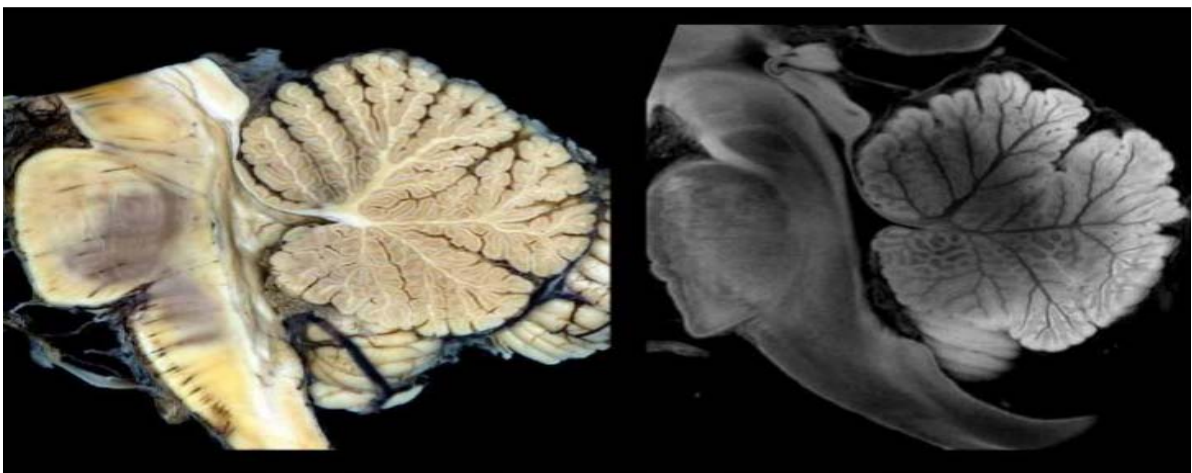


Figure 59 : Coupe sagittale médiane du cervelet montrant "l'arbre de vie"(24)

Les pédoncules cérébelleux sont au nombre de trois paires (Figure 60), supérieurs, moyens et inférieurs, qui laissent passer des faisceaux afférents et efférents unissant le cervelet aux autres parties du système nerveux central. (22)

Les pédoncules cérébelleux supérieurs qui relient le cervelet au mésencéphale, transmettent les instructions provenant de neurones situés dans les noyaux cérébelleux profonds au cortex cérébral en passant par le thalamus, que l'on peut considérer comme un relais. À l'instar des noyaux basaux, le cervelet n'a aucun lien direct avec le cortex cérébral.

Les pédoncules cérébelleux moyens assurent une liaison à sens unique entre les neurones du pont et ceux du cervelet. Le cervelet se trouve ainsi « informé » des activités motrices volontaires déclenchées par l'aire motrice primaire (par l'intermédiaire de relais dans les noyaux du pont)

Les pédoncules cérébelleux inférieurs relient le cervelet au bulbe rachidien. Ces pédoncules acheminent au cervelet l'information sensorielle provenant des propriocepteurs des muscles et des noyaux vestibulaires du tronc cérébral qui sont associés à l'équilibre.(25)

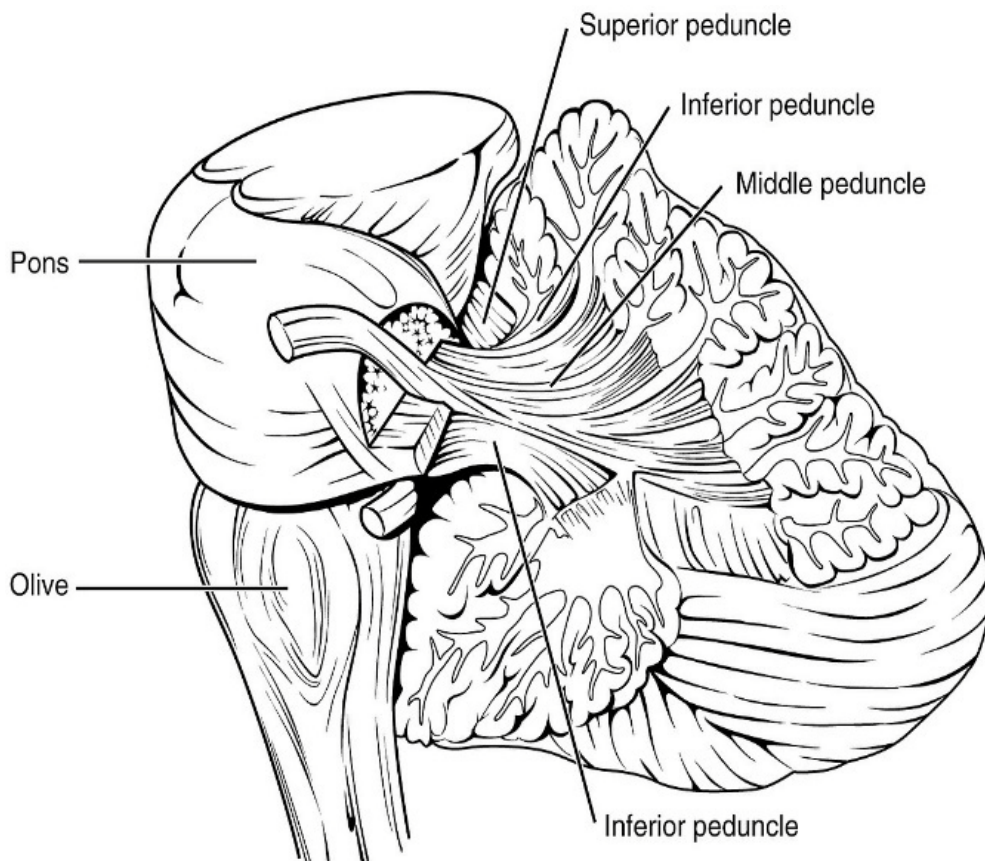


Figure 60 : Les pédoncules cérébelleux

c. Voies cérébelleuses afférentes :

Comme cela a déjà été évoqué, le cervelet reçoit des influx du cortex cérébral, du tronc cérébral et de la moelle spinale. La commande du cortex cérébral vers le cervelet concerne principalement le contrôle du muscle volontaire et la coordination du mouvement. Les axones qui proviennent du cortex cérébral destinés au cervelet descendent à travers la capsule interne et se terminent sur les noyaux du pont

Les axones des noyaux du pont croisent ensuite, comme des fibres transverses, pour entrer dans le cervelet controlatéral à travers le pédoncule cérébelleux moyen. Les influx provenant de la moelle spinale vers le cervelet transportent les informations des muscles et des articulations qui régulent le tonus musculaire et la posture. Les principales voies de la moelle spinale connectées avec le cervelet sont le tractus spinocérébelleux antérieur ou ventral et le tractus spinocérébelleux postérieur ou dorsal. Ces tractus naissent des mécanorécepteurs des articulations et de la peau et montent dans la moelle spinale pour entrer dans le cervelet ipsilatéral principalement à travers le pédoncule cérébelleux inférieur (Figure 61)

Une dernière source d'afférences au cervelet provient des noyaux vestibulaires et de la formation réticulaire du tronc cérébral. Les connexions interviennent principalement dans le maintien réflexe de l'équilibre. Ces noyaux envoient des projections axonales vers le cervelet ipsilatéral à travers le pédoncule cérébelleux inférieur.(19)

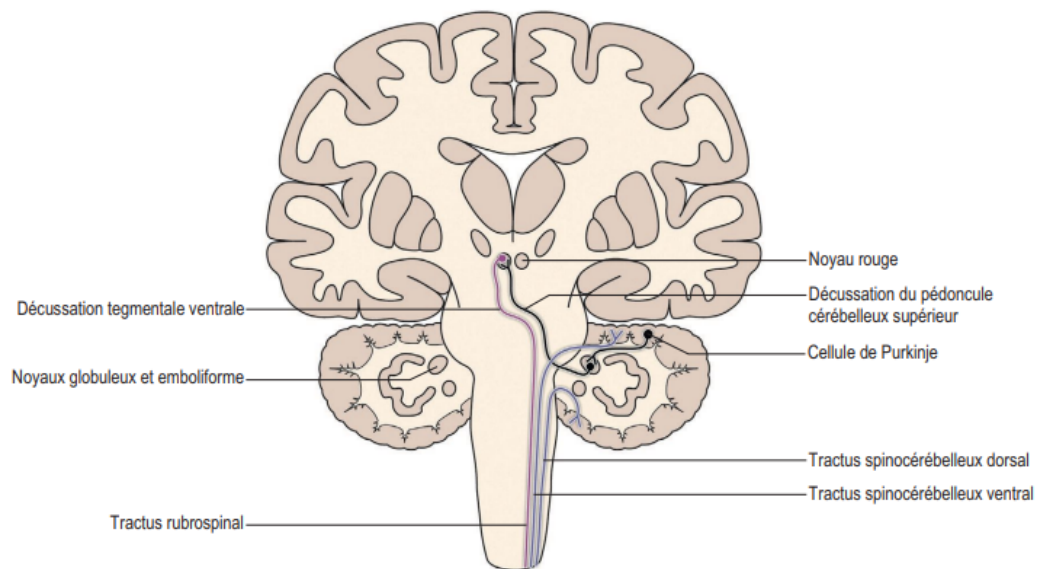


Figure 61 : Circuit du paléocervelet(26)

d. Voies cérébelleuses efférentes (Figure 62):

Les fibres efférentes du cervelet naissent de l'un des quatre noyaux cérébelleux profonds. Le plus grand nombre de fibres qui quittent le cervelet ont leur origine dans le noyau dentelé. Les axones de ce complexe nucléaire projettent vers le noyau ventral controlatéral du thalamus après avoir fait une décussation dans le pédoncule cérébelleux supérieur. De là, les axones des noyaux thalamiques se dirigent vers le cortex moteur. Cette voie contrôle la posture et le mouvement.

Les axones des noyaux emboliforme et globuleux, ou noyaux interposés, ont un trajet similaire aux axones du noyau dentelé, mais avec l'addition d'une autre cible synaptique. Les axones des noyaux interposés suivent une décussation dans le pédoncule cérébelleux supérieur pour faire synapse dans le noyau ventral controlatéral du thalamus et le noyau rouge controlatéral dans le mésencéphale. Les axones qui quittent le noyau rouge descendent vers le noyau olivaire inférieur de la moelle allongée. Les projections axonales des noyaux interposés fonctionnent en surveillant et régulant l'activité motrice des membres supérieurs et inférieurs.

Les axones issus du noyau fastigial se projettent vers les noyaux vestibulaires, la formation réticulaire, le noyau ventral controlatéral du thalamus et le tectum controlatéral. Les axones vestibulaires passent dans le pédoncule cérébelleux inférieur pour gagner le noyau vestibulaire ipsilatéral et le faisceau unciné pour atteindre le noyau vestibulaire controlatéral

D'autres axones cheminent dans le pédoncule cérébelleux inférieur et se dirigent vers la formation réticulaire. Des axones ascendants dans les pédoncules cérébelleux supérieurs vont faire synapse avec le tectum controlatéral et le noyau ventral controlatéral du thalamus.

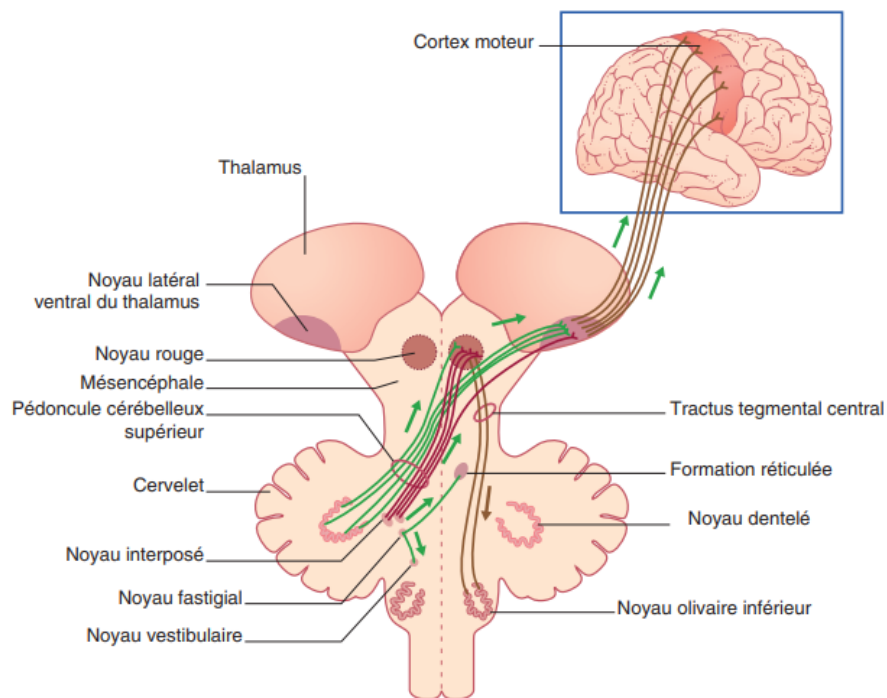


Figure 62 : Efférences cérébelleuses. (Les flèches indiquent la direction de transmission des influx)

2. 4 Le tronc cérébral :

Le tronc cérébral est une structure en forme de tige située dans la fosse postérieure du crâne, reliant le cerveau antérieur et la moelle spinale. De haut en bas, le tronc cérébral est constitué du mésencéphale, du pont et du bulbe rachidien (Figure 63). Chacune de ces régions mesure environ 2,5cm de long et l'ensemble représente 2.5% de la masse totale de l'encéphale. L'organisation des tissus du tronc cérébral est semblable (mais non identique) à celle des tissus

de la moelle épinière : de la substance grise entourée de faisceaux de substance blanche. Toutefois, on y observe des noyaux de substance grise enchâssés dans la substance blanche, ce qui n'est pas le cas dans la moelle épinière.

Le tronc cérébral constitue une voie bidirectionnelle qu'empruntent toutes les neurofibres qui traversent les principales régions de l'encéphale et de la moelle épinière. Il contient de nombreux centres nerveux autonomes et réflexes qui permettent de produire des comportements automatiques essentiels à la survie. Le tronc cérébral comprend plusieurs noyaux, ces derniers étant associés à 10 des 12 paires de nerfs crâniens.(4,14,25)

D'une manière générale, le tronc cérébral a trois fonctions principales :

- 1) Il est un conduit pour les voies ascendantes et descendantes à travers le SNC ;
- 2) Il abrite les noyaux des nerfs crâniens (NC) III à XII (noter que le NC XI est dans la moelle spinale cervicale) ;
- 3) c'est l'emplacement des centres réflexes liés à la respiration, à la fonction cardiovasculaire et à la régulation de la conscience.

Extérieurement, chaque partie du tronc cérébral a une apparence distincte et des caractéristiques structurales qui définissent ses nombreux rôles fonctionnels.(27,28)

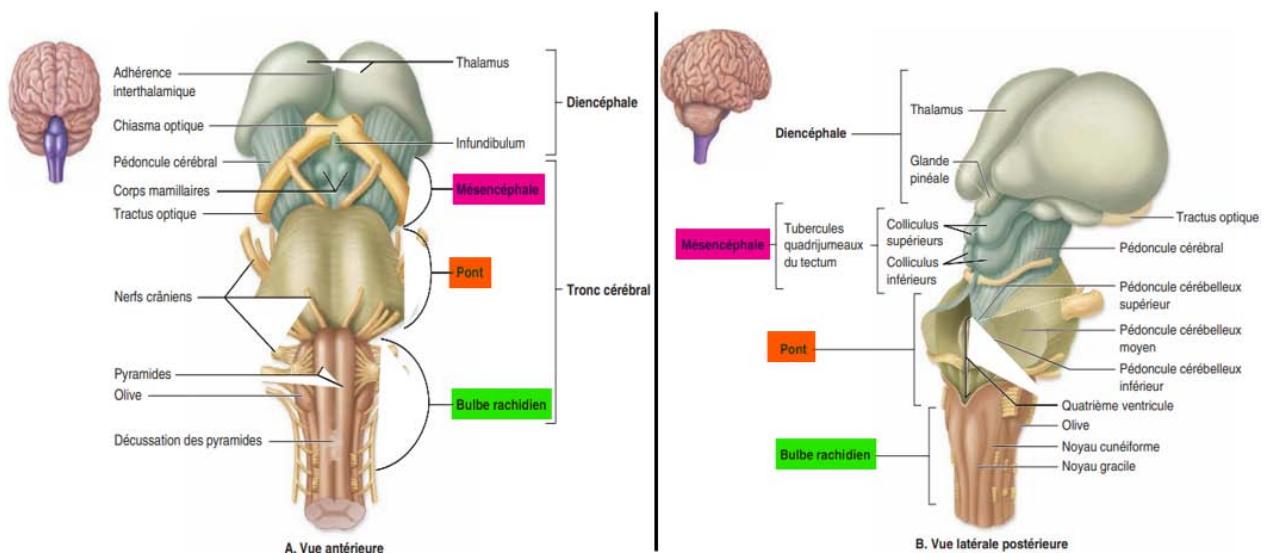


Figure 63: Vue antérieure et latérale postérieure du tronc cérébral (4)

a. Le mésencéphale:

Le mésencéphale (ou cerveau moyen) correspond à la partie supérieure du tronc cérébral et joue un rôle important dans la coordination des activités motrices et de certains réflexes. Il se situe juste au-dessus du pont (Figure 63) et constitue la plus petite partie du tronc cérébral. Le mésencéphale est composé de plusieurs structures principales, dont bon nombre sont visibles d'un plan extérieur. La (Figure 64) présente des coupes transversales du mésencéphale, permettant de révéler les structures internes de ce dernier. Ces structures apparaissent suivant leur emplacement, de la partie antérieure à la partie postérieure.

Les pédoncules cérébraux (pedunculus = petits pieds) sont des tractus moteurs situés sur les surfaces latérales antérieures du mésencéphale. Les regroupements d'axones de la voie motrice principale (faisceau corticospinal) qui descendent vers la moelle épinière traversent les pédoncules cérébraux et transmettent les directives motrices volontaires à partir de l'aire motrice primaire des deux hémisphères. Les pédoncules cérébelleux supérieurs, qui sont eux aussi constitués de tractus, relie la partie dorsale du mésencéphale au cervelet.

Le mésencéphale contient des noyaux bilatéraux symétriques dont la couleur est presque noire ; c'est pour cette raison qu'ils sont appelés substantia nigra (substantia = substance, nigra = noire). **La substantia nigra** est prise en étau entre les pédoncules cérébraux et le tegmentum. Sa couleur noire est attribuable à la mélanine, un pigment responsable de la coloration des téguments dans le corps humain. Elle renferme des grappes de neurones qui produisent un neurotransmetteur, la dopamine, qui intervient dans le contrôle des mouvements, les réactions émotionnelles et la capacité à ressentir du plaisir et de la douleur. La dégénérescence des cellules de la substantia nigra constitue une pathologie sous-jacente à la maladie de Parkinson.

Le tegmentum (littéralement, revêtement) est coincé entre les noyaux bilatéraux symétriques de la substantia nigra et la substance grise centrale du mésencéphale. Le tegmentum est composé des **noyaux rouges** et de la **formation réticulaire**. La couleur des **noyaux rouges** est attribuable à la densité des vaisseaux sanguins et à la pigmentation du fer présent dans le corps cellulaire des neurones. Le tegmentum intègre les données provenant du cerveau

et du cervelet, puis transmet des directives motrices involontaires aux muscles érecteurs spinaux du dos en vue d'assurer la posture adéquate en position debout, lorsqu'il y a flexion de la taille ou pendant la marche.

L'aqueduc du mésencéphale traverse le tegmentum, reliant les troisième et quatrième ventricule et permettant au LCS de s'écouler d'un ventricule à l'autre. Il est entouré de la **substance grise centrale du mésencéphale**. Cette région participe aux sensations associées à la douleur et relie les corps amygdaloïdes du système limbique jouant un rôle dans la peur et l'anxiété. Les noyaux de deux nerfs crâniens (NC) qui régissent les mouvements oculaires sont situés dans le mésencéphale, soit ceux du nerf oculomoteur (NC III) et du nerf trochléaire (NC IV).

Le tectum (littéralement, toit) correspond à la région postérieure du mésencéphale. Il se situe derrière l'aqueduc du mésencéphale. Il renferme deux paires de noyaux sensitifs, soit les colliculus supérieur et inférieur, dont l'ensemble porte le nom **de tubercules quadrijumeaux du tectum** (ou lame tectale).

Ces noyaux agissent à titre de relais dans la voie qu'empruntent les sensations visuelles et auditives avant d'être traitées. Les colliculus supérieurs (colliculus = monticule) correspondent aux noyaux supérieurs. Ceux-ci sont appelés centres des réflexes visuels, car ils permettent de suivre des yeux les objets en déplacement, et ils régissent les réflexes comme celui de tourner la tête et de diriger le regard vers un stimulus visuel. Par exemple, les colliculi supérieurs entrent en scène lorsqu'une personne tourne subitement la tête parce qu'elle pense apercevoir un gros animal qui court à sa rencontre. Quant à la paire de colliculus inférieurs, elle agit à titre de centres des réflexes auditifs, ce qui signifie qu'elle est à l'origine des mouvements de la tête et du regard en présence d'un son (p. ex., un bruit fort et soudain).(29)

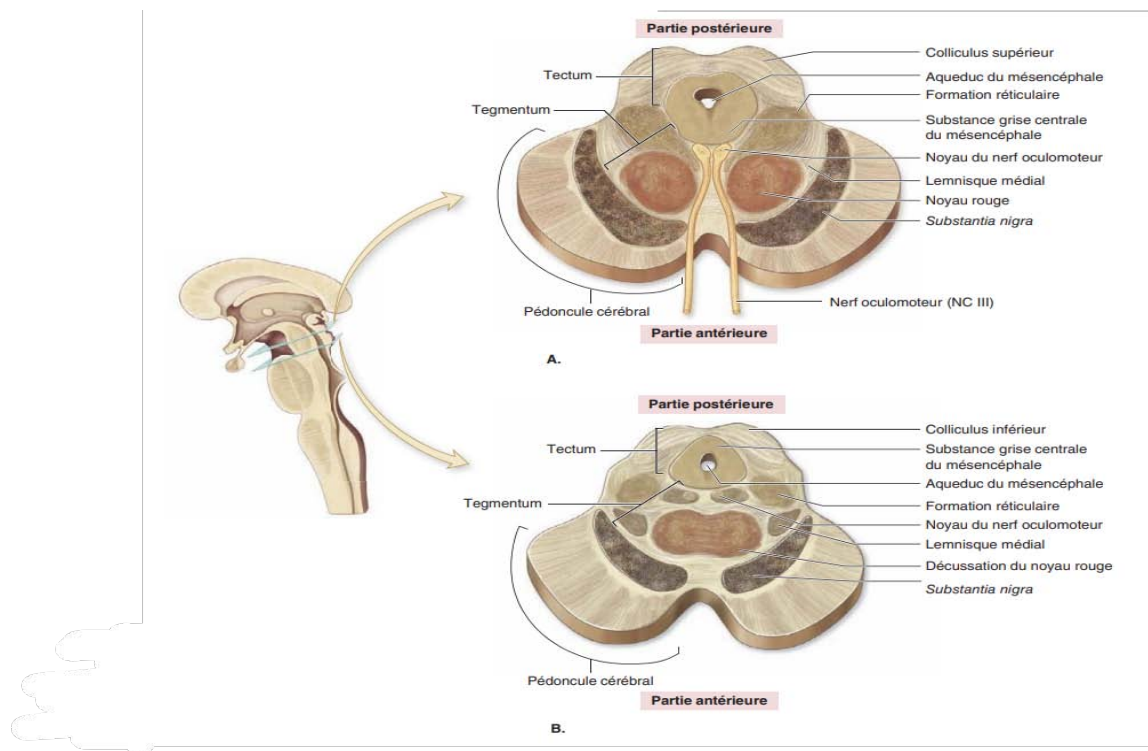


Figure 64: Coupe transversale (A. au Colliculus supérieur B. au colliculus inférieur) illustre les structures du mésencéphale

b. Le pont:

Le pont (ou protubérance annulaire) est un renflement du côté ventral du mésencéphale qui est composé de neurofibres ascendantes et descendantes, représentant la partie proéminente du tronc cérébral, est situé au-dessus du bulbe rachidien (Figure 63, Figure 65). Il renferme des tractus sensitifs et moteurs qui relient l'encéphale à la moelle épinière, ainsi que plusieurs noyaux dont émergent plusieurs paires de nerfs crâniens, notamment les nerfs trijumeaux, les nerfs abducens (ou moteur oculaire externe) et les nerfs axiaux. Les pédoncules cérébelleux moyens regroupent des axones transversaux qui relient le pont au cervelet. Le pont renferme aussi plusieurs composantes, notamment des noyaux appartenant à la formation réticulaire, des centres nerveux du SNA et le noyau olivaire supérieur.

Le groupe respiratoire pontin, autrefois appelé centre pneumo taxique, est situé dans le bulbe rachidien. Il est un centre du SNA permettant de régir les mouvements des muscles

respiratoires, de concert avec les groupes respiratoires ventral et dorsal, dans le but de contrôler le rythme et l'amplitude respiratoires (Figure 66).

Le **noyau olivaire supérieur** (ou complexe olivaire supérieur) est situé dans la partie inférieure du pont et représente, sur les plans anatomique et fonctionnel, une des structures les plus complexes de la voie auditive. Il est composé de plusieurs noyaux qui forment un réseau neuronal intense avec de nombreuses projections ascendantes (vers les noyaux supérieurs de la voie auditive) et descendantes (vers les noyaux cochléaires et la cochlée). Ce noyau participe à l'analyse complexe et au filtrage de l'information auditive qui monte vers le cortex cérébral ; il participe également à la production de réflexes importants pour la survie de la personne ainsi qu'à la protection du système auditif. Enfin, il joue un rôle important, avec les colliculus inférieurs, dans la localisation de la source sonore.

Le pont renferme également les **noyaux sensitifs et moteurs des nerfs crâniens** suivants : le nerf trijumeau (NC V), le nerf abducens (NC VI) et le nerf facial (NC VII). Certains noyaux du nerf vestibulocochléaire (NC VIII) y sont également situés.

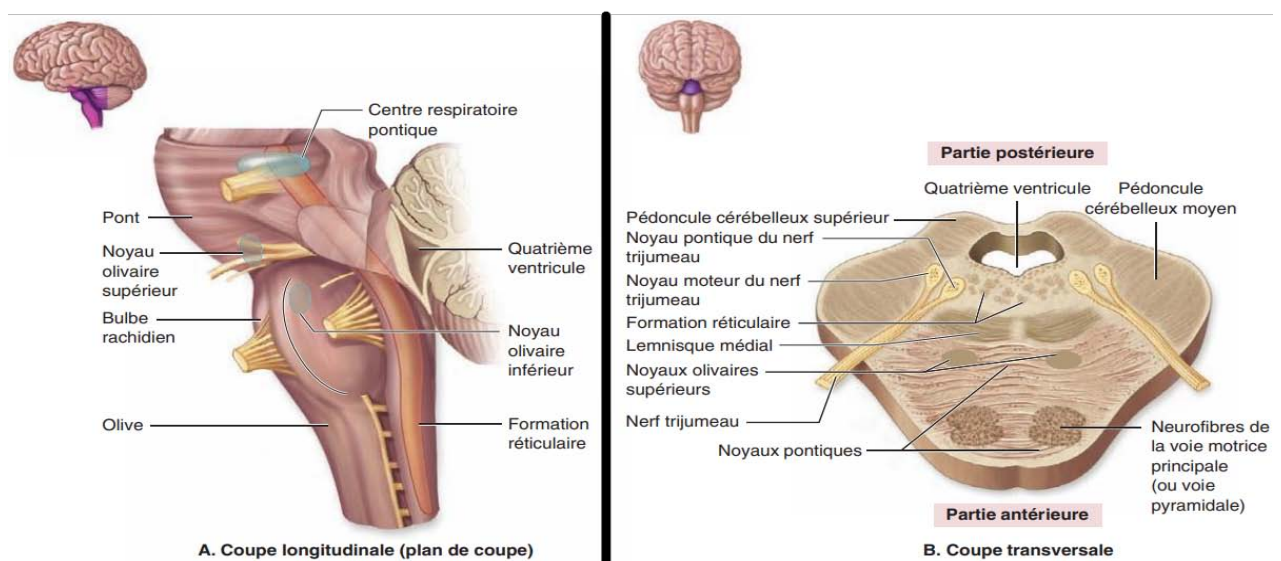


Figure 65: A. Coupe longitudinale partielle illustre le centre respiratoire pontique ainsi que le noyau olivaire supérieure B. La coupe transversale du pont présente les noyaux pontiques, les neurofibres des tractus et certains noyaux des nerfs crâniens.(29)

c. Bulbe rachidien:

Le bulbe rachidien (ou moelle allongée ; medulla oblongata) relie l'encéphale à la moelle épinière, il est formé à partir du myélocéphale. Il s'agit de la partie inférieure du tronc cérébral qui est un important centre réflexe du SNA et qui joue un rôle essentiel dans l'homéostasie. Le bulbe rachidien s'unit à la moelle épinière à la hauteur du foramen magnum. Le canal central de la moelle épinière se prolonge dans le bulbe rachidien où il s'élargit pour devenir le quatrième ventricule. Toute communication entre l'encéphale et la moelle épinière dépend des tractus qui montent ou descendent par le bulbe rachidien (Figure 63, Figure 65, Figure66).

La partie antérieure du bulbe rachidien comporte deux saillies longitudinales appelées pyramides, lesquelles renferment des neurofibres motrices de projection, les tractus corticospinaux (pyramidaux) qui descendent du cortex moteur primaire. Dans la partie inférieure du bulbe rachidien, la majeure partie (90 %) de ces axones provenant d'un côté de l'encéphale se croisent pour aller rejoindre le point opposé. Cet entrecroisement en X se nomme décussation des pyramides. La conséquence de ce croisement est que les hémisphères cérébraux régissent les mouvements volontaires du côté opposé du corps.

Juste à côté des pyramides se trouve un renflement de substance grise, l'**olive**, qui véhicule les informations sensorielles ascendantes au cervelet, particulièrement les données proprioceptives liées à l'étirement des muscles et des articulations. Les pédoncules cérébelleux inférieurs constituent un groupe de neurofibres reliant le bulbe rachidien au cervelet et transmettant des informations en provenance des propriocepteurs des muscles et des noyaux vestibulaires du tronc cérébral associés à l'équilibre

Le bulbe rachidien contient plusieurs noyaux autonomes qui, une fois regroupés, forment des centres nerveux qui régulent les fonctions vitales de l'organisme. Les plus importants centres, ainsi que leurs fonctions, sont les suivants :

- ☞ Le centre cardiaque régit la fréquence cardiaque et la force de contraction du cœur.
- ☞ Le centre vasomoteur régit la pression artérielle en régulant le cycle de contraction-relaxation du muscle lisse des parois des plus petites artères, les artérioles, en vue de

modifier leur diamètre. La pression artérielle augmente lorsque la paroi des vaisseaux se contracte et elle s'abaisse lorsque les vaisseaux se dilatent.

- ☞ Le centre respiratoire médullaire régit la fréquence respiratoire. Il est composé des groupes respiratoires ventral et dorsal. Ces groupes sont influencés par le centre respiratoire pontique.
- ☞ Les autres noyaux du bulbe rachidien gèrent les activités telles que la toux, l'éternuement, la salivation, la déglutition, le réflexe pharyngé et le vomissement.

De plus, le bulbe rachidien contient les noyaux des nerfs crâniens vestibulocochléaire (NC VIII), glossopharyngien (NC IX), vague (NC X), accessoire (NC XI) et hypoglosse (NC XII). Il contient également les noyaux cunéiforme (en forme de coin) et gracile (élancé), lesquels relaient l'information sensitive au thalamus. Des bandes d'axones myélinisés, qui forment le lemnisque médial émergent de ces noyaux, se croisent vers la région inférieure du bulbe rachidien. Le lemnisque médial se prolonge à travers le tronc cérébral, derrière la substantia nigra, vers le noyau ventral postérieur du thalamus.(29)

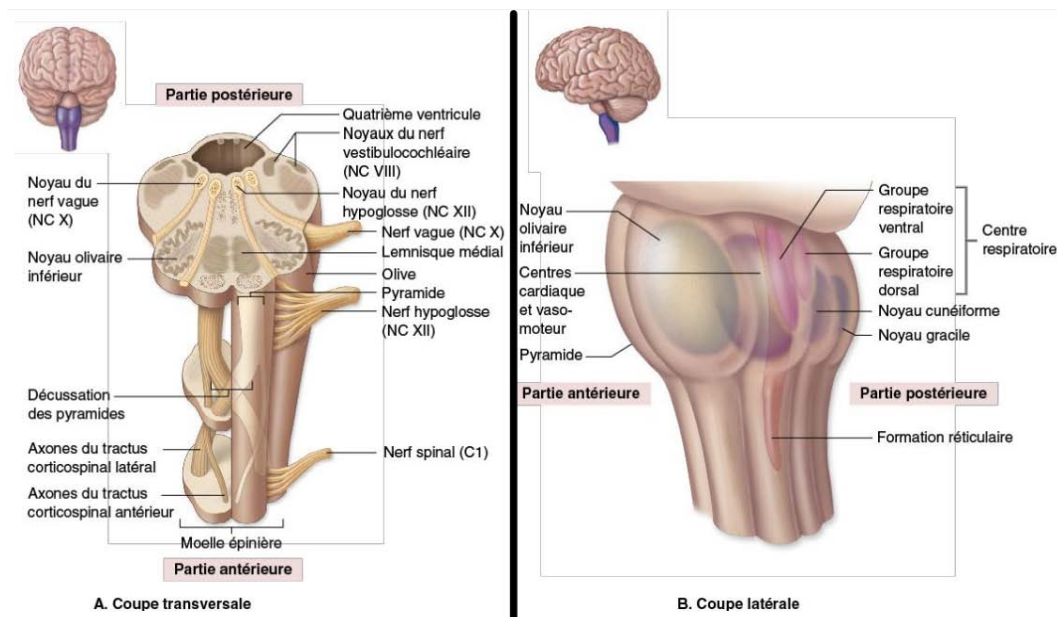


Figure 66 : A. Cette coupe transversale illustre les principales structures internes et la décussation des pyramides B. Le bulbe rachidien contient divers noyaux qui interviennent dans la régulation des fréquences cardiaque et respiratoire. Ces noyaux reçoivent et transmettent les données sensorielles portant sur les mouvements des membres.

2. 5 Résumé des fonctions des principales parties de l'encéphale (Tableau VIII):

Tableau VIII: Résumé des fonctions des principales parties de l'encéphale

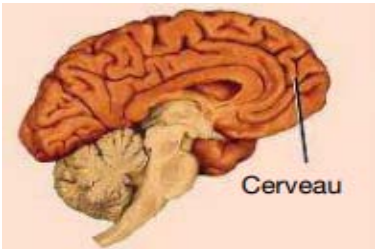
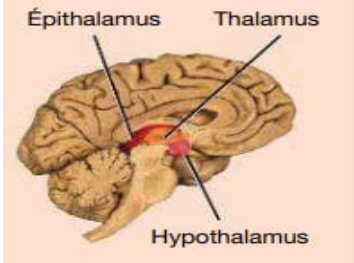

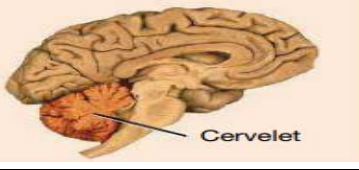
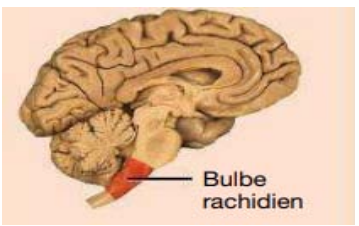
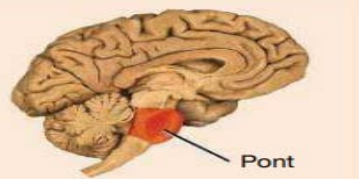
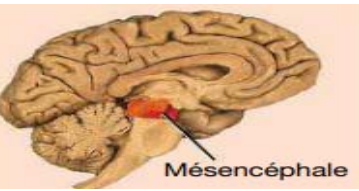

Partie de l'encéphale	Fonction
Cerveau (Hémisphères cérébraux)	
	<p>Cerveau : Dans le cortex cérébral des deux hémisphères, les aires sensibles contribuent à la perception des potentiels d'action propagés par les neurones sensitifs ; les aires motrices régissent les mouvements volontaires des muscles ; enfin, les aires associatives assurent des fonctions d'intégration plus complexes, par exemple celles qui ont trait à la mémoire, à la personnalité, à l'intelligence et à la conscience. Les noyaux gris centraux aident à entreprendre et à terminer un mouvement, à bloquer les mouvements involontaires et à réguler le tonus musculaire. Le système limbique régit une vaste gamme d'émotions, comme le plaisir, la douleur, la docilité, l'affection, la peur et la colère.</p>
Diencephale	
	<p>Thalamus : Relais presque tous les potentiels d'action provenant de neurones sensitifs au cortex cérébral. Contribue aux fonctions motrices en acheminant l'information provenant du cervelet et des noyaux gris centraux aux aires motrices du cortex cérébral. Joue aussi un rôle dans le maintien de l'état de conscience.</p> <p>Hypothalamus : Commande et intègre les activités du système nerveux autonome et de l'hypophyse. Régit les émotions, les comportements et les rythmes circadiens. Assure le contrôle de la température corporelle ainsi que la consommation d'aliments solides et de boissons. Contribue au maintien de l'état de veille et détermine les habitudes de sommeil. Sécrète deux hormones.</p> <p>Épithalamus : Contient la glande pinéale qui produit la mélatonine. Une hormone impliquée dans le cycle veille sommeil.</p>
	<p>Système limbique, (un système fonctionnel) : Est composé de structures appartenant aux hémisphères cérébraux et au diencephale (p. ex., hypothalamus et noyau thalamique antérieur). Module les différents systèmes de l'organisme en fonction des réactions émotionnelles. Intervient dans la mémorisation d'informations.</p>

Tableau VIII : Résumé des fonctions des principales parties de l'encéphale (suite...)

Partie de l'encéphale	Fonction
Cervelet	
	<p>Cervelet : Affine et coordonne les contractions des muscles squelettiques. Régit la posture normale et l'équilibre. Pourrait jouer un rôle dans la cognition et le traitement du langage.</p>
Tronc cérébral	
	<p>Bulbe rachidien : Contient des voies sensibles (ascendantes) et des voies motrices (descendantes). Le centre cardiovasculaire régit les battements du cœur et le diamètre des vaisseaux sanguins ; le centre bulbaire de la rythmicité et le groupe respiratoire pontin (du pont) contribuent à la régulation de la respiration et du diamètre des vaisseaux sanguins. D'autres centres bulbaires coordonnent la déglutition, le vomissement, la toux, l'éternuement et le hoquet. Le bulbe rachidien contient les noyaux d'origine des nerfs crâniens VIII, IX, X, XI et XII.</p>
	<p>Pont : Contient des voies sensibles et des voies motrices. Avec le bulbe rachidien, le pont contribue à la régulation de la respiration. Contient les noyaux d'origine des nerfs crâniens V, VI, VII et VIII.</p>
	<p>Mésencéphale : Contient des voies sensibles et des voies motrices. Les collicules supérieurs coordonnent les mouvements des globes oculaires, de la tête et du cou en réponse aux stimulus visuels ; les collicules inférieurs coordonnent les mouvements de la tête et du tronc en réponse aux stimulus auditifs. La majeure partie de la substantia nigra et du noyau rouge contribue à la régulation des mouvements.</p> <p>Le mésencéphale contient les noyaux d'origine des nerfs crâniens III et IV.</p>
	<p>Formation réticulaire (Système fonctionnel) : S'étend à partir de la moelle épinière, traverse le tronc cérébral et atteint le diencéphale. Il assure la vigilance : du cortex cérébral (système réticulaire activateur ascendant).</p> <p>Filtre les stimulus répétitifs.</p> <p>Maintient la régulation de l'activité des muscles squelettiques, des muscles lisses des viscères et du muscle cardiaque.(10,25)</p>

2. 6 Vascularisation :

a. Vascularisation cérébrale :

a. 1 Territoire Superficiel :

Bien qu'il ne représente que 2.5 % du poids du corps, l'encéphale reçoit environ un sixième du sang expulsé du cœur et un cinquième de l'oxygène consommé par le corps au repos. L'irrigation artérielle de l'encéphale est assurée par les artères carotides internes et vertébrales qui se trouvent dans l'espace subarachnoïdien. Le drainage veineux est assuré par les veines cérébrales et cérébelleuses qui débouchent dans les sinus veineux durs adjacents.

✚ **Artères carotides internes**

Les artères carotides internes prennent naissance dans le cou aux dépens des artères carotides communes. La partie cervicale de l'artère carotide interne monte verticalement dans le cou jusqu'à la base du crâne, sans donner de branche collatérale. Chaque artère carotide interne pénètre dans la cavité crânienne par le canal carotidien qui traverse la partie pétreuse (rocher) de l'os temporal. Le trajet intracrânien de l'artère carotide interne est décrit et illustré sur la figure ci-dessous (Figure 67). Outre l'artère carotide interne, le canal carotidien renferme un plexus veineux et le plexus carotidien sympathique. L'artère carotide interne chemine vers l'avant au sein du sinus caverneux, en compagnie du nerf abducens (NC VI) et en rapport étroit avec les nerfs oculomoteur (NC III) et trochléaire (NC IV) ; elle chemine dans le sillon carotidien sur la face latérale du corps de l'os sphénoïde. Les branches terminales de l'artère carotide interne (**ACI**) sont les **artères cérébrales antérieure (ACA) et moyenne (ACM)** illustré ci-dessous dans la (Figure69, Figure70). Cliniquement, les artères carotides internes et leurs branches assurent la vascularisation antérieure de l'encéphale. Les artères cérébrales antérieures gauche et droite sont reliées par l'artère communicante antérieure. Près de leur terminaison, les artères carotides internes sont unies aux artères cérébrales postérieures par les artères communicantes postérieures, qui complètent le cercle artériel du cerveau (polygone de Willis) entourant la fosse

inter pédonculaire, la profonde dépression séparant les pédoncules cérébraux à la face inférieure du mésencéphale (Figure 69, Figure 70)

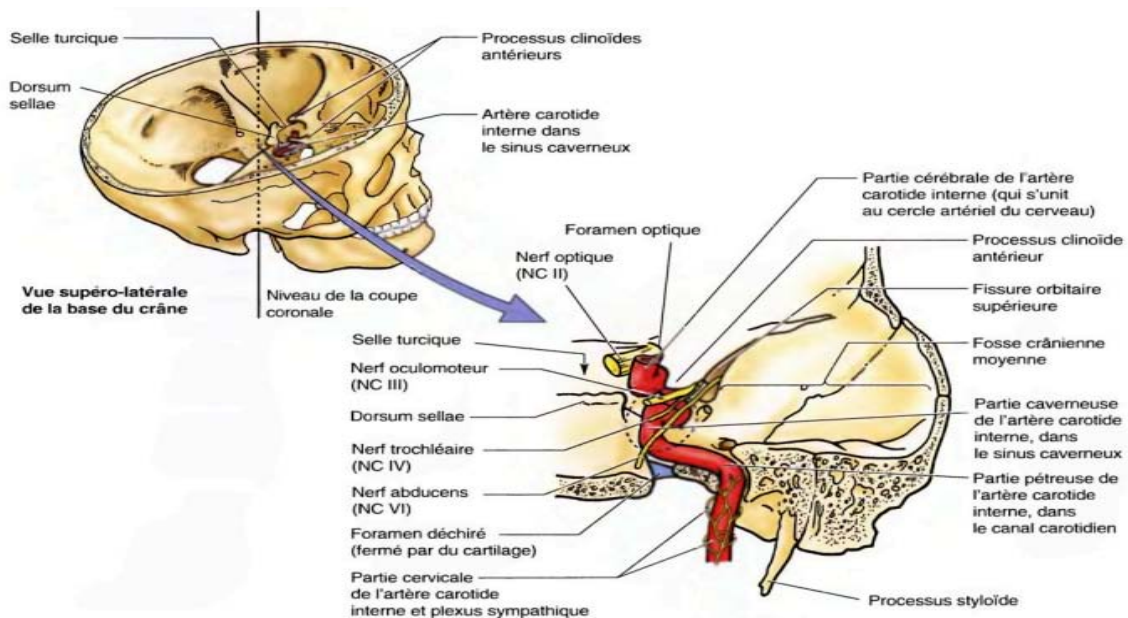


Figure 67:Trajet de l'artère carotide interne. (15)

Le schéma d'orientation (à gauche) montre le niveau de la coupe coronale du canal carotidien (à droite). La partie cervicale de l'artère carotide interne monte verticalement dans le cou jusqu'à l'entrée du canal carotidien dans la partie pétreuse de l'os temporal. La partie pétreuse de l'artère se coude pour se diriger horizontalement et médialement dans le canal carotidien, en direction de l'apex pétreux. Elle sort du canal au-dessus du foramen déchiré, fermé sur le vivant par une plaque cartilagineuse. Puis pénètre dans la cavité crânienne. L'artère chemine vers l'avant et franchit la plaque cartilagineuse du foramen déchiré ; sa partie caveuseuse chemine ensuite dans le sillon carotidien sur la face latérale du corps de l'os sphénoïde, tout en traversant le sinus caverneux. Sous le processus clinoides antérieur, l'artère carotide interne décrit une courbe de 180° qui l'oriente vers l'arrière, avant de se joindre au cercle artériel du cerveau

✚ Artères vertébrales

Chaque artère vertébrale provient de la première portion de chaque artère subclavière dans la partie inférieure du cou, et chemine vers le haut à travers les foramens transversaires des six premières vertèbres cervicales. En entrant dans la cavité crânienne par le foramen magnum, chaque artère vertébrale donne une petite branche méningée. En poursuivant son trajet vers l'avant, l'artère vertébrale donne naissance à trois branches supplémentaires avant de s'unir à son homologue pour former l'artère basilaire (Figure 68, Figure 69) :

- ❖ Une branche s'unit avec son homologue pour former l'unique artère spinale antérieure, qui va descendre dans le sillon antérieur médian de la moelle spinale
- ❖ Une seconde branche, l'artère spinale postérieure, passe en arrière autour de la moelle avant de descendre à la surface postérieure de la moelle spinale dans la zone d'entrée des racines postérieures - il y a deux artères spinales postérieures, une de chaque côté (bien que les artères spinales postérieures puissent naître directement des artères vertébrales, elles ont plus communément leur origine sur les artères cérébelleuses inférieures et postérieures)
- ❖ Juste avant leur réunion, chacune des deux artères vertébrales donne naissance à une artère cérébelleuse postérieure et inférieure.

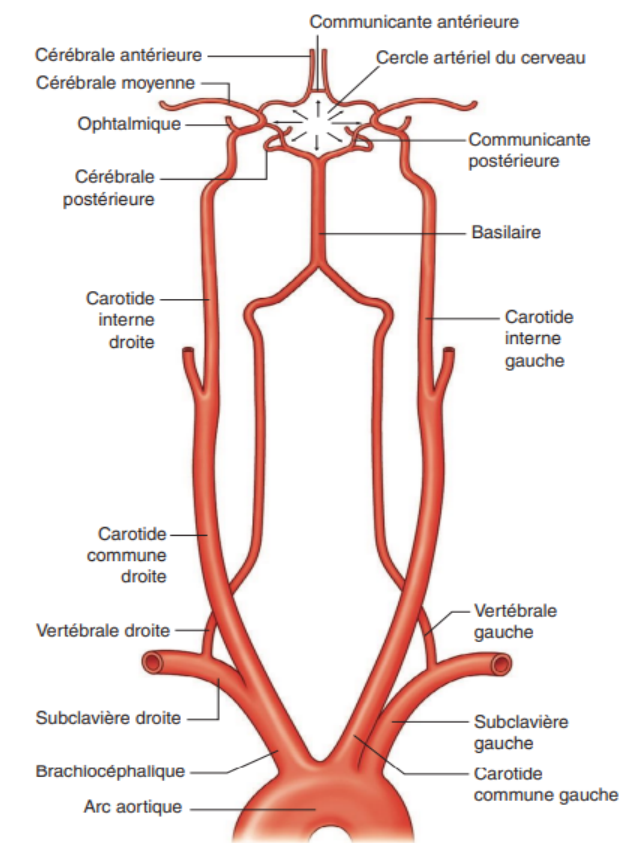


Figure 68 : Diagramme montrant les artères carotides et vertébrales

L'artère basilaire chemine en direction ventrale à la face antérieure du pont (Figure 69). Ses branches en direction inférieure et antérieure sont les artères cérébelleuses antérieures et

inférieures, plusieurs petites artères pontines et les artères cérébelleuses supérieures. L'artère basilaire se termine en bifurquant en deux artères cérébrales postérieures

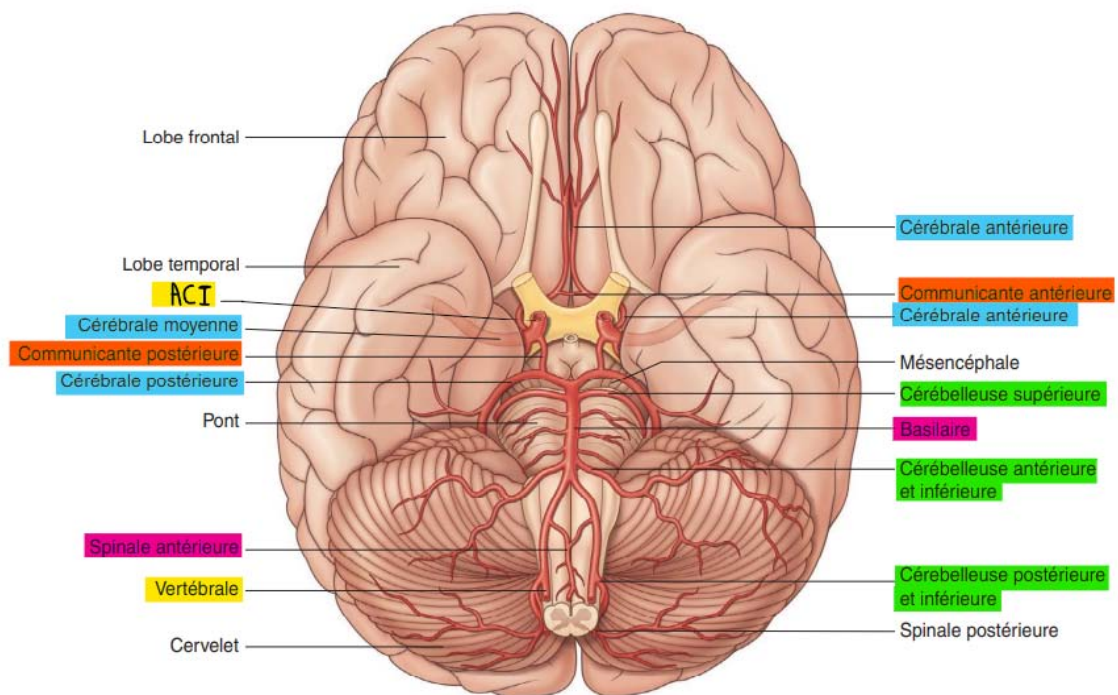


Figure 69 : Base de l'encéphale et cercle artériel du cerveau (polygone de Willis). (14)

✚ Cercle artériel du cerveau

Le cercle artériel du cerveau (polygone de Willis) est un cercle vasculaire grossièrement polygonal situé sur la face ventrale de l'encéphale. C'est une importante anastomose située à la base du cerveau et réunissant les quatre artères (deux vertébrales et deux carotides internes) qui irriguent l'encéphale. D'avant en arrière, le cercle artériel est successivement formé par (Figure 69, Figure 70)

- ☞ L'artère communicante antérieure.
- ☞ Les artères cérébrales antérieures.
- ☞ Les artères carotides internes.
- ☞ Les artères communicantes postérieures.
- ☞ Les artères cérébrales postérieures

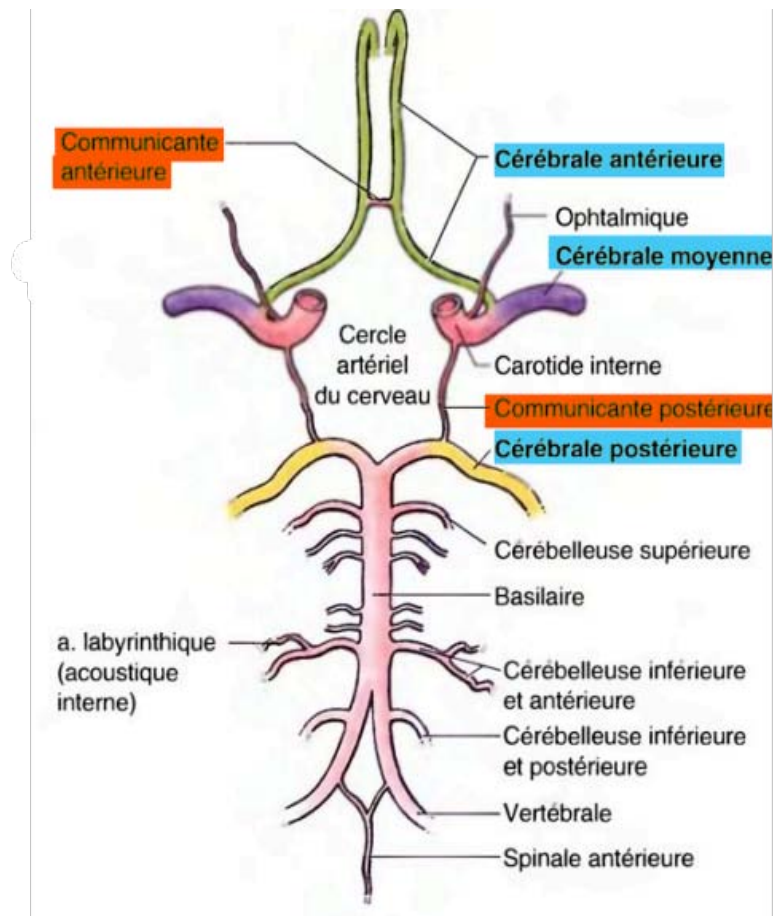


Figure 70 : Cercle artériel du cerveau

Les diverses composantes du cercle artériel cérébral donnent naissance à de petites branches pour l'encéphale.(15)

✚ Artères cérébrales

En plus de ses branches destinées aux parties plus profondes du cerveau, chaque artère cérébrale donne des branches corticales qui irriguent une face et un pôle du cerveau. Les branches corticales :

- ❖ De l'artère cérébrale antérieure irriguent la majeure partie des faces médiale et supérieure du cerveau, ainsi que le pôle frontal.
- ❖ De l'artère cérébrale moyenne (artère sylvienne) irriguent la face latérale du cerveau et le pôle temporal.

- ❖ De l'artère cérébrale postérieure irriguent la face inférieure du cerveau et le pôle occipital
Les territoires artériels sont illustrés dans la figure suivante : (Figure 71)



L'artère cérébrale antérieure (jaune)

L'artère cérébrale moyenne (verte)

L'artère cérébrale postérieure (rouge)

A la surface du cortex, il existe un système d'anastomoses (peu efficace et représenté par une zone bleue) entre les trois artères cérébrales.

A l'aide du schéma, vous pouvez constater que le diencéphale est principalement irrigué par les branches de l'artère cérébrale postérieure alors que les ganglions de base reçoivent la majeure partie de leurs vascularisations de l'artère cérébrale moyenne qu'on verra plus loin dans la section « territoire profond »

Figure 71: Territoires artériels(30)

a. 2 Territoire Profond (Figure 72) :

Les branches profondes ou centrales irriguent les noyaux gris et la substance blanche centrale. Il n'y a aucune anastomose à ce niveau, c'est pourquoi ces territoires sont les plus sensibles à l'hypoxie.

✚ Les branches profondes de l'artère cérébrale antérieure

- ☞ Artère Récurrente de Heubner
- ☞ Artères du groupe antéro-médiales.

Le territoire vasculaire partagé par ces deux groupes couvre une partie de la tête du noyau caudé, la partie rostrale du putamen, la partie antérieure de l'hypothalamus, le chiasma optique et la partie inférieure du bras antérieur de la capsule interne.

✚ **L'artère cérébrale moyenne :**

Donne les branches profondes lenticulostrées, qui vascularisent la plus grande partie des ganglions de la base et la moitié supérieure de la capsule interne.

✚ **Les branches profondes de l'artère cérébrale postérieure**

Ils peuvent être séparées en deux groupes :

- ☞ Les artères du groupe postéro médial issues de la partie pré-communicante de l'artère cérébrale postérieure, vascularisant les corps mamillaires, l'hypothalamus, les crus Cerebri ainsi que le noyau subthalamique. L'artère thalamoperforée qui irrigue la partie rostrale du thalamus fait partie de ce groupe.
- ☞ Les artères du groupe postérolatéral (a. thalamogéniculée et choroïdienne postérieure) issues de la partie post-communicante de l'ACP vascularisant la partie postérolatérale du thalamus.

✚ **L'artère choroïdienne antérieure**

Par ses branches perforantes, elle contribue à la vascularisation de l'amygdale, la partie inférieure du bras postérieure de la capsule interne et le plexus choroïde des ventricules latéraux.(31)

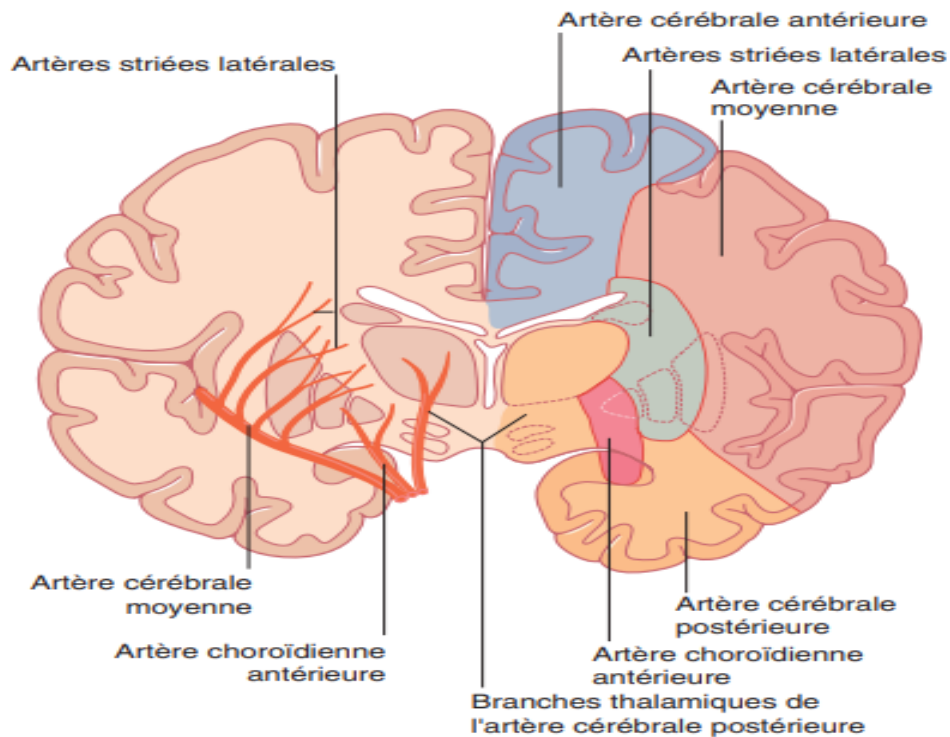


Figure 72 : Réseau de distribution des branches perforantes des artères cérébrales antérieure, moyenne et postérieure.(20)

b. Vascularisation du Cervelet (Figure73) :

Le cervelet est vascularisé par le système artériel vertébrobasilaire. Comme mentionné auparavant, avant de former l'artère basilaire avec son homologue, chaque artère vertébrale donne origine à une artère cérébelleuse postérieure inférieure (ACIP) et une artère spinale postérieure et contribue à la formation de l'artère spinale antérieure. L'ACIP irrigue la portion inférieure du cervelet. Au niveau de la partie caudale du pont, l'artère cérébelleuse inférieure antérieure (ACIA) naît de l'artère basilaire et vascularise la partie antérieure et inférieure du cervelet ainsi que les pédoncules cérébelleux moyen et inférieur. Juste avant le mésencéphale, les artères cérébelleuses supérieures naissent de l'artère basilaire et vascularisent les pédoncules cérébelleux supérieurs et la partie supérieure des hémisphères cérébelleux. (14)

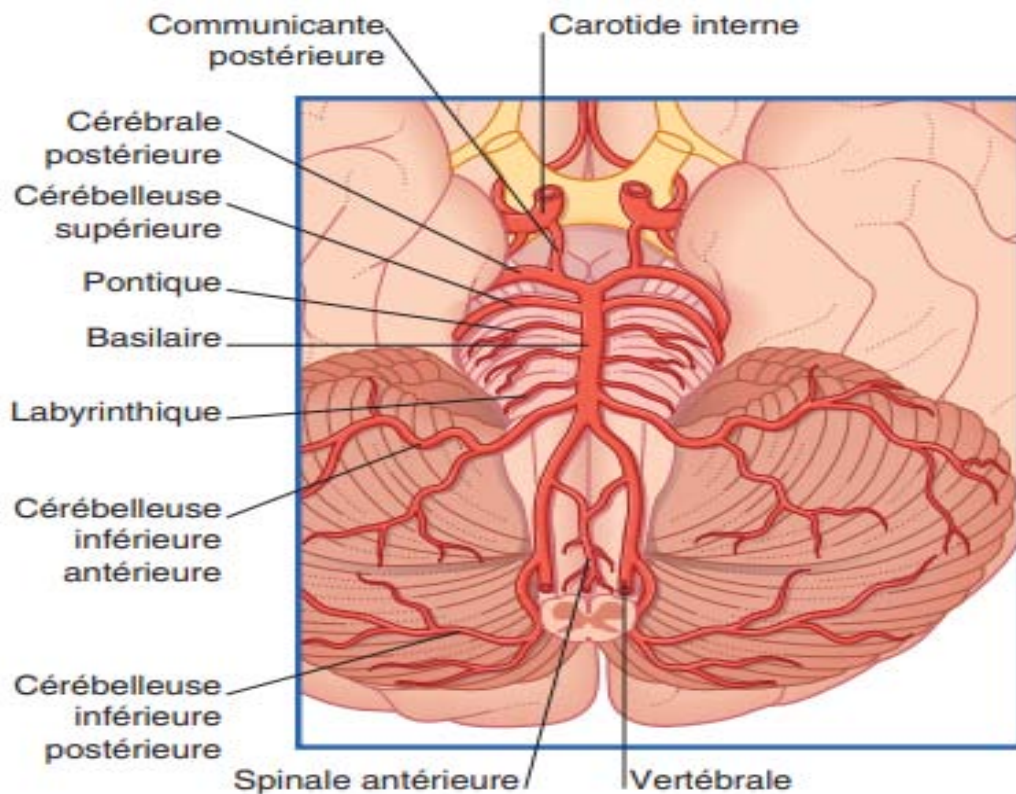


Figure 73: Vascularisation du cerveau postérieur

c. Vascularisation du tronc cérébral :

Nous aborderons les territoires de vascularisation des trois étages du tronc cérébral niveau par niveau. Il faut garder à l'esprit que les lésions peuvent survenir à tous les niveaux du tronc et qu'elles ne sont pas forcément isolées. Autrement dit dans la clinique des AVC du tronc, il n'y a pas de règles absolues.

Les territoires peuvent être divisés en trois zones qui suivent le niveau où l'on se trouve (mésencéphale, pont, bulbe) :

☞ **Le mésencéphale** est vascularisé par (Figure 74)

- ✚ La zone ventrale (en orange sur ce graphique) est irriguée par les artères paramédianes. Celles-ci sont issues de la bifurcation de l'artère basilaire

- ✚ La zone latérale (en jaune sur ce graphique) est irriguée par les artères circumférentielles courtes. Celles-ci sont principalement issues de l'artère cérébrale postérieure.
- ✚ La zone dorsale (en vert sur ce graphique) est irriguée par les artères circumférentielles longues. Celles-ci sont issues de l'artère cérébrale postérieure et de l'artère cérébelleuse supérieure

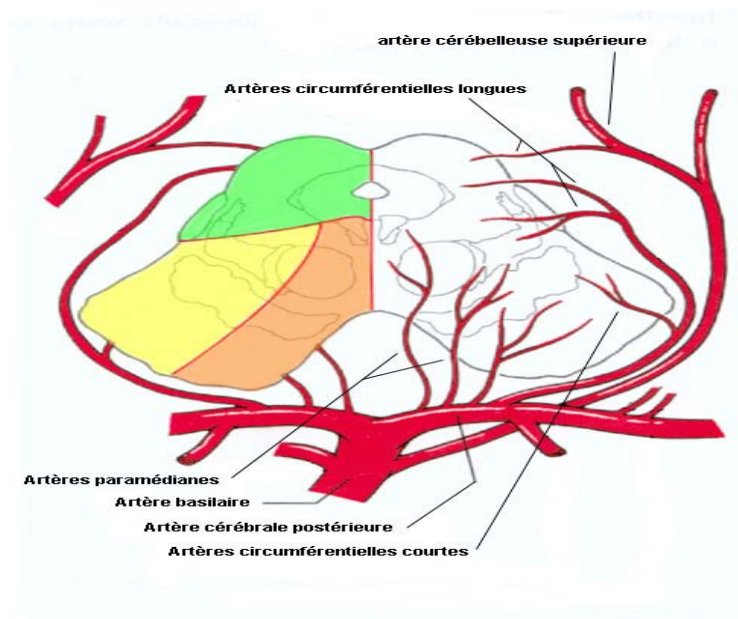


Figure 74 : Vascularisation du mésencéphale(32)

- ☞ **Le pont** est vascularisé par (Figure 75) :
- ✚ La zone ventrale (en orange sur ce graphique) est irriguée par les artères paramédianes. Celles-ci sont issues de l'artère basilaire.
 - ✚ La zone latérale (en jaune sur ce graphique) est irriguée par les artères circumférentielles courtes. Celles-ci sont issues principalement de l'artère basilaire.
 - ✚ La zone dorsale (en vert sur ce graphique) est irriguée par les artères circumférentielles longues. Celles-ci sont issues principalement de l'artère basilaire.

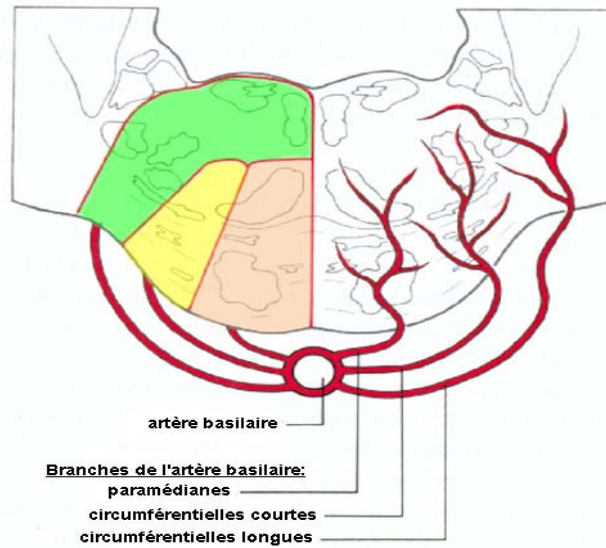


Figure 75 : Vascularisation du pont(33)

☞ **La moelle allongée** est vascularisée surtout par (Figure 76) :

- ✚ La zone ventrale (en orange sur ce graphique) est irriguée par des vaisseaux provenant principalement de l'artère spinale antérieure.
- ✚ La zone latérale (en jaune sur ce graphique) est irriguée par des vaisseaux provenant principalement de l'artère vertébrale.
- ✚ La zone dorsale (en vert sur ce graphique) est irriguée par des vaisseaux provenant principalement de l'artère cérébelleuse postérieure inférieure (ACIP).

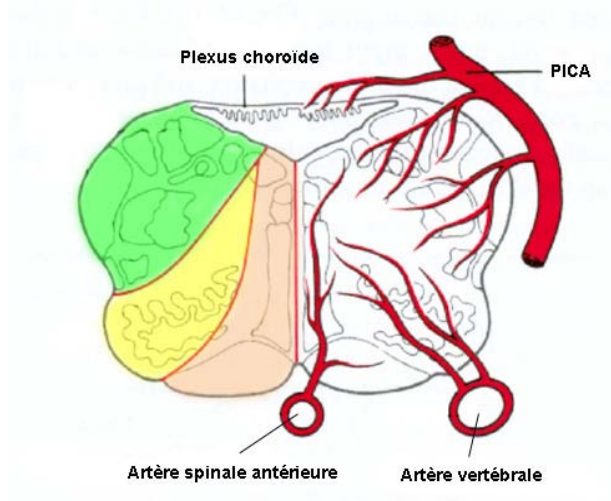


Figure 76: Vascularisation de la moelle allongée(34)

d. Drainage veineux de l'encéphale

Le drainage veineux des hémisphères cérébraux suit un système de veines profondes, de veines superficielles et de sinus veineux dure-mériens avant de gagner la veine jugulaire interne. Avant d'atteindre les veines jugulaires internes, les veines superficielles et profondes sont connectées aux sinus durs situés entre les couches périostée et méningée de la dure-mère. Ces vaisseaux ne présentent pas de valves dans leur lumière.

Le long du bord supérieur de la faux du cerveau chemine le sinus sagittal supérieur. Le **sinus sagittal supérieur** se dirige en arrière pour se drainer dans les sinus transverses de chaque côté (Figure 77, Figure 78A). Chaque **sinus transverse** s'incurve vers le bas pour former le **sinus sigmoïde**, qui sort par le foramen jugulaire pour devenir la veine jugulaire interne. Le long du bord inférieur de la faux du cerveau se situe le **sinus sagittal inférieur** (Figure 77, Figure 78 B). En arrière, le sinus sagittal inférieur s'unit à la grande veine de Galien pour former le sinus droit. Le pont où le sinus droit, le sinus sagittal supérieur et le sinus occipital se rejoignent est appelé la **confluence des sinus** (Figure 77, Figure 78 B). Cette confluence des sinus se draine dans les sinus transverses. De chaque côté de la fosse hypophysaire se trouve un plexus veineux est appelé **sinus caverneux**. En plus du drainage reçu des autres sinus, le sinus caverneux reçoit aussi les veines ophtalmiques. Le sinus caverneux est drainé par le sinus pétreux supérieur dans le sinus transverse et par les sinus pétreux inférieurs dans la veine jugulaire interne. Le drainage des veines superficielles est principalement effectué dans le sinus sagittal supérieur et le sinus caverneux. Bien que la disposition des veines superficielles dans l'espace subarachnoïdien soit très variable, trois veines apparaissent pratiquement constantes. La **veine cérébrale moyenne superficielle** (Figure 78 A) chemine parallèlement à la fissure latérale, et se draine dans le sinus caverneux du lobe temporal. La **veine anastomotique supérieure** (de Trolard) (Figure 78A) s'abouche perpendiculairement dans la veine cérébrale moyenne superficielle. Cette veine chemine vers le haut à travers le lobe pariétal pour se drainer dans le sinus sagittal supérieur. La **veine anastomotique inférieure** (de Labbé) s'abouche aussi perpendiculairement dans la veine

cérébrale moyenne superficielle (Figure 78A). La veine anastomotique inférieure passe vers le bas le long du lobe temporal pour s'aboucher dans le sinus transverse. (14)

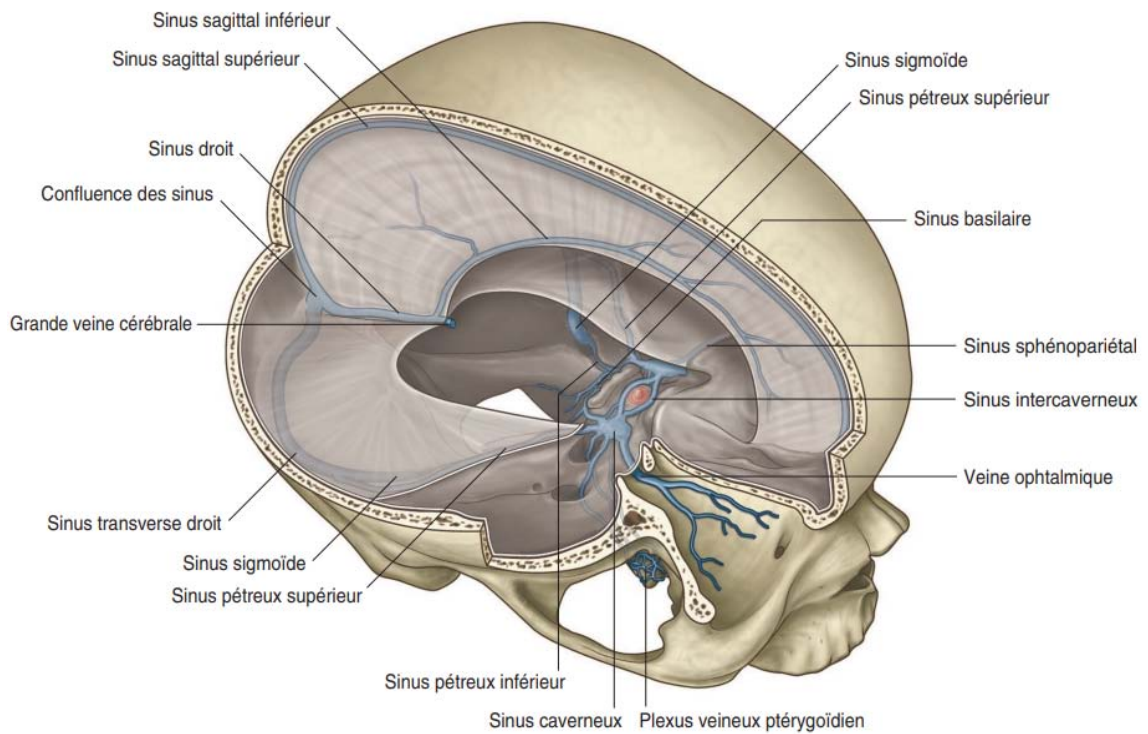


Figure 77 : Veines, méninges et sinus duraux(19)

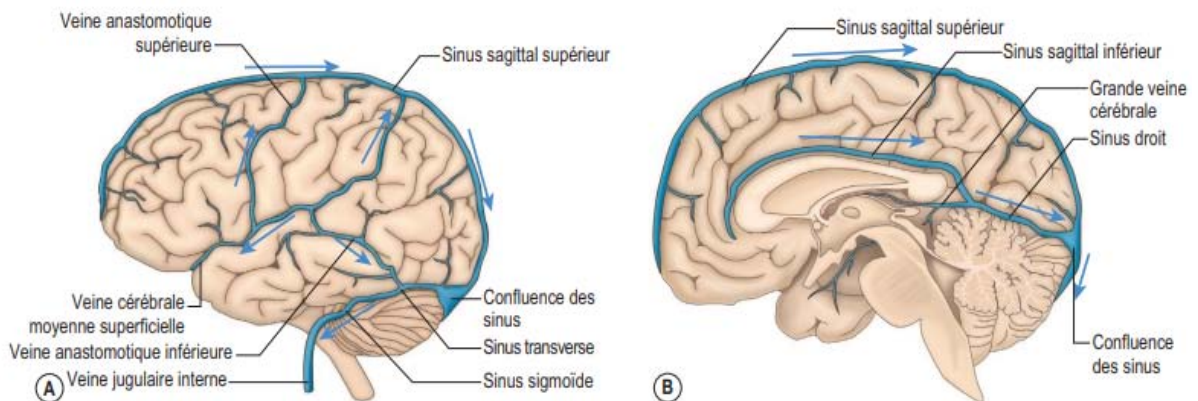


Figure 78 : Branches veineuses du cerveau en vue latérale(A) et sagittale (B) (14)

À la différence des veines superficielles, les veines profondes sont plus constantes dans leur organisation. La plupart des veines profondes se drainent dans la grande veine cérébrale (de

Galien) avant d'entrer dans les sinus veineux (Figure 79). La veine cérébrale antérieure et la veine cérébrale moyenne profonde cheminent en situation adjacente à l'artère cérébrale antérieure et à l'artère cérébrale moyenne. Ces veines profondes s'unissent pour former la veine basale (de Rosenthal), qui continue son trajet autour de la face latérale du mésencéphale. De manière bilatérale, les veines cérébrales internes sont formées dans le foramen intraventriculaire par la jonction des veines septales et thalamostriées. En arrière du mésencéphale, les veines cérébrales internes et les veines basales s'unissent pour former la grande veine cérébrale (de Galien) (Figure 79). La grande veine cérébrale rejoint ensuite le sinus sagittal inférieur pour former le sinus droit (Figure 77).

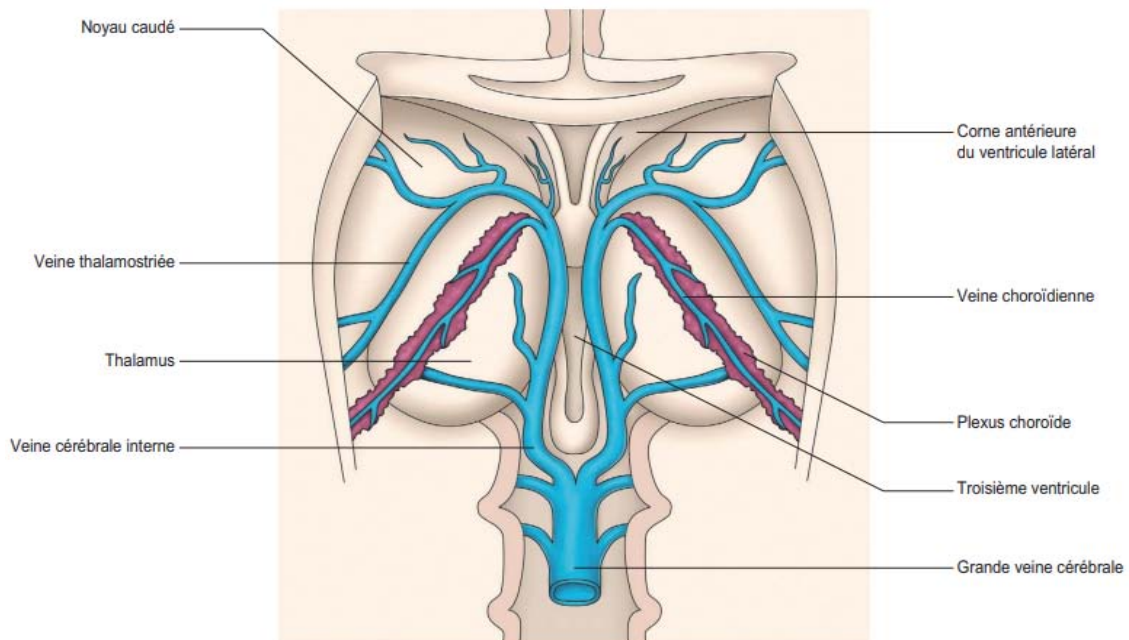


Figure 79: Vue supérieure du cerveau avec le corps calleux réséqué pour exposer les veines cérébrales profondes.(19)

3. Histologique

Le tissu nerveux comporte deux variétés cellulaires : les cellules nerveuses (neurones) et des cellules de soutien, les cellules gliales (cellules névrogliales). Les neurones accomplissent la plupart des fonctions propres au système nerveux. Ils participent notamment à la détection des

stimulus, à l'élaboration de la pensée, à l'apprentissage et à la mémorisation des informations, à la régulation de l'activité musculaire et à celle des différentes sécrétions glandulaires. Quant aux gliocytes, ils soutiennent, nourrissent et protègent les neurones. Ils maintiennent aussi en état d'équilibre les substances présentes dans le liquide interstitiel qui baigne les neurones.(1)

3.1 Les neurones (Figure 80) :

Ou cellules nerveuses, sont les unités structurales et fonctionnelles du système nerveux. Ces cellules hautement spécialisées, dont le nombre tournerait autour de la centaine de milliards, acheminent les messages sous forme de potentiels d'action entre les différentes parties du corps. Outre cette excitabilité, les neurones possèdent également d'autres caractéristiques :

- ☞ Les neurones ont une longévité extrême. S'ils reçoivent une bonne nutrition. Ils peuvent vivre et fonctionner de manière optimale durant toute la vie d'un individu.
- ☞ Les neurones sont amitotiques. Autrement dit, ils ont perdu leur capacité de se diviser, qui est incompatible avec leur fonction de liens de communication du système nerveux. Comme ils sont incapables de se reproduire, ils ne sont pas remplacés s'ils sont détruits. Il y a toutefois des exceptions à cette règle. Par exemple. Il existerait dans l'épithélium olfactif et certaines régions : de l'hippocampe des cellules souches capables de produire de nouveaux neurones durant toute la vie d'un individu.
- ☞ L'activité métabolique des neurones est exceptionnellement élevée. Les intenses réactions chimiques qui s'y déroulent leur permettent d'assurer le maintien de leur structure complexe et de fournir l'énergie nécessaire au transport actif sur lequel repose une grande partie de leur fonctionnement. De ce fait, les neurones requièrent un approvisionnement continu et abondant en molécules d'oxygène (O₂) et en glucose. Ils ne peuvent survivre plus de quelques minutes sans O₂.(25)

Il en découle une forme tout à fait particulière : le neurone possède un corps cellulaire entouré d'une ou de plusieurs ramifications qui peuvent atteindre une longueur allant parfois jusqu'à un bon mètre.

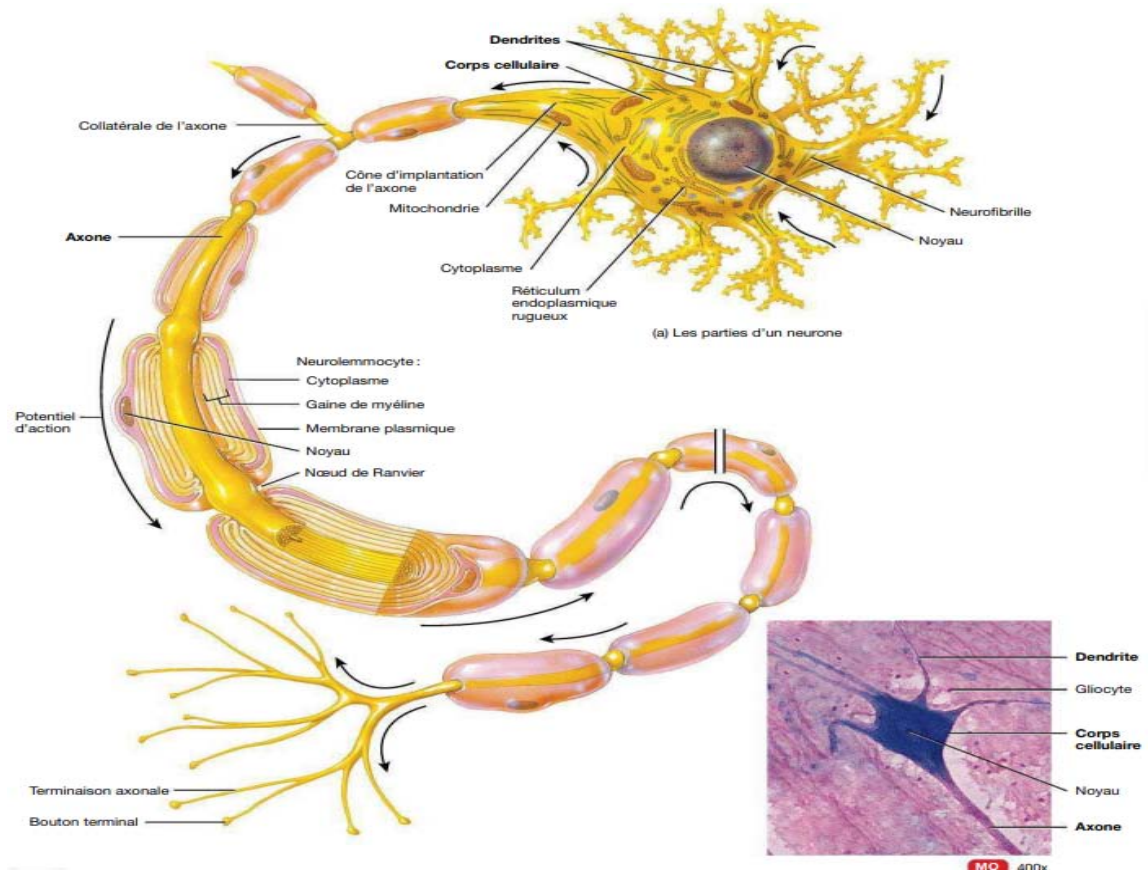


Figure 80 : Structure d'un neurone(10)

a. Le corps cellulaire des neurones

Appelé aussi « soma » est centré par un volumineux noyau sphérique, contenant un ou parfois deux nucléoles denses, arrondis. En microscopie optique, différentes colorations histologiques permettent de reconnaître deux caractéristiques principales :

- ❖ La présence de mottes basophiles, les corps de Nissl, détectables après coloration au bleu de toluidine (Figure 81)

- ❖ La présence d'un fin feutrage détectable par des techniques d'imprégnations métalliques et correspondant aux éléments constituant le cytosquelette du neurone, les neurofibrilles (Figure 82)

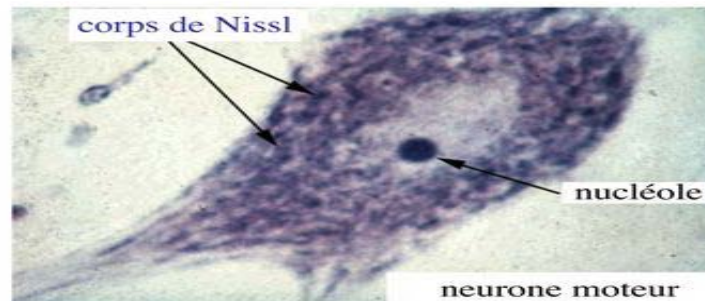


Figure 81 : Corps de Nissl après coloration

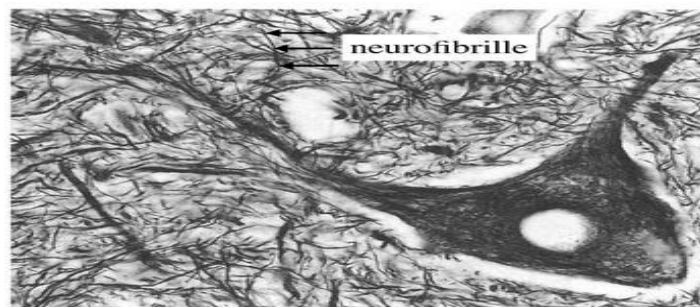


Figure 82 : Image de Neurofibrille(35)

b. Dendrites (Figure 80) :

L'information provenant des neurones en amont est transmise par l'intermédiaire des dendrites, on parle alors de signaux d'entrée ou « inputs ». Les *dendrites*, souvent multiples, et courtes ne sont jamais myélinisées. Leur surface est irrégulière et présente fréquemment des protrusions latérales, les épines dendritiques, qui portent des boutons synaptiques. Les épines dendritiques permettent ainsi d'accroître la surface de transmission synaptique.

c. L'axone (Figure 80) :

Est toujours unique et parfois très long. Il est le plus souvent myélinisé. Il naît du corps cellulaire neuronal au niveau d'une zone présentant un certain nombre de spécificités histologiques : le cône d'implantation (Figure 80). L'axone peut donner des collatérales qui ont parfois récurrentes (c'est-à-dire retournant vers le corps cellulaire neuronal avant d'atteindre leur cible). Les axones transmettent des informations sous forme de potentiels de dépolarisation (potentiels d'action). Ces informations sont soit efférentes c'est-à-dire s'éloignant du corps cellulaire (c'est le cas des axones de nerfs moteurs), soit afférentes c'est-à-dire se dirigeant vers le corps cellulaire (c'est le cas des axones de nerfs sensitifs). À la différence des axones, les dendrites ne peuvent transmettre que des informations afférentes qui ne sont pas des potentiels d'action mais uniquement des potentiels inhibiteurs ou excitateurs dont la sommation s'effectue au niveau du corps cellulaire(35)

d. La synapse :

Un neurone maintient un contact avec de nombreuses autres cellules nerveuses ; ces contacts sont appelés des « synapses ». En moyenne, on comptabilise 10.000 connexions pour une cellule nerveuse. Le signal qui se propage à l'intérieur des ramifications nerveuses est de nature électrique, mais, à la synapse, les messages qui doivent transiter d'un neurone à l'autre sont envoyés, le plus souvent, par l'intermédiaire d'un messager chimique. Ces substances, appelées « neurotransmetteurs », jouent un rôle très important pour notre santé : quand elles sont relâchées en trop grande quantité, il en découle de nombreux dysfonctionnements. Par exemple, l'abus de stupéfiant va modifier le fragile équilibre chimique à la synapse, en l'occurrence, le taux de neurotransmetteurs relâché avec ce processus est à la base de l'accoutumance (36)

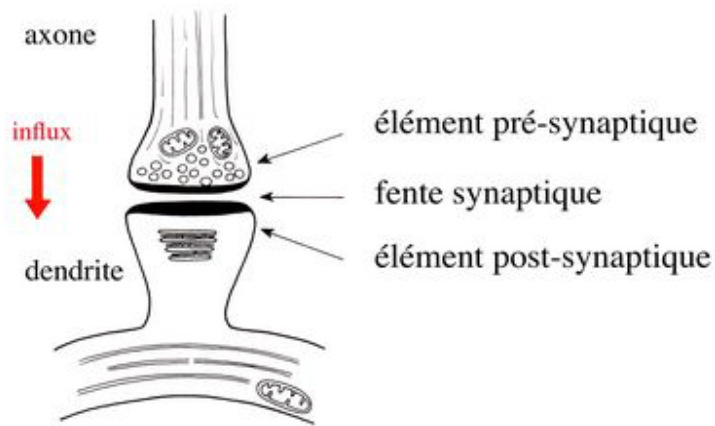


Figure 83: Les 3 éléments ultra structuraux d'une synapse

e. Les différents Classification de neurones :

☞ Distinction selon le nombre de neurites(Figure 84) :

- 1 neurite : neurone unipolaire
- 2 neurites : neurone bipolaire
- N neurites : neurone multipolaire(10)

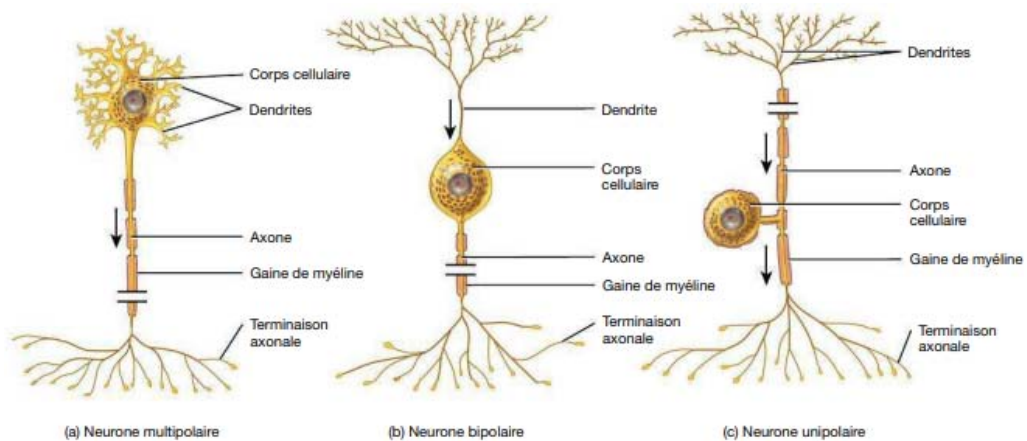


Figure 84: la classification structurale des neurones

☞ Distinction anatomique :

- ❖ Les cellules pyramidales et en étoiles se trouvent dans la matière grise, ou cortex cérébral.
- ❖ La substance grise est principalement composée des corps cellulaires et des dendrites des neurones moteurs et des interneurons, ainsi que de leurs axones amyélinisés. C'est d'ailleurs l'absence de myéline qui donne sa couleur grise au tissu nerveux
- ❖ La substance blanche, quant à elle, est composée en majorité d'axones myélinisés, et sa couleur est attribuable à la présence de myéline
- ❖ Les cellules de Purkinje sont des cellules de grande taille et qui possèdent beaucoup de mitochondrie et de glycogène mais peu de myofibrilles. Elles n'ont pas de traits scalariformes mais établissent de nombreuses jonctions suite aux ramifications très nombreuses et diffuses que l'on retrouve exclusivement dans le cervelet.(37)

☞ Classification Histologique (Figure 85) :

Prend en considération 4 variables :

- A. Forme du Soma
- B. Polarité des neurites
- C. Répartition dendritique
- D. Longueur de l'axone

classification histologique

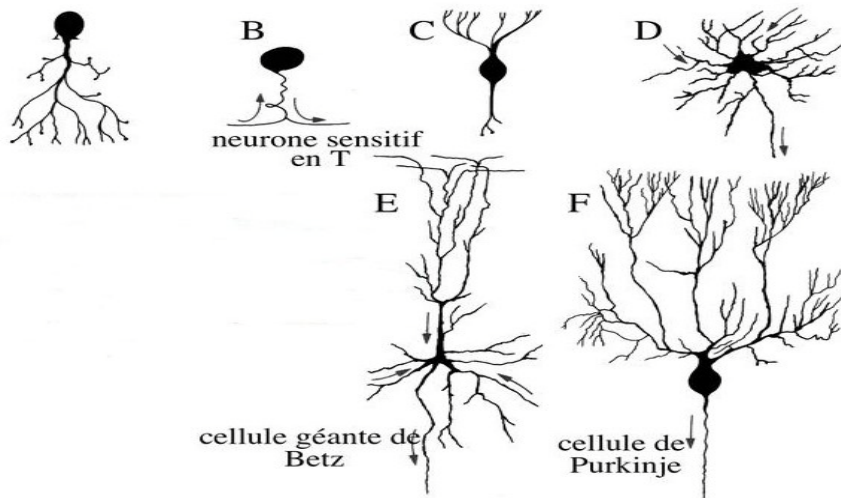


Figure 85 : Classification Histologique des neurones

☞ Distinction selon la fonction :

✚ Les neurones sensoriels

Sont directement reliés aux organes des sens et sont responsables de faire transiter l'information sensorielle (on dit aussi « information ascendante ») vers le cerveau. La plupart des neurones sensitifs sont unipolaires.

✚ Les motoneurones

Ou neurones moteurs se chargent de faire transiter les ordres provenant du cerveau (on dit également « information descendante ») en direction des muscles. La plupart des neurones moteurs sont multipolaires.

✚ Les interneurones, ou neurones d'association

Se trouvent dans le SNC entre les neurones sensitifs et les neurones moteurs. Les interneurones intègrent, ou traitent, l'information sensorielle entrante provenant des neurones sensitifs et déclenchent une réponse motrice en activant les neurones moteurs correspondants. La plupart des interneurones sont multipolaires. (10,35,36)

Un neurone reçoit un flot d'informations continu et il doit à tout instant juger de l'importance des messages avant de transmettre lui-même la synthèse des informations reçues plus loin. On dit que le neurone « intègre » l'ensemble des messages électriques reçus par l'intermédiaire de ses dendrites. Ce processus d'intégration est localisé dans le soma. Si l'information est jugée suffisamment conséquente, le neurone va en avertir ses voisins au moyen d'un potentiel d'action, sinon, il restera silencieux et le flot de l'information s'arrêtera là. (36)

3.2 La névroglie : (Les gliocytes)

Les gliocytes, aussi appelés cellules gliales, constituent la moitié environ du volume du SNC. Les histologistes croyaient autrefois qu'ils représentaient une sorte de « colle » qui agglutinait les unités du tissu nerveux, d'où leur nom (gloios : glu). Nous savons aujourd'hui que, loin de jouer un rôle passif, les gliocytes contribuent activement au fonctionnement du tissu nerveux, non seulement soutient et protège les neurones, mais on sait aujourd'hui qu'ils exercent plusieurs autres fonctions importantes et uniques. En général, les gliocytes sont des cellules dont la taille est beaucoup plus faible et 5 à 25 fois plus nombreux que les neurones. Contrairement aux neurones, ils ne produisent ni ne transmettent de potentiels d'action, et ils peuvent se diviser dans le système nerveux de l'adulte. En cas de lésion ou de maladie, les gliocytes prolifèrent pour combler les espaces qui étaient occupés jusque-là par des neurones. **Les gliomes – tumeurs du SNC** formées à partir de gliocytes sont souvent malins et croissent rapidement. Cette particularité proviendrait de la capacité de division presque illimitée de la névroglie. On compte six types de gliocytes, quatre se trouvent uniquement dans le SNC, soit les astrocytes, les oligodendrocytes, les microglies et les épendymocytes. Les deux autres types – neurolemmocytes et cellules satellites – sont présents dans le SNP. Le (Tableau IX) contient une illustration des gliocytes du SNC et donne la liste de leurs fonctions.(10)

Tableau IX: Les fonctions et apparences des gliocytes (1,4,25,37,38)

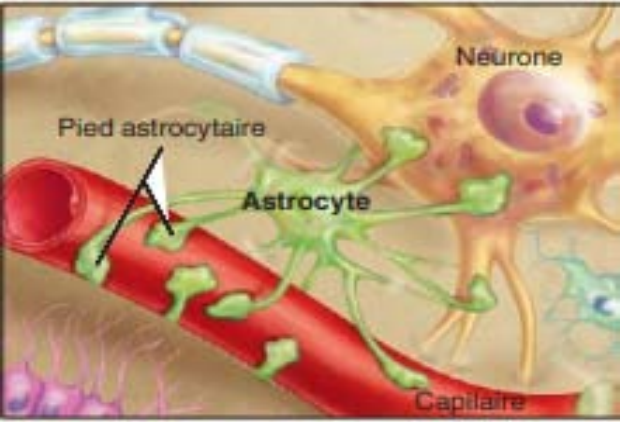

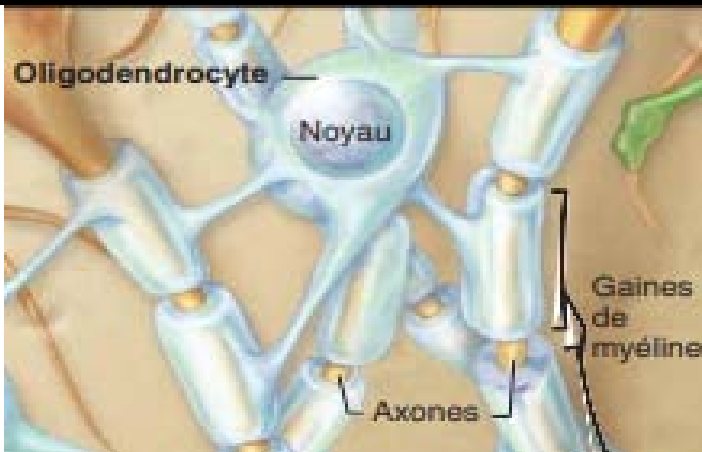
Type de Gliocyte	Fonctions	Apparence
Astrocytes	<ul style="list-style-type: none"> • Contribue à la formation de la barrière hématoencéphalique. • Régit la composition du liquide tissulaire. <ul style="list-style-type: none"> • Offre soutien et structure au SNC. • Contribue au développement des neurones. <ul style="list-style-type: none"> • Se réplique pour prendre la place des neurones qui meurent. 	Cellule de grande taille aux nombreux prolongements ; en contact avec des neurones et des capillaires ; gliocytes les plus abondants
	 <p>Le diagramme illustre un astrocyte (cellule verte) avec ses prolongements qui s'étendent vers un capillaire (rouge) et un neurone (orange). Les prolongements en contact avec le capillaire sont étiquetés 'Pied astrocytaire'. Les autres prolongements sont étiquetés 'Astrocyte'. Le neurone est étiqueté 'Neurone' et le capillaire 'Capillaire'.</p>	
Épendymocyte	<ul style="list-style-type: none"> • Tapise les ventricules cérébraux et le canal central de la moelle épinière, et contribue à la production et à la circulation du liquide cébrospinal. 	Cellule épithéliale simple prismatique ou cubique ; surface apicale ciliée
	 <p>Le diagramme montre une couche d'épendymocytes (cellules grisées) tapissant une 'Cavité remplie de liquide'. Les cellules ont des cils (petites structures blanches) sur leur surface apicale. Les cellules sont étiquetées 'Épendymocytes'. Le tissu sous-jacent est étiqueté 'Tissu de l'encéphale ou de la moelle épinière'.</p>	

Tableau IX : Les fonctions et apparences des gliocytes (1,4,25,37,38) (suite...)

<u>Type de Gliocyte</u>	<u>Fonctions</u>	<u>Apparence</u>
Microglie	<ul style="list-style-type: none"> •Ce sont des monocytes sanguins ayant pénétré dans le parenchyme du SNC et pouvant. Lors, de lésions du tissu nerveux, se transformer en macrophages •Joue un rôle protecteur contre les agents infectieux et phagocyte les débris comme des neurones morts. •Ce rôle protecteur revêt une grande importance, car les cellules du système immunitaire ont un accès limité au SNC. 	<p>Petite cellule munie de prolongements effilés se ramifiant à partir du corps cellulaire ; gliocytes les moins abondants</p>
Oligodendrocyte	<ul style="list-style-type: none"> •Myélinise et isole les axones du SNC. •Accroît la vitesse de conduction du potentiel d'action le long des axones du SNC 	<p>Cellule arrondie et bulbeuse aux prolongements cytoplasmiques effilés entourant les axones du SNC</p>



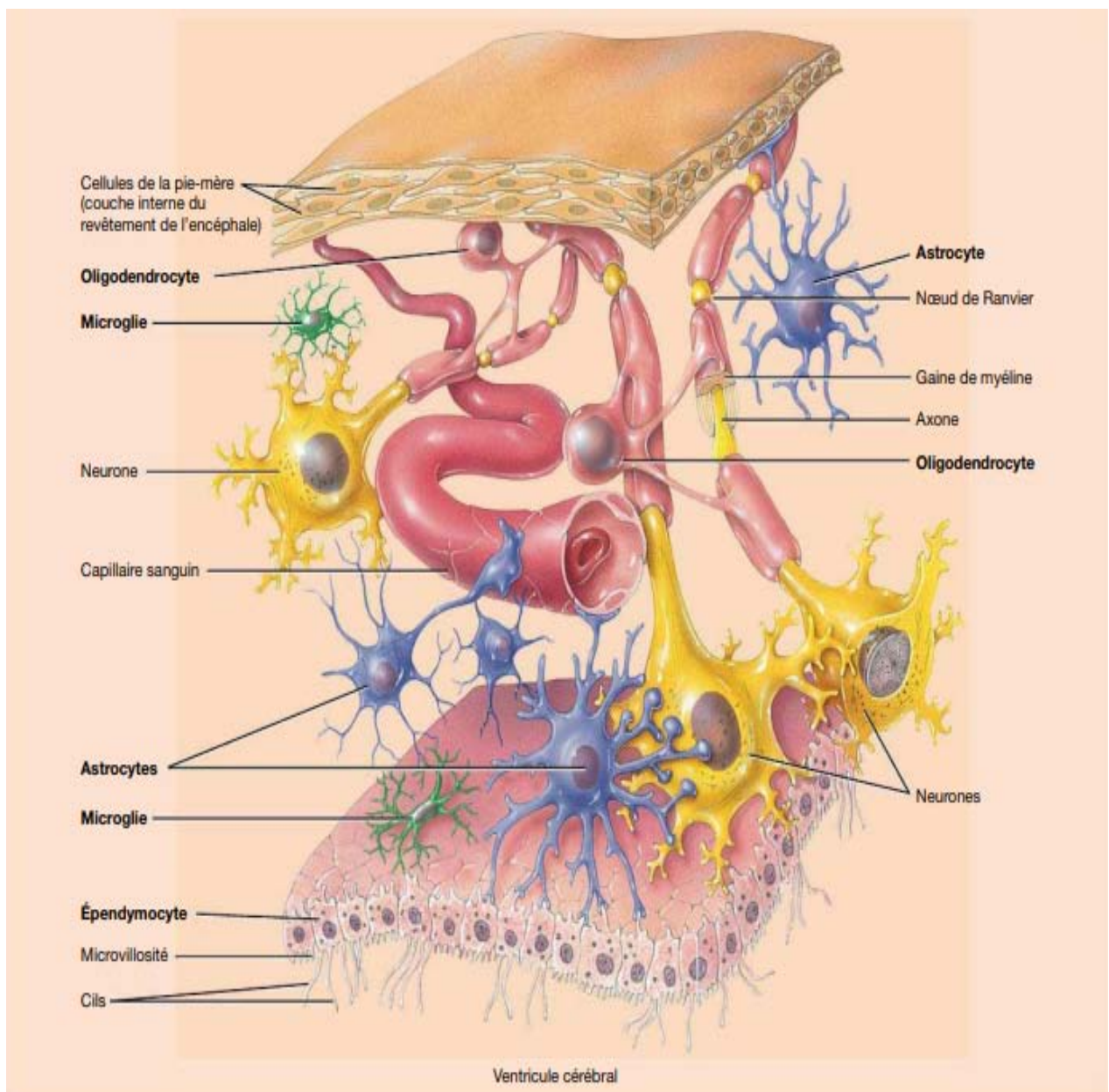


Figure 86 : Composant du système nerveux(10)

NEURONES

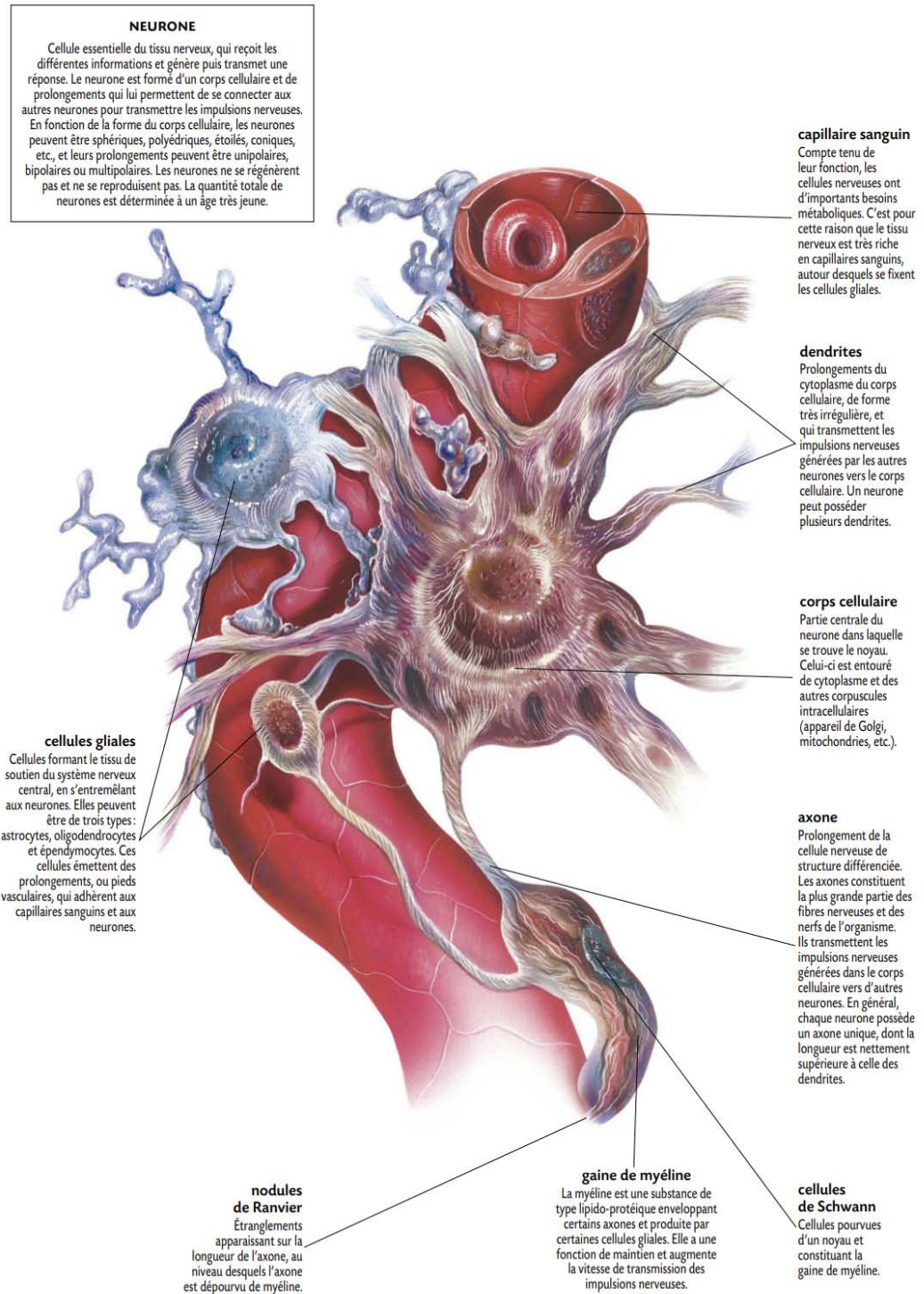


Figure 87 : Histologie nerveuse(39)

II. Physiopathologie de la croissance tumorale

1. Augmentation de la pression intracrânienne et engagement cérébral

Le crâne est un compartiment osseux fermé et le cerveau et le liquide cébrospinal sont maintenus physiologiquement dans une étroite plage de pression intracrânienne. Toute nouvelle lésion occupant l'espace, comme un hématome, une blessure entraînant un gonflement du cerveau ou une tumeur cérébrale, peut augmenter la pression intracrânienne et comprimer le cerveau.(14)

L'HTIC est définie par l'existence d'une pression intracrânienne supérieure à 15 mm Hg de façon durable.

L'évolution tensionnel crânienne offertes par la pathologie vasculaire et traumatique est fort éloignées des conditions de développement des tumeurs. Une tumeur évolue souvent sur des années, au pire sur quelques semaines, les phénomènes d'adaptation, de compensation, des structures intracrâniennes sont fondamentalement différents de ce qu'ils peuvent être dans le cadre d'un hématome évoluant en quelques minutes, peut-être en quelques heures. En pathologie tumorale des masses aussi rapidement expansives ne sont rencontrées que dans des cas particuliers : blocage d'une hydrocéphalie, ou d'une tumeur hémorragique. Des lésions moins aiguës enrichies d'un œdème important et/ou d'un certain degré d'hydrocéphalie peuvent encore donner lieu à des hypertensions intracrâniennes (HTIC) globales rapidement menaçantes. Cependant, le plus souvent, la lenteur du développement de la masse tumorale permet des adaptations du parenchyme cérébral viscoélastique à son contact. Des phénomènes de fluage interviennent qui peuvent conduire à des distorsions considérables des tissus sans hypertension intracrânienne, celle-ci ne survenant qu'à des stades terminaux (Figure 88). De façon générale on peut formuler à nouveau cette loi pratique : plus la lésion est aiguë plus d'hypertension intracrânienne globale est précoce et sévère, plus la lésion est proche de la chronicité, plus les

phénomènes de distorsion locale sont importants, et l'hypertension intracrânienne tardive et contingente(40,41)

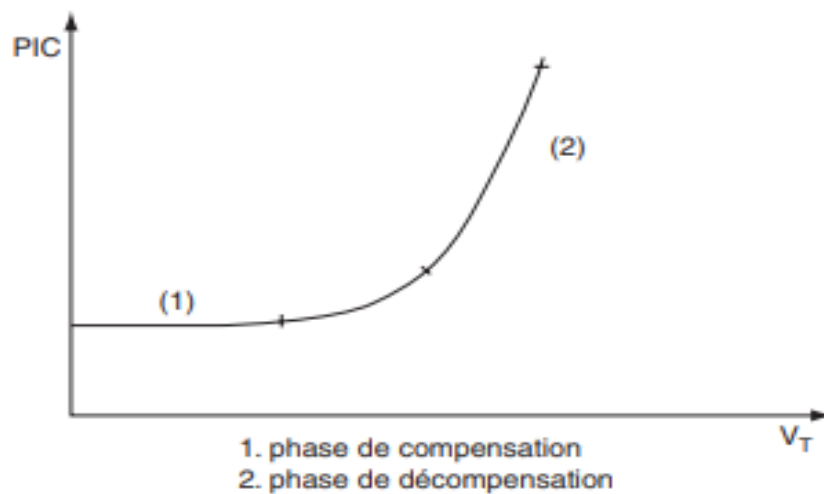


Figure 88 : Evolution de la Pression Intracrânienne quand un volume anormal VT se développe dans l'enceinte crânienne

C'est dans le cadre de ces syndromes d'hypertension intracrânienne que pourront se rencontrer des phases de décompensation liées à des déplacements massifs du tissu cérébral avec engagement sous des structures osseuses ou dure-mériennes suite à la différence de tension créée dans une ou multiple région du cerveau par rapport à l'autre ; engagement sous la faux, engagement des amygdales cérébelleuses au niveau du trou occipital. Dans les cas graves, le cerveau peut être engagé dans le foramen magnum, lui donnant une forme de cône, appelée hernie cérébrale (coning). Cela peut à son tour comprimer le tronc cérébral et la moelle spinale cervicale supérieure, ce qui peut être fatal.

Au total on cite 6 types d'engagement cérébral (Figure 89) :

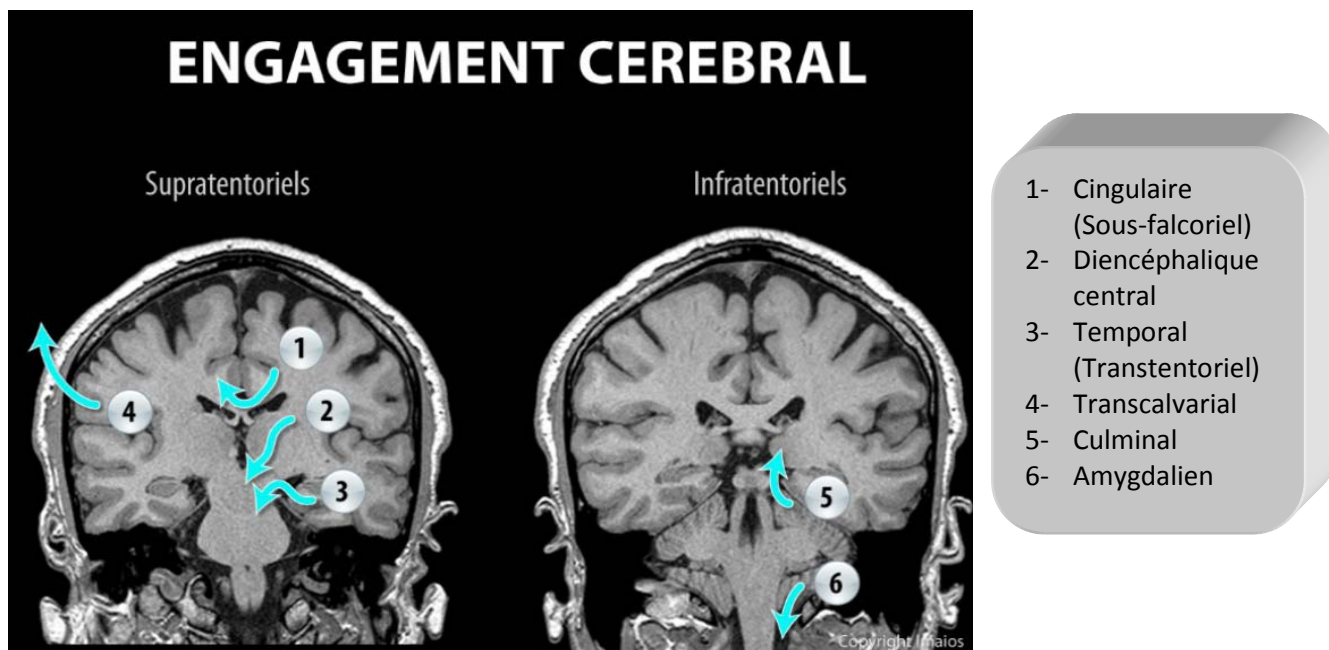


Figure 89 : Type d'engagement cérébral(42)

Il faut penser à un engagement cérébral dans un éventuel contexte d'hypertension intracrânienne dans les situations clinique suivantes (Tableau X) :

Tableau X : Engagement à craindre dans des situations d'HTIC accompagné des signes altérants

Type d'engagement	Situation causale probable	Signes cliniques altérants
Engagement amygdalien	Tumeurs de la fosse postérieure	<ul style="list-style-type: none"> • Torticolis • Attitude guindée, opisthotonos • Atteinte bulbaire (! aigu après PL) : collapsus avec arrêt cardiorespiratoire
Engagement temporal	Hématome ou masse temporale	<ul style="list-style-type: none"> • Coma rapidement progressif • Attitude de décérébration d'abord unilatérale et intermittente puis permanente et bilatérale • Mydriase unilatérale puis bilatérale
Engagement central ou diencephalique	Détérioration rostro-caudale	<ul style="list-style-type: none"> • Troubles de la vigilance (stupeur, coma) • Troubles du rythme respiratoire • Nystagmus spontané • Collapsus avec arrêt respiratoire

2. Hydrocéphalies tumorales

☞ Elle peut résulter :

- ❖ De l'obstruction des voies d'écoulement du LCS par le processus tumoral, l'hydrocéphalie est alors non communicante et toute ponction lombaire est contre-indiquée à cause du risque d'engagement occipital
- ❖ Ou d'une dissémination tumorale leptoméninge entravant la résorption du LCS, l'hydrocéphalie est alors communicante et autorise une éventuelle ponction lombaire
- ❖ D'une hypersécrétion du LCS, qui peut être observée dans les tumeurs du plexus choroïde.

☞ Elle peut affecter :

- ❖ Une partie du système ventriculaire : par exemple, hydrocéphalie tri ventriculaire par obstruction de l'aqueduc de Sylvius (aqueduc du mésencéphale) ;
- ❖ Ou l'ensemble de celui-ci : hydrocéphalie tétra ventriculaire, secondaire par exemple à une obstruction des trous de Magendie et de Luschka (ouvertures médiane et latérales) du quatrième ventricule, ou à un obstacle à la résorption du LCS lié à une méningite tumorale.(43)

3. Œdème cérébral :

Certains méningiomes, les gliomes malins et plus encore les métastases, s'accompagnent d'une réaction œdémateuse, souvent considérable, qui ajoute son volume propre aux effets de masse de la tumeur.

Il est habituel de considérer que l'œdème pour des raisons mécaniques interfère avec la microcirculation. Expérimentalement l'œdème péri tumoral s'accompagne de beaucoup moins de perturbations circulatoires que d'autres formes d'œdèmes quantitativement équivalents(44-47). En fait tant que le niveau de l'hypertension intracrânienne n'entraîne pas de désordres globaux de la pression de perfusion cérébrale, la baisse du débit sanguin régional lié à l'œdème est

discrète ou absente, et la pO₂ tissulaire reste normale. Chez l'homme les nombreuses études du débit sanguin cérébral autour des tumeurs ont donné des résultats contradictoires, les perturbations de l'autorégulation et de la réactivité au CO₂ semblant plus constatées que la baisse du débit proprement dit. Les déficits fonctionnels cliniquement identifiés, les troubles parallèles de l'électroencéphalogramme et les altérations de la consommation locale du glucose sont constants autour d'une tumeur, et on sait que ces désordres sont remarquablement améliorés par les corticoïdes. Pour autant leurs liens avec l'œdème ne sont pas simples. Il semble que dans l'œdème proprement dit, l'imbibition tissulaire en eau n'interfère avec la fonction cérébrale que pour des conditions extrêmes d'hypertension intracrânienne allant jusqu'à l'ischémie. Le plus souvent l'œdème apparaît simplement comme le témoin de l'incontinence des capillaires tumoraux et/ou de troubles toxiques et métaboliques autour de la lésion ; des troubles qu'il n'aggrave pas de façon significative(41)

4. Hémorragie intra tumorale

Elle est plus fréquente avec certains types de tumeurs (métastases de mélanome ou de cancer du rein) et peut être prise pour un hématome cérébral spontané quand la tumeur sous-jacente n'est pas connue. Elle se manifeste par une HTIC, un trouble de la conscience ou un déficit neurologique focal aigu. Il faut donc demander une IRM cérébrale à 4 à 6 semaines devant une hémorragie parenchymateuse spontanée pour rechercher une tumeur sous-jacente masquée par les signes aigus de l'hémorragie.

5. Méningite tumorale :

Elle résulte de l'extension aux espaces sous-arachnoïdiens d'une tumeur cérébrale primitive ou de l'invasion par métastases d'un cancer systémique. Cliniquement, le diagnostic est suspecté devant une paralysie d'un ou plusieurs nerfs crâniens d'installation rapidement progressive, des douleurs rachidiennes souvent associées à des douleurs radiculaires et/ou une

aréflexie, des troubles de l'équilibre, des céphalées, une atteinte des fonctions cognitives souvent fluctuante. C'est surtout la combinaison de ces signes qui est évocatrice, témoignant d'un processus multifocal. En revanche, la raideur méningée est plus rare. Le diagnostic repose sur l'IRM cérébrale et l'IRM médullaire, qui peuvent mettre en évidence des prises de contraste méningées ou périventriculaires anormales très évocatrices, mais aussi dans la région thora colombar et sur la ponction lombaire (en l'absence de contre-indication) à la recherche de cellules tumorales (qu'il faut analyser dans l'heure qui suit le prélèvement et savoir répéter au moins 3 fois)(43)

III. Signes cliniques des tumeurs cérébrales

Le mode d'expression d'un processus expansif intracrânien procède de deux mécanismes physiopathologiques essentiels : l'infiltration tumorale du parenchyme cérébral et les phénomènes compressifs liés à l'œdème péri lésionnel, aux compressions veineuses péri tumorales, ou au blocage des voies du liquide céphalorachidien (LCR). L'énoncé de ces deux mécanismes physiopathologiques élémentaires laisse présager des symptômes et signes possibles que l'on classe sous trois rubriques :

- ☞ Symptômes de dysfonctionnement encéphalique
- ☞ Symptômes liés au caractère expansif de la lésion
- ☞ Syndromes lésionnels focalisés.

Cette multiplicité de symptômes et signes secondaires au volume de la lésion, à sa topographie corticale, sous-corticale, profonde, ventriculaire, supratentorielle, ou infratentorielle fait que ce panorama des données cliniques conduisant au diagnostic ne peut être qu'allusif. En revanche, la stratégie neuroradiologique qui permet une forte présomption de la nature même des lésions suivant les principales topographies sera discutée et illustrée de façon assez approfondie.

1. Symptômes de dysfonctionnement encéphalique

Les symptômes secondaires à une souffrance cérébrale diffuse sont souvent relevés de façon rétrospective; en effet, en l'absence de tout autre signe d'appel, il ne serait pas raisonnable d'évoquer le diagnostic de tumeur cérébrale sur un simple tableau d'asthénie prolongée ; or il est très fréquent que les patients se plaignent de **fatigue intense** dans les mois ou semaines précédant le diagnostic et ceci quels que soient le type et la localisation de la lésion avec une fréquence peut-être plus remarquable en cas de pathologie parenchymateuse gliale profonde. Associées à cette sensation de grande fatigue, on retrouve une **perte de l'élan vital**, des **difficultés à la poursuite de tâches prolongées**, une **diminution des capacités de concentration et de la libido**, **l'apparition de réactions anxieuses** devant toute tâche même sans difficulté réelle. Ces symptômes évoquent un **syndrome dépressif** que les patients hésitent parfois à réfuter bien qu'ils soulignent l'absence de facteurs déclenchants. Dans d'autres cas, le tableau est plus important et c'est l'entourage plus que le patient lui-même qui mentionnera des **modifications comportementales, des erreurs de jugement, de courts épisodes de désorientation, une discrète altération des fonctions mnésiques ou intellectuelles**. Le caractère isolé d'une telle symptomatologie, en l'absence de tout **symptôme sensitivomoteur ou sensoriel**, pourra faire errer le diagnostic vers un syndrome dépressif ou un syndrome démentiel. La persistance ou l'aggravation du tableau entraînera la mise en route de la démarche étiologique.

2. Symptômes liés au caractère expansif de la lésion

Le deuxième type de symptomatologie est lié à l'augmentation du contenu intracrânien. L'apparente simplicité du mécanisme pathogénique de l'hypertension intracrânienne et des diverses modalités recouvre des processus très intriqués : l'œdème cérébral péri tumoral a plusieurs composantes, vasogénique, cytotoxique ; le processus tumoral lui-même peut être le siège de remaniements créant des changements de volume importants : développements kystiques, hémorragies intra tumorales. Les symptômes vont dépendre de ces processus

physiopathologiques et du compartiment anatomique où va se localiser le maximum du processus expansif ; de façon schématique, trois tableaux pourront être réalisés :

☞ **Un syndrome céphalalgique focal :**

Les douleurs sont caractérisées par une localisation précise et surtout par leur quotidienneté, avec des renforcements en fin de nuit ou en début de matinée. Un tel symptôme est attribué au développement de la masse lésionnelle, aux étirements vasculaires ou méningés qu'elle entraîne, éventuellement à l'érosion de la table osseuse interne du crâne

☞ **Un syndrome d'hypertension intracrânienne :**

Ce deuxième type de tableau clinique peut faire suite au premier ou au contraire s'installer d'emblée. Il associe céphalées, vomissements et des troubles visuels. Les céphalées sont souvent à prédominance matinale, bilatérales, lancinantes, avec des renforcements paroxystiques apparaissant lors des changements de position, lors de la toux, de l'éternuement, une tendance nauséuse, éventuellement des vomissements complèteront la symptomatologie ; vomissements classiquement faciles en jets, surtout en cas de lésion de la fosse postérieure chez l'enfant. L'association céphalées-vomissements évoluant de façon subaiguë ou chronique ne pourra manquer d'évoquer un tableau d'hypertension intracrânienne ; cependant chez l'enfant, l'importance de la symptomatologie digestive pourra poser un problème de diagnostic différentiel avec un syndrome abdominal aigu.

☞ **Le troisième tableau possible est celui du blocage ventriculaire**

Un tel tableau est relativement rare et se voit essentiellement dans les lésions intraventriculaires localisées soit à la sortie des ventricules latéraux (trous de Monro), soit au niveau de l'aqueduc de Sylvius ou encore du foramen de Magendie. Ces blocages par clapet sont à l'origine **d'accès d'hypertension intracrânienne** aiguë qui comporte le risque d'engagement ; plusieurs accès de ce type doivent suggérer immédiatement le diagnostic de lésion intraventriculaire et faire entreprendre le bilan morphologique sans délai. (48)

3. Syndromes neurologiques focalisés

Les symptômes et signes lésionnels susceptibles de révéler une tumeur cérébrale sont secondaires à une souffrance des structures nerveuses, soit de façon directe par infiltration, compression ou déplacement, soit de façon indirecte par œdème ou biais vasculaire. Les lésions corticales s'expriment par des **phénomènes déficitaires** ou **épileptiques** qui conduisent très rapidement à établir un diagnostic topographique clinique et à déclencher les investigations. De façon générale, toute manifestation épileptique survenant chez un sujet adulte sans antécédent de ce type évoque une lésion focale et impose le bilan de neuro-imagerie. Les processus expansifs profonds des hémisphères cérébraux entraînent des syndromes **déficitaires moteurs, sensitifs, sensoriels ou des fonctions cognitives et autres** (Figure 90) ; la souffrance des structures de la fosse postérieure se manifeste par des **signes cérébelleux** (Figure 90) ou des atteintes des nerfs crâniens ou du tronc cérébral. Des symptomatologies spécifiques à certaines structures fonctionnelles (base du crâne, voies optiques, région pinéale, région hypophysaire) s'expriment par des symptômes évocateurs (Figure 90) mais leur diagnostic précis échappe souvent au travail purement clinique et la solution viendra des investigations de neuro-imagerie.

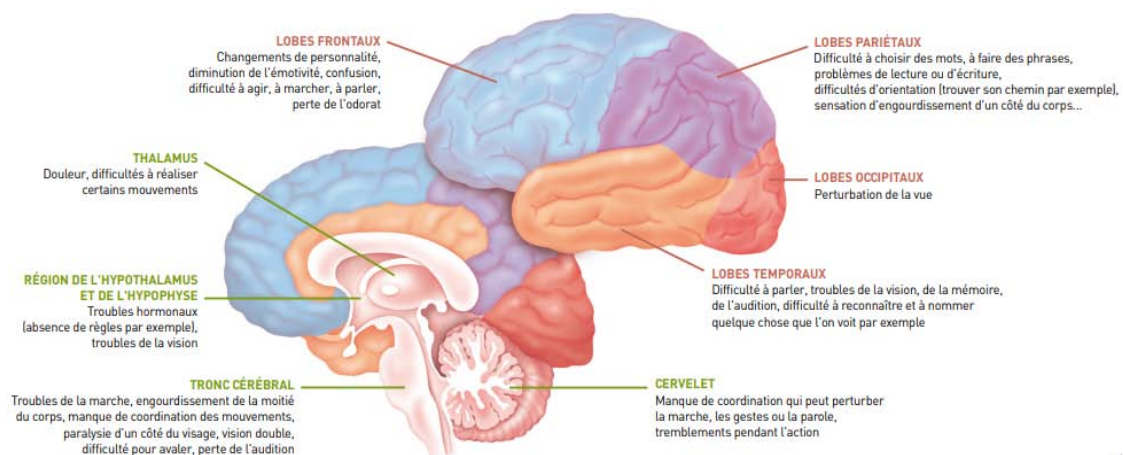


Figure 90 : Les troubles les plus perçus selon la localisation tumorale(49)

Enfin, il convient de faire mention de la fréquence de signes trompeurs : **syndrome de type vertigineux** lié à des lésions hémisphériques, discrétion de la symptomatologie de volumineux processus expansifs de l'hémisphère mineur, symptomatologie pseudo cérébelleuse de lésions frontales ou pariétales. Ces manifestations « aberrantes » par rapport à ce que l'on serait en droit d'attendre de la localisation lésionnelle sont bien connues, mais l'expérience des dernières années en TDM nous a appris la fréquence des symptômes cliniques trompeurs, en particulier dans les lésions impliquant la substance blanche hémisphérique et comportant une réaction œdémateuse importante. Devant ces tableaux cliniques, quel que soit l'âge du sujet, la conduite à tenir est actuellement la suivante :

- ☞ Procéder à un examen clinique neurologique à la recherche soit de la confirmation des signes focaux et à la quantification de leur importance, soit à la mise en évidence de signes passés inaperçus
- ☞ Rechercher un œdème papillaire au fond d'œil mais la difficulté d'interprétation de cet examen fait qu'il n'appartient plus à la pratique clinique systématique en dehors des services de spécialité
- ☞ Évaluer l'état fonctionnel du patient en référence aux échelles de Karnofsky (KPS) (Figure 116) ou de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)
- ☞ Faire pratiquer un examen radiologique qu'on verra plus tard dans de brefs délais et éventuellement en urgence si la symptomatologie clinique fait évoquer la possibilité d'une tumeur intraventriculaire
- ☞ Éliminer ou discuter les quelques diagnostics différentiels qui cliniquement peuvent donner le change à un processus tumoral intracrânien : tableau de « pseudotumeur cérébrale » ou encore hypertension intracrânienne bénigne, tableau de thrombophlébite cérébrale, méningite chronique, hématome sous-dural posttraumatique.

La clarté de cette stratégie est telle que cette première phase de diagnostic de processus expansif est habituellement conduite par le médecin praticien jusqu'au diagnostic positif radiologique. Le travail du clinicien va alors être de préciser la nature de la lésion et de décider

de la stratégie à suivre en tenant compte de l'ensemble des variables cliniques et neuroradiologiques : âge, état général, pathologies associées, localisation et extension lésionnelle. À ce niveau, l'apport de la neuro-imagerie est décisif.

On verra plus loin, les différents mécanismes qui impacte le tableau clinique passant par la nature tumoral, de son rythme de développement, de la localisation tumorale et d'autre paramètres, on conclura ainsi à la correspondance et à la corrélation entre la physiopathologie de la croissance tumorale et le tableau clinique.(48)

IV. Mécanisme physiopathologique des troubles neuropsychologique dans les tumeurs cérébrales :

Dans ce chapitre, nous examinerons la relation entre les divers paramètres tumoraux et leur corrélation avec les symptômes manifestés chez les patients :

1. Physiopathologie des symptômes et signes cliniques

Les symptômes des tumeurs cérébrales peuvent être liés à différents mécanismes qui dépendent de la nature de la tumeur et de son rythme de développement. Dans le cas d'une tumeur infiltrante (astrocytomes de bas grade), celle-ci infiltre le tissu cérébral sans causer nécessairement une destruction des neurones. Ainsi, les régions infiltrées peuvent présenter une activité normale ou peu altérée, expliquant la discrétion habituelle des troubles cognitifs ou comportementaux dans ce cadre. Ainsi, les manifestations cliniques peuvent correspondre tantôt, en propre, à une conséquence locale de la tumeur (destruction, effet cytotoxique, mécanisme vasculaire), tantôt à un effet traduisant des conséquences qui peuvent s'exercer sur des structures très éloignées du noyau tumoral principal (HTIC, hydrocéphalie, infiltration radiaire microscopique...). La conjonction de ces différents facteurs explique pourquoi le site

lésionnel ne constitue pas nécessairement le facteur déterminant de la symptomatologie tumorale. (50)

Anderson et AL(51) ont comparé 18 patients présentant des lésions tumorales à des patients présentant des lésions d'origine vasculaire situés dans des territoires similaires. Les patients porteurs d'une lésion tumorale de l'hémisphère gauche présentaient des troubles du langage de moindre sévérité par comparaison avec des patients atteints de lésions vasculaires et, le plus souvent, une absence de correspondance entre les symptômes aphasiques et la topographie de la lésion. Les patients porteurs de lésions tumorales de l'hémisphère droit présentaient une plus grande variabilité dans les troubles neuropsychologiques. Quelques patients, malgré des lésions étendues, ne présentaient aucun trouble. Chez d'autres patients les troubles étaient tout à fait comparables aux troubles des patients présentant des lésions vasculaires. Il est intéressant de noter que, dans cette série, certains patients porteurs de tumeurs cérébrales droites ne présentaient aucun signe suggérant un dysfonctionnement hémisphérique, à la différence des patients atteints de lésions vasculaires droites. Les auteurs concluaient en insistant sur la plus grande variabilité et la moindre sévérité des troubles cognitifs chez les patients porteurs de tumeur, quel qu'en soit le côté.(50)

2. Variables déterminant la présence de symptômes neuropsychologiques

Le site lésionnel n'apparaît pas comme le seul facteur déterminant l'expression clinique des tumeurs cérébrales. La présence de signes neuropsychologiques et neuropsychiatriques dépend de l'association des facteurs suivants :

2.1 La localisation de la tumeur

Les symptômes neuropsychologiques seraient plus fréquents dans les tumeurs sustentorielles, spécialement dans les tumeurs du lobe temporal et frontal.

Localisation de la tumeur	Nombre de cas	Pourcentage de patients présentant des symptômes neuropsychologiques	Pourcentage de patients débutant avec des symptômes psychiatriques
Toutes les tumeurs	530	78	15
Tumeurs sus-tentorielles	401	87	18
Tumeurs sous-tentorielles	129	47	5
Frontales	68	85	25
Temporales	56	93	29
Pariétales	32	81	19
Occipitales	11	82	9

Figure 91 : Fréquence des symptômes neuropsychologiques et neuropsychiatriques en fonction de la localisation des tumeurs dans une étude de 530 cas faite par Keschner et al.(52)

En outre, les symptômes cognitifs et psychiatriques et les symptômes d'appels sont plus fréquemment des tumeurs sus-tentorielles que sous-tentorielles.

Dans une recherche faite par Galasko et al.(53) rapportent que les symptômes psychiatriques (délire, hallucinations, dépression) seraient surtout présents dans les tumeurs du lobe temporal, frontal et de la région diencephalique. Il est probable que le risque de lésions des structures limbiques lié à ces localisations puisse rendre compte de leur prépondérance dans cette sémiologie. Il est, cependant, important de rappeler que si la localisation des tumeurs affecte la fréquence des symptômes mentaux, celle-ci ne détermine pas leur sémiologie. Keschner et al.(52)n'ont pas trouvé de différence significative entre la sémiologie neuropsychologique associée à des tumeurs frontales et temporales.

2. 2 La vitesse de croissance et le type histologique de la tumeur

Dans une étude menée par Hom et Reitan (54) ont observé une nette prépondérance de symptômes neuropsychologiques dans les tumeurs à croissance rapide. Busch (55) a également noté une plus grande fréquence des symptômes mentaux dans les tumeurs à croissance rapide (glioblastome) par comparaison avec des tumeurs à croissance lente (astrocytomes de bas grade) tant dans l'hémisphère gauche (70 % versus 25 %) que dans l'hémisphère droit (80 % versus 25 %). De même, dans la série de Hécaen et Ajuriaguerra (56), les symptômes neuropsychologiques étaient présents dans 61 % des gliomes contre seulement 43 % des méningiomes. Ces différences peuvent être expliquées par des mécanismes d'adaptation du cerveau plus efficaces dans les processus tumoraux d'installation lentement progressive.

Cependant, comme le souligne Lishman dans son étude (57) qu'il est possible que cette différence puisse refléter également une plus grande difficulté diagnostique, car les tumeurs à croissance lente se présentent plus fréquemment avec des symptômes mentaux isolés qui posent d'avantage de difficultés diagnostiques.

Pour Keschner et al.(52), l'histologie des tumeurs ne paraît pas constituer en elle-même un facteur déterminant des symptômes neuropsychologiques. Cependant, Lishman (57) suggère que les gliomes sont plus fréquemment associés à des symptômes mentaux que les tumeurs bénignes, probablement du fait d'un rythme de croissance bien plus élevé. Les données de Busch (55) et de Hécaen et Ajuriaguerra (56) semblent également confirmer cette hypothèse. Toutefois certains auteurs (58) ont trouvé des résultats apparemment contradictoires, avec une plus grande fréquence des symptômes psychiatriques dans les cas de méningiomes par rapport aux gliomes. Néanmoins, cette constatation pourrait être liée à la topographie particulière des méningiomes qui siègent fréquemment dans les régions frontales ou temporales antérieures. En ce qui concerne la présence de symptômes comportementaux, aucune donnée de la littérature ne vient soutenir l'hypothèse d'un rôle déterminant du type histologique de la tumeur (59).

2. 3 La bilatéralité des tumeurs

Les symptômes cognitifs, psychiatriques et neurologiques sont plus fréquents, polymorphes et de plus grande gravité en cas d'atteinte bi-hémisphérique, comme lors de tumeurs bi frontales et du corps calleux (52). C'est le cas des tumeurs ayant entraîné un syndrome de Korsakoff (Le syndrome de Wernicke-Korsakoff (« SWK »)) qui est une maladie neurodégénérative causée par une grave carence en thiamine (vitamine B1). Certaines régions du cerveau peuvent être endommagées en raison de cette carence, entraînant de grandes difficultés de mémoire, mouvement, vision et coordination.(50)

2. 4 L'hypertension intracrânienne et l'œdème péri lésionnel

L'HTIC peut rendre compte de symptômes neuropsychologiques, notamment de syndromes confusionnels, qui peuvent se résoudre lorsqu'un traitement efficace de l'HTIC est mis en place. L'HTIC peut aussi aggraver des symptômes neurologiques focaux secondaires à une tumeur. Toutefois, le lien entre les signes neuropsychologiques et le syndrome d'HTIC diffère selon le siège infra- ou sus-tentorial de la tumeur. Le syndrome d'HTIC qui est fait de céphalées, vomissements, troubles visuels et œdème papillaire est beaucoup plus fréquent dans les tumeurs sous-tentorielles, mais il est rarement accompagné de troubles mentaux. Inversement, les troubles mentaux sont beaucoup plus fréquents dans les tumeurs sus-tentorielles, dans lesquelles le syndrome d'HTIC est plus rare (52,56). Ce fait est particulièrement bien illustré par la série rapportée par Busch (55) qui a observé la présence de signes neuropsychologiques dans 50 % des cas de tumeurs temporales alors que seulement 25 % de ces patients présentaient un syndrome d'HTIC. Au contraire, 99 % des cas de tumeurs sous-tentorielles étaient associés à un syndrome d'HTIC et seulement 10 % de ces patients présentaient des symptômes mentaux. Il est intéressant de noter que dans la série de Keschner et al.(52), les syndromes confusionnels, habituellement rattachés à la présence d'un syndrome d'HTIC, étaient plus fréquemment observés dans les tumeurs sus-tentorielles, en absence d'HTIC. Le syndrome d'HTIC ne semble donc pas constituer un facteur déterminant la présence de symptômes neuropsychologiques(57).

L'œdème péri lésionnel, indépendamment de l'HTIC, peut influencer sur la présence de symptômes neuropsychiatriques. Lampl et al.(60) ont étudié la relation entre l'œdème péri lésionnel et la présence de ces symptômes chez 50 patients porteurs de méningiomes. Ils ont observé une corrélation positive entre la présence d'œdème et la présence de symptômes psychiatriques, alors que ceux-ci n'étaient pas corrélés avec le volume tumoral. Cependant il est dangereux de généraliser les conclusions de cette étude à d'autres tumeurs intracrâniennes. En effet, les méningiomes sont des tumeurs extra-cérébrales, à croissance lente, qui agissent par des mécanismes compressifs et n'infiltrent pas le tissu nerveux.(50)

2. 5 Facteurs propres au patient

En dehors des facteurs liés aux tumeurs, certains facteurs propres aux patients peuvent déterminer la présence de symptômes neuropsychologiques et neuropsychiatriques :

L'âge :

Symptômes	Âge			
	25-44	45-64	65-74	≥ 75
Céphalées	31 %	30 %	14 %	9 %
Crises convulsives	29 %	21 %	8 %	9 %
Confusion	12 %	14 %	14 %	15 %
Aphasie	2 %	6 %	14 %	9 %
Amnésie	2 %	4 %	3 %	12 %
Trouble de la personnalité	0 %	4 %	11 %	6 %

Figure 92 : Resultat d'étude menée par Lowry J.K. et Al qui montre la fréquence des symptômes neuropsychiatriques dans les tumeurs cérébrales en fonction de l'âge(61)

les syndromes confusionnels, aphasiques et amnésiques sont nettement plus fréquents chez les patients âgés (61,62) alors que les tumeurs cérébrales sont principalement observées entre 50 et 80 ans (59) ;

Une sensibilité à la pathologie psychiatrique. Lishman (57) suggère que des facteurs propres aux sujets, notamment leur degré de prédisposition génétique aux maladies psychiatriques, pourraient induire des manifestations neuropsychiatriques chez les porteurs de tumeurs cérébrales, indépendamment de leur localisation. La sémiologie psychiatrique associée aux tumeurs peut correspondre à l'association de l'état psychiatrique préalable du sujet, à des symptômes mentaux organiques associés aux tumeurs et à la réaction psychologique du sujet à la révélation du diagnostic de tumeur , comme c'est le cas après le traitement de la tumeur (63). Toutefois, aucune étude déterminant l'effet de ces variables isolément ou en association sur l'expression sémiologique des tumeurs n'a été rapportée.

En conclusion, la localisation des tumeurs n'est pas le facteur primordial dans leur expression clinique. Celle-ci va dépendre de la conjonction de nombreux autres facteurs, propres à la lésion et au terrain sur lequel elle se développe. Les patients atteints de tumeur ne sont donc pas de bons candidats pour établir des corrélations neuroanatomiques précises (51). Il

est de même très discutable d'inclure simultanément des tumeurs et des lésions vasculaires dans les études des conséquences cognitives ou comportementales des lésions cérébrales, sans procéder à une analyse séparée des deux groupes.

Cependant, les patients porteurs de tumeurs pourraient faire l'objet d'études analysant de façon diachronique le mode d'adaptation du cerveau aux lésions. De telles études, à notre connaissance n'ont pas encore été réalisées.(50)

V. Facteurs de risque des tumeurs cérébrales primitives :

Il existe de nombreuses hypothèses sur la pathogenèse des tumeurs cérébrales primaires ; la génétique joue clairement un rôle dans leur développement. L'exposition à de fortes doses de radiations ionisantes est le seul facteur de risque environnemental prouvé pour les tumeurs cérébrales primaires. Il n'a pas été démontré que d'autres toxines et expositions étudiées augmentaient le risque. Le tableau ci-dessous (Tableau XI) présente les facteurs de risque des tumeurs cérébrales primaires.(64)

Tableau XI : Les facteurs de risques des tumeurs cérébrales primitives(65-68)

Facteur génétique	Prouvé	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Maladie de Cowden ☞ Syndrome de Gorlin ☞ Syndrome de Li-fraumeni ☞ Neurofibromatose de type 1 et 2 ☞ Sclérose tubéreuse complexe ☞ Syndrome de Turcot ☞ Maladie de von hippel-Lindau
	Non prouvé ou réfuté	☞ Polymorphismes génétiques (par exemple, XRCC1)
Facteur environnemental	Prouvé	☞ Exposition aux rayonnements ionisants à forte dose
	Non prouvé ou réfuté	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Consommation d'alcool ☞ L'utilisation de téléphones cellulaires ☞ Agents chimiques (par exemple, teintures pour cheveux, solvants) ☞ Champs électromagnétiques ☞ Infections (par exemple, virus, toxoplasma gondii) ☞ Consommation de n-nitroses, d'antioxydants et de calcium ☞ Exposition professionnelle (par exemple, chlorure de vinyle)

VI. Classification OMS des tumeurs du SNC

La classification OMS des tumeurs du SNC est le système le plus largement accepté pour classer les tumeurs du SNC. Elle en est maintenant à sa 5^e édition, traditionnellement publiée dans une couverture bleue (donc « livre bleu »).

Bien que traditionnellement basée sur les caractéristiques histologiques des tumeurs, depuis la 4^e édition révisée du « livre bleu » en 2016, la classification s'appuie de plus en plus sur des paramètres moléculaires et dans certains cas, les a élevés au-dessus des caractéristiques histologiques

1. Classification OMS 2016 :

Avant qu'elle ne soit établie comme un jalon historique, l'ancienne classification, l'OMS 2007, des tumeurs du système nerveux central (SNC), se fondait sur un concept histogénétique. Cela signifie qu'elle se basait sur la similitude microscopique des cellules tumorales avec les cellules normales du tissu cérébral et prenait en compte leur degré de différenciation. Cette caractérisation reposait principalement sur des critères morphologiques observés avec des colorations standard, notamment l'Hématoxyline-Éosine (HE). Parfois, elle était complétée par des études immunohistochimiques (IHC) voire ultra structurales.

Cependant, en raison des avancées majeures dans le domaine de la génétique des tumeurs au cours des dernières années, la classification suivante celle de 2007 de l'OMS en 2016 reposait désormais sur des critères à la fois morphologiques (histologiques) et moléculaires. Elle classait ces tumeurs de I à IV en fonction de leur degré de malignité. L'objectif principal de cette classification était de définir des groupes tumoraux homogènes en termes de pronostic et de réponse au traitement. En effet, des données de la littérature ont montré que la classification moléculaire est mieux corrélée avec l'évolution clinique que la classification histologique, en particulier pour les gliomes.

Tableau XII : Classification OMS 2016 des tumeurs du système nerveux central

I. Tumeurs du tissu neuroépithélial	
1. Tumeurs astrocytaires : ☞ Astrocytome ☞ Astrocytome anaplasiques ☞ Glioblastome multiforme ☞ Astrocytome pilocytaire ☞ Xanthoastrocytome pléomorphe ☞ Astrocytome subépendymaire à cellules géantes 2. Tumeurs oligodendrogliales : ☞ Oligodendrogliome ☞ Oligodendrogliome anaplasique 3. Gliomes mixte : ☞ Oligoastrocytome ☞ Oligoastrocytome anaplasique 4. Tumeurs épendymaires : ☞ Ependymome ☞ Ependymome anaplasique ☞ Subépendymome ☞ Ependymome myxopapillaire	5. Tumeurs des plexus choroïde : ☞ Papillome des plexus choroïde ☞ Carcinome des plexus choroïde 6. Tumeurs neuronales et mixtes glio-neuronales : ☞ Gangliocytome ☞ Tumeurs neuroépithéliales dysembryoplasiques (DNT) ☞ Gangliogliome ☞ Gangliogliome anaplasique ☞ Neurocytome central 7. Tumeurs du parenchyme pinéal : ☞ Pinéocytome ☞ Pinéoblastome 8. Tumeurs embryonnaires : ☞ Médulloblastome ☞ Tumeur primitive neuroectodermique
II. Tumeurs méningées	
1. Tumeurs des cellules méningothéliales : méningiomes 2. Tumeurs mésenchymateuses non méningothéliales : hémangiopéricytome 3. Tumeurs mélanocytiques primitives 4. Hémangioblastome	
III. Lymphomes primitifs du système nerveux central	
IV. Tumeurs à cellules germinales	
1. Germinome 2. Carcinome embryonnaire 3. Tumeurs vitelline (Yolk-sac Tumor) 4. Choriocarcinome 5. Tératome 6. Tumeurs mixtes	
V. Tumeurs de la région sellaire	
1. Adénome pituitaire 2. Carcinome pituitaire 3. Craniopharyngiome	
VI. Tumeurs métastatiques	

2. Les Principaux changements Dans la 4ème édition (2016) « révisée » de l'OMS :

La 4 e édition révisée de 2016 a considérablement modifié la classification d'un certain nombre de familles de tumeurs, en introduisant une plus grande dépendance aux marqueurs moléculaires. Les changements les plus notables concernent les gliomes diffus, dans lesquels le statut IDH (muté ou type sauvage) et la co-délétion 1p19q (pour les oligodendrogliomes) ont pris de l'importance. Il est important de noter que si le phénotype histologique et le génotype ne sont pas concordants (par exemple, cela ressemble à un astrocytome diffus mais est co-déléte par 1p19q, ATRX-Wild type), alors le génotype l'emporte et il est utilisé pour déterminer le diagnostic.

Les médulloblastomes ont également été divisés en sous-groupes moléculaires distincts.

Un autre changement est la combinaison de tumeurs fibreuses solitaires de la dure-mère et d'hémangiopéricytome, qui, bien qu'apparaissant très différentes à l'imagerie, semblent désormais être des manifestations de la même tumeur.

Malgré une évolution vers des marqueurs moléculaires pour certaines entités, la classification continue de s'organiser selon l'origine cellulaire (ex. tumeurs épendymaires) ou anatomique (ex. tumeurs de la région sellaire).(69)

3. Classification OMS 2021

La cinquième édition de la Classification OMS des tumeurs du système nerveux central (SNC), publiée en 2021, est la sixième version de la norme internationale pour la classification des tumeurs du cerveau et de la moelle épinière faisant suite aux publications antérieures de 1979, 1993, 2000, 2007, et 2016.(69-71,71,72)

S'appuyant sur la quatrième édition mise à parue en 2016 et sur les nombreux développements dans le domaine qui ont suivi la classification de 2016 et sur les

recommandations du Consortium pour éclairer les approches moléculaires et pratiques de la taxonomie des tumeurs du SNC (cIMPACT-NOW)(73,74,74-80). La cinquième édition de 2021 introduit des changements majeurs qui font progresser le rôle du diagnostic moléculaire dans la classification des tumeurs du SNC. Dans le même temps, elle reste liée à d'autres approches établies du diagnostic des tumeurs, telles que l'histologie et l'immunohistochimie. Ce faisant, la cinquième édition établit différentes approches de la nomenclature et du classement des tumeurs du SNC et souligne l'importance des diagnostics intégrés et des rapports multicouches.

De nouveaux types et sous-types de tumeurs sont introduits, certains sont basés sur de nouvelles technologies de diagnostic telles que le profilage du méthylome de l'ADN. Le chapitre suivant résumera les principaux changements généraux importants dans la classification de la cinquième édition 2021. Nous espérons que ce résumé fournira un aperçu afin de faciliter une exploration plus approfondie de l'intégralité de la cinquième édition de la Classification OMS des tumeurs du système nerveux central.(81)

Tableau XIII : Classification OMS 2021 des tumeurs du système nerveux central

I. Gliomes, tumeurs glioneuronales et tumeurs neuronales	
<p>1) Gliomes diffus de type adulte</p> <ul style="list-style-type: none"> ☞ Astrocytome, mutant IDH ☞ Oligodendrogliome, mutant IDH et codéleté 1p/19q ☞ Glioblastome, type sauvage IDH <p>2) Gliomes diffus de bas grade de type pédiatrique</p> <ul style="list-style-type: none"> ☞ Astrocytome diffus, altéré MYB – ou MYBL1 ☞ Gliome angiocentrique ☞ Tumeur neuroépithéliale polymorphe de bas grade du jeune ☞ Gliome diffus de bas grade, voie MAPK altérée <p>3) Gliomes diffus de haut grade de type pédiatrique</p> <ul style="list-style-type: none"> ☞ Gliome diffus de la ligne médiane, altéré en H3 K27 ☞ Gliome hémisphérique diffus, mutant H3 G34 ☞ Gliome diffus de haut grade de type pédiatrique, type sauvage H3 et type sauvage IDH ☞ Gliome hémisphérique de type infantile <p>4) Gliomes astrocytaires circonscrits</p> <ul style="list-style-type: none"> ☞ Astrocytome pilocytaire ☞ Astrocytome de haut grade avec caractéristiques piloïdes ☞ Xanthoastrocytome pléomorphe ☞ Astrocytome sous-épendymaire à cellules géantes ☞ Gliome chordoïde ☞ Astroblastome, MN1 –altéré 	<p>5) Tumeurs glioneuronales et neuronales</p> <ul style="list-style-type: none"> ☞ Gangliogliome ☞ Gangliogliome desmoplasique infantile / astrocytome desmoplasique infantile ☞ Tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique ☞ Tumeur glioneuronale diffuse avec caractéristiques de type oligodendrogliome et amas nucléaires ☞ Tumeur glioneuronale papillaire ☞ Tumeur glioneuronale formant rosette ☞ Tumeur glioneuronale myxoïde ☞ Tumeur glioneuronale leptoméningée diffuse ☞ Gangliocytome ☞ Tumeur neuronale multinodulaire et vacuolante ☞ Gangliocytome cérébelleux dysplasique (maladie de Lhermitte–Duclos) ☞ Neurocytome central ☞ Neurocytome extraventriculaire ☞ Liponeurocytome cérébelleux <p>6) Tumeurs épendymaires</p> <ul style="list-style-type: none"> ☞ Épendymome supratentoriel ☞ Épendymome supratentoriel, fusion ZFTA positive ☞ Épendymome supratentoriel, fusion YAP1 positive ☞ Épendymome de la fosse postérieure ☞ Épendymome de la fosse postérieure, groupe PFA ☞ Épendymome de la fosse postérieure, groupe PFB ☞ Épendymome rachidien ☞ Épendymome rachidien, MYCN –amplifié ☞ Épendymome myxopapillaire ☞ Sous-épendymome
II. Tumeurs du plexus choroïde	
1) Papillome du plexus choroïde	3) Carcinome du plexus choroïde

<p>2) Papillome atypique du plexus choroïde</p>	
<p>III. Tumeurs embryonnaires</p>	
<p>1) Médulloblastome</p> <ul style="list-style-type: none"> ☞ Médulloblastomes, définis moléculairement - Médulloblastome, activé par WNT - Médulloblastome, activé par SHH et type sauvage TP53 - Médulloblastome, activé par SHH et mutant TP53 - Médulloblastome, non-WNT/non-SHH ☞ Médulloblastomes, définis histologiquement 	<p>2) Autres tumeurs embryonnaires du SNC</p> <ul style="list-style-type: none"> ☞ Tumeur tératoïde/rhabdoïde atypique ☞ Tumeur neuroépithéliale cribriforme ☞ Tumeur embryonnaire à rosettes multicouches ☞ Neuroblastome du SNC, activé par FOXR2 ☞ Tumeur du SNC avec duplication tandem interne BCOR ☞ Tumeur embryonnaire du SNC
<p>IV. Tumeurs pinéales</p>	
<p>1) Pinéocytome 2) Tumeur parenchymateuse pinéale de différenciation intermédiaire 3) Pinéoblastome</p>	<p>4) Tumeur papillaire de la région pinéale 5) Tumeur myxoïde desmoplasique de la région pinéale, mutant SMARCB1</p>
<p>V. Tumeurs des nerfs crâniens et paraspinaux</p>	
<p>1) Schwannome 2) Neurofibrome 3) Périneurome 4) Tumeur hybride de la gaine nerveuse</p>	<p>5) Tumeur maligne de la gaine du nerf mélanotique 6) Tumeur maligne de la gaine du nerf périphérique 7) Paragangliome</p>
<p>VI. Méningiomes</p>	
<p>Méningiome</p>	
<p>VII. Tumeurs mésenchymateuses non méningothéliales</p>	
<p>1) Tumeurs des tissus mous</p> <ul style="list-style-type: none"> ☞ Tumeurs fibroblastiques et myofibroblastiques - Tumeur fibreuse solitaire ☞ Tumeurs vasculaires - Hémangiomes et malformations vasculaires - Hémangioblastome ☞ Tumeurs des muscles squelettiques - Rhabdomyosarcome ☞ Différenciation incertaine 	<ul style="list-style-type: none"> - Sarcome réarrangé <i>CIC</i> - Sarcome intracrânien primaire, mutant <i>DICER1</i> - Sarcome d'Ewing 2) Tumeurs chondro-osseuses ☞ Tumeurs chondrogènes - Chondrosarcome mésenchymateux - Chondrosarcome ☞ Tumeurs notocordales - Chordome (y compris chordome peu différencié)

- Tumeur mésoenchymateuse intracrânienne, fusion FET-CREB positive	
VIII. Tumeurs mélanocytaires	
1) Tumeurs mélanocytaires méningées diffuses ☞ Mélanocytose méningée et mélanomatose méningée 2) Tumeurs mélanocytaires méningées circonscrites ☞ Mélanocytome méningé et mélanome méningé	
IX. Tumeurs hématolymphoïdes	
1) Lymphomes ☞ Lymphomes du SNC - Lymphome diffus primitif à grandes cellules B du SNC - Lymphome du SNC associé à une immunodéficience - Granulomatose lymphomatoïde - Lymphome intravasculaire à grandes cellules B ☞ Divers lymphomes rares du SNC - Lymphome du MALT de la dure-mère - Autres lymphomes à cellules B de bas grade du SNC	- Lymphome anaplasique à grandes cellules (ALK +/ ALK -) - Lymphomes à cellules T et NK/T 2) Tumeurs histiocytaires ☞ Maladie d'Erdheim-Chester ☞ Maladie de Rosai-Dorfman ☞ Xanthogranulome juvénile ☞ Histiocytose à cellules de Langerhans ☞ Sarcome histiocytaire
X. Tumeurs germinales	
1) Tératome mature 2) Tératome immature 3) Tératome avec tumeur maligne de type somatique 4) Germinome	5) Carcinome embryonnaire 6) Tumeur du sac vitellin 7) Choriocarcinome 8) Tumeur germinale mixte
XI. Tumeurs de la région sellaire	
1) Craniopharyngiome Adamantinomateux 2) Craniopharyngiome papillaire 3) Pituicytome, tumeur à cellules granuleuses de la région sellaire et oncocytome à cellules fusiformes	4) Adénome hypophysaire/PitNET 5) Blastome hypophysaire
XII. Métastases au SNC	
1) Métastases au cerveau et au parenchyme de la moelle épinière 2) Métastases aux méninges	

4. Les Principaux changements Dans la 5ème édition (2021) de l'OMS :

Comme mentionné dans le segment précédant, la 5e édition (2021) s'appuie sur la version précédente en mettant davantage l'accent sur les marqueurs moléculaires tant en termes de classification que de classement et intègre la plupart des recommandations formulées dans les publications (CIMPACT-NOW). Cette approche aboutit cependant à une classification assez hétérogène selon les entités spécifiques. À une extrémité du spectre, certaines tumeurs restent principalement évaluées histologiquement tandis qu'à l'autre extrémité, certaines sont entièrement évaluées sur la base de paramètres moléculaires.

Cela se reflétera dans une « structure de rapport en couches » dans laquelle les caractéristiques histologiques, le classement OMS du SNC et les informations moléculaires seront combinés pour former un diagnostic intégré.

Certains changements importants dans la terminologie et dans des entités spécifiques méritent d'être soulignés.

4.1 Terminologie :

Type et sous-type

- ☞ **Le type** remplace "entité"
- ☞ **Le sous-type** remplace "variante"

Par exemple, les méningiomes représentent un « type » avec de nombreux « sous-types », par exemple chordoïde, rhabdoïde, à cellules claires, etc.

4.2 Classement :

a. Classement selon les types de tumeurs

D'autres systèmes de classification de l'OMS classent généralement chaque tumeur indépendamment ; c'est-à-dire que la version de grade le plus bas d'une tumeur particulière reçoit le grade 1, quel que soit son agressivité par rapport aux autres diagnostics.

En revanche, dans les éditions précédentes de la classification OMS des tumeurs du SNC, les entités étaient classées (à peu près) de manière équivalente, de sorte que les tumeurs de grade I, quel que soit leur type, étaient généralement indolentes et pouvaient être guéries si elles étaient complètement réséquées, tandis que les tumeurs de grade IV entraîneraient une mort rapide.

Afin d'harmoniser la classification des tumeurs du SNC avec celles d'autres systèmes, cette approche a été abandonnée, du moins par aspiration, en faveur d'une classification des tumeurs purement à l'intérieur de chaque « type »

Cependant, en raison de l'inertie des classifications antérieures et du désir d'éviter toute confusion supplémentaire, cela n'a été adopté que d'une manière qui n'entre pas trop en conflit avec la classification antérieure. Par exemple, malgré le classement selon les types de tumeurs, il n'existe pas d'astrocytome de grade 1, mutant IDH (seuls les grades 2, 3 et 4 sont disponibles). De même, le glioblastome de type sauvage IDH ne peut être qu'une tumeur de grade 4.

Il convient également de noter que l'on tend généralement à accorder moins d'importance au grade, car il est souvent moins pertinent que la localisation ou les thérapies disponibles. Par exemple, le médulloblastome activé par la WNT, bien qu'il s'agisse d'une tumeur de grade 4, a un bon pronostic s'il est traité, bien meilleur que les autres types de médulloblastome.(81)

b. Chiffres arabes :

Auparavant, les chiffres romains I, II, III et IV étaient utilisés pour la notation. Ceux-ci seront remplacés par les chiffres arabes 1, 2, 3 et 4 pour aligner les grades des tumeurs du SNC sur ceux des autres systèmes. Cependant, étant donné que les caractéristiques utilisées pour classer les tumeurs du SNC restent différentes de celles utilisées de manière systémique, il est recommandé que le grade soit précédé de « SNC OMS », par exemple « méningiome SNC OMS grade 1 »

c. Modificateur anaplasique :

Le terme anaplasique, largement utilisé dans les classifications précédentes, a été abandonné au profit du classement uniquement. Ainsi, ce qui était auparavant connu sous le nom d'« astrocytome anaplasique » est désormais appelé « astrocytome, mutant IDH, SNC de grade 3 de l'OMS »

d. Classement moléculaire :

Pour la première fois, des caractéristiques moléculaires ont été explicitement ajoutées au schéma de classification et peuvent remplacer les caractéristiques histologiques. Par exemple, un astrocytome de type sauvage IDH présentant des caractéristiques histologiques de bas grade peut être considéré comme un grade 4 (glioblastome) en présence d'une amplification de l'EGFR, d'une mutation du promoteur TERT ou du gain combiné du chromosome 7 et de la perte du chromosome 10 [+7/-10]

4.3 Critères diagnostiques essentiels et souhaitables

Chaque type de tumeur s'est vu attribuer certains critères diagnostiques essentiels nécessaires à un diagnostic spécifique, ainsi que des critères supplémentaires non essentiels mais néanmoins souhaitables

4.4 Non classé ailleurs (ou NEC=Not Elsewhere Classified)

En plus de non spécifié ailleurs (NSA), qui désigne les tumeurs pour lesquelles une classification moléculaire complète n'est pas disponible, non classée ailleurs (NCA) a été ajoutée pour désigner les tumeurs qui ont été entièrement caractérisées mais qui ne rentrent pas dans le système de classification établi(77)

En conclusion, toutes les classifications sont des représentations imparfaites, reflétant l'état de la compréhension dans un domaine à un moment donné ainsi que les interprétations de ces informations par un nombre limité d'experts. L'OMS SNC 5, comme ses prédécesseurs, doit donc être considérée comme un travail en cours, comme une étape dans l'évolution de la

classification des tumeurs du SNC. L'OMS SNC 5 a tenté d'introduire de nouvelles connaissances dans la classification de la manière aussi prudente mais progressive que possible, en incluant des entités nouvellement reconnues, en éliminant progressivement les types de tumeurs apparemment obsolètes et en ajustant la structure taxonomique. On espère que ces changements et leurs explications fourniront des conseils pratiques aux pathologistes et aux spécialistes en neuro-oncologie du monde entier et que ces progrès profiteront aux patients atteints de tumeurs du SNC.

VII. Notions de base sur la génétique moléculaire des gliomes :

Plusieurs marqueurs moléculaires sont connus de longue date en neuro-oncologie et ont été utilisés jusqu'à présent comme marqueurs pronostiques de survie ou prédictifs à la réponse à certains traitements. Depuis la classification OMS 2016, ces marqueurs sont utilisés non pas comme marqueurs à l'intérieur d'une même catégorie de maladies, mais comme critères de définition des différentes catégories.

1. Isocitrate déshydrogénase (IDH)

L'isocitrate déshydrogénase (IDH) est une enzyme située dans le cytoplasme, les peroxysomes et les mitochondries. Les mutations des gènes IDH sont importantes dans diverses maladies. Ils constituent la base de la classification des gliomes diffus de type adulte dans la classification OMS des tumeurs cérébrales avec des implications thérapeutiques émergentes. Les mutations somatiques de l'IDH entraînent des syndromes d'enchondromatose : maladie d'Ollier et syndrome de Maffucci(69,82,83)

1. 1 Fonction :

a. Fonction Normal :

Les isocitrate déshydrogénases sont des enzymes qui catalysent la décarboxylation oxydative de l'isocitrate en 2-oxoglutarate (également connu sous le nom d' α -cétoglutarate) qui se produit dans les mitochondries, le cytoplasme et les peroxysomes(84). Cette réaction produit également du NADPH (IDH1 et IDH2) ou NADH (IDH3).(85)

Dans les mitochondries, l'isocitrate déshydrogénase (IDH3) agit à l'étape limitante du cycle de l'acide tricarboxylique et entraîne la production de NADH.(86,87)

b. Implications d'un fonctionnement anormal

Lorsque IDH1 et 2 sont mutés, ils ne catalysent plus la formation de 2-oxoglutarate mais acquièrent plutôt la capacité de catalyser la formation de 2-hydroxyglutarate qui s'accumule (et peut en principe être détecté par SRM). Ce composé présente une ressemblance structurale avec le glutamate, un neurotransmetteur excitateur clé du cerveau humain. Par conséquent, il a la capacité de stimuler les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Ce phénomène augmente la susceptibilité aux convulsions, élucidant la fréquence des convulsions dans les gliomes diffus avec mutations IDH, tels que les astrocytomes et les oligodendrogliomes. (88-90)

c. Génétique :

Un certain nombre de gènes codant pour des isoformes de ces enzymes ont été identifiés, *IDH1* et *IDH2* étant les plus pertinents dans la classification actuelle des gliomes.

IDH1

- Situé sur le bras long du chromosome 2 (2q32)
- Code pour l'isocitrate déshydrogénase cytosolique
- Responsable de la production NADPH

- Les mutations affectent un seul résidu d'acide aminé 132, dans la plupart des cas (> 85 %), ce qui entraîne le remplacement de l'arginine par l'histidine et est donc notée R132H(91)

☞ *IDH2*

- Situé sur le bras long du chromosome 15 (15q21)
- Code pour l'isocitrate déshydrogénase mitochondriale
- Responsable de la production NADPH
- Les mutations affectent un seul résidu d'acide aminé 172, analogue au résidu R132 dans IDH1(92)

☞ *IDH3*

- Situé dans les mitochondries et une partie du cycle de l'acide citrique
- Essentiel à la production de NADH
- Contrairement à IDH1 et IDH2, qui sont des gènes uniques, IDH3 est un complexe enzymatique multi-sous-unités, composé de plusieurs sous-unités différentes(93,94)

1. 2 Détection (Figure 93):

Dans la plupart des cas, le statut IDH est obtenu en effectuant une immunohistochimie sur des échantillons de biopsie chirurgicale. La majorité (90 %) des mutations IDH dans les gliomes affectent IDH1 avec une seule mutation faux-sens d'un acide aminé au niveau de l'arginine (R) 132 remplacée par l'histidine (H) ; ainsi noté IDH1 R132H. Il s'agit de la mutation généralement testée par immunohistochimie.

Si aucune réactivité immunohistochimique n'est détectée, il est probable mais pas certain que la tumeur soit de type sauvage IDH. Cela ne peut être établi qu'avec un génotypage formel, par exemple en utilisant le pyroséquençage. Cependant, dans la pratique, cela n'est pas toujours fait, à la fois parce que cela coûte cher et que chez certains groupes de patients (par exemple, les patients âgés présentant des tumeurs présentant une nécrose), le résultat est presque toujours négatif (c'est-à-dire qu'il s'agit presque toujours de glioblastomes).(95)

Bien qu'il n'existe pas de limite d'âge absolue, chez les individus de plus de 55 ans ayant reçu un nouveau diagnostic de gliome IDH1 R132H négatif en immunohistochimie, les chances qu'une mutation IDH soit détectée par séquençage de nouvelle génération sont faibles et ne sont pas prises en compte obligatoire.

Le statut de méthylation de MGMT est également potentiellement utile pour réduire davantage les risques qu'une tumeur immunohistochimique négative pour IDH1 R132H héberge en réalité une mutation moins courante. Bien que la littérature soit hétérogène, les tumeurs mutées IDH (IDH1 et IDH2) sont généralement plus susceptibles de présenter également une méthylation MGMT (80 % pour les mutants IDH contre 60 % pour les tumeurs de type sauvage IDH). (96)

L'évaluation du 2-hydroxyglutarate in vivo par spectroscopie RM n'est pas encore largement utilisée en clinique, mais elle présente un énorme intérêt. Dans les tumeurs avec IDH muté, les niveaux de 2-hydroxyglutarate sont élevés, ce qui résonne à 2,25 ppm.(97)

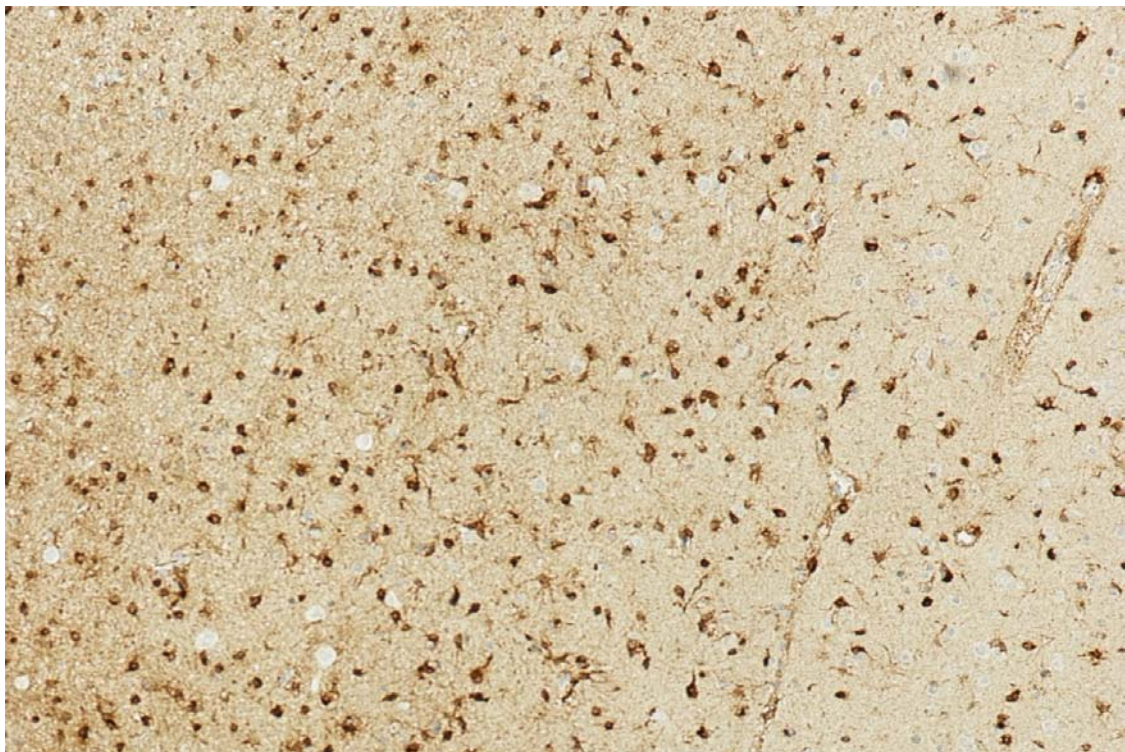


Figure 93: Immunohistochimie pour IDH dans un astrocytome. Les cellules tumorales brun foncé contiennent le gène IDH muté et produisent une protéine anormale.

1. 3 Terminologie et Impact pronostic :

La terminologie peut prêter à confusion car, bien que la mutation de l'IDH soit observée tôt dans la gliomagenèse et soit oncogène, elle confère un meilleur pronostic que les gliomes sans mutation (type sauvage). Autrement dit :

- ☞ **IDH-Wild type = Type sauvage IDH = IDH négatif = pas de mutation = mauvais pronostic**
 - ❖ Depuis la 5e édition (2021) de la classification de l'OMS, tous les glioblastomes sont désormais, par définition, de type sauvage IDH
- ☞ **Mutant IDH = IDH positif = mutation présente = meilleur pronostic**
 - ❖ Par définition, pratiquement tous les gliomes diffus de bas grade de type adulte (astrocytomes et oligodendrogliomes) sont des mutants IDH. Il est important de noter que la plupart des tumeurs mutantes IDH sont également méthylées par MGMT (> 80 %).

Un certain nombre d'inhibiteurs de l'IDH ont été étudiés en tant qu'agents thérapeutiques potentiels. Il a été démontré que le vorasidenib, un inhibiteur de l'IDH1 et de l'IDH2 administré par voie orale et capable de pénétrer la barrière hémato-encéphalique, prolonge considérablement la survie sans progression (27,7 mois contre 11,1 mois) (98)

2. Suppression du code 1p19q :

La Co délétion 1p19q représente la perte combinée du chromosome 1 du bras court (c'est-à-dire 1p) et du bras long du chromosome 19 (c'est-à-dire 19q) et est reconnue comme un marqueur génétique prédictif de la réponse thérapeutique à la chimiothérapie et à la chimio radiothérapie combinée et d'une survie globale plus longue chez patients atteints de gliomes diffus, en particulier ceux présentant des composants oligodendrogliaux.(99)

Historiquement, la Co délétion 1p19q était présente dans jusqu'à 70 à 85 % des oligodendrogliomes et 50 % des oligoastrocytomes(100). Depuis la 4-ème édition mise à jour de la classification OMS des tumeurs du SNC (2016), l'importance de la Co délétion 1p19q

était devenue essentielle pour le diagnostic de l'oligodendrogliome (au même titre que la mutation IDH). (101)

Autrement dit :

☞ IDH positif + Co délétion 1p19q = oligodendrogliome = meilleur pronostic

☞ IDH positif + pas de Co délétion 1p19q = astrocytome

Lorsque les gliomes diffus de l'adulte présentent une IDH non mutée (c'est-à-dire « de type sauvage »), le statut de 1p19q est d'une signification clinique incertaine et la tumeur est considérée comme non classée ailleurs (NCA)(102) . De même, si la délétion est partielle (par exemple perte de 1p avec rétention de 19q), alors les tumeurs doivent également être considérées comme NCA.(103,104)

3. Méthyl guanine-ADN méthyltransférase (MGMT) :

La O 6 -méthyl guanine-ADN méthyltransférase (MGMT) est une enzyme de réparation de l'ADN qui est importante pour prédire les effets des agents chimio thérapeutiques alkylants (par exemple le témozolomide) dans le traitement des glioblastomes (GBM) .

La méthylation du promoteur MGMT est très fréquente dans les gliomes de bas grade (80 %) et est presque invariablement présente dans les tumeurs de bas grade présentant des mutations IDH. En revanche, la méthylation du promoteur MGMT est beaucoup moins fréquente dans les gliomes de grade supérieur (grades 3 et 4 de l'OMS), que l'on retrouve dans seulement 35 à 45 % de ces tumeurs(96,105)

La méthylation du promoteur MGMT peut être évaluée à l'aide de nombreuses techniques et aucun consensus uniforme n'a été atteint concernant la technique la plus appropriée dans la pratique clinique. L'immunohistochimie , la réaction en chaîne par polymérase (MSP) non quantitative spécifique à la méthylation et le séquençage ont tous été utilisés.

Les tissus viables (non nécrotiques) doivent être échantillonnés pour éviter des résultats faussement négatifs(105)

➤ **Impact Pronostic :**

Une activité élevée du MGMT (c'est-à-dire non méthylé) entraîne une efficacité réduite des agents alkylants et constitue donc un facteur de mauvais pronostic (106)

D'un autre côté, lorsque le promoteur MGMT est méthylé, l'activité du MGMT diminue et les agents alkylants sont donc plus efficaces. En d'autres termes, l'identification du MGMT méthylé est un facteur pronostique positif. Il est également prédictif d'une pseudo-progression suivant le protocole Stupp .(105)

4. Mutations d'ATRX et du promoteur de TERT :

Parmi les processus de survie des cellules tumorales, celles-ci peuvent notamment maintenir de façon anormale la longueur de leurs télomères et donc ainsi échapper à la sénescence répliquative habituelle, c'est-à-dire le raccourcissement des télomères à chaque mitose survenant à l'état normal. Dans l'oncogenèse des gliomes, deux mécanismes mutuellement exclusifs interviennent: les mutations du promoteur de TERT (C228T et C250T) et les mutations d'ATRX (Alpha-Thalassemia/ mental Retardation syndrome X-linked). A l'état normal, l'expression de la protéine ATRX est ubiquitaire. Sa perte d'expression (mutuellement exclusive avec la codélétion de 1p-19q) caractérise le phénotype astrocytaire et peut être mise en évidence par technique d'IHC qui révèle une absence de marquage des cellules tumorales, reflétant la mutation du gène dans 80% des cas.(107)

VIII. Diagnostic Paraclinique :

Le diagnostic de toute tumeur cérébrale présumée doit faire l'objet d'une imagerie cérébrale et d'une histopathologie appropriée, qui doivent être précédées impérativement et inévitablement d'une évaluation clinique adéquate confirmant leurs nécessités.

1. Place de l'imagerie :

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) avec injection de gadolinium est la modalité préférée en raison de sa résolution et de sa rehausse par les agents de contraste. Si l'IRM ne peut pas être effectuée (par exemple, chez les patients ayant des implants métalliques, des dispositifs intégrés ou souffrant de claustrophobie), la tomodensitométrie (TDM) de la tête et de la colonne vertébrale est acceptable, bien que la résolution ne soit pas aussi élevée que l'IRM et qu'elle ne permette pas d'évaluer correctement les lésions de la fosse postérieure et de la colonne vertébrale. Une imagerie supplémentaire telle que la perfusion par résonance magnétique, la spectroscopie par résonance magnétique ou la tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose peut s'avérer nécessaire pour le diagnostic et la stadification, et ne doit être demandée que sous la direction du médecin traitant. (108,109)

➤ En pratique :

La Tomodensitométrie, avec ou sans produit de contraste, est souvent la première technique d'imagerie diagnostique visant à préciser les tableaux cliniques neurologiques peu clairs. En plus de la détection d'une lésion cérébrale, la TDM est particulièrement utile dans l'analyse de calcifications et dans le diagnostic d'infiltrations hémorragiques fraîches. L'Imagerie par résonance magnétique (IRM) avec séquences en T2 et T1 avant et après injection de produit de contraste (PC) à base de gadolinium lui fait généralement suite dans l'examen d'un processus expansif intracrânien de nature imprécise, grâce au meilleur contraste des tissus mous et à la plus grande sensibilité dans la visualisation des concentrations de PC. L'angiographie classique n'est actuellement plus pratiquée qu'à titre exceptionnel dans le diagnostic des tumeurs gliales intracérébrales. Les techniques de médecine nucléaire, dont surtout la tomographie par émission de positons (PET), prennent une importance toujours plus grande dans le diagnostic différentiel des images suspectes

Bien que l'indication d'un bilan radiologique soit dépendante de l'examen clinique et des différents symptômes rapportés par le patient. Il faut noter qu'une imagerie d'urgence doit être réalisée chez les patients présentant des symptômes d'alerte (Red flag symptoms) (Tableau IV)

Tableau XIV: Symptômes d'alerte de céphalées(110,111).

Symptômes d'alerte de céphalées (Red flag Headache symptoms) =justifiant une imagerie cérébrale urgente □ □
<ul style="list-style-type: none">☞ Caractère Aiguë, nouvellement sévère ; changement significatif par rapport aux céphalées antérieures☞ Association à de la fièvre ou à d'autres symptômes systémiques☞ Nouvelles céphalées chez l'adulte, en particulier chez les personnes âgées de plus de 50 ans☞ Apparition à l'effort, début la nuit ou tôt le matin☞ Se produit en cas de méningisme☞ Survient avec de nouveaux signes neurologiques☞ Précipitation de la douleur lors de la manœuvre de Valsalva☞ Caractère progressif☞ Céphalées sévères ou persistantes chez les personnes âgées ou les enfants, en particulier ceux qui présentent des caractéristiques inquiétantes.

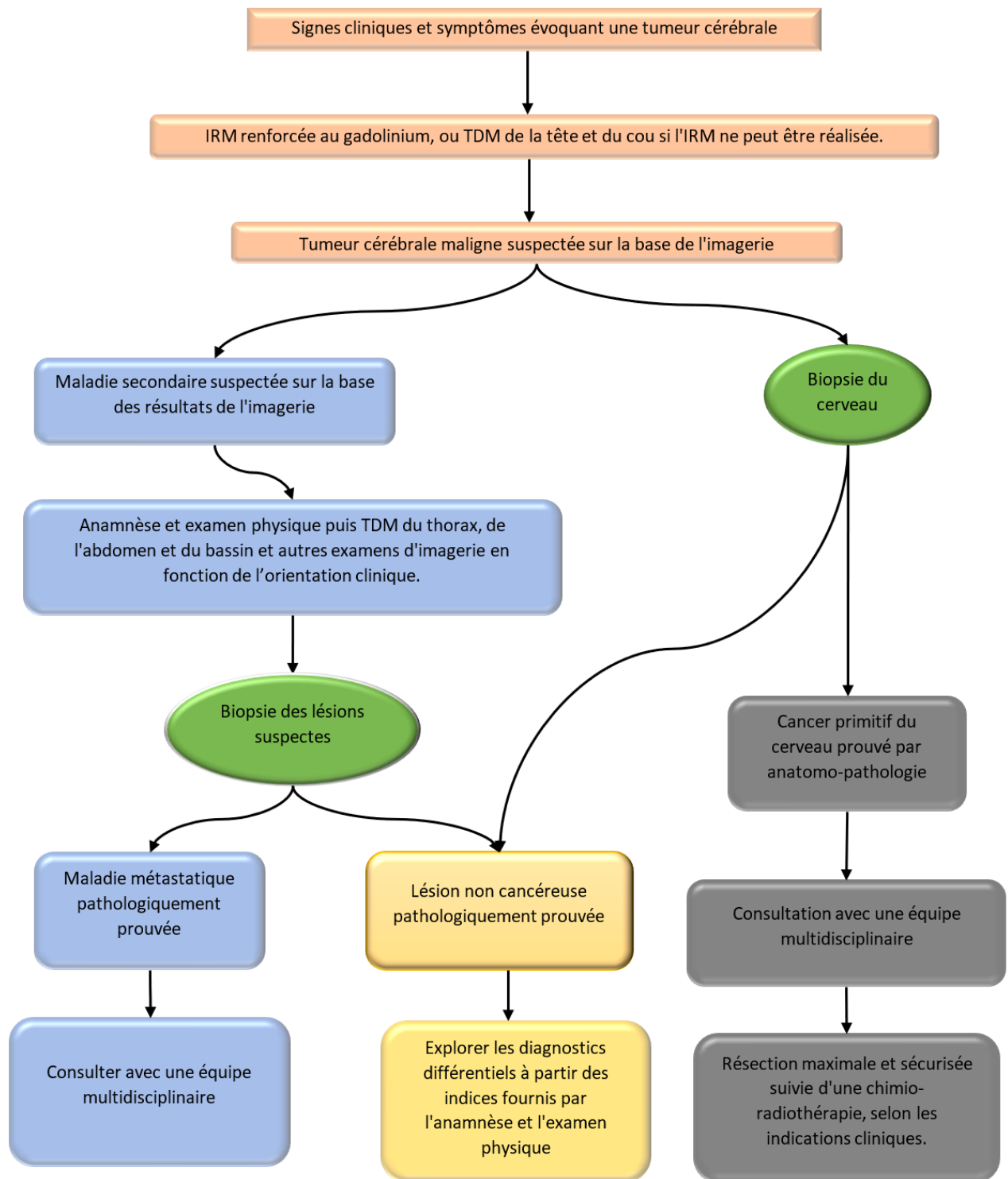


Figure 94 : Arbre décisionnel du diagnostic d'une tumeur cérébrale

2. Place l'histopathologie :

Dans tous les cas, l'IRM doit être complétée par le prélèvement et l'analyse d'un échantillon de la tumeur.

Ce prélèvement est réalisé **soit lors d'une biopsie, soit lors de l'intervention chirurgicale** destinée à enlever la tumeur. L'échantillon de la tumeur est analysé par un médecin spécialiste, appelé anatomopathologiste. Une fois les résultats de l'analyse obtenus, plusieurs médecins se réunissent pour déterminer les traitements les plus appropriés (chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie) qui seront les plus efficaces.

La biopsie ne doit être pratiquée qu'en cas de non-opérabilité : état général et/ou comorbidités contre-indiquant une exérèse, doute avec une tumeur « non chirurgicale » (lymphome, lésion inflammatoire), tumeur non résécable en raison de son caractère trop diffus (bi-hémisphérique, gliomatose), de l'atteinte des noyaux gris centraux, du tronc cérébral, de l'espace perforé antérieur... Elle doit répondre à certaines règles : tissu analysable (non altéré), en quantité suffisante (nombreuses analyses effectuées), et suffisamment représentatif de la tumeur (prise de contraste). Différentes techniques peuvent être utilisées, en fonction des habitudes de l'opérateur, du matériel disponible, de la localisation tumorale (superficielle vs. Profonde). On distingue les biopsies à ciel ouvert, et les biopsies stéréotaxiques. Plusieurs études rétrospectives ont démontré que le taux de complications était de 8 à 12%, avec 2 à 6% de déficit neurologique permanent, et 1 à 4% d'hémorragie symptomatique, et un taux de mortalité global de 1%. Le diagnostic est obtenu dans 80 à 99% des cas, quelle que soit la technique utilisée(112-116).

Plusieurs méthodes de prélèvement biopsique sont disponibles, notamment la biopsie stéréotaxique avec ou sans cadre, la micro biopsie endoscopique effectuée lors d'une ventriculoscopie, la ponction biopsie sous contrôle scannographique et la biopsie à main levée.

Toutefois, la biopsie stéréotaxique demeure la technique la plus couramment utilisée. Elle implique la fixation d'un cadre stéréotaxique sur le crâne, avec des points d'appui au niveau de la région occipitale, nasale et auriculaire. Par la suite, la localisation de la lésion cérébrale est déterminée au moyen d'une IRM ou d'une TDM cérébrale, et le neurochirurgien sélectionne une trajectoire pour la biopsie tout en évitant les zones sensibles, notamment les vaisseaux sanguins.

Les cadres les plus utilisés dans une biopsie a cadre stéréotaxique sont :

- Cadre de Talairach (Figure 95)
- Cadre de Leksell (Figure 96)
- Cadre de Riechert-Munding
- Cadre de Brown-Roberts-Wells
- Cadre de Laitinen

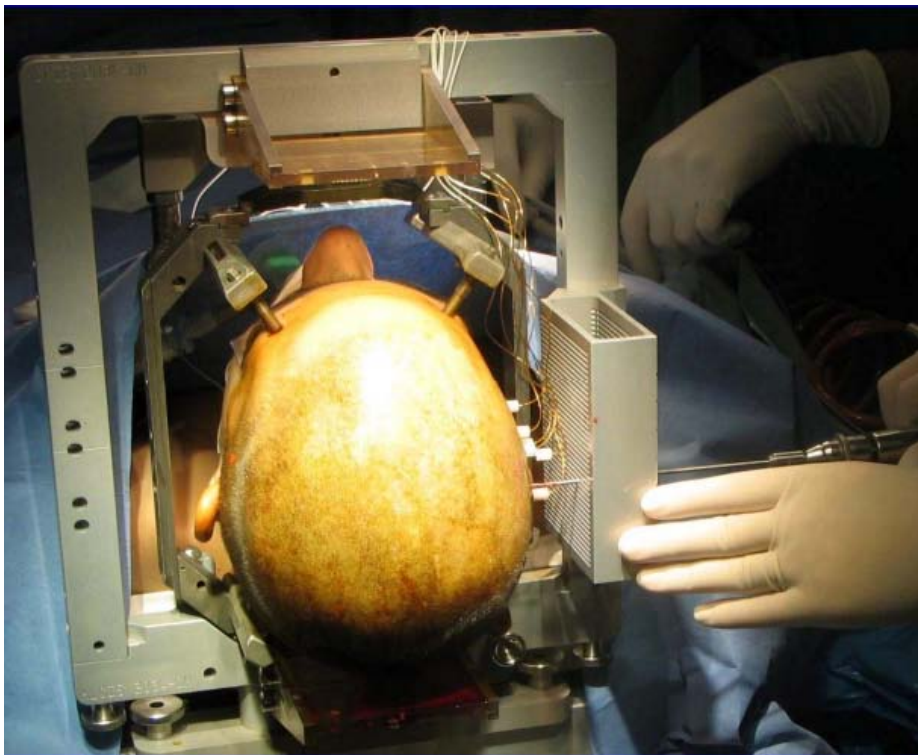


Figure 95: Cadre Stéréotaxique de TALAIRACH (117)

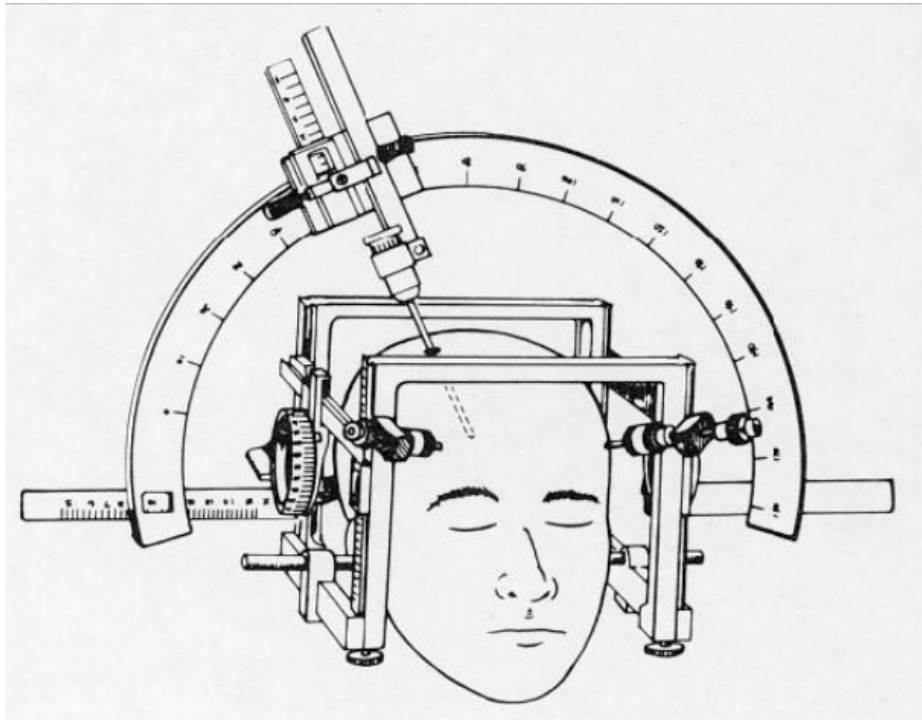


Figure 96: Cadre Stéréotaxique De LEKSELL(117)

☞ **Les étapes de la biopsie :**

- Une biopsie se passe en salle d'opération, sous anesthésie locale ou générale. Le neurochirurgien pratique une incision dans le cuir chevelu, puis fait un trou, appelé trou de trépan dans l'os du crâne. Ce trou mesure entre quelques millimètres et 2 centimètres de diamètre.
- Le neurochirurgien glisse ensuite une aiguille fine à travers ce petit trou, jusqu'à la tumeur. Il en aspire plusieurs échantillons, qui sont ensuite envoyés dans un laboratoire d'anatomopathologie pour être analysés.
- Une fois l'intervention terminée, le trou de trépan n'a pas besoin d'être rebouché. Il est simplement recouvert par le cuir chevelu, que le neurochirurgien recoud ou referme avec des agrafes. La cicatrice est protégée par un pansement.
- Une biopsie nécessite une hospitalisation de 2 à 5 jours.

- Les points de suture ou les agrafes sont enlevés généralement par le médecin traitant dans les 10 jours après l'intervention. Certains fils se résorbent tous seuls et n'ont pas besoin d'être enlevés.
- L'intérêt de la biopsie est d'atteindre la tumeur avec une grande précision, sans devoir faire pour autant une grande ouverture. (118,119)

👉 **Les étapes de l'intervention :**

- Le neurochirurgien incise le cuir chevelu à l'endroit où la tumeur sera extraite (les cheveux n'ont pas toujours besoin d'être rasés).
- Il découpe ensuite une partie de l'os du crâne, créant une sorte de porte appelée volet osseux, qui donne accès à l'intérieur du crâne.
- Enfin, le neurochirurgien incise les méninges, qui enveloppent le cerveau, et retire la tumeur en utilisant différents outils chirurgicaux.
- Plusieurs fragments de la tumeur sont ensuite envoyés au laboratoire d'anatomopathologie pour être analysés.
- Lorsque l'intervention est terminée, le neurochirurgien replace le volet osseux pour refermer le crâne. Il le fixe avec des clips, des broches ou des fils. Enfin, il recoud le cuir chevelu.
- La peau cicatrise en 6 à 10 jours. L'os se régénère et se ressoude tout seul. Le crâne est ensuite suffisamment solide pour que le patient puisse mener une vie normale.
- L'intervention nécessite une hospitalisation de 5 à 10 jours en moyenne. Ce temps est nécessaire pour surveiller l'apparition d'éventuelles complications, attendre le résultat des analyses anatomopathologiques et surtout, pour permettre au patient de se rétablir.

- D'autres techniques de neurochirurgie existent pour retirer la tumeur, notamment une intervention par le nez ou par la bouche, si la position de la tumeur le permet. Le patient ne doit pas hésiter à poser des questions à ce sujet au neurochirurgien, qui lui donnera toutes les informations utiles à ce sujet.(119,120)

3. Radiologie : Métastases cérébrales "Versus" Glioblastome :

Différencier un glioblastome (GBM) d'une métastase cérébrale (MC) est un défi fréquent, avec de profondes implications chirurgicales, de bilan et de traitement. Malheureusement, faire la distinction entre les deux entités n'est pas toujours simple et même les neuroradiologues expérimentés ont parfois du mal. Néanmoins, il existe un certain nombre de fonctionnalités utiles qui permettront généralement de faire la distinction entre les deux de manière relativement simple.

Dans le contexte de ce chapitre, le terme glioblastome est utilisé pour désigner à la fois le glioblastome, les tumeurs de type sauvage IDH et les astrocytomes diffus de type adulte de grade 4, mutant IDH, qui sont désormais considérés comme des diagnostics distincts.

Ce chapitre présente des fonctionnalités d'imagerie utiles pour faciliter la distinction entre ces deux entités en préopératoire. Une discussion générale sur les MC, les glioblastomes, le type sauvage IDH et les astrocytomes IDH mutant, sera abordé plus loin.

3.1 Avant tout, Rechercher la malignité systémique

Ça paraît peut-être que c'est de la triche en parlant de l'importance de cette enquête dans la section de radiologie, mais si le patient a des antécédents connus de malignité systémique, en particulier si l'on sait qu'elle est métastatique, alors, évidemment, une lésion cérébrale qui s'accroît est beaucoup plus susceptible d'être une métastase. Il est donc très utile de rechercher ces informations, soit directement à partir du dossier du patient, soit en recherchant des indices dans d'autres analyses disponibles.

Dans de nombreux cas, si la lésion n'est pas clairement un glioblastome, une imagerie systémique peut être obtenue pour rechercher une lésion primaire.(121)

Relativement rarement, un patient présentant une métastase cérébrale ne présentera aucun antécédent de malignité et aucun signe de lésion primaire au scanner et au TEP-CT, appelés métastases cérébrales d'un cancer primaire inconnu.

À l'inverse, il arrive parfois qu'un patient ayant des antécédents de tumeur maligne soit atteint d'un glioblastome concomitant non lié ; ce sont, après tout, des tumeurs assez courantes chez les personnes âgées.(122)

3. 2 Absence de rehaussement :

Si c'est identifiable avec confiance d'une tumeur nodulaire solide non rehaussée, séparée ou en continuité avec la composante rehaussée, alors le diagnostic est presque certainement celui d'un gliome diffus de haut grade. En effet, les métastases, à moins qu'elles soient très petites, s'agrandissent de manière essentiellement universelle. Il est cependant important de ne pas confondre œdème et tumeur non rehaussée.

3. 3 Multiplicité :

La caractéristique la plus utile des MC, autre que la maladie métastatique systémique rampante connue, est probablement leur multiplicité, avec environ les trois quarts des patients présentant des lésions multiples au moment de la présentation. Cependant, cela signifie que les 25 % restants des patients présentent une seule lésion et, dans de nombreux cas, aucune maladie systémique connue. Pour aggraver les choses, il n'est pas rare que les GBM présentent de multiples foyers d'amélioration.

Le meilleur indice pour distinguer les deux est que dans la grande majorité des cas de GBM avec plusieurs zones de rehaussement, elles sont toutes intégrées dans la même zone d'anomalie du signal FLAIR, ou liées par un signal FLAIR anormal. C'est ce qu'on appelle un glioblastome multifocal .

Si les lésions rehaussées sont complètement distinctes et ne sont pas liées par une anomalie du signal FLAIR, elles représentent très probablement des MC, car ce type de rehaussement est très rare dans le GBM et est appelé glioblastome multicentrique(123)

3.4 Emplacement :

Les MC ont une prédilection pour la jonction de la matière grise et blanche et impliquent moins fréquemment le cerveau plus profond. Ils ont tendance à ne pas impliquer la substance blanche périventriculaire et s'étendent rarement jusqu'au corps calleux .

En revanche, le GBM a tendance à être centré sur la substance blanche sous-corticale, avec une extension fréquente et une propagation le long des tissus sous-épendymaires. L'invasion et l'expansion du corps calleux sont également fréquemment rencontrées.

3.5 Morphologie :

Les MC sont généralement des sphères de tissu étranger, relativement bien circonscrites et séparées du parenchyme cérébral adjacent. Ils sont entourés d'un œdème vasogénique dont l'ampleur peut varier considérablement, de minime à vaste. Il est important de noter qu'à l'exception du centre des lésions, qui présente fréquemment une nécrose et/ou une hémorragie, il n'existe pas de zones adjacentes de tumeur non rehaussée. Ceci est particulièrement utile dans les lésions périphériques impliquant le cortex. Les gliomes présentent souvent des composantes qui démontrent une expansion corticale sans rehaussement (composante « péri tumorale » non rehaussée***). (124)

Les gliomes ont tendance à avoir une forme plus complexe (moins sphérique), mais même avec une interprétation semi-automatique de la forme assistée par ordinateur, cette différence est difficile à exploiter pour augmenter la précision

3. 6 Perfusion IRM :

La perfusion IRM de contraste de susceptibilité dynamique (CSD) peut être utile pour faire la distinction entre les MC et le glioblastome. L'utilité découle de deux différences sous-jacentes dans la vascularisation des métastases et des tumeurs cérébrales primitives.

Premièrement, la vascularisation du composant tumoral rehaussé peut être très différente. Les métastases ont des vaisseaux qui ressemblent à ceux du tissu d'origine et, en tant que tels, sont dépourvus de toute barrière hémato-encéphalique perceptible. En revanche, les vaisseaux des gliomes, bien que souvent anormaux, présentent généralement une structure de barrière hémato-encéphalique restante.

Deuxièmement, la vascularisation du cerveau normal entourant les métastases est histologiquement normale et la non-amélioration du signal T2 élevé est due à un œdème vasogénique. En revanche, la région non rehaussée du signal T2 élevé entourant un gliome représente souvent une tumeur non rehaussée et aura donc également des vaisseaux anormaux.

Deux mesures utiles pour distinguer les deux nécessitent une évaluation des courbes intensité-temps du signal.

☞ Hauteur du pic

- ❖ Chute maximale de l'intensité du signal par rapport à la ligne de base avant le contraste pendant la phase bolus du premier passage de gadolinium
- ❖ Est en corrélation avec la densité capillaire et le rCBV
- ❖ Élevé dans le parenchyme à signal T2 élevé péri-rehaussé dans les gliomes représentant la présence de vaisseaux sanguins anormaux

☞ Pourcentage de récupération de l'intensité du signal

- ❖ Pourcentage d'intensité du signal récupéré par rapport à la ligne de base de précontraste à la fin du premier passage
- ❖ Est en corrélation avec le degré de perméabilité capillaire et la fuite de contraste

- ❖ Plus élevé en composante d'amélioration des tumeurs, représentant une BBB plus intacte dans les gliomes

La perfusion artérielle marquée par spin (AMS) a également montré une augmentation du flux sanguin cérébral (FSC) dans le cerveau à signal T2 élevé péri-renforcé des gliomes(125,126)

3.7 Spectroscopie IRM

La spectroscopie par RM est une autre technique potentiellement utile pour distinguer les métastases des glioblastomes, bien qu'elle soit loin d'être parfaite dans la pratique, car elle nécessite un placement minutieux des voxels par rapport aux composants rehaussés et non rehaussés.

La région la plus utile à examiner est la région à signal T2 élevé non rehaussé, adjacente à la composante rehaussée. Dans cette région, les gliomes ont tendance à présenter des caractéristiques d'infiltration tumorale (choline élevée) alors que les métastases présentent des traces normales ou légèrement déprimées.

Les tracés obtenus à partir de la partie solide qui se rehausse sont plus difficiles à interpréter et les études ont rapporté des résultats variables.(127,128)

☞ Pic de choline

- ❖ Composante « péri tumorale » non rehaussée *** : une élévation de Cho/Cr et Cho/NAA évoque un gliome et reflète une infiltration tumorale
 - Rapport Cho/Cr > 1,24 : sensibilité 100 %, spécificité 88,9 %, valeurs prédictives positives (VPP) 80,0 % et valeurs prédictives négatives (VPN) 100 %
 - Rapport Cho/NAA > 1,11 : sensibilité 100 %, spécificité 91,1 %, VPP 83,3 % et VPN 100 %
- ❖ Composant solide rehaussant : élevé à la fois dans les glioblastomes et les métastases, reflétant un taux élevé de renouvellement des membranes cellulaires(129)

☞ **Pic NAA**

- ❖ Composante rehaussée solide : si elle est présente, elle est utile (à condition que le voxel soit entièrement intra lésionnel) et indique la présence d'un glioblastome.

☞ **Pic de lipides**

- ❖ Composant central sans rehaussement : est inutile s'il est présent car il indique simplement une nécrose cellulaire dans le glioblastome ou dans les métastases
- ❖ Composant solide rehaussant : un rapport lipides/Cr élevé suggère la présence de métastases.(130,131)

*** le terme "péri-tumoral" est malheureux puisqu'il est désormais bien connu que dans les gliomes, les cellules tumorales s'étendent bien au-delà des marges de rehaussement, et qu'il est donc question de tumeur non rehaussée ou "péri-rehaussée".

IX. Caractéristique épidémiologique et prise en charge des différentes tumeurs cérébrales

Dans ce segment, trois chapitres ont été mis en place selon deux paramètres :

- 1) L'origine primitive ou secondaire des tumeurs cérébrales*
- 2) L'origine gliale ou non gliale des tumeurs primitives cérébrales*

Dans ces trois chapitres, on citera les tumeurs majeures les plus rencontrés en pratique clinique accompagnés de leurs critères épidémiologiques, physiopathologique, anatomopathologique, ainsi que leurs caractéristiques radiologiques et finalement le traitement et le Pronostic :

1) Les tumeurs cérébrales primitives Gliales

1.1 Un schéma simplifié a été ajouté pour avoir une vue globale des tumeurs cité à cette section

1.2 Présentation générale des tumeurs astrocytaires

1.3 Les astrocytomes (Astrocytome pilocyttaire + Astrocytome IDH mutant)

1.4 Le Glioblastome

1.5 L'oligodendrogliome

2) *Les tumeurs cérébrales primitives non Gliale*

2.1 Le Méningiome

2.2 Le Médulloblastome

2.3 Lymphome primaire du système nerveux central

3) *Les tumeurs cérébrales secondaire à un cancer métastatique*

1. Tumeurs Cérébrales Gliales :

Si dessous (Figure 97), on présente un Schéma, classifiant les tumeurs gliales majeures les plus fréquents selon le grade avec une classification parallèle selon leur famille histologique, ceci a pour but de se rapprocher plus de la 5ème édition (2021) de classification OMS des tumeurs du système nerveux central

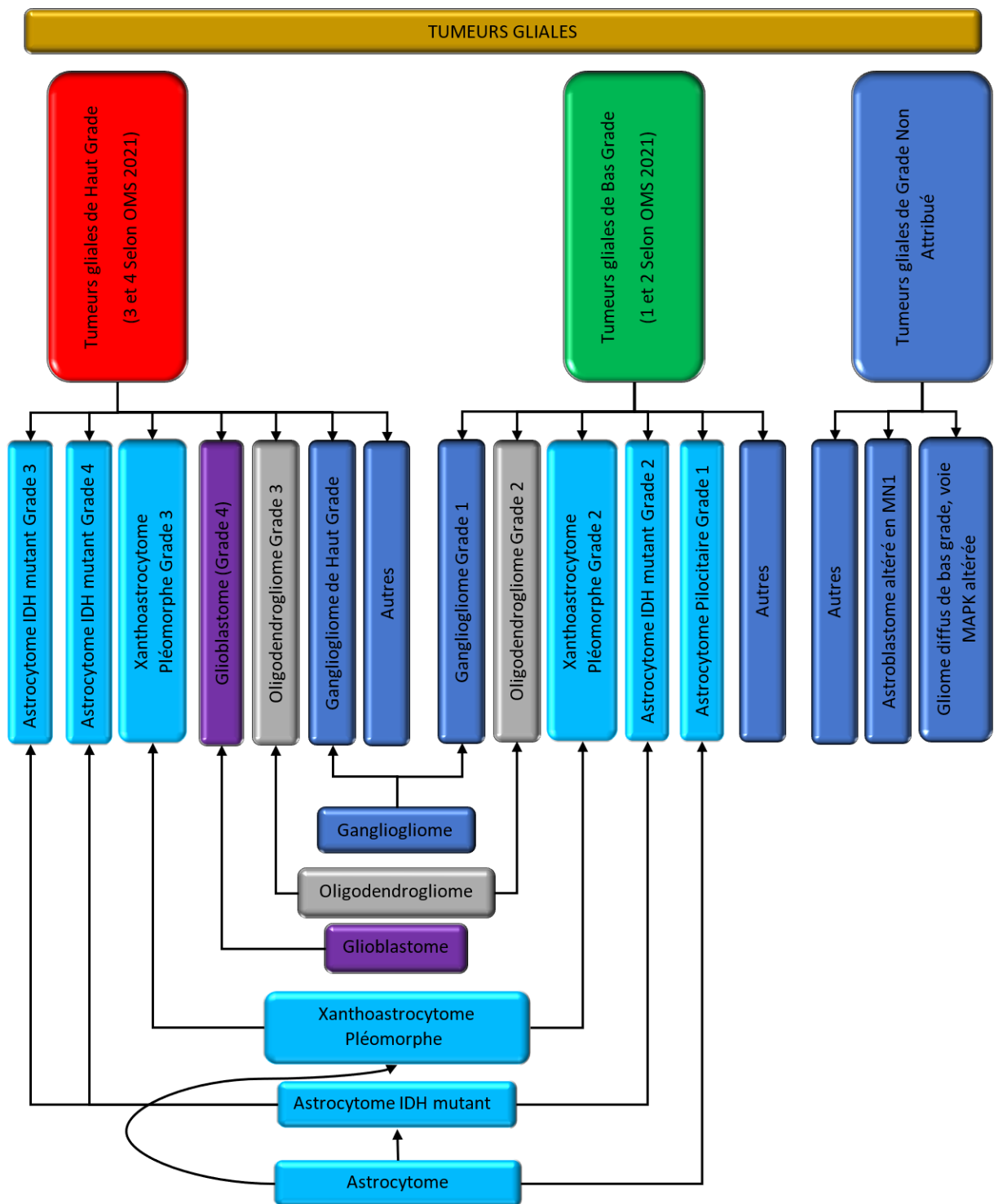


Figure 97: Répartition des tumeurs gliales selon le grade et type histologique

1. 1 Schéma simplifié (Figure 98) :

Basé sur la 5ème édition (2021) de la "classification de l'OMS des tumeurs du système nerveux central"



Figure 98 : Un aperçu simplifié de la voie de classification pour la majorité des gliomes diffus de type adulte, basé sur la 5e édition (2021) de la classification OMS des tumeurs du SNC

1. 2 Présentation Générale des tumeurs astrocytaires :

Les tumeurs astrocytaires sont des tumeurs primaires du système nerveux central qui proviennent d'astrocytes ou qui semblent similaires aux astrocytes sur l'histologie provenant de cellules précurseurs. Ce sont les tumeurs les plus courantes provenant des cellules gliales et peuvent être divisées en trois groupes : (81)

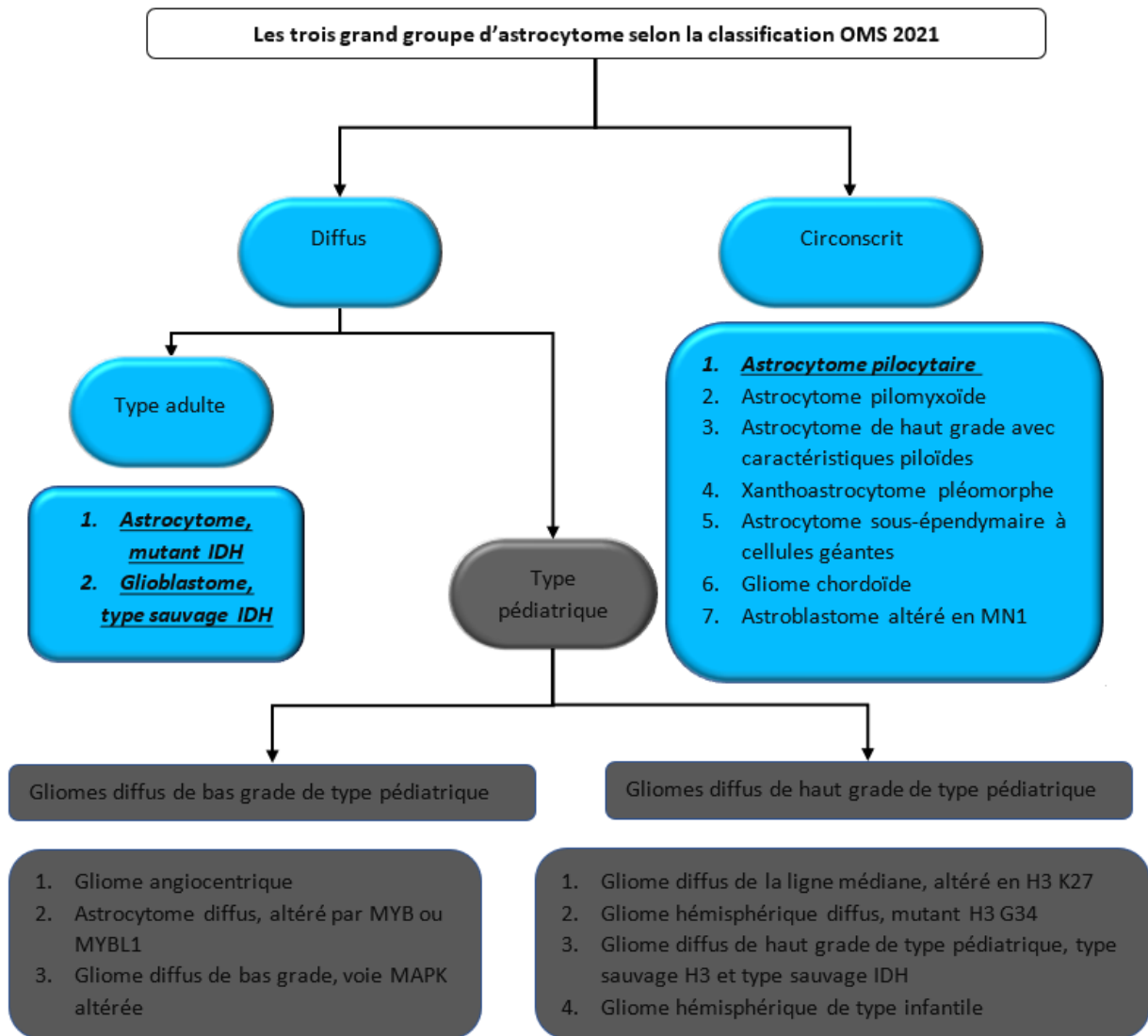
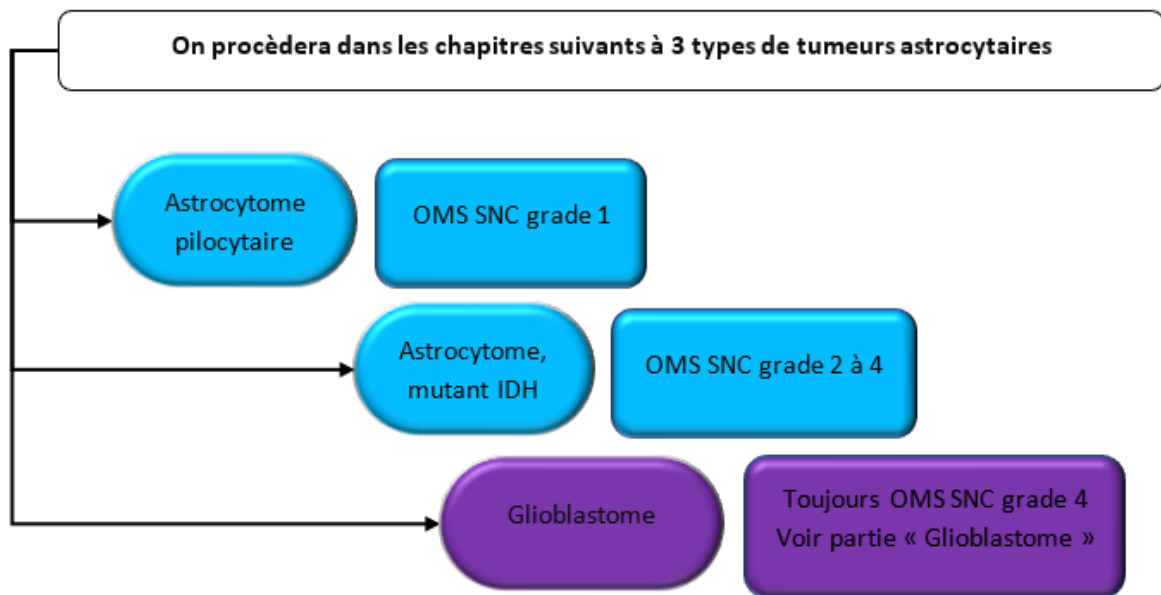


Figure 99 : Les trois grand groupe d'astrocytome (OMS 2021)



1.3 Astrocytome :

a. Astrocytome pilocyttaire :

a.1 Introduction :

L'astrocytome pilocyttaire (ACP), anciennement connu sous le nom d'astrocytome cérébelleux kystique ou d'astrocytome pilocyttaire juvénile, a été décrit pour la première fois en 1931 par Harvey Cushing, sur la base d'une série de cas d'astrocytomes cérébelleux ; bien qu'il n'ait jamais utilisé ces termes mais ait plutôt décrit un spongioblastome. Ce sont des tumeurs de bas grade et généralement bien circonscrites, qui ont tendance à survenir chez les patients jeunes.(132)

Les astrocytomes pilocytaires sont considérés comme des **tumeurs de grade 1 de l'OMS** dans la classification actuelle des tumeurs du SNC de l'OMS et ont donc un pronostic relativement bon. (133)

L'ACP survient le plus souvent dans le cervelet, mais peut également survenir dans la voie optique, l'hypothalamus et le tronc cérébral. Ils peuvent également survenir dans les hémisphères cérébraux(134)

Ces tumeurs ont une gamme d'aspects d'imagerie, la majorité se présentant comme une grande lésion kystique avec un nodule mural brillamment rehaussé. Des calcifications peuvent être présentes dans environ un cinquième des cas.(135)

a. 2 Epidémiologie :

L'ACP se présente le plus souvent au cours de la deuxième décennie de la vie, avec 75 % survenant avant l'âge de 20 ans. Ils peuvent survenir chez les adultes, mais généralement chez les jeunes adultes. Bien qu'elles ne représentent que 1,7 à 7 % de toutes les tumeurs gliales, elles constituent la tumeur cérébrale primitive de l'enfant la plus courante (15 %) et la deuxième tumeur pédiatrique de la fosse postérieure la plus courante (25 %-35%) après les médulloblastomes .L'ACP chez l'adulte représente 5 % de toutes les tumeurs cérébrales primitives, encore souvent localisées dans le cervelet, mais une série de cas les a retrouvées le plus souvent dans les lobes temporaux et pariétaux. (134,136-138)

a. 3 Associations :

Il existe une forte association avec la neurofibromatose de type 1 (NF1) . Les tumeurs associées à la NF1 ont tendance à affecter les nerfs optiques et le chiasma. L'association entre NF1 et astrocytomes pilocytaires est si forte que jusqu'à 20 % de tous les patients atteints de NF1 développeront ces tumeurs, généralement dans la petite enfance ; À l'inverse, environ un tiers des astrocytomes pilocytaires impliquant les nerfs optiques sont associés à la NF1. (139)

a. 4 Caractéristiques radiologiques :

Localisation :

L'emplacement de loin le plus courant est le cervelet. En effet, le cervelet représente 60% des localisations, suivi de la voie optique, en particulier chez les patients atteints de neurofibromatose de type 1 . Chez l'adulte, la plupart des tumeurs sont supratentorielles





La distribution dans le cervelet varie selon de nombreuses tumeurs impliquant à la fois le vermis et l'hémisphère cérébelleux. En général, les astrocytomes pilocytaires proviennent généralement des structures médianes. La Voie optique (nerf optique, chiasma optique, hypothalamus, rayonnement optique) représente 25-30 % des localisations, particulièrement fréquent dans la NF1.

D'autres endroits moins courants, notamment :

- Tronc cérébral (9%)
- Hémisphères cérébraux : plus fréquents chez l'adulte
- Ventricules cérébraux
- Moelle épinière (2%)

Les ACP ne forment pas de métastases en goutte comme l'épendymome et le médulloblastome et ne nécessiteraient théoriquement pas d'imagerie du neuroaxis complet.

Caractéristique à la TDM :

-  Les astrocytomes pilocytaires varient en apparence :
 - Grande composante kystique avec un nodule mural brillamment rehaussé : 67 %
 - Paroi du kyste non rehaussée : 21 %
 - Rehaussement de la paroi du kyste : 46 %
 - Kystes hétérogènes, mixtes solides et multiples et nécrose centrale : 16 %
 - Complètement solide : 17%
-  L'amélioration est presque invariablement présente (~ 95 %).
-  Jusqu'à 20 % peuvent présenter une certaine calcification.
-  L'hémorragie est une complication rare.

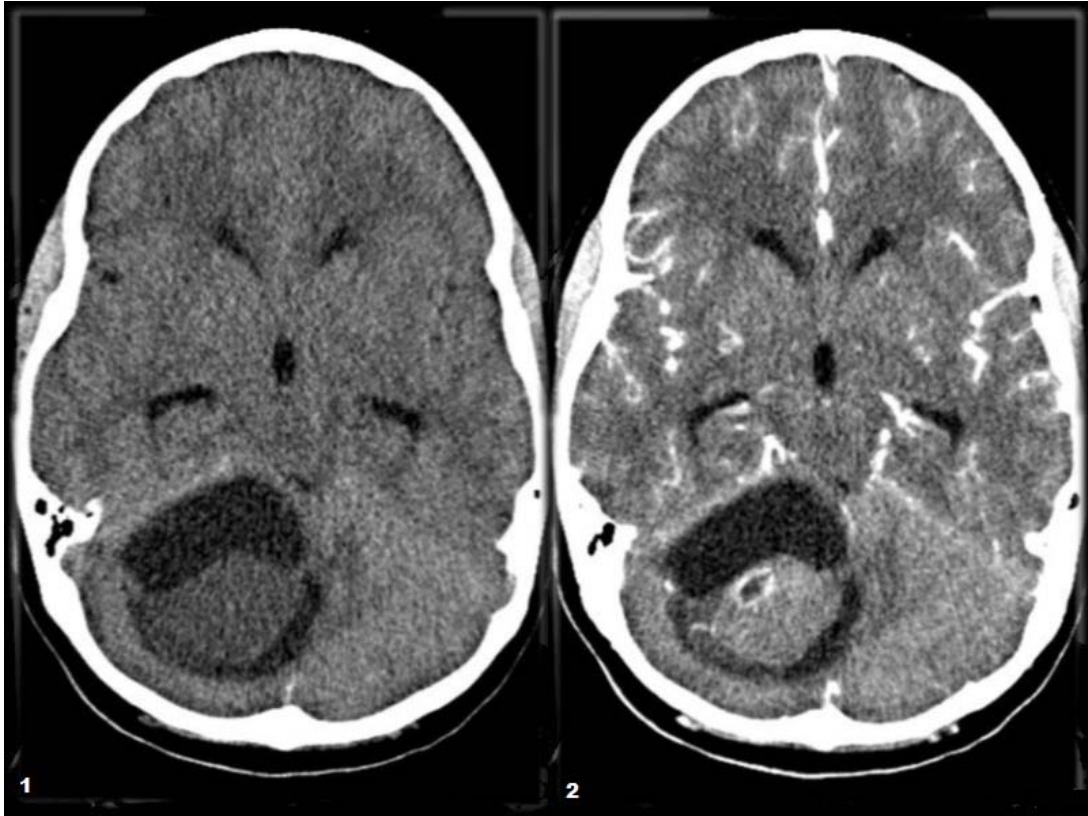


Figure 100 : TDM 1. Axial sans contraste 2. Axial phase artérielle C+

TDM axial qui met en évidence une grande masse partiellement kystique dans l'hémisphère cérébelleux droit. Le composant solide s'améliore de manière minimale avec une région focale démontrant une amélioration annulaire plus importante. Le quatrième ventricule est effacé et les ventricules latéraux sont élargis. Il existe également un effet de masse marqué sur le tronc cérébral avec l'oblitération des citernes pré pontines et péri mésencéphaliques.

🚦 **Caractéristique à l'IRM (Figure 101) :**

👉 **T1**

- Composant solide : iso- à hypo intense par rapport au cerveau adjacent
- Composante kystique : signal liquidien sauf hémorragique

👉 **T1 C+ (Gd)**

- Amélioration du contraste vif
- La paroi du kyste s'agrandit dans environ 50 % des cas

👉 **T2**

- Composante solide : hyperintense par rapport au cerveau adjacent

- Composante kystique : signal élevé

☞ T2*/GRE : perte de signal en cas de calcification ou d'hémorragie

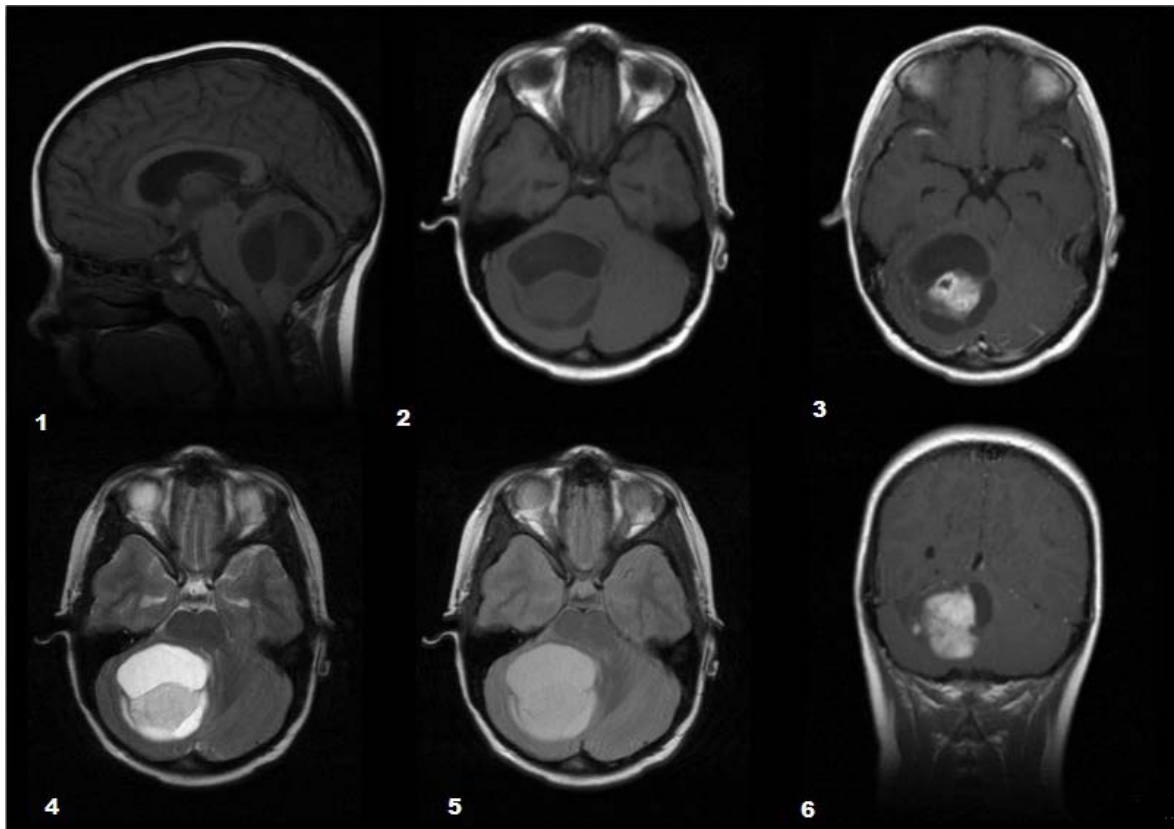


Figure 101 IRM : 1. Séquence sagittale T1 2. Séquence axiale T1 3. Séquence axiale T1 C+
4. Séquence axiale T2 5. Séquence axiale PD 6. Séquence coronale T1 C+

L'IRM montre une grande masse partiellement kystique, avec son épicode dans l'hémisphère cérébelleux droit, déplaçant et effaçant le quatrième ventricule, entraînant une hydrocéphalie. La masse présente une composante solide, nodulaire, légèrement hypo intense en T1 par rapport au cervelet, et hyper intense en T2. Il démontre une amélioration du contraste brillant.

a. 5 Histopathologie :

L'ACP tire son nom de l'apparence microscopique de cellules présentant des processus bipolaires longs et fins qui ressemblent à des poils (Figure 103) (donc pilocytaires). Il existe souvent des fibres de Rosenthal (Figure 102), qui sont des faisceaux éosinophiles allongés et un trait caractéristique et l'hyalinisation des vaisseaux sanguins que l'on trouve lors de la coloration à l'hématoxyline et à l'éosine. Les ACP ont une cellularité faible à modérée. Des cellules géantes multinucléées avec des noyaux périphériques peuvent être observées. Les tumeurs présentes

depuis plus longtemps peuvent présenter des macrophages et des calcifications chargés d'hémosidérine. Des zones de nécrose peuvent être observées, bien qu'extrêmement rares.

Les caractéristiques histologiques sont cependant assez hétérogènes, même au sein d'une même tumeur, avec certaines zones imitant des astrocytomes diffus et même des oligodendrogliomes (140-142)

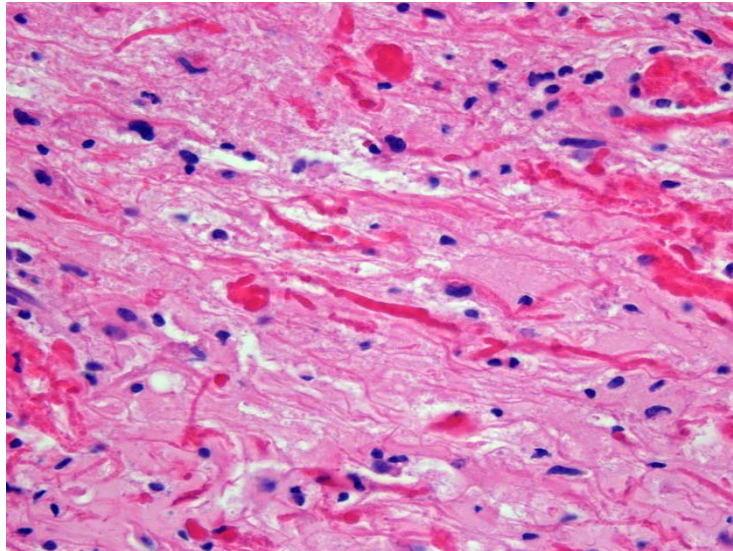


Figure 102 : Coloration H&E montrant ces structures éosinophiles allongées dans un cas d'astrocytome pilocytaire.

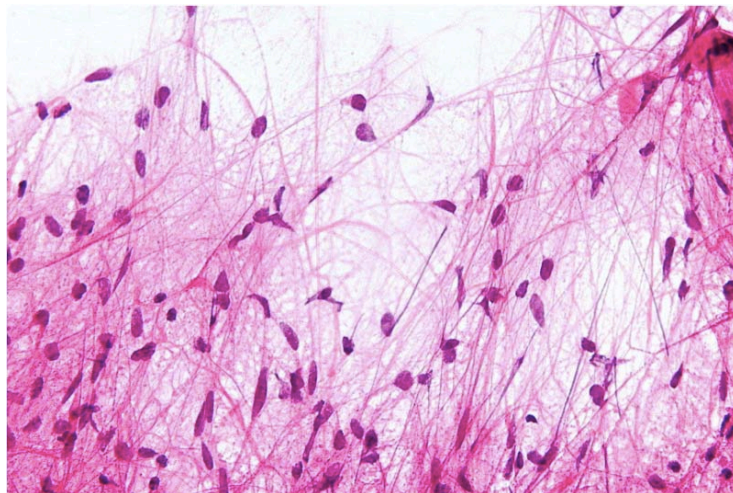


Figure 103 : Coloration H&N, de l'astrocytome pilocytaire démontrant des processus cellulaires « ressemblant à des cheveux »

➤ **L'immunohistochimie :**

Elle reflète la différenciation astrocytaire :

- GFAP : positif
- S100 : positif
- OLIG2 : positif
- Mutation IDH R132H : négative
- Protéine p53 : négative ou faible

➤ **La génétique :**

L'astrocytome pilocytaire, ainsi que les xanthoastrocytomes pléomorphes , présentent fréquemment des altérations de BRAF (présentes dans environ 70 % des cas). Il est important de noter qu'ils, ainsi que d'autres gliomes pédiatriques de bas grade, sont dépourvus de mutations IDH et de mutations TP53

De plus, un certain nombre d'autres mutations sont rencontrées dans les Astrocytome pilocytaire :

- ☞ Mutation KIAA1549
- ☞ Mutation NF1

a. 6 Traitement :

Traitement symptomatique :

➤ **Les procédures de réanimation :**

Son objectif principal est de rétablir un équilibre adéquat en termes d'eau, d'électrolytes et d'apport calorique. Cela est généralement réalisé en administrant du sérum glucosé par perfusion, du plasma, ou, lorsque l'état du patient ne permet pas une alimentation normale, par gavage₍₁₄₃₎

➤ **Gestion de l'hypertension intracrânienne :**

La morbidité et la mortalité associées aux tumeurs cérébrales sont principalement dues à l'œdème péri tumoral, provoquant une hypertension intracrânienne (HTIC). Cet œdème, de type vasogénique, se caractérise par une accumulation de liquide et de sodium, entraînant une augmentation du volume du tissu cérébral. Le traitement de l'HTIC implique l'administration de corticoïdes, de diurétiques et de solutés hypertoniques.

☞ Le traitement à base de corticoïdes :

Au fil des années, l'efficacité de la corticothérapie pour réduire l'œdème cérébral associé au glioblastome a été établie cliniquement, conduisant à une amélioration de l'indice de Karnofsky (Figure 116). Cependant, aucune des études menées jusqu'à présent n'a permis de déterminer le choix du glucocorticoïde, la dose optimale, ou la durée du traitement(144). En cas de déficits focaux ou d'hypertension intracrânienne, des doses de charge de 120 mg de méthylprednisolone sont couramment utilisées.(114)

Selon les nouvelles recommandations, le dexaméthasone est préconisé à une dose de 1 mg/kg ou plus si nécessaire, en fonction de l'état clinique, avec l'ajout d'un traitement protecteur gastrique bloquant les récepteurs H2.(145)

☞ Les diurétiques :

Ils complètent l'effet des corticoïdes. Les diurétiques de l'anse, tels que le furosémide, et les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, comme l'acétazolamide, sont parmi les plus couramment utilisés.

L'acétazolamide renforce et prolonge l'effet des traitements osmotiques en inhibant la sécrétion du liquide céphalorachidien.

Quant au furosémide, en plus de réduire la sécrétion de liquide céphalorachidien, il favorise la résorption trans-épendymaire de l'œdème.

☞ Solutés hypertoniques

Le sérum glucosé hypertonique à 30% ou 15%.

Le mannitol, un agent osmotique, provoque un transfert d'eau de l'espace extracellulaire vers la circulation sanguine, favorisant ainsi la résorption de l'œdème. Son utilisation est délicate en situations d'urgence extrême, comme en cas d'engagement, en attendant une évaluation radiologique. De plus, son effet est relativement bref et peut entraîner des phénomènes de rebond ainsi que des complications hémorragiques lors d'une intervention chirurgicale.(143,146)

➤ **Traitement anti comitial :**

Ils sont prescrits aux patients ayant des antécédents de crises épileptiques, en évitant autant que possible les médicaments inducteurs enzymatiques tels que la phénytoïne, le valproate de sodium et la carbamazépine, en raison du risque d'interférence avec les agents de chimiothérapie. Selon de nouvelles recommandations, le lévétiracétam est une option(147). Une prophylaxie péri opératoire est souvent envisagée, et le traitement se poursuit pendant 2 à 3 mois après la chirurgie.(146)

Selon les directives de l'Académie américaine de neurologie, il n'y a pas de recommandation pour un traitement antiépileptique à long terme chez les patients qui n'ont jamais connu de crises.(143,148)

➤ **Les anticoagulants :**

Le risque de phlébite est augmenté chez les patients souffrant de tumeurs cérébrales. Une douleur et un œdème d'une jambe, en particulier au niveau d'un mollet, doit faire évoquer le diagnostic et conduire à réaliser un échodoppler veineux des membres inférieurs. En cas de confirmation de phlébite, un traitement anticoagulant à dose curative sera institué par héparine à bas poids moléculaire en injection sous cutanée éventuellement relayé par un traitement anticoagulant oral par anti vitamine K. Chez les patients alités ou dont la mobilité est réduite de manière significative en raison d'un handicap, un traitement anticoagulant par injections sous cutanées à dose préventive peut-être proposé.

➤ **Les anxiolytiques et les antidépresseurs**

Le diagnostic d'une tumeur cérébrale et les incertitudes de l'avenir constituent une épreuve psychologique pour les patients et peuvent conduire à un syndrome dépressif réactionnel et à une anxiété responsable d'une souffrance morale invalidante.

En cas de syndrome dépressif, un traitement antidépresseur doit être prescrit. Un médicament de la classe désinhibiteur de la recapture de la sérotonine est le plus souvent proposé en première intention. Pour l'anxiété, on peut avoir recours à des anxiolytiques de la famille de la benzodiazépine. Ces médicaments sont généralement bien tolérés et peuvent être arrêtés quand ils ne sont plus nécessaires. Le recours à un psychiatre ainsi qu'un soutien psychologique peuvent également s'avérer très utiles.(149)

➤ **Traitement antalgique**

Un traitement antalgique adapté doit être prescrit en cas de nécessité : hypertension intracrânienne, méningite gliomateuse, douleurs liées aux rétractions associées aux déficits permanents (standard)(150)

➤ **Antibiothérapie :**

Le risque d'infection est considérable lors des craniotomies et atteint un niveau critique suite à l'implantation de dérivations ventriculaires externes. Les facteurs contribuant à cette augmentation de risque comprennent la situation d'urgence, l'ouverture des sinus, la présence de dispositifs étrangers, ainsi que les interventions chirurgicales de longue durée, excédant cinq heures.(143)

Prise en charge de l'hydrocéphalie : (qui est très courante dans ce type)

➤ Approches pour les patients neurologiquement bien portants

- ☞ Détournement du LCR au moment de l'intervention chirurgicale, suivi d'une résection immédiate de la tumeur

- ☞ Résection chirurgicale sans détournement du LCR. Si l'hydrocéphalie persiste en postopératoire, effectuer une dérivation du LCR
- ☞ Dérivation du LCR environ deux semaines avant l'intervention chirurgicale définitive
- Si le patient est neurologiquement instable en raison d'une hydrocéphalie ou d'une compression du tronc cérébral, une intervention urgente est alors justifiée
- Certains auteurs préconisent une dérivation initiale du LCR avant une intervention chirurgicale définitive utilisant un drain ventriculaire externe (EVD), une troisième ventriculostomie endoscopique (ETV) ou un shunt ventriculaire-péritonéal (VPS)

Traitement spécifique à la tumeur :

Le pilier du traitement est l'excision chirurgicale dans le but d'obtenir des marges de résection complètes tout en minimisant les lésions neurologiques. **La résection complète est considérée comme curative de la maladie** dans plus que 90% des cas. Cependant, l'implication du tronc cérébral ou des nerfs crâniens peut empêcher une résection complète. La résection du nodule uniquement et non de la paroi du kyste est recommandée. Cependant, les tumeurs avec une paroi de kyste épaisse peuvent être considérées comme faisant partie du nodule et ainsi éliminées.

Si l'ablation de la tumeur est incomplète, une progression tumorale peut avoir lieu et dans ce cas, la chimiothérapie sera utilisée. Les astrocytomes pilocytiques de la région hypothalamo-chiasmatique ont un comportement plus agressif. En effet, malgré une progression lente, ils sont très invalidants et demeurent incurables. Une radiothérapie locale permet de limiter efficacement la croissance de la tumeur mais peut entraîner des lésions dans des régions saines adjacentes.(151)

La radiothérapie conventionnelle n'est pas nécessaire ; au lieu de cela, un suivi avec une imagerie en série est plus approprié. La radiothérapie, notamment dans cette région du cerveau, entraîne des séquelles importantes. Dans certaines études, la radiochirurgie stéréotaxique (RST)

a donné d'excellents résultats pour les tumeurs résiduelles et récurrentes. Cependant, des critiques ont été formulées concernant la durée du suivi dans ces études. On craint que le RST puisse encourager la transformation anaplasique. (152-155)

En cas de récurrence, une résection chirurgicale plus poussée est généralement adoptée. La radiothérapie peut être appropriée si elle n'est pas résécable chirurgicalement ou si une histologie maligne est présente.

a. 7 Pronostic :

L'ACP est une tumeur à croissance lente qui est souvent curative après résection. Le meilleur facteur pronostique est la résection totale. Pour l'ACP chez l'adulte, la survie à 5 ans est de 85 % et la survie sans progression est de 70 %. La récurrence tumorale chez les adultes est d'environ 20 %

Les facteurs de risque de récurrence ont été identifiés, notamment une tumeur solide, une composante exophytique, une invasion tumorale et une résection incomplète

Il convient également de noter qu'historiquement, certains patients atteints de neurofibromatose de type 1 et de tumeurs cérébelleuses de haut grade diagnostiquées comme astrocytomes pilocytaires représentaient en réalité un astrocytome de haut grade avec des caractéristiques piloïdes. (156-158)

b. Astrocytome, mutant IDH

b. 1 Introduction

L'astrocytome, tumeurs mutantes IDH, sont des tumeurs cérébrales de grade 2, 3 ou 4 du SNC de l'OMS trouvées chez l'adulte. Il s'agit de tumeurs astrocytaires infiltrantes diffuses où il n'y a pas de frontière identifiable entre la tumeur et le tissu cérébral normal, même si les frontières peuvent apparaître relativement bien marginalisées à l'imagerie.

b. 2 Terminologie

Ce qui aurait été auparavant dans la plupart des cas connu sous le nom d'astrocytome diffus, d'astrocytome anaplasique ou de glioblastome secondaire relève désormais tous d'un seul diagnostic, basé sur la présence d'une mutation IDH et l'absence démontrée de codélétion 1p19q, qui, si elle était présente, établirait le diagnostic de un oligodendrogliome.

Ces astrocytomes mutants IDH sont désormais classés 2, 3 ou 4 en fonction des caractéristiques histologiques et moléculaires, mais il est important de noter qu'une tumeur de grade 4 n'est plus un glioblastome, mais plutôt simplement un astrocytome, mutant IDH de grade 4 du SNC de l'OMS. Le glioblastome est maintenant considéré comme une entité distincte et doit être de type sauvage IDH, et est donc discuté séparément.

Il est important de noter que le diagnostic de l'astrocytome, mutant IDH, est un diagnostic de **type adulte**, distinct de divers autres astrocytomes diffus de type pédiatrique (voir Figure 99).

Les termes astrocytome fibrillaire et astrocytome protoplasmique ne sont plus reconnus comme des entités distinctes. Bien que les astrocytomes gémistocytaires ne soient plus reconnus comme des entités distinctes, la configuration du tissu gémistocytaire reste une caractéristique histologique. (81,103,159)

b. 3 Epidémiologie :

Les astrocytomes de type adulte mutants IDH sont généralement diagnostiqués chez les jeunes adultes. (Âge médian de 36 ans pour les grades 2 et 3 (combinés) Et 38 ans pour le grade 4). Ceci est considérablement plus jeune que les tumeurs de type sauvage du glioblastome IDH (âge médian de 50 à 60 ans).

L'incidence est considérablement plus élevée chez les hommes de tous âges et de tous grades de tumeur (M/F ~1,5)

Le taux d'incidence des gliomes, standardisé selon l'âge, était de 4,7/100 000 années-personnes. (160,161)

b. 4 Caractéristiques radiologiques :

❖ Caractéristique à la TDM :

L'IRM est la modalité de choix pour caractériser ces lésions, et dans le cas de tumeurs plus petites, elles peuvent être subtiles et difficiles à voir au scanner, d'autant plus qu'elles ont tendance à ne pas s'améliorer

Généralement, les astrocytomes infiltrants de bas grade apparaissent sous la forme de régions iso denses ou hypodenses à effet de masse positif, souvent sans aucun rehaussement (en fait, la présence d'un rehaussement suggérerait des tumeurs de grade plus élevé), bien que les tumeurs avec différenciation gémistocytaire puissent présenter un rehaussement vaporeux.

Des composantes d'atténuation kystiques ou liquidiennes sont également rencontrées, notamment dans les tumeurs à composante gémistocytaire.



Figure 104 : Une TDM Axial sans contraste qui met en évidence une masse volumineuse du lobe frontal droit, principalement kystique, avec de petites zones irrégulières de rehaussement périphérique. Un effet de masse local significatif avec hernie sous-falcinelle est présent avec obstruction à l'écoulement du LCR du ventricule latéral gauche.

❖ **Caractéristique à l'IRM :**

Les caractéristiques du signal signalées incluent :

☞ **T1 :**

- ❖ Iso intense à hypo intense par rapport à la substance blanche
- ❖ Généralement confiné à la substance blanche et provoque une expansion du cortex adjacent

☞ **T2/FLAIR :**

- ❖ Signal hyper intense de type masse qui se supprime incomplètement sur FLAIR : signe de mésappariement T2/FLAIR
- ❖ Suit toujours la distribution de la substance blanche et provoque une expansion du cortex environnant
- ❖ Le cortex peut également être impliqué dans des cas tardifs par rapport à l'oligodendrogliome, qui est une tumeur corticale dès le départ
- ❖ Les « changements micro kystiques » dans le sens de la propagation de l'astrocytome infiltrant constituent un comportement unique pour l'astrocytome infiltrant ; cependant, elle n'est appréciée que dans un petit nombre de cas
- ❖ Un signal T2 élevé n'est pas lié à la cellularité ou à l'atypie cellulaire, mais plutôt à l'œdème, à la démyélinisation et à d'autres changements dégénératifs

☞ **T1 C+ (Gd) :**

- ❖ Pas de rehaussement dans les tumeurs de grade 2
- ❖ Des zones solides de rehaussement +/- nécrose suggèrent un grade plus élevé

☞ **Spectroscopie IRM**

- ❖ Affichera généralement un pic de choline élevé, un pic de NAA faible, un rapport choline : créatine élevé
- ❖ *Taux myo* -inositol et *myo*- inositol/créatine élevés
- ❖ Il y a un manque du pic de lactate observé à 1 :33
- ❖ Le pic de lactate représente la nécrose observée dans les tumeurs de grade 4

☞ **Diffusion:**

- ❖ A généralement facilité la diffusion, avec des valeurs ADC plus faibles suggérant un grade plus élevé
- ❖ Les valeurs ADC sont en corrélation avec le grade

Grade 4 = $745 \pm 135 \times 10^{-6} \text{ mm}^2 / \text{s}$

Grade 3 = $1067 \pm 276 \times 10^{-6} \text{ mm}^2 / \text{s}$

Grade 2 = $1273 \pm 293 \times 10^{-6} \text{ mm}^2 / \text{s}$

☞ **Perfusion IRM**

☞ **Le volume sanguin cérébral relatif (VCBr) dépendra du grade**

Grade 2 : pas d'élévation

Grade 4 : généralement élevé, en particulier dans les composants d'amélioration(162)

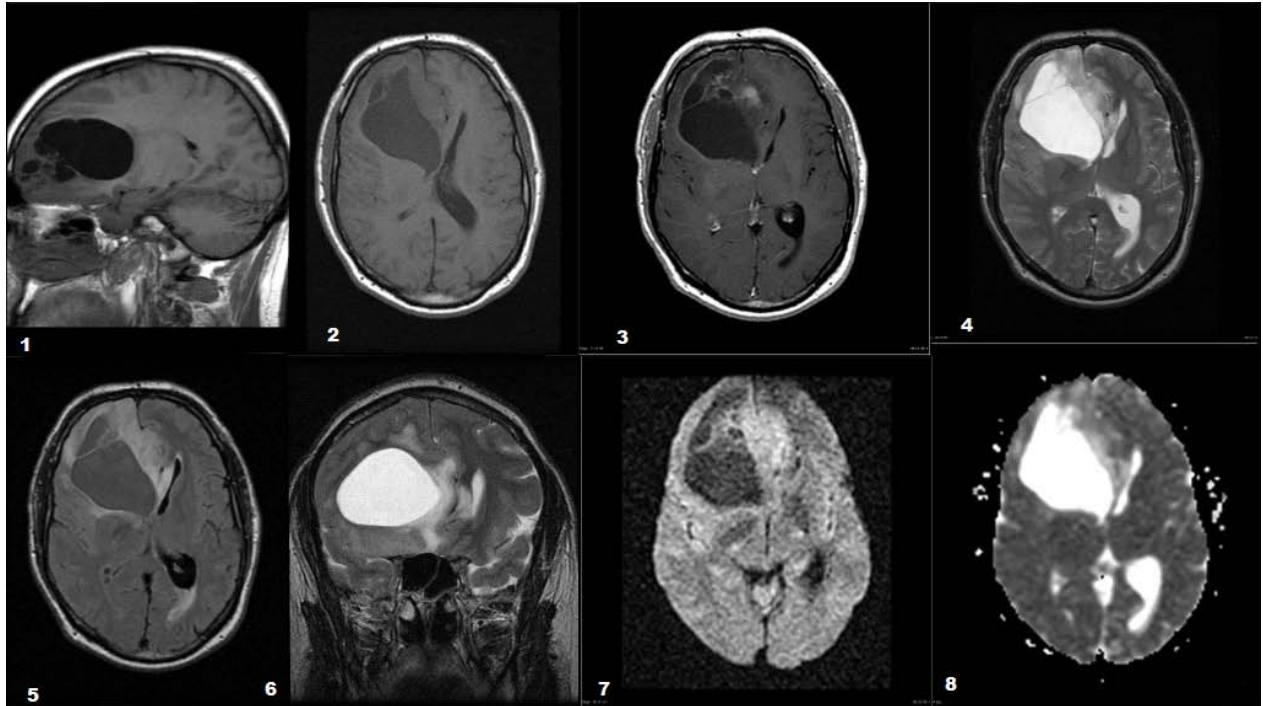


Figure 105 IRM : 1. Séquence sagittale T1 2. Séquence axiale T1 3. Séquence axiale T1 C+ 4. Séquence axiale T2 5. Séquence axiale Flair 6. Séquence coronale T2 7. Séquence axiale DWI 8. Séquence axiale ADC

L'IRM met en évidence une tumeur solide kystique mixte intra-axiale centrée au pôle frontal droit mesurant 7,7 cm de diamètre maximum. Un composant macro kystique s'étend dans la corne frontale droite et vient buter contre le septum pellucidum. Plusieurs kystes plus petits intégrés dans un composant solide impliquent le cortex du gyrus droit. De multiples septa et un épais cordon de rehaussement sont détectés. La masse provoque une hernie sous-falcine avec un déplacement de la ligne médiane vers la gauche de 1,6 cm. Les artères cérébrales antérieures jouxtent la lésion et sont déplacées vers la gauche. Dilatation de la corne temporale gauche avec obstruction au niveau du foramen de Munro. Le troisième ventricule est effacé.

Il existe un œdème environnant. Aucune restriction de diffusion détectée au sein de la lésion massive. Aucun remodelage du crâne sus-jacent. Aucun artefact de susceptibilité évocateur d'une calcification ou de produits sanguins.

b. 5 Histopathologie :

Les astrocytomes de type adulte sont principalement composés d'une matrice tumorale micro kystique au sein de laquelle sont intégrés des astrocytes néoplasiques fibrillaires présentant une légère atypie nucléaire et une faible densité cellulaire. Des espaces micro kystiques contenant du liquide mucineux sont souvent présents, une découverte typique dans ce qui était auparavant connu sous le nom d'astrocytomes fibrillaires, mais encore plus caractéristique et prononcée dans ce qui était auparavant connu sous le nom d'astrocytomes protoplasmiques. (163)

La présence occasionnelle de gamétocytes dans un astrocytome diffus ne justifie pas le diagnostic de ce qui était auparavant connu sous le nom d' astrocytome gémistocytaire , qui avait tendance à évoluer plus rapidement vers des tumeurs de grade supérieur.

Les mitoses, la prolifération microvasculaire et la nécrose sont absentes (si elles sont présentes, elles suggèrent une tumeur de haut grade). Comme toutes les tumeurs dérivées des astrocytes, les astrocytomes diffus se colorent avec la protéine acide fibrillaire gliale (gFAP) .(164)

Il est bien reconnu que la classification pathologique présente une forte variation inter-observateur et prédit donc imparfaitement les résultats cliniques. Des études plus récentes ont montré que le statut génétique de ces tumeurs reflète davantage leurs sous-types que leur classement histologique notamment l'IDH (Isocitrate déshydrogénase)(99)

Le classement de l'astrocytome, mutant IDH est basé sur des caractéristiques histologiques, ainsi que sur l'incorporation de marqueurs moléculaires (introduits dans la 5^{eme} édition (2021) de la classification OMS des tumeurs du SNC) :

☞ Grade 2(Figure 106)

- Activité mitotique bien différenciée et faible
- Pas de nécrose ni de prolifération microvasculaire
- Délétion homozygote CDKN2A/B absente

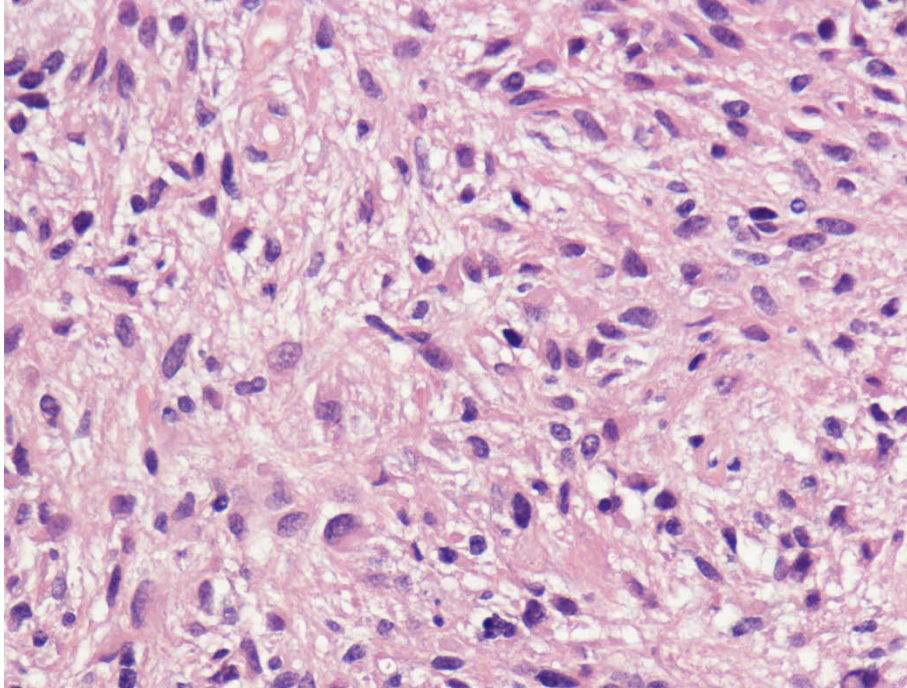


Figure 106 : Astrocytome IDH mutant SNC OMS grade 2.

Les cellules tumorales de cette image montrent une atypie nucléaire considérable par rapport aux astrocytes normaux(165)

☞ Grade 3(Figure 107)

- Anaplasie, activité mitotique importante
- Pas de nécrose ni de prolifération microvasculaire
- Délétion homozygote CDKN2A/B absente

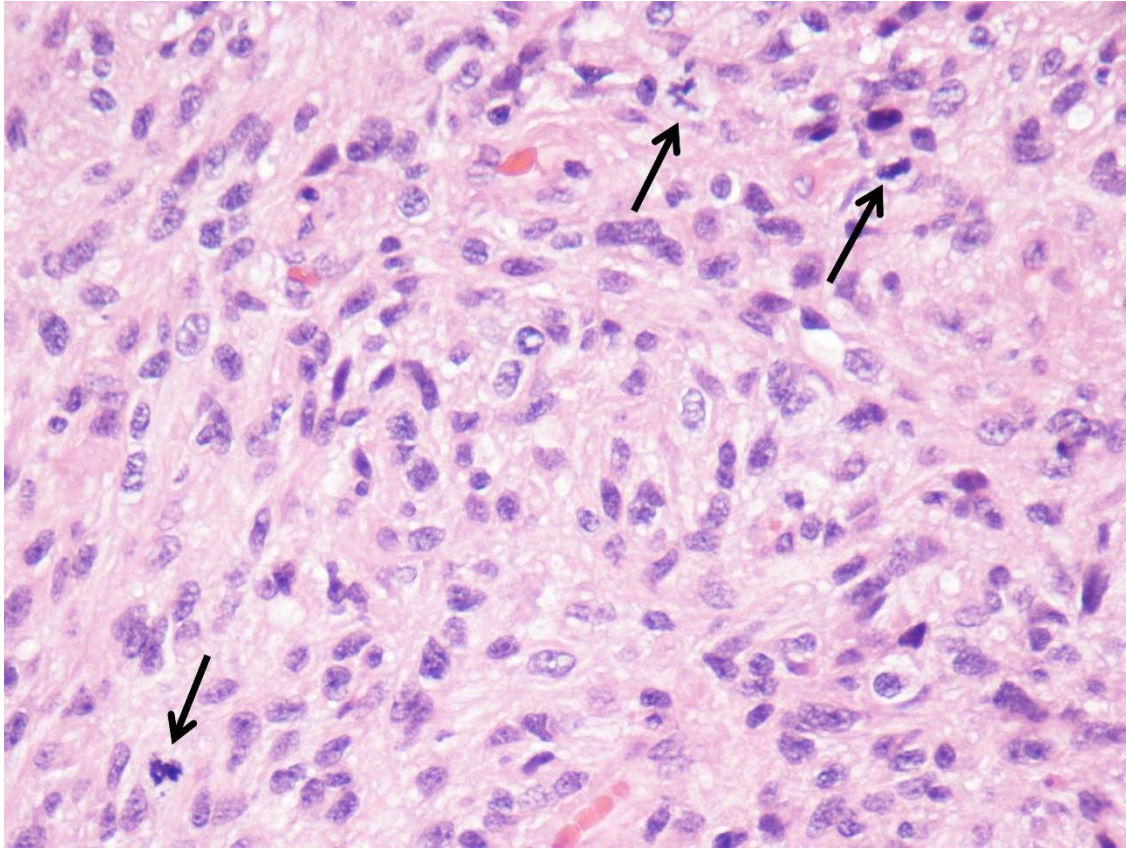


Figure 107 : Astrocytome IDH mutant SNC OMS grade 3.

Cette image montre plusieurs figures mitotiques (cellules tumorales se divisant pour créer de nouvelles cellules tumorales ; flèches noires) au sein de la tumeur.(166)

☞ Grade 4(Figure 108)

- Nécrose, et/ou
- Prolifération microvasculaire, et/ou
- Délétion homozygote CDKN2A/B(159)

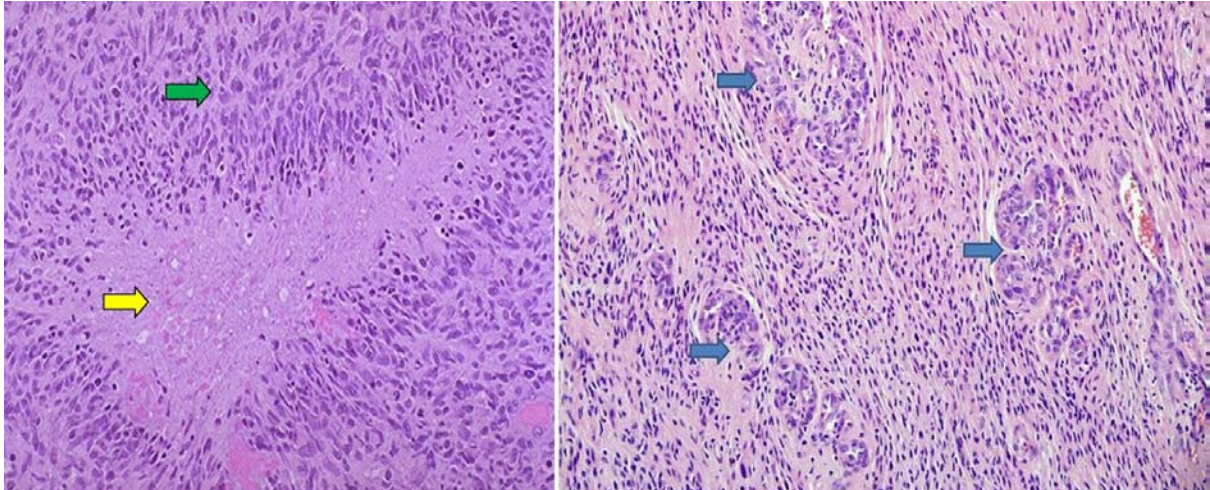


Figure 108 : Astrocytome IDH mutant SNC OMS grade 4.

La photo de gauche montre des cellules tumorales (flèche verte) entourant une zone de nécrose (flèche jaune). La photo de droite montre une prolifération microvasculaire (flèches bleues)(167)

➤ **Marqueurs moléculaires par définition (génétique) :**

Par définition, les astrocytome IDH mutant doivent démontrer impérativement :

- ☞ Mutation IDH (soit IDH1, soit IDH2)
- ☞ Absence de Suppression du code 1p19q

De plus, un certain nombre d'autres mutations sont fréquemment rencontrées dans les Astrocytome IDH mutant :

- ☞ Mutation ATRX
- ☞ Mutation TP53
- Mutations CDKN2A/B

b. 6 Traitement :

- ✓ Traitement Symptomatique : (Voir la partie « Traitement Symptomatique dans l'astrocytome pilocytaire »)

- **Traitement spécifique de la tumeur :**

Le traitement dépend de la présentation clinique, du grade de la tumeur, ainsi que de la taille et de l'emplacement de la tumeur. Historiquement, les tumeurs de bas grade étaient prises en charge comme suit :

- ☞ Biopsie pour confirmer le diagnostic et observer
- ☞ Résection chirurgicale si possible
- ☞ Généralement radiothérapie au moment de la récurrence ou de la progression

En revanche, les tumeurs de haut grade subissent une résection maximale sécurisée suivie d'une chimio radiothérapie concomitante suivant le protocole Stupp :

LE PROTOCOLE « STUPP »

Ce protocole associe une chimiothérapie par témozolomide oral quotidien à une radiothérapie conformationnelle à la dose de 60 Gy concomitante, suivi d'un traitement adjuvant par le témozolomide cinq jours par mois. Chaque jour avant la délivrance des rayons, le témozolomide est prescrit à la dose de 75 mg/m²/jour, y compris les week-ends et jours fériés, et ce, ensuite, pendant toute la durée de la radiothérapie. La prévention des vomissements est assurée par la prise de sétron au début de la radio chimiothérapie, puis relayé par le métoclopramide ou la dompéridone, évitant ainsi les effets secondaires du sétron (céphalées, constipation). La chimiothérapie adjuvante débute 4 semaines après la fin de la radio chimiothérapie. Le témozolomide est alors prescrit à la dose de 150 mg/m²/jour pendant 5 jours pour la première cure, puis de 200 mg/m²/jour lors de la deuxième cure si la tolérance hématologique est satisfaisante. Les cures sont répétées au rythme de 28 jours pour une durée de 6 cycles. La numération formule sanguine est vérifiée avant chaque cure. Ce protocole standard est appliqué chez les sujets de moins de 70 ans. Cette chimiothérapie peut avoir pour effets indésirables une lymphopénie, une aplasie (d'où une surveillance hebdomadaire de la numération formule sanguine), une éruption cutanée ou encore une pneumopathie sévère à *Pneumocystis jirovecii*. En prévention de cette dernière, il est recommandé d'associer une antibioprophylaxie par cotrimoxazole. Ce protocole améliore la survie des patients. En revanche, il n'a pas été démontré d'effet significatif chez les patients en mauvais état général. Une étude canadienne a montré que la poursuite du témozolomide sur un rythme mensuel au-delà de 6 mois entraînait une survie médiane allongée. En effet, celle-ci était de 24,6 mois quand le traitement adjuvant par témozolomide était poursuivi au lieu de 16,5 mois lorsque le traitement adjuvant était arrêté au bout des 6 cures habituelles (456). De plus, la poursuite du traitement adjuvant par témozolomide n'est pas associée à un risque accru de toxicité. En outre, une autre étude a montré une corrélation entre la durée du traitement par témozolomide, la survie sans progression et la survie globale. Dans ce travail, il n'a pas été montré un risque accru de toxicité (457)

Figure 109 : Le protocole "STUPP" (458)

De plus en plus de preuves suggèrent que la chimio radiothérapie concomitante, généralement réservée aux tumeurs ayant progressé vers des grades supérieurs, peut également être bénéfique pour les tumeurs de grade inférieur. De même, il existe des preuves que la résection des tumeurs de bas grade est bénéfique et que la résection totale de l'anomalie du signal T2, ou même la « résection supra maximale » (résection du cerveau d'apparence normale au-delà des marges de l'anomalie du signal T2) confère des avantages en termes de survie. L'étendue de la résection réalisable dépendra cependant de l'emplacement de la tumeur et de la circonstance de ses marges.

Récemment (2023), il a été démontré que le vorasidenib, un inhibiteur de l'IDH1 et de l'IDH2 qui est administré par voie orale et peut pénétrer la barrière hémato-encéphalique, prolonge considérablement la survie sans progression (27,7 mois contre 11,1 mois) (82,168)

b. 7 Pronostic :

Des précautions doivent être prises lors de l'examen des données de survie, car le système de classification utilisé (OMS 2007 vs 2016 vs 2021) affectera considérablement les résultats. La survie à 5 ans pour l'astrocytome de type adulte mutant IDH varie selon le grade :

- Grade 2 et 3 (combinées) : 9,3 ans
- Grade 4 : 3,6 ans

Il est presque certain que les tumeurs de grade 2 s'en sortent un peu mieux et que les tumeurs de grade 3 s'en sortent un peu moins bien, bien qu'il existe peu de données à ce sujet sur un diagnostic strictement moléculaire (après 2016)(169,170)

1. 4 Glioblastome :

a. Introduction :

Les glioblastomes (GBM) sont la tumeur cérébrale primitive de l'adulte la plus courante et sont malheureusement agressifs, relativement résistants au traitement et ont un mauvais pronostic correspondant. Représentant 55,2 % des tumeurs cérébrales malignes primitives. Le GBM reste une maladie incurable avec une survie médiane de 15 mois

b. Terminologie :

Depuis 1926, date à laquelle le terme « glioblastome multiforme » a été inventé, la définition de cette tumeur a considérablement changé, en particulier au cours de la dernière décennie, avec un recours croissant aux marqueurs moléculaires pour définir ces tumeurs.

b. 1 Type sauvage IDH :

Dans la 5^e édition (2021) de la classification OMS des tumeurs du SNC , les glioblastomes ont été définis comme des tumeurs astrocytaires diffuses chez les adultes qui doivent être de type sauvage IDH, et constituent désormais un diagnostic entièrement distinct de l'astrocytome, mutant IDH de grade 2, 3 ou 4

b. 2 Multiforme :

Le glioblastome était auparavant connu sous le nom de glioblastome multiforme ; le multiforme faisait référence à l'hétérogénéité tumorale. Dans la 4^e édition révisée (2016) de la classification de l'OMS , le terme « multiforme » a été supprimé, ces tumeurs étant simplement appelées glioblastomes. Dans la 4^e édition révisée, l'abréviation GBM a été conservée pour lever l'ambiguïté, mais elle semble avoir été obsolète dans le résumé de la 5^e édition

b. 3 Primaire et secondaire

Les glioblastomes étaient traditionnellement divisés en primaires et secondaires ; le premier apparaissant de novo (90 %) et le second se développant à partir d'une tumeur préexistante de grade inférieur (10 %).

Ces termes historiques sont désormais étroitement liés au statut de mutation IDH mais ne devraient plus être utilisés.

Les glioblastomes primaires correspondent en grande partie au glioblastome, type sauvage IDH, tandis que les glioblastomes secondaires correspondent désormais à l'astrocytome, mutant IDH, grade 4 du SNC de l'OMS .

b. 4 Variantes

Dans la 5^e édition (2021) de la classification OMS des tumeurs du SNC , trois variantes histologiques du glioblastome sont reconnues, ainsi qu'un certain nombre de modèles histologiques qui sont discutés ci-dessous.

Les trois variantes reconnues sont :

- ☞ Glioblastome à cellules géantes
- ☞ Gliosarcome
- ☞ Glioblastome épithélioïde

c. Epidémiologie :

Les glioblastomes, désormais définis comme tumeurs de type sauvage IDH, sont essentiellement **des tumeurs de l'adulte**, survenant généralement après l'âge de 40 ans avec un pic d'incidence entre 65 et 75 ans. (171)

L'incidence annuelle est de 3.2 pour 100 000 du glioblastome avec des extrêmes ajustés à l'âge, passant de 0,15 pour 100 000 chez les enfants à un pic de 15,03 pour 100 000 chez les patients âgés de 65 à 75ans. La survie est inversement associée à l'âge : 5 % de tous les patients diagnostiqués avec un glioblastome sont en vie après 5 ans, et cette mesure diminue à 2 % chez les patients âgés de 65 ans ou plus

Il existe une discrète prédominance masculine : M/F = 3/2. Les caucasiens sont plus atteints que les autres ethnies : Europe et Amérique du Nord : 3-4/100,000; Asie : 0,59/100,000(72)

La grande majorité des glioblastomes sont sporadiques. Plus rarement, ils peuvent être radio-induit. Ils peuvent également survenir dans des tableaux de prédisposition génétique présents dans le cadre de syndromes tumoraux héréditaire rares tels que la mutation de P53, Neurofibromatose 1, Li-Fraumeni, Turcot, Ollier, Maffucci...)(172,173)

d. Critères diagnostic par définition :

La 5eme édition (2021) de la classification OMS des tumeurs du SNC intègre des paramètres moléculaires dans les critères diagnostiques. Dans cette classification, pour poser le diagnostic d'un glioblastome, il faut impérativement :

- ☞ Patient adulte
- ☞ Tumeur astrocytaire diffuse
- ☞ IDH-type sauvage
- ☞ Et au moins un des éléments suivants :
 - Nécrose
 - Prolifération microvasculaire
 - Mutation du promoteur *TERT*
 - Amplification du gène *EGFR*
 - Gain combiné du chromosome 7 entier et perte du chromosome 10 [+7/-10]

Dans les rares cas où ces critères ne sont pas remplis, il est probable que la tumeur soit classée comme non classée ailleurs, bien qu'une variété de gliomes diffus de type pédiatrique puisse valoir la peine d'être envisagée.

Un statut de type sauvage IDH peut être atteint sans qu'il soit nécessaire de procéder à un séquençage chez les patients âgés de plus de 55 ans sur la base d'une immunohistochimie IDH-1 R132H négative, car la probabilité de trouver d'autres mutations IDH à un âge plus avancé est très improbable.(81)

e. Caractéristiques radiologiques :

e. 1 Localisation de la tumeur

Bien que les glioblastomes puissent apparaître n'importe où dans le cerveau, ils ont une prédilection pour la substance blanche sous-corticale et la matière grise profonde des

hémisphères cérébraux. Par conséquent on trouve la plupart des glioblastomes confinés dans le compartiment supratentorial. La plupart des gliomes surviennent dans (171) :

- Les lobes frontal (26%)
- Temporal (20 %)
- Pariétal (12 %),
- Tandis que les gliomes du lobe occipital (3%)
 - Cervelet (3 %),
 - Tronc cérébral (4 %) (174).
 - Atteinte des noyaux gris centraux fréquente et non rare

Environ la moitié de tous les glioblastomes chez les adultes infiltrent plus d'un lobe et environ 20 % se développent de manière multifocale mais sont rarement véritablement multicentriques. Ils peuvent également démontrer un modèle de croissance de gliomatose cérébrale. La dissémination leptoméningée des cellules de glioblastome est rare et se produit à un stade avancé de la maladie bien qu'une fréquence allant jusqu'à 14% ait été rapportée dans une série comprenant des patients plus jeunes (âge médian, 31 ans). Dans une autre série, 5 des 25 patients autopsiés atteints de glioblastome présentaient des métastases leptoméningées spinales.(175-179) Les associations de la dissémination leptoméningée avec le jeune âge, le sexe masculin, l'ablation incomplète de la tumeur, les résections multiples, ou la proximité de la tumeur avec le système ventriculaire, et avec les gains au niveau du chromosome 1p36 ont été notés(176,180,181).

Des métastases à distance provenant de glioblastomes ont été signalées, principalement au niveau des poumons, de la plèvre, des ganglions lymphatiques, des os et du foie, mais ces cas sont rares. Les raisons du fort tropisme cérébral des cellules de glioblastome ne sont pas connues, mais comprennent probablement l'adaptation aux particularités métaboliques et immunologiques du microenvironnement cérébral qui empêche la survie dans d'autres organes (182-184)

e. 2 Caractéristiques générales :

Les glioblastomes sont généralement de grosses tumeurs au moment du diagnostic. Ils ont souvent des bords épais et irrégulièrement rehaussés et un noyau nécrotique central, qui peut également avoir une composante hémorragique. Ils sont entourés d'un œdème de type vasogénique, qui contient en fait généralement une infiltration de cellules néoplasiques.

La maladie multifocale, que l'on retrouve dans environ 20 % des cas, se produit lorsque plusieurs zones de rehaussement sont reliées les unes aux autres par un signal anormal de la substance blanche, qui représente une propagation microscopique aux cellules tumorales. En revanche, dans les maladies multicentriques, aucun lien de ce type n'est visible.

e. 3 Caractéristique à la TDM :

- ☞ Evolution lésionnelle en règle rapide
- ☞ Large masse tissulaire touchant préférentiellement la substance blanche iso ou discrètement hyperdense avec centre nécrotique hypodense et berges périphériques épaisses irrégulières : iso- à légèrement hyper atténuantes (cellularité élevée) se rehaussant intensément, irrégulièrement et de façon hétérogène
- ☞ Ils présentent généralement un effet de masse marqué
- ☞ Œdème vasogène environnant
- ☞ Remaniements hémorragiques possibles
- ☞ Calcifications rares

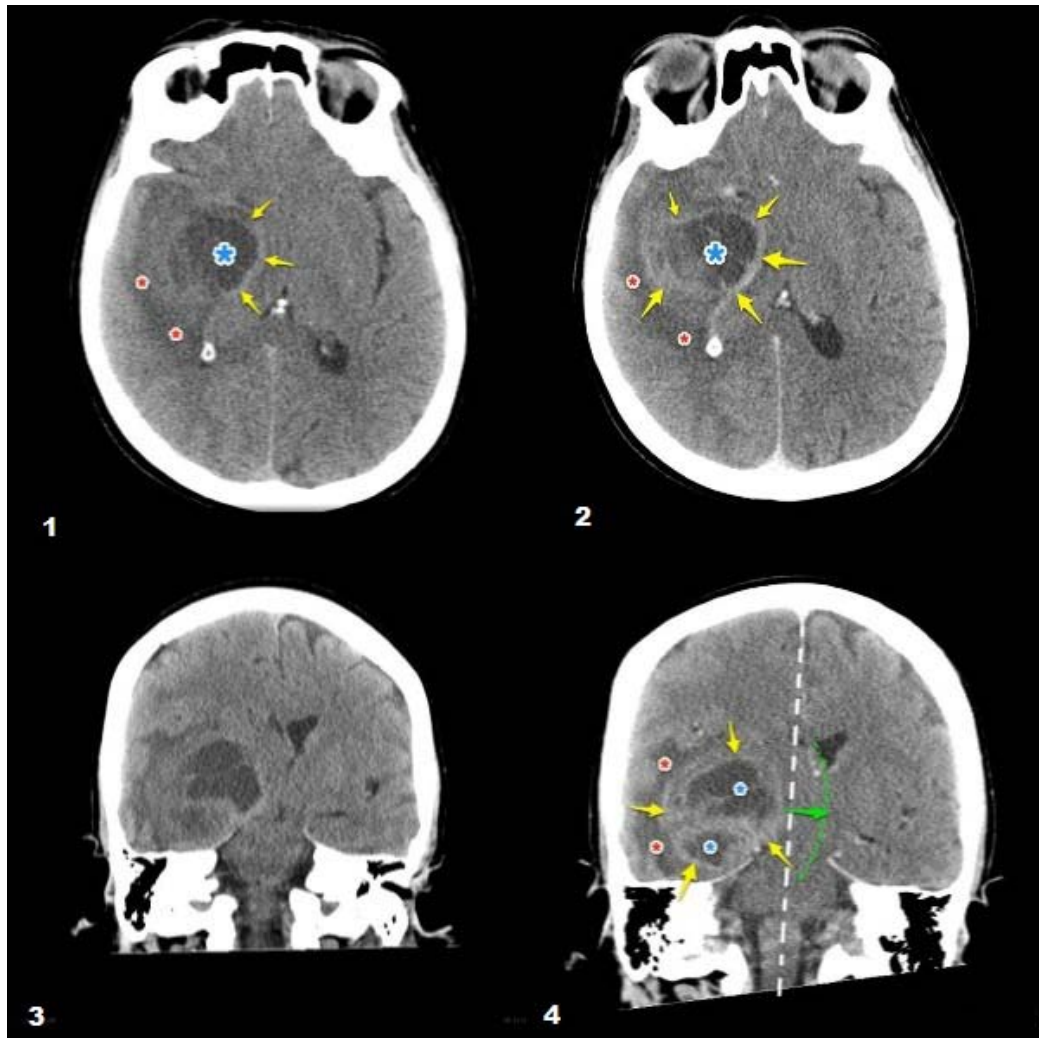


Figure 110 TDM : 1. Axial sans contraste 2. Axial avec contraste 3. Coronal sans contraste 4. Coronal avec contraste

TDM met en évidence une masse du lobe temporal droit qui présente un centre liquide (nécrotique) (bleu *) entouré d'un bord irrégulier légèrement hyperdense (flèches jaunes) qui se rehausse après l'administration de produit de contraste. La masse entière est entourée d'un faible changement de densité dans la substance blanche (rouge *) compatible avec un œdème. Il existe un effet de masse significatif avec le déplacement de la ligne médiane du cerveau vers la gauche (ligne verte en pointillés).

e. 4 Caractéristique à l'IRM :

À l'IRM, les glioblastomes apparaissent comme des masses avec un rehaussement de contraste à leur marge en corrélation avec la rupture de la barrière hémato-encéphalique



T1

- Masse hypo à iso intense au sein de la substance blanche
- Signal central hétérogène (nécrose, hémorragie intra tumorale)

☞ T1 C+ (Gd)

- Le rehaussement est variable mais est presque toujours présent
- Généralement périphérique et irrégulier avec des composants nodulaires
- Entoure généralement la nécrose

☞ T2/FLAIR

- Hyper intense
- Entouré d'un œdème vasogénique
- Des vides d'écoulement sont parfois observés
- Manque le panneau "incompatibilité" T2/FLAIR

La spectroscopie par IRM (SRM), les cartes de soustraction de contraste T1, ainsi que les séquences d'IRM pondérées par la diffusion/perfusion et la susceptibilité ont affiné les diagnostics radiographiques et permettent une discrimination plus fiable du glioblastome par rapport à d'autres lésions prenant le contraste y compris les abcès, les lymphomes primaires du système nerveux central et **les métastases de tumeurs cérébrales** non primaires comme on a vu en détail dans la section « Métastases cérébrales et glioblastome ». Cependant, l'apparence du glioblastome sur les clichés d'imagerie peut varier considérablement. **Le diagnostic à partir des tissus est donc indispensable** (185-189)

☞ Séquence IRM GE/SWI

- Artefact de susceptibilité sur T2* aux produits sanguins (ou occasionnellement calcification)
- Bord de faible intensité provenant de produits sanguins
 - Incomplet et irrégulier dans 85 % des cas
 - Principalement situé à l'intérieur du composant d'amélioration périphérique
 - Panneau à double jante absent(190)

☞ Diffusion :

- La cellularité très importante du GBM au niveau de sa portion solide se traduit par une valeur basse de l'ADC qui a tendance à être similaires à celles de la substance blanche normale (mais supérieure à celle observée dans les lymphomes)
- La restriction de diffusion est généralement intermédiaire, similaire à celle de la substance blanche normale, mais significativement élevée par rapport à l'œdème vasogène environnant
- Par contre, la zone centrale nécrotique présente un hyposignal avec un ADC augmenté

☞ Perfusion :

- Nette hyper perfusion au niveau de la portion solide, avec élévation très importante du rCBV (reflet de l'expression du VEGF dans les GBM, 50 X supérieure à celle du tissu cérébral normal), reflet de la néo angiogenèse tumorale
- Reflet de l'infiltration cellulaire et de la néo angiogenèse au-delà des limites tumorales apparentes et de la prise de contraste en particulier, les valeurs du rCBV restent élevées en périphérie de la tumeur, tandis qu'elles s'effondrent dans la partie nécrotique

☞ SRM :

- Augmentation du métabolisme et de la prolifération cellulaire
- Très nette élévation de la Choline, marqueur du turn over membranaire, corrélée de façon linéaire à l'index de prolifération histologique Ki67
- Effondrement du pic de NAA
- Augmentation des ratios Cho/Cr et Cho/NAA
- Apparition d'une résonance de lactates puis de lactates/lipides, témoins respectifs de l'anabolisme tumoral et de la nécrose
- Cette élévation des métabolites se retrouve en périphérie de la zone rehaussée, avec une diminution progressive de ceux-ci au fur et à mesure que l'infiltration diminue(191)

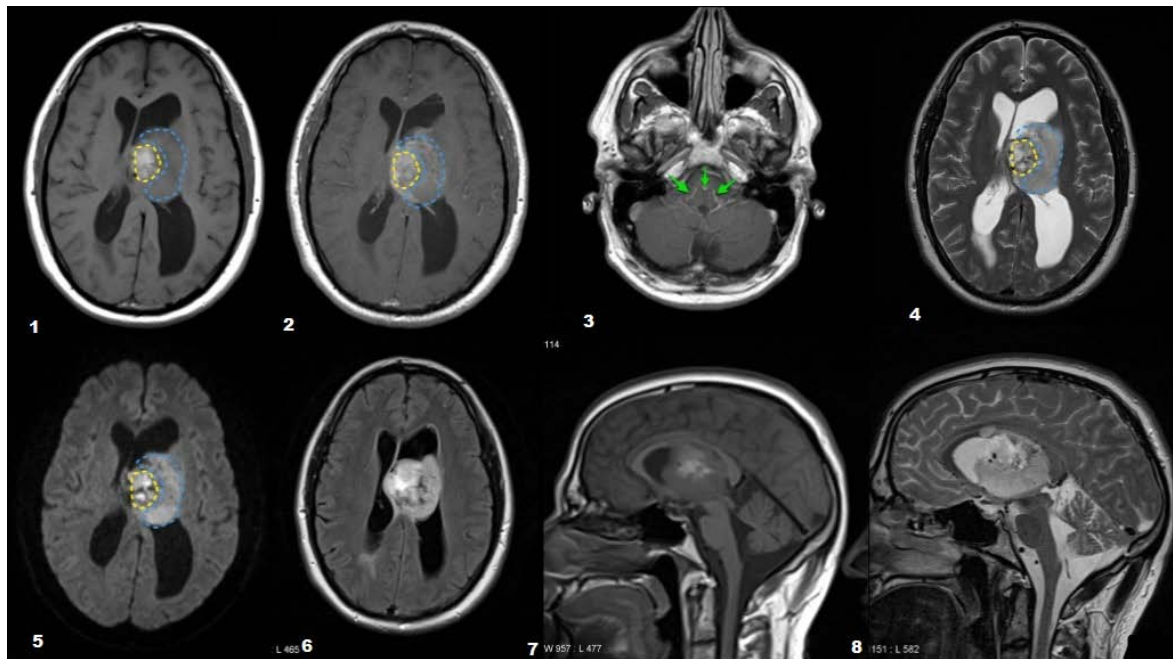


Figure 111 IRM : 1. Séquence axiale T1 2. Séquence axiale T1 C+ 3. Séquence axiale T1 C+ 4. Séquence axiale T2 5. Séquence axiale DWI 6. Séquence axiale Flair 7. Séquence Sagittal T1 8. Séquence axiale T2

L'IRM avec contraste montre une masse hétérogène importante provenant du thalamus gauche et se développant de manière exo phytique dans le ventricule latéral. Elle est associée à une dilatation des deux ventricules latéraux, en rapport avec une obstruction de leur écoulement au niveau du foramen de Munro. Les zones de la masse présentent un signal intrinsèquement élevé sur l'imagerie pondérée en T1 et présentent une perte de signal sur les séquences pondérées en T2, évocatrices d'une hémorragie, et en DWI, la masse présente un signal assez élevé (faible sur la carte ADC - non représenté), cohérent avec un degré de diffusion restreinte, suggérant une cellularité élevée. Suite à l'administration de produit de contraste, la masse s'améliore de manière hétérogène. Dans la fosse postérieure, en particulier sur la surface ventrale du tronc cérébral, il existe un rehaussement leptoméningé, représentant probablement un ensemenement du LCR.

La masse volumineuse est composée d'une composante hémorragique (ligne pointillée jaune) et d'une composante cellulaire solide renforçante (ligne pointillée bleue). Une maladie leptoméningée étendue est également présente (flèches vertes).

e. 5 Variante en imagerie :

☞ **Atteinte du corps calleux :**

- « Butterfly Glioblastoma »
- Glioblastome traversant la ligne médiane via le corps calleux, généralement au niveau du genou

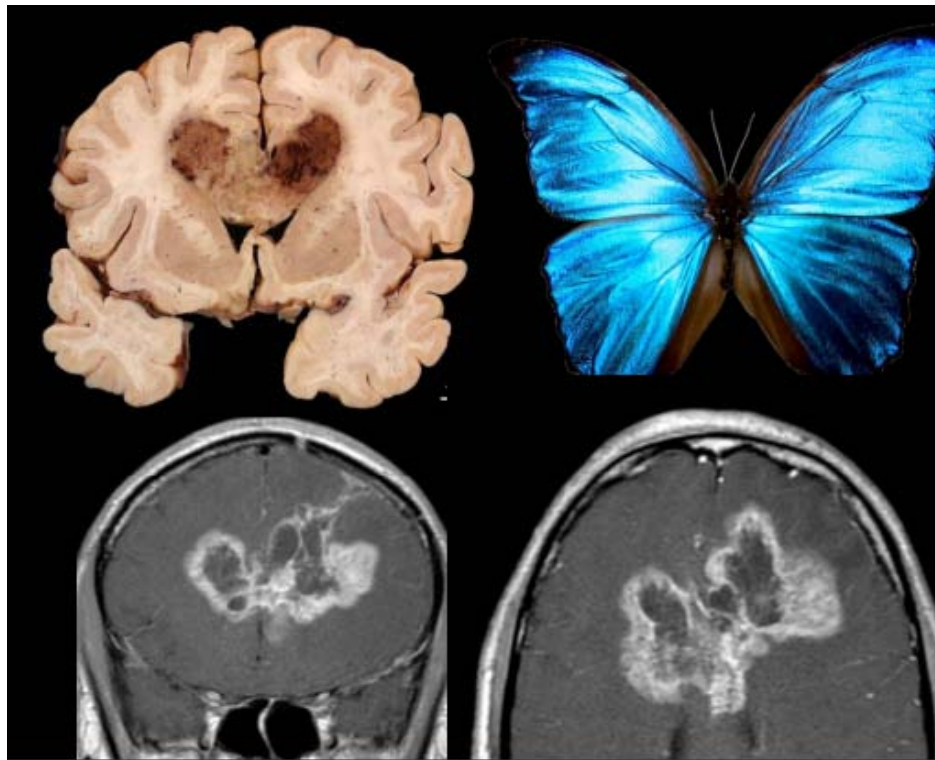


Figure 112 : En bas a gauche présente une IRM coronale Séquence T1 C+ et en bas a droite présente une IRM axiale Séquence T1 C+

Les deux images sélectionnées montrent une grande masse hétérogène qui traverse le corps calleux dans les deux lobes frontaux. L'image coronale est mieux visible : la preuve d'une craniotomie antérieure du côté gauche et d'un tractus de biopsie jusqu'à la lésion. Les caractéristiques sont compatibles avec un gliome papillon.

☞ **Glioblastome multifocal :**

- Glioblastome présentant de multiples zones de prises de contraste reliées entre elles par des zones en hypersignal FLAIR= 1 seule lésion
- Pronostic péjoratif

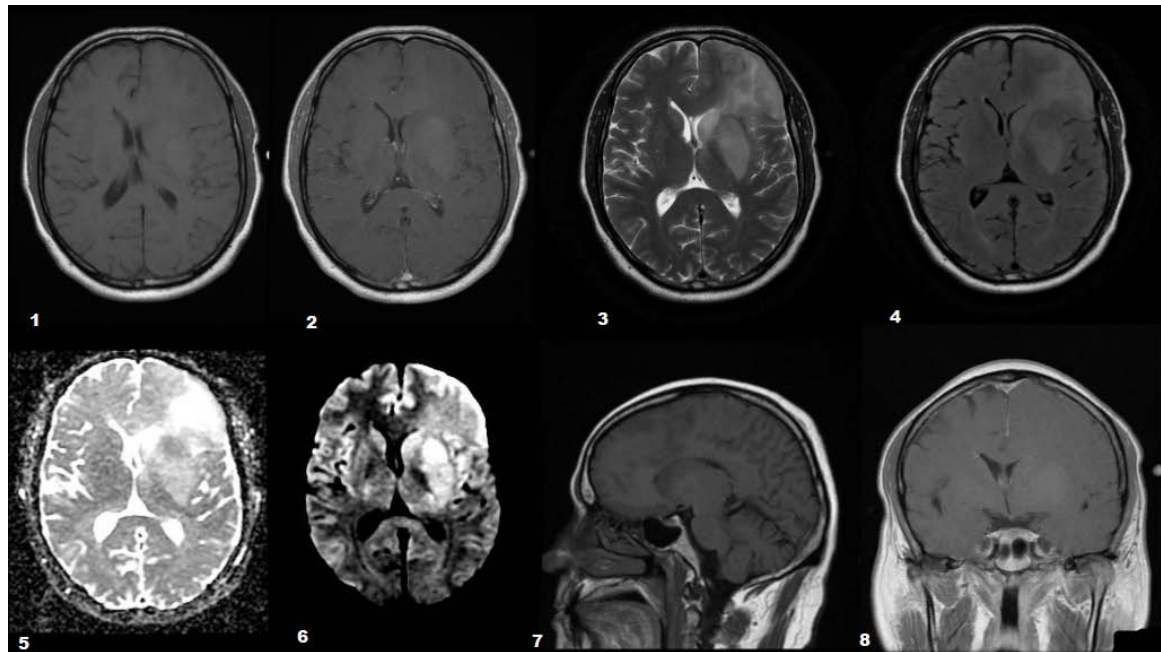


Figure 113 IRM : 1. Séquence axiale T1 2. Séquence axiale T1 C+ 3. Séquence axiale T2 4. Séquence axiale Flair 5. Séquence axiale ADC 6. Séquence axiale DWI 7. Séquence Sagittale T1 8. Séquence Coronale T1 C+.

Une vaste région de signal T2 élevé avec effet de masse positif implique une majorité du lobe frontal gauche, avec une expansion également du noyau caudé et du noyau lentiforme et un signal s'infiltrant dans le corps calleux. Au sommet de cette région se trouve une composante fortement rehaussée, avec des zones centrales de non-rehaussement suggérant une nécrose. La trace spectroscopique de cette lésion démontre une élévation marquée de la choline, une diminution du NAA et un pic de lactate important. La perfusion démontre un volume sanguin cérébral (CBV) nettement élevé.

Dans le pôle frontal droit se trouve une autre région de signal T2 élevé impliquant la face antérieure du gyrus frontal supérieur, à l'intérieur de laquelle se trouvent deux nodules renforçants. Il est difficile de démontrer de manière convaincante un pontage d'un signal T2 élevé à travers le corps calleux entre les deux lobes frontaux.

Impliquant la face postérieure du gyrus temporal moyen à gauche se trouve une autre région de signal T2 élevé avec épaissement du cortex, sans rehaussement anormal. Le reste du cerveau est d'apparence banale.

Conclusion : La présence d'un signal anormal avec effet de masse impliquant trois lobes, avec une augmentation des masses dans les lobes frontaux comme décrit suggère une gliomatose cérébrale, avec une composante de haut grade (grade VI – GBM de l'OMS) dans le lobe frontal gauche et une composante plus petite également de haut grade dans le lobe frontal droit. Il existe probablement une maladie de pontage invisible de la substance blanche compatible avec un glioblastome multifocal (plutôt qu'un gliome multicentrique).

☞ **Glioblastome multicentrique :**

- Glioblastome présentant plusieurs zones de prise de contraste non reliées entre elles par des zones en hypersignal FLAIR = Lésions synchrones
- En fait, probable infiltration tumorale non visible en FLAIR reliant les différentes zones de prises de contraste

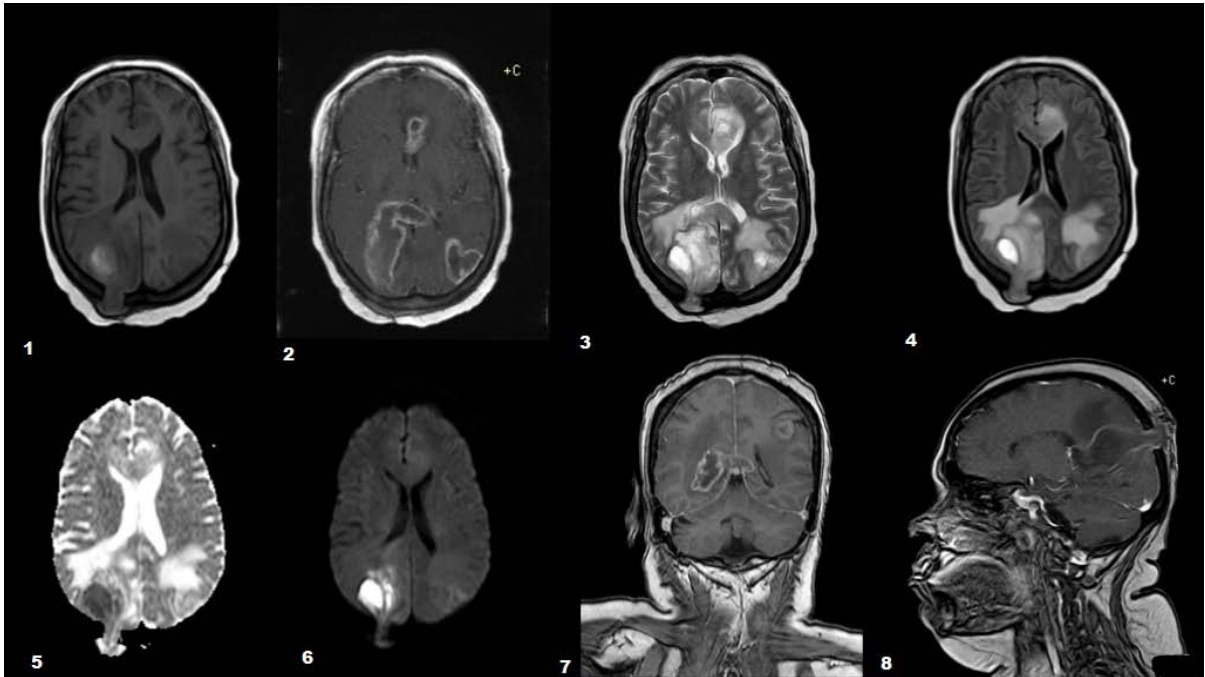


Figure 114 IRM : 1. Séquence axiale T1 2. Séquence axiale T1 C+ 3. Séquence axiale T2 4. Séquence axiale Flair 5. Séquence axiale ADC 6. Séquence axiale DWI 7. Séquence Coronale T1 C+ 8. Séquence Sagittale T1 C+ .

IRM montre qu'il existe de multiples lésions occupant un espace intra-axial de taille et de forme variables, observées dans le lobe frontal gauche et les lobes pariétaux bilatéralement. La plus grande lésion est observée dans la région pariétale droite et s'étend à travers le splénum du corps calleux jusqu'au côté controlatéral. Il existe une hémorragie intra tumorale résultant d'une biopsie antérieure et une hernie extra crânienne due à un défaut de craniotomie. Toutes les lésions présentent un rehaussement marginal après administration de produit de contraste

e. 6 Caractéristique radio génomique :

- ☞ Un certain nombre de caractéristiques semblent être en corrélation avec le statut des marqueurs moléculaires, telles que la méthylation du promoteur MGMT, qui démontre généralement :
- Valeurs ADC élevées

- Œdème environnant limité
- Faible CBV

Cela a une sensibilité de 79 % (IC à 95 %, 72–85 %) et une spécificité de 78 % (IC à 95 %, 71–84 %)

Le statut de méthylation du MGMT est utile pour prédire la réponse à des agents chimio thérapeutiques spécifiques

f. Histopathologie :

Les cellules malignes présentent une prolifération, une croissance et une angiogénèse anormales en raison de mutations. Le GBM présente de nombreuses mutations génétiques et épigénétiques. Il est important d'identifier et de classer les mutations afin de comprendre le comportement de la tumeur et la résistance au traitement tout au long de l'évolution clinique. L'altération de l'information génétique, provoquant l'expression et la suppression de gènes par rapport à leurs niveaux physiologiques dans les cellules cérébrales saines, entraîne des modifications de la matrice cellulaire et extracellulaire, aboutissant à un nombre multiforme de formes biochimiques. D'où sa nomination ancienne « multiforme » en raison de l'étendue de la diversité génotypique(192-196)

f. 1 Macroscopie :

- ☞ Lésion charnue mal limitée, infiltrantes de manière diffuse, grisâtre et hémorragique à centre nécrotique localisées dans les hémisphères cérébraux. La substance blanche supratentorielle est la localisation la plus fréquente.
- ☞ La tumeur peut être ferme ou gélatineuse
- ☞ Une variation régionale considérable de l'apparence est caractéristique
- ☞ Des zones peuvent être fermes et blanches, d'autres plus molles et jaunâtres (secondaires à la nécrose) et d'autres encore peuvent présenter des kystes ou des remaniements hémorragiques

- ☞ Les glioblastomes présentent une variabilité significative en taille, allant de quelques centimètres seulement à des lésions remplaçant un hémisphère. Une infiltration au-delà de la marge tumorale visible est toujours présente.

f. 2 Microscopie :

- ☞ Les caractéristiques histopathologiques déterminantes du glioblastome sont la nécrose et le très grand pouvoir angiogénique se traduisant par l'existence d'un réseau vasculaire anormal constitué de néovaisseaux proliférants appelé prolifération endothéliocapillaire ou microvasculaire, et ces caractéristiques permettent au glioblastome d'obtenir le grade le plus élevé dans la classification OMS des tumeurs cérébrales primaires, le grade IV
- ☞ A un stade plus avancé, la prolifération microvasculaire devient plus marquée réalisant des aspects dits pseudo glomérulés entraînant une abondance de nouveaux vaisseaux avec une barrière hémato-encéphalique (BBB) mal formée permettant la fuite de produit de contraste iodé pour TDM et de gadolinium dans l'interstitium extracellulaire adjacent, entraînant l'amélioration observée respectivement en TDM et en IRM
- ☞ La prolifération tumorale est diffuse et envahit les structures environnantes
- ☞ Les cellules sont très polymorphes ou au contraire prennent un aspect monomorphe et assez peu différencié
- ☞ Elles peuvent comporter des prolongements fibrillaires et s'organiser en structures micro kystiques analogues à celles observées dans les astrocytomes de bas grade
- ☞ Des éléments tumoraux démunis de cytoplasme (cellules à noyau nu) sont quasi-constants, quel que soit le type cellulaire prédominant
- ☞ Polymorphisme cytologique très important
- ☞ La mise en évidence au sein d'un GBM de foyers néoplasiques de bas grade est assez fréquente

- ☞ Ces structures s'organisent en cocarde ou en front vasculaire autour d'une zone nécrotique
- ☞ Des thromboses endoluminales sont habituelles, générant ainsi des phénomènes nécrotiques de nature ischémique
- ☞ Un 2ème type de nécrose est aussi fréquemment observé mais plus spécifique, de type pseudo palissadique correspondant à des micro-foyers délimités par des cellules tumorales hyperchromatiques de petite taille et à fort rapport nucléocytoplasmique
- ☞ En profondeur, cette diffusion se fait le long des fibres myélinisées
- ☞ En surface, les cellules tumorales migrent vers les couches souspiales et les EPVR tout en respectant les voies vasculaires

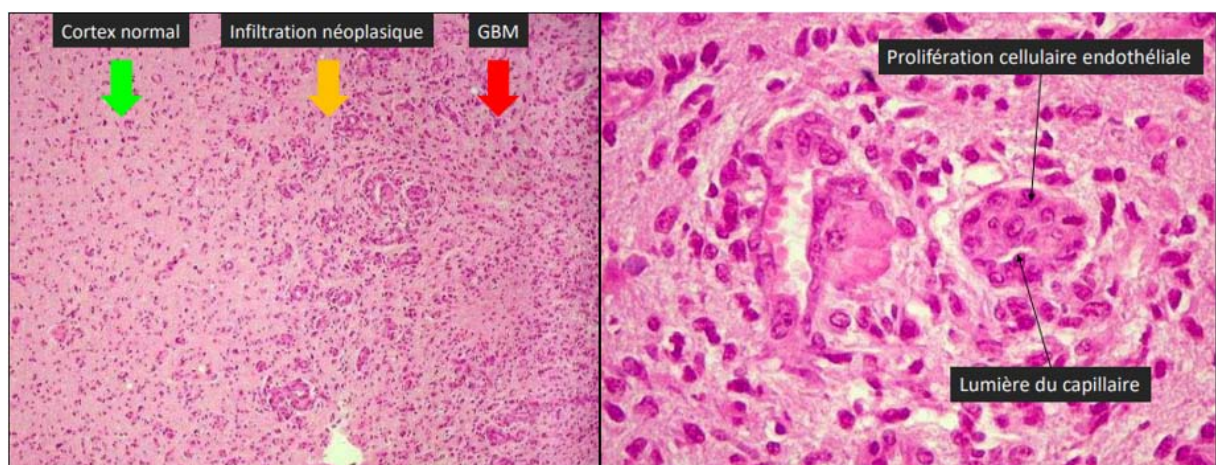


Figure 115 : Vue microscopique de Glioblastome

f. 3 Immunohistochimie et génétique :

☞ L'immunohistochimie reflète :

- IDH-1 R132H : négatif (par définition, sinon pas un glioblastome IDH-Wild type, mais plutôt un astrocytome, mutant IDH WHO SNC grade 4)
- GFAP : positif mais d'intensité variable
- S100 : positif

- Nestin : positif
- Protéine p53 : positive si TP53 muté
- EGFR : positif dans 40 à 98% des cas
- Mutation H3 K27M : négative (si positive, alors gliome médian diffus altéré par H3 K27)

☞ **Un certain nombre d'autres mutations sont rencontrées dans les glioblastome IDH type sauvage**

- Amplification du gène *EGFR*
- Mutations du promoteur *TERT*
- Gain combiné du chromosome 7 entier, perte du chromosome 10 [+7/-10]
- Altérations de la voie du cycle cellulaire CDK4/6 - RB1 : 80 % dues à des délétions de CDKN2A(72)

f. 4 Variantes cellulaires :

Les glioblastomes sont capables de présenter des schémas variés, parfois au sein d'une même tumeur. En plus du glioblastome à cellules géantes , du gliosarcome et du glioblastome épithélioïde , d'autres caractéristiques histologiques sont parfois rencontrées qui ont un impact sur l'apparence de l'imagerie et le comportement biologique. Il s'agit notamment de :

☞ **Gémistocytes**

- Plus fréquemment observé dans les astrocytomes de grade 4

☞ **Cellules granulaires**

- Imitent histologiquement les macrophages et peuvent donc conduire à un diagnostic erroné de démyélinisation riche en macrophages

☞ **Cellules lipidisées**

☞ **Métaplasie**

- Le plus souvent épithélium pavimenteux

- En cas de caractéristique dominante, un diagnostic de gliosarcome doit être envisagé

☞ **Cellules géantes multinucléées**

- Une caractéristique commune du glioblastome
- S'ils constituent la caractéristique dominante, un diagnostic de glioblastome à cellules géantes doit être envisagé.

☞ **Cellules neuronales primitives**

- Anciennement connu sous le nom de glioblastome avec un composant de type PNET
- Le LCR se propage plus fréquemment
- Amplification MYC ou MYCN commune
- Mutant IDH dans 15 à 20 % des cas

☞ **Glioblastome à petites cellules**

- Semble histologiquement similaire à l'oligodendrogliome, mais démontre généralement une amplification de l'EGFR
- Comme les oligodendrogliomes, ils ont une prédilection pour une atteinte corticale étendue(72,197,198)

g. Traitement :

g. 1 Traitement Symptomatique : :(Voir la partie « Traitement Symptomatique dans l'astrocytome pilocyttaire »)

g. 2 Chirurgie :

Des tissus sont nécessaires pour établir le diagnostic de glioblastome, comme indiqué ci-dessus. Il peut être obtenu par biopsie stéréotaxique ou ouverte, ou par résection microchirurgicale de la tumeur

Les biopsies sont principalement réalisées par stéréotaxie chez les patients atteints d'une maladie multifocale et dans le cas de tumeurs jugées non résécables en raison de leur localisation dans des zones dites "éloquentes", c'est-à-dire des zones qui ne peuvent pas être réséquées sans entraîner un handicap majeur. Cependant, les biopsies peuvent ne pas produire suffisamment de tissu pour les analyses moléculaires et comportent le risque d'erreurs d'échantillonnage.

La valeur thérapeutique de la résection microchirurgicale a été le mieux démontrée dans un essai randomisé explorant l'utilisation d'un marqueur fluorescent, l'acide 5-aminolévulinique, pour faciliter la résection totale macroscopique(199). Elle est également étayée par de nombreuses études de cohortes rétrospectives, qui font de **la résection totale macroscopique la norme de soins chaque fois qu'elle est jugée faisable**(189,200)

Les méthodes de résection chirurgicale sont déterminées en fonction de l'emplacement du glioblastome, car il est essentiel de préserver les zones du cortex cérébral impliquées dans des fonctions essentielles et les structures vitales. L'emplacement de la craniotomie, qui est l'ouverture pratiquée dans le crâne, varie en fonction de l'approche et de l'accès requis. Certains chirurgiens préfèrent même effectuer la résection sur un patient éveillé, ce qui leur permet de stimuler, tester et cartographier les zones du cerveau environnantes afin de déterminer en toute sécurité l'étendue du tissu pouvant être retiré. (228)

L'exérèse « complète » (ou « gross total resection » dans la littérature anglo-saxonne) d'un glioblastome est actuellement définie par l'absence de prise de contraste résiduelle sur l'IRM post-opératoire immédiate qui doit être réalisée dans les 48 à 72h après la chirurgie

La faisabilité de ce concept a également été démontrée pour les patients âgés de 65 ans ou plus : L'étendue de la résection est un facteur pronostique indépendant pré spécifié dans un modèle de survie qui contrôlait l'âge, l'étendue de la résection, l'histologie, le statut MGMT (201).

g. 3 Chimio-radiothérapie :

Historiquement, la radiothérapie de l'encéphale in totalité (EIT) a été utilisée dans le traitement des GBM nouvellement diagnostiqués, mais il existe de nombreuses complications

potentielles à long terme de la EIT, notamment l'endocrinopathie, la toxicité neurocognitive et la leuco encéphalopathie induite par la RT. Ces complications graves ont conduit la recherche à explorer l'utilisation de la RT à champ impliqué (RTCI) pour minimiser la toxicité L'RTCI permet de délivrer un faisceau externe à la tumeur avec une marge de 2-3 cm, ce qui est basé sur l'observation qu'après la RT, le GBM récidive à moins de 2 cm du site de la tumeur originale dans 80%-90% des cas

Plusieurs études menées au début des années 1970 ont confirmé que l'RTCI offrait un avantage similaire ou légèrement supérieur à la EIT en termes de survie, les tissus normaux étant moins endommagés à l'intérieur du champ de la RT

La dose totale délivrée est généralement de 60 Gy, en fractions de 1,8 à 2 Gy, administrée cinq jours par semaine pendant six semaines. Un avantage clair en termes de survie a été démontré avec des doses de RT postopératoire allant jusqu'à 60 Gy, mais l'escalade de la dose au-delà a entraîné une toxicité accrue sans avantages supplémentaires en termes de survie (202)

Parallèlement à la radiothérapie, le temozolomide est généralement administré selon le **Protocol de Stupp (Figure 109)**. Dans la pratique courante, de nombreux médecins poursuivent les cycles de TMZ pendant 12 à 18 mois, mais aucune donnée définitive ne démontre que les régimes prolongés de TMZ confèrent une survie supérieure(203)

Bien que chez les individus âgés de 70 ans ou moins, un protocole Stupp standard soit habituel, chez les individus plus âgés, le schéma thérapeutique optimal est moins bien établi. C'est particulièrement le cas chez les personnes très âgées ou celles présentant des comorbidités importantes. Dans de tels cas, la résection chirurgicale présente un bénéfice de survie moins marqué. La radiothérapie est généralement **administrée en cure plus courte** (par exemple 25 à 40 Gy en 5 à 15 fractions quotidiennes, plutôt que 60 Gy sur 6 semaines), mais même dans ce contexte, l'ajout de témozolomide augmente significativement la survie, en particulier dans les tumeurs MGMT méthylées(204,205)

La (Figure 117 : Arbre décisionnel du traitement d'un glioblastome) : résume la conduite à tenir devant un glioblastome selon différents paramètres :

INDEX DE KARNOFSKY

Définition	%	Critères
Capable de mener une activité normale et de travailler ; pas besoin de soins particuliers	100	Normal ; pas de plaintes ; pas d'évidence de maladie
	90	Capable d'une activité normale ; signes ou symptômes mineurs en relation avec la maladie
	80	Activité normale avec effort ; signes ou symptômes de la maladie
Incapable de travailler ; capable de vivre à domicile et de subvenir à la plupart de ses besoins	70	Capacité de subvenir à ses besoins ; incapable d'avoir une activité normale et professionnelle active
	60	Requiert une assistance occasionnelle mais est capable de subvenir à la plupart de ses besoins
	50	Requiert une assistance et des soins médicaux fréquents
Incapable de subvenir à ses besoins ; requiert un équivalent de soins institutionnels ou hospitaliers	40	Invalide ; requiert des soins et une assistance importants
	30	Sévèrement invalide ; hospitalisation indiquée bien que le décès ne soit pas imminent
	20	Extrêmement malade ; hospitalisation nécessaire ; traitement actif de soutien nécessaire
	10	Mourant ; mort imminente
	0	Décédé

Karnofsky D. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. Columbia University Press, New-York 1949 :191-205

Figure 116 : Index de Karnofsky (KPS)

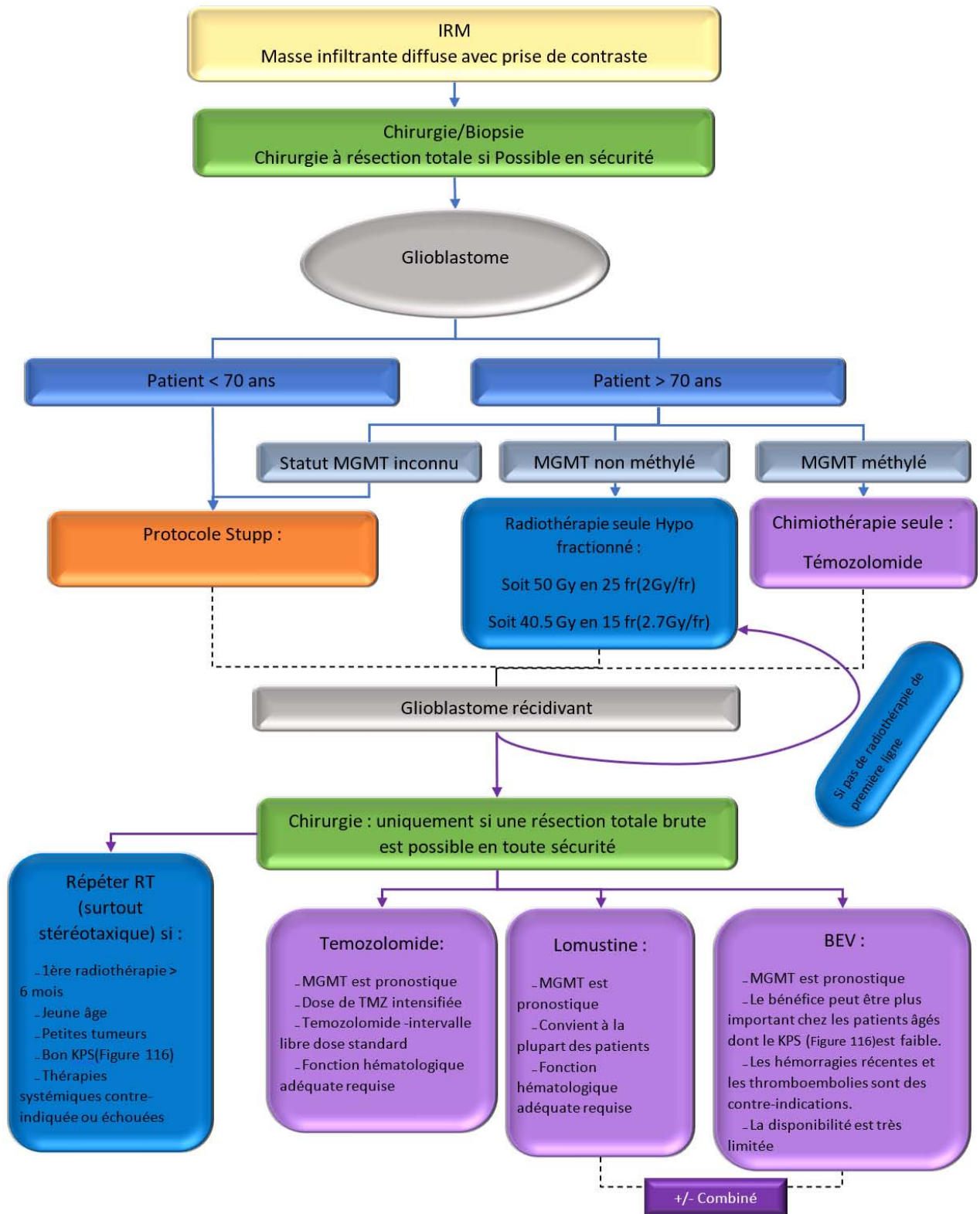


Figure 117 : Arbre décisionnel du traitement d'un glioblastome

La re-résection est une option pour certains patients, et l'ablation chirurgicale peut atténuer l'effet de masse et les symptômes, tels que les crises d'épilepsie, les déficits de la parole et de la motricité, fréquemment observés lors de la récurrence. Une irradiation supplémentaire peut être possible pour certains patients, mais la tolérance des tissus cérébraux sains à l'irradiation est limitée en raison du risque accru de nécrose radique.

Une nouvelle intervention chirurgicale peut être nécessaire pour confirmer le diagnostic de récurrence tumorale par rapport à une pseudo progression ou à une nécrose radique. Elle peut également fournir des tissus pour des tests moléculaires visant à identifier de nouveaux agents ciblés potentiels.

h. Suivi :

Les glioblastomes doivent être suivis de près par IRM.

h. 1 Imagerie postopératoire immédiate

Généralement, un scanner est obtenu dans les 24 à 48 heures suivant la chirurgie pour évaluer la maladie résiduelle. Une numérisation précoce est nécessaire pour éviter un rehaussement postopératoire qui peut rendre l'interprétation difficile. Il convient toutefois de noter qu'un certain rehaussement postopératoire peut survenir dès le premier jour suivant l'intervention chirurgicale et qu'il est donc essentiel que ces examens soient interprétés parallèlement à l'examen préopératoire

h. 2 Imagerie en cours

Les principaux objectifs du suivi continu sont :

- Identifier la progression tumorale et les complications
- Distinguer la progression tumorale de la pseudo-progression
- Distinguer la pseudo-réponse de la progression tumorale

Bien que le calendrier et la fréquence varient selon les établissements et les chirurgiens/oncologues traitants, les examens sont généralement effectués toutes les 8 à 12

semaines. Chez les personnes qui ne présentent aucune maladie macroscopique résiduelle et qui restent stables pendant une période prolongée, la fréquence des imageries de suivi peut être progressivement diminuée. En revanche, il est parfois utile d'effectuer une analyse plus tôt pour résoudre des problèmes liés à des caractéristiques d'imagerie ambiguës.

h. 3 Critères d'évaluation de la réponse

Les glioblastomes ont fait l'objet d'essais minutieux et de nombreux nouveaux agents chimio thérapeutiques se sont révélés prometteurs. C'est pourquoi un certain nombre de critères ont été créés au fil des années pour évaluer la réponse au traitement. Actuellement, les critères d'évaluation de la réponse en neuro-oncologie (RANO) sont les plus largement utilisés. D'autres systèmes historiques méritent d'être connus pour permettre l'interprétation de données plus anciennes. Ces systèmes de critères de réponse au traitement de première intention des glioblastomes comprennent

- Critères de RANO (les plus couramment utilisés aujourd'hui)(206)
 - Les critères cliniques : état neurologique (amélioration, stabilité, aggravation), tolérance, dose de corticoïdes (sevrage, diminuée, stable, augmentée), qualité de vie.
 - Les critères IRM : intérêt de la volumétrie, évolution de la prise de contraste dans les 2 dimensions (disparition, diminution < 50%, stabilité, augmentation > 25%) et de l'hypersignal T2/FLAIR, apparition de nouvelles lésions.
En fonction de l'évolution de ces critères, les réponses sont classées en :
 - Réponse complète
 - Réponse partielle
 - Stabilité
 - Progression
 - Critères Macdonald
 - Critères AVAglio
 - Critères RTOG 0825

- BT-RADS(207,208)

i. Pronostic :

Malgré tout cela, même dans le meilleur des cas, le glioblastome est de mauvais pronostic avec une survie médiane <2 ans. Les facteurs pronostiques négatifs comprennent :

- Nécrose accrue
- Plus grande amélioration
- Emplacement profond (par exemple thalamus)
- MGMT non méthylé
- Augmentation de l'âge
- État fonctionnel inférieur avant le diagnostic

La survie des patients atteints de glioblastomes du lobe frontal était plus longue que celle des patients atteints de glioblastomes du lobe temporal ou pariétal. En effet la survie globale médiane était de 11,4 mois pour le lobe frontal, 9,1 mois pour le lobe temporal et 9,6 mois pour le lobe pariétal ; selon une cohorte de 645 adultes traités dans le cadre de trois essais consécutifs du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) à l'époque de la pré-témzolomide(209). Cela est probablement dû à l'association du glioblastome du lobe frontal avec d'autres caractéristiques pronostiques favorables, telles que le jeune âge, les mutations de l'isocitrate déshydrogénase-1/2 (IDH-1/2)(210,211)et des taux plus élevés de résection totale brute (212)

Malgré une résection initiale maximale et une thérapie multimodale, environ 70 % des patients atteints de GBM verront leur maladie progresser dans l'année qui suit le diagnostic(205,213) et moins de 5 % des patients survivent cinq ans après le diagnostic

1.5 Oligodendrogliome :

a. Epidémiologie :

L'oligodendrogliome (OG) est considéré comme le troisième gliome le plus courant, représentant 2 à 5 % des tumeurs cérébrales primitives. Les oligodendrogliomes sont des

tumeurs intracrâniennes qui représentent 5 à 18 % de tous les gliomes. Ils présentent une prédominance masculine : M/F = 3

Les OG sont rares, avec une incidence de 0,2 pour 100 000 personnes. Ils sont généralement des tumeurs d'adultes d'âge moyen, survenant le plus souvent entre la 4^{ème} et la 5^{ème} décennie de la vie, un peu plus âgées pour les tumeurs de grade 3(214,215). Il touche souvent la substance grise corticale et est le plus souvent observé dans les lobes frontaux.

Les OG sont généralement des néoplasmes de faible grade II de l'OMS, des tumeurs à croissance lente qui répondent favorablement au traitement par rapport aux autres gliomes. L'OG de grade 3 anciennement appelé par le terme « anaplasique » est une forme plus maligne de la tumeur qui laisse présager un pronostic moins favorable et peut survenir de novo ou par dégénérescence de l'OG de grade inférieur (69,216,217)

b. Terminologie :

Historiquement, les oligodendrogliomes ont été définis pour des raisons purement histologiques. Cependant, depuis 2016, avec la mise à jour de la classification OMS des tumeurs du SNC, le diagnostic d'oligodendrogliome est posé en identifiant un gliome infiltrant diffus avec mutation IDH et Co-délétion 1p19q. Il s'agit d'un changement très important, car les tumeurs précédemment diagnostiquées comme oligodendrogliomes sur la base de l'histologie et celles actuellement diagnostiquées sur la base des marqueurs moléculaires ne sont pas identiques, avec des caractéristiques d'imagerie quelque peu différentes. Le recours aux marqueurs moléculaires n'est cependant pas infaillible. Parfois, les marqueurs moléculaires ne sont pas disponibles (dans de nombreux pays ou centres régionaux) ou parfois équivoques. Dans de tels cas, le diagnostic repose uniquement sur les caractéristiques histologiques et est appelé non spécifié ailleurs (NSA)(103) .

Dans la 5^e édition (2021) de la classification OMS des tumeurs du SNC , le terme « anaplasique » a été supprimé et les tumeurs sont simplement classées 2 ou 3. Notez que les oligoastrocytomes ne sont plus reconnus comme une entité distincte. La coexistence d'un

astrocytome néoplasique et d'un oligodendrogliome (lorsque défini moléculairement) dans une même tumeur est considérée comme extrêmement rare. Plus communément, le terme est utilisé pour désigner des tumeurs qui semblent avoir, histologiquement, des composantes à la fois astrocytaires et oligodendrogiales, mais qui ne peuvent pas être entièrement caractérisées au niveau moléculaire (donc l'oligoastrocytome NSA)(215)

c. Cellule d'origine :

Les OG ont été nommées à l'origine par Bailey et Bucy en 1929 en raison de leur ressemblance avec les oligodendrocytes lorsqu'elles sont observées au microscope. Cependant, il n'est pas clairement établi qu'ils proviennent d'oligodendrocytes matures Les tumeurs semblent plutôt provenir de cellules neuroprogénitrices avec des précurseurs gliaux qui se différencient ensuite en cellules de type oligodendrogiale sans les capacités de myélinisation des oligodendrocytes. Cette hypothèse est renforcée par la mutation commune de l'isocitrate déshydrogénase (IDH) (IDHmt) que l'on peut observer dans divers sous-types de gliomes diffus.(218-221)

d. Caractéristiques radiologiques :

Devant les symptômes de l'OG ; Souvent, la tomодensitométrie sans contraste est l'outil d'imagerie initial pour des symptômes neurologiques non spécifiques, typiquement parce que l'on souhaite évaluer rapidement une hémorragie intracrânienne, un infarctus ischémique ou une autre anomalie aiguë(222)

d. 1 Localisation de la tumeur :

Les OG se trouvent principalement dans la substance blanche de l'hémisphère cérébral (80 à 90 % supratentorielle), le plus souvent dans les lobes frontaux mais l'atteinte des lobes temporaux et pariétaux n'est pas rare.

La tumeur prédomine dans la zone cortico-sous-corticale avec une infiltration diffuse dans la substance blanche adjacente. On a également constaté que l'OG peut se trouver en intraventriculaire ou en sous-épendymaire, mais c'est rare.

d. 2 Caractéristique à la TDM :

Sur la TDM, les OG apparaissent typiquement comme une masse périphérique hypodense ou parfois iso dense qui peut sembler corticale avec une expansion gyrale focale. En raison de leur localisation périphérique cortico-sous-corticale et de leur croissance lente, un remodelage calvarial peut être observé.

Une calcification grossière est également fréquente, observée dans 90 % des cas. Plus précisément, un modèle gyri forme de calcification corticale est plus susceptible de représenter un OG (223,224). L'œdème péri tumoral et l'hémorragie sont moins fréquents, et le rehaussement de contraste est varié mais généralement léger. En cas de localisation superficielle, des développements exophytiques peuvent s'accompagner d'une érosion de la voûte en regard

Des zones de dégénérescence kystique et plus rarement des hémorragies intra tumorales sont possible

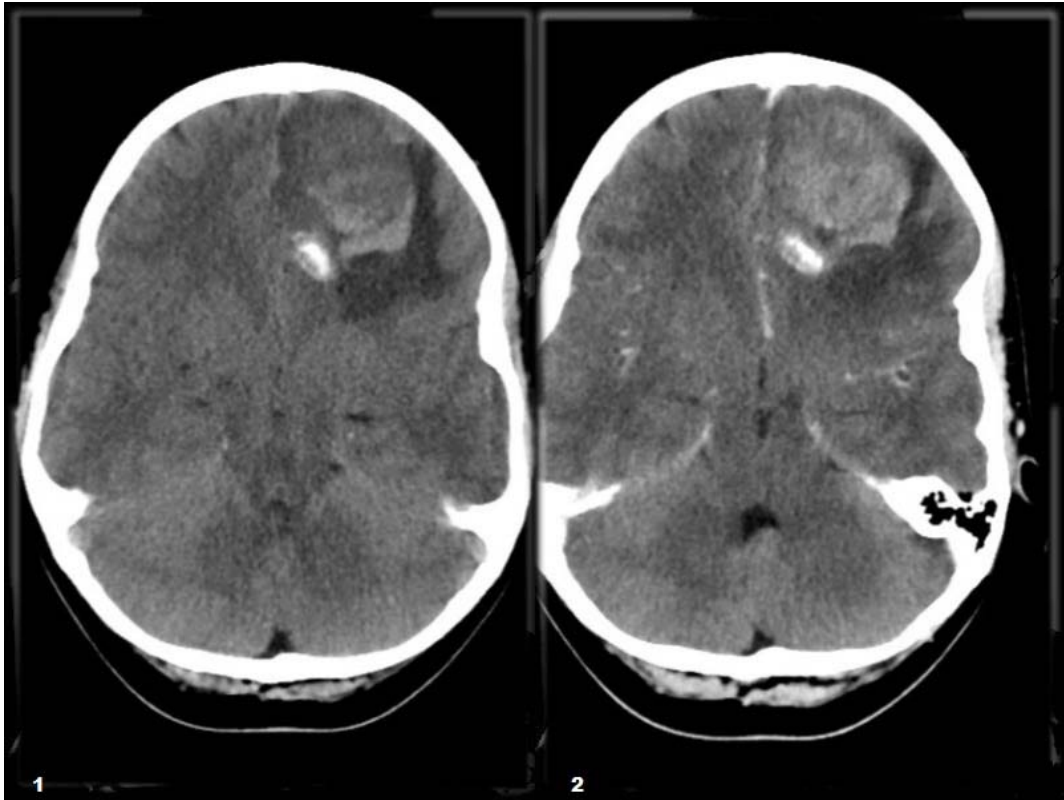


Figure 118 TDM : 1. Axial sans contraste 2. Axial avec contraste

Une masse dans le lobe frontal gauche est présente, majoritairement de faible atténuation mais avec des zones de densité calcique. Les caractéristiques sont les plus compatibles avec un oligodendrogliome.

d. 3 Caractéristique à l'IRM :

☞ T1 et T2 :

- Masse infiltrante arrondie ou ovale bien limitée, ailleurs à limites plus floues avec le parenchyme sain.
- Les OG sont hypo intense par rapport à la matière grise sur l'imagerie pondérée T1
- Les séquences pondérées en T2 montrent une tumeur hyper intense hétérogène circonscrite, souvent située dans la région corticale/sous-corticale et pouvant présenter un léger signal hyper intense péri-tumoral. L'hétérogénéité non rare, en rapport avec des remaniements kystiques ou hémorragiques intra-tumoraux

- Il y a fréquemment de petites zones de changement kystique, des microhémorragies et des calcifications macroscopiques démontrées avec un signal T2 hypo intense en raison de la perte de signal de susceptibilité et de l'augmentation de l'hétérogénéité de la tumeur. L'œdème péri lésionnel, s'il est présent, reste limité
- Calcifications en hypersignal T1 et hyposignal T2*(191,222)

☞ T1+Gado :

- La prise de contraste est fréquente mais elle n'est pas un indicateur fiable du grade tumoral, avec seulement 50 % des oligodendrogliomes rehaussés à un degré variable, et généralement de manière hétérogène.
- L'analyse histologique de ces prises de contraste dans les oligodendrogliomes de bas grade ne montre pas de corrélation histologique avec une néoangiogénèse ; elles semblent être en rapport avec une rupture locale de la BHE (peut être induite par les calcifications) sans pouvoir exclure qu'elles puissent être un indice précoce de transformation anaplasique(225)

☞ Diffusion :

- Généralement aucune restriction de diffusion
- Peut être utilisé pour aider à différencier les oligodendrogliomes (généralement de grade inférieur) des astrocytomes (généralement de grade supérieur) ; les astrocytomes ont des valeurs d'ADC plus élevées, probablement en raison de leur cellularité plus faible et de leur plus grande proportion d'hyaluronane(226)

☞ Perfusion :

- Un réseau de vascularisation en « grillage » de vascularisation accru
- Une littérature plus ancienne a suggéré que cela était utile pour prédire le grade histologique d'une tumeur, cependant, la manière dont cela se rapporte aux

systèmes de classification modernes basés sur des marqueurs moléculaires n'est pas claire(186)

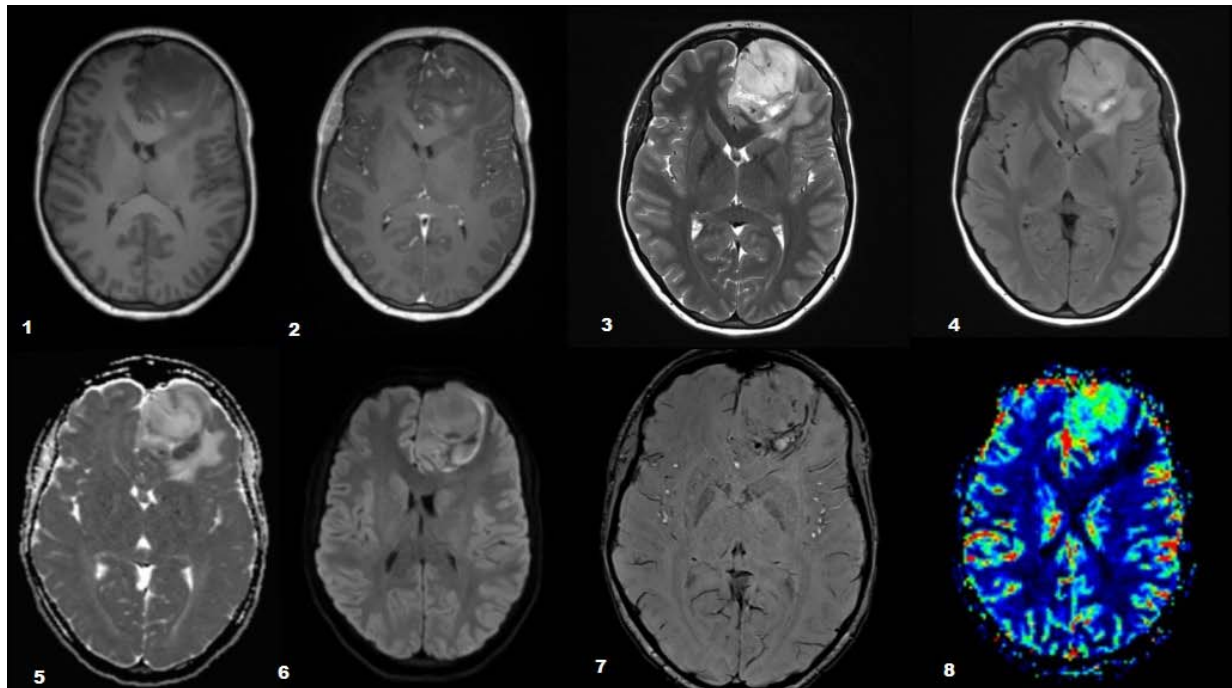


Figure 119 IRM : : 1. Séquence axiale T1 2. Séquence axiale T1 C+ 3. Séquence axiale T2 4. Séquence axiale Flair 5. Séquence axiale ADC 6. Séquence axiale DWI 7. Séquence axiale SWI 8. Séquence axiale perfusion CBV.

Il est démontré qu'une lésion intra-axiale du lobe frontal gauche implique le cortex ainsi que la substance blanche sous-corticale, s'étendant tous deux, avec un effet de masse régional modéré, comprimant les cornes frontales des ventricules latéraux et effaçant les sillons régionaux. Courbure de la face antérieure de la faux cérébrale à environ 7,5 mm vers la droite. Pas d'hydrocéphalie. De petites zones nodulaires de rehaussement de contraste sont dispersées dans la tumeur, en particulier au niveau de la face médiale et du bord, sans qu'aucune masse discrète renforçant la masse ne soit démontrée. Le bord de la tumeur présente également une diffusion restreinte ($ADC\ 600-800 \times 10^{-6}\text{ mm}^2/\text{s}$). Il existe des zones d'artefacts de susceptibilité à l'intérieur et autour de la tumeur, certaines représentant des produits de dégradation du sang. Une petite quantité de calcification est probablement également présente au sein de la lésion. Les composants améliorant le contraste montrent une augmentation du rCBV, encore une fois plus visiblement sur la face médiale. Le MRS à travers les composants améliorants montre également une augmentation de la choline, une augmentation des lipides/lactates et une légère réduction du NAA (non présenté ici). Il existe également plusieurs vaisseaux proéminents traversant la tumeur, considérés comme sulcaux. Hyperintensité T2 FLAIR environnante dans le lobe frontal gauche.

Les caractéristiques sont celles d'un oligodendrogliome

e. Histopathologie :

e. 1 Macroscopie :

- ☞ Tumeur avec des frontières mal définies mais mieux limitée que l'astrocytome diffus, d'aspect translucide, de coloration grisâtre qui touche préférentiellement le cortex et la substance blanche souscorticale
- ☞ La coupe montre en général des microkystes à contenu mucoïde
- ☞ Dans les zones d'infiltration, la jonction substance blanche/substance grise perd de sa netteté
- ☞ Calcifications fréquentes (70 à 90 % des oligodendrogliomes histologiques : une des tumeurs les plus fréquemment calcifiées)
- ☞ Présentent également fréquemment des hémorragies focales.
- ☞ Les changements kystiques sont également assez courants. Les tumeurs corticales à croissance lente peuvent souvent dilater un gyrus et éventuellement remodeler le crâne.(103,214)

e. 2 Microscopique :

Les caractéristiques histologiques ne constituent qu'un aspect du diagnostic de l'oligodendrogliome et pour poser formellement le diagnostic, il faut démontrer qu'une tumeur présente à la fois une mutation IDH et une co-délétion 1p19q (Comme marqué dans la partie « Terminologie »).

☞ **Grade 2 :**

- Les oligodendrocytes néoplasiques apparaissent comme des cellules régulières avec des noyaux sphériques contenant de la chromatine finement granulaire entourée d'un halo clair périnucléaire de cytoplasme d'apparence « œuf au plat » au microscope optique.

- Vascularisation assez marquée composée généralement un réseau délicat de capillaires anastomosés lui donnant un aspect dit de « grillage à poules ».
- En revanche, il n'existe ni prolifération microvasculaire ni remaniement nécrotique
- Ces tumeurs se développent lentement avec un Index prolifératif faible : KI67 < 5%



Figure 120: Vue microscopique d'un oligodendrogliome grade 2

➤ **Grade 3 :**

- Les oligodendrogliomes de grade 3 (anciennement appelés oligodendrogliomes anaplasiques) démontrent une densité cellulaire accrue,
- Une activité mitotique accrue
- Une prolifération microvasculaire définie par la présence de 2 couches de cellules endothéliales tapissant les sections vasculaires et une nécrose ischémique ou pseudo palissadique est possible
- L'anaplasie nucléaire est également courante.
- Les corps cytoplasmiques sont plus visibles et les noyaux plus volumineux

- L'activité Ki67 est nettement plus marquée, variant de 5 à 30%

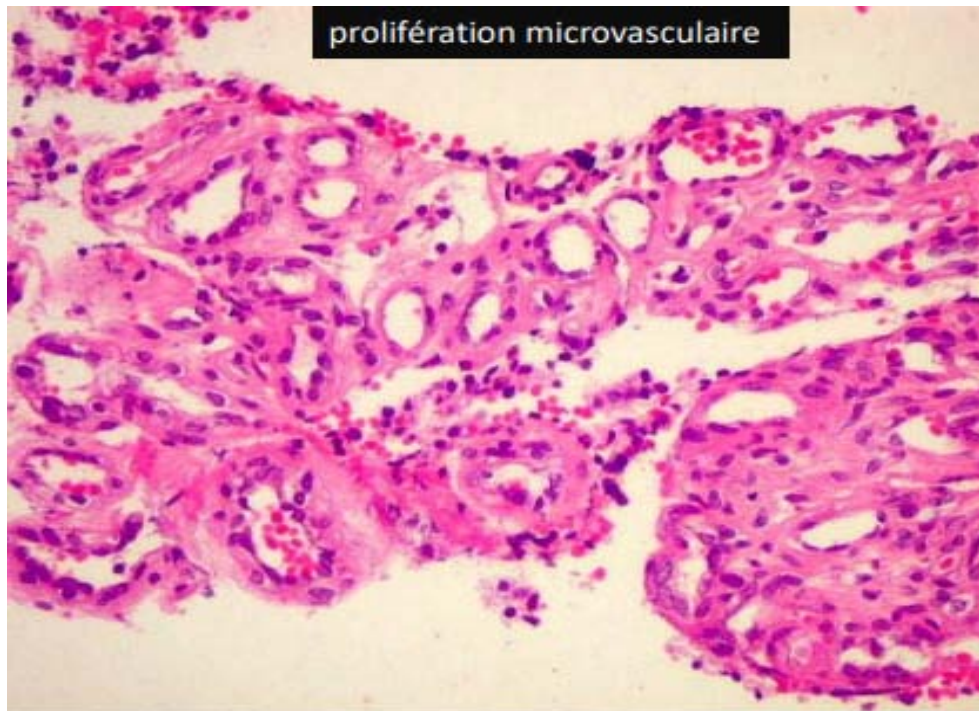


Figure 121 : Vue microscopique d'un oligodendrogliome grade 3

Il est important de noter que, contrairement aux astrocytomes, les oligodendrogliomes avec nécrose et prolifération microvasculaire ne sont considérés que comme des tumeurs de grade 3 par l'OMS et non de grade 4(103,191,227)

e. 3 Marqueurs moléculaires par définition (génétique) :

❖ Par définition, les oligodendrogliomes doivent démontrer impérativement :

☞ Mutation IDH (soit IDH1, soit IDH2)

☞ Suppression du code 1p19q

De plus, un certain nombre d'autres mutations sont fréquemment rencontrées dans les oligodendrogliomes :

☞ Mutation du promoteur TERT

☞ Mutation CIC

- ☞ Mutation FUBP1
- ☞ Mutations NOTCH1

f. Traitement :

f.1 Traitement symptomatique : (Voir la partie « Traitement Symptomatique dans l'astrocytome pilocytaire »)

f.2 Chirurgie :

Les traitements chirurgicaux sont abordés au cas par cas. L'emplacement de la tumeur, les comorbidités des patients et d'autres facteurs de risque chirurgicaux sont utilisés pour décider du type de chirurgie. La **résection complète ou totale brute est le principal traitement de choix**. Cela conduit à une augmentation de la durée de survie globale et peut être curatif. Ainsi, tous les efforts sont faits pour atteindre ce niveau si possible. (228-231). Si une résection complète ne peut pas être obtenue, des procédures de réduction peuvent être effectuées pour aider à améliorer les symptômes, le contrôle des crises, diminuer les occurrences de transformation maligne, et il a également été démontré qu'elles augmentent la durée de survie globale et le temps de progression. Chez les patients présentant des tumeurs de bas grade partiellement réséquées qui sont observées et démontrent une croissance tumorale accrue au fil du temps, ou chez les patients craignant une transformation en néoplasmes de grade supérieur, une résection chirurgicale répétée est toujours préconisée pour tenter de guérir.

Les techniques de résection chirurgicale dépendent de la localisation de l'OG, car le cortex éloquent et les structures vitales doivent être épargnés. L'emplacement de la craniotomie utilisée pour chaque approche et accès varie ; et certains chirurgiens préfèrent effectuer la résection sur un patient éveillé afin de stimuler, tester et cartographier le parenchyme adjacent afin de déterminer l'étendue du tissu pouvant être retiré en toute sécurité. (228)

Des techniques d'imagerie peropératoire, telles que l'IRM peropératoire ou l'échographie, ont également été utilisées pour aider à améliorer l'étendue de la résection. Ces techniques

d'imagerie complémentaires peuvent être plus efficaces que la navigation stéréotaxique standard, mais augmentent également la durée opératoire et peuvent nécessiter un équipement et une formation spéciaux(232). L'utilisation d'un colorant fluorescent à l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA) peut également être un outil chirurgical utile. Le 5-ALA est un précurseur de l'hème qui provoque une fluorescence dans les tissus malins en créant des porphyrines fluorescentes et qui peut être évalué en peropératoire(233). Il a également été démontré qu'elle présente une amélioration statistiquement significative de l'étendue de la résection des gliomes de haut grade par rapport à la navigation stéréotaxique conventionnelle, et qu'elle est globalement similaire en termes d'efficacité à l'IRM peropératoire, bien qu'elle n'ait été démontrée que dans des échantillons de plus petite taille. Une étude et une évaluation plus approfondies peuvent être justifiées.(234)

***f. 3* Radio-chimiothérapie :**

La réponse à la radio chimiothérapie et donc le pronostic dépendent de manière significative de la présence ou de l'absence de délétion du gène 1p19q. Il ne semble pas y avoir de différence dans la survie globale entre la RT postopératoire précoce ou retardée, mais un délai de progression plus long a été démontré avec un traitement précoce, en plus d'un meilleur contrôle des crises après la chirurgie.(235)

La RT hyper fractionnée à focale standard ou à champ limité est généralement utilisée. Le champ comprend le lit de résection, la zone de rehaussement résiduel sur l'imagerie post-contraste T1 et une marge allant jusqu'à 3 cm, y compris l'hyperintensité T2/FLAIR adjacente qui peut représenter une maladie infiltrante. Cette marge est modifiée pour minimiser l'implication de structures critiques ou si une maladie microscopique/infiltrante est considérée comme moins probable. La dose fournie comporte des recommandations variables de 45 à 65 Gy en fractions de 1,8 à 2 Gy, sans bénéfice significatif en termes de survie observé entre les traitements de 45 Gy et 59,4 Gy ou de 54 Gy et 65 Gy. La posologie et le calendrier dépendent du cas et du pronostic, les doses plus élevées étant généralement réservées aux gliomes de grade

supérieur. Chez les personnes âgées présentant un pronostic plus sombre, des doses hypo fractionnées peuvent être appliquées, donnant des fractions uniques moins nombreuses et plus élevées pour une dose totale identique ou inférieure(224,236–238). Les adultes recevant la RT peuvent développer certains de ces effets négatifs après le traitement ou d'autres problèmes tels que la nécrose radiologique.

En plus de la RT, la chimiothérapie est un complément couramment utilisé, démontrant une survie accrue dans les groupes RT/chimiothérapie par rapport à la RT seule(217). Il existe de bonnes preuves qu'une combinaison de procarbazine, de lomustine et de vincristine (PCV) peut être bénéfique pour le traitement de l'OG. Cependant, ce régime est généralement limité à 6 cycles en raison d'effets secondaires indésirables. Ces effets indésirables du médicament, le plus souvent leucopénie/thrombocytopenie, peuvent conduire à un arrêt précoce du traitement chez de nombreux patients, et pour cette raison, le témozolomide (TMZ) est souvent la chimiothérapie de choix. Le TMZ est un agent alkylant oral de l'ADN qui est mieux toléré par les patients que les composés contenant de la nitrosourée comme le PCV. Il a été démontré que le TMZ seul entraîne parfois un phénotype tumoral hypermuté récurrent qui est résistant au TMZ. À l'heure actuelle, l'association RT/chimiothérapie permet une meilleure survie globale et une survie sans progression, mais le choix du PCV ou du TMZ reste débattu. Des études récentes, cependant, ont montré que le PCV pourrait conduire à une meilleure survie globale par rapport au TMZ chez les patients co-délétés 1p/19q, préconisant le PCV comme chimiothérapie de première intention dans le traitement de l'oligodendrogliome(239). Actuellement, l'étude CODEL en cours (NCT00887146) évaluant les résultats de la RT/PCV et de la RT/TMZ permettra de mieux comprendre ces deux méthodes et potentiellement de déterminer leur supériorité, même si les résultats pourraient encore être attendus dans 7 à 10 ans. (224,240)

Un traitement supplémentaire non cytotoxique est approuvé pour une utilisation aux États-Unis, au Canada et dans certaines parties de l'Europe pour le glioblastome récurrent, mais peut également avoir une utilisation bénéfique pour les OG anaplasiques qui démontrent une vascularisation accrue, comme en témoignent un rehaussement et un œdème péri tumoral à

l'IRM. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal dirigé contre le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), et ces anticorps se lient aux récepteurs du VEGF, réduisant la néovascularisation et la perméabilité et aidant à stabiliser la barrière hémato-encéphalique. Cela conduit finalement à moins d'œdème péri tumoral et à une diminution du besoin de corticostéroïdes, à une amélioration des symptômes et, dans certaines études, à une survie sans progression, bien que ce traitement semble globalement limité aux maladies récurrentes, aux traitements palliatifs et aux patients souffrant de nécrose cérébrale radique. (222,241-243)

g. Pronostic :

Les statistiques de survie sont principalement disponibles pour les oligodendrogliomes définis histologiquement et tendent à démontrer une survie sur 10 ans d'environ 50 %. La durée de survie médiane est de 10 à 12 ans et les taux de survie globale sans progression à 5 ans de 51 à 83 %. Les patients plus jeunes, les patients sans autres comorbidités et ceux présentant une plus grande résection tumorale ont également tendance à obtenir de meilleurs résultats. (244)

Bien qu'ils soient macroscopiquement bien délimités, une infiltration est présente à leurs marges et une récurrence locale est fréquente. Les OG de bas grade (OMS Grade II), qui présentent par définition une délétion 1p/19q et un IDHmt, ont un meilleur pronostic que les autres astrocytomes sans ces marqueurs génétiques. Les taux de survie globale et à 5 ans diminuent avec les OG de grade 3 de l'OMS.(229-231)

2. Tumeurs cérébrales non gliales

Si dessous (Figure 122), on présente un Schéma, classifiant les tumeurs majeures gliales et non gliales les plus fréquents selon le grade avec une classification parallèle selon leur famille histologique, ceci a pour but de se rapprocher plus de la 5ème édition (2021) de classification OMS des tumeurs du système nerveux central

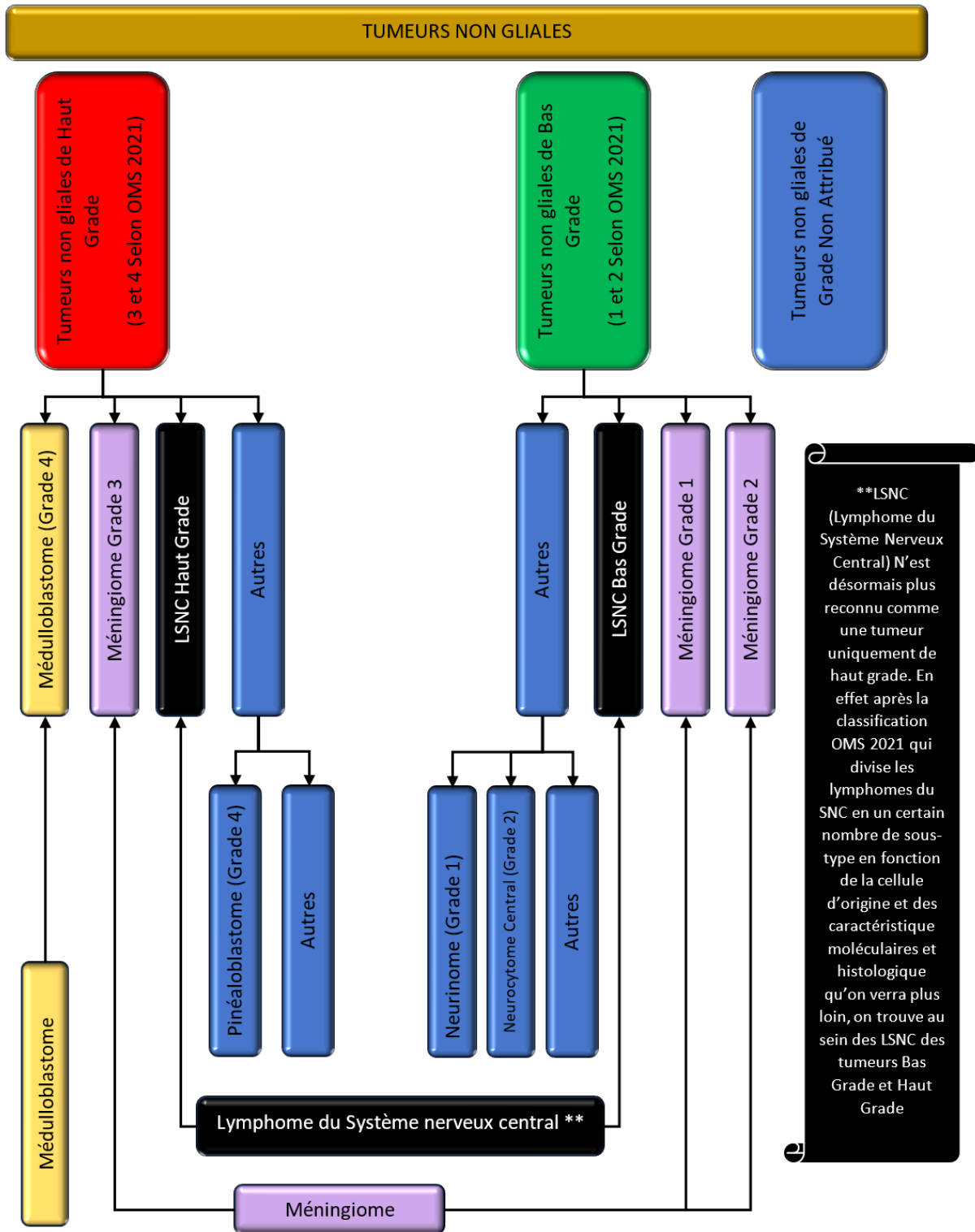


Figure 122: Répartition des tumeurs non gliales selon le grade et type histologique

2. 1 Méningiome :

a. Introduction :

Le méningiome est la tumeur primitive du système nerveux central la plus courante, représentant environ 37,6 % d'entre elles ; et environ 50 % de toutes les tumeurs cérébrales bénignes.

Les méningiomes sont des tumeurs extra-axiales et représentent la tumeur la plus courante des méninges . Il s'agit d'un néoplasme non glial qui provient des méningocytes ou des cellules de la calotte arachnoïdienne des méninges et est situé partout où se trouvent les méninges, et à certains endroits où seules des cellules restantes sont présumées se trouver. Bien qu'ils soient généralement faciles à diagnostiquer et soient généralement indolents avec un faible taux de récurrence après une intervention chirurgicale, il existe 15 sous-types avec des caractéristiques d'imagerie variables et, dans certains cas, un comportement biologique plus agressif et un grade plus élevé. Plusieurs facteurs prédisposants augmentent le risque d'apparition, notamment des troubles génétiques tels que la neurofibromatose de type 2, l'exposition aux radiations, l'hormonothérapie et les antécédents familiaux(245-247)

Les méningiomes typiques apparaissent généralement sous la forme de masses dures iso intenses à la substance grise sur l'imagerie pondérée en T1 et T2, s'améliorant de manière vive à la fois en IRM et en TDM. Certains sous-types peuvent varier considérablement dans leur apparence d'imagerie. (248)

Ce paragraphe sera sous forme d'une discussion générale sur le méningiome en se concentrant sur les méningiomes intraduraux primaires typiques et les résultats d'imagerie de la maladie intracrânienne.

b. Terminologie :

Lors de la description des méningiomes, divers termes peuvent être utilisés pour décrire plus précisément ces tumeurs courantes. Le plus souvent, ils sont classés selon le sous-type histologique (par exemple rhabdoïde ou papillaire, etc.), l'emplacement (par exemple base du

crâne, rachidien, intra-osseux, intraventriculaire, etc.) et par étiologie (par exemple radio-induit, etc.). Une large division des méningiomes en intradural primaire (qui peut ou non avoir une extension extradurale secondaire) et en extradural primaire est également utilisée, bien que cette dernière soit rare et ne représente que 1 à 2 % des cas. Les méningiomes primaires ectopiques comprennent les tumeurs résidant dans la tête et le cou, l'orbite, le nez, les sinus paranasaux, l'oropharynx et même plus loin (par exemple le poumon).(247,249,250)

c. Epidémiologie :

L'incidence mondiale des tumeurs cérébrales primitives en 2016 était estimée à 10,82 pour 100 000 personnes par an. Entre les années 2010 et 2014, l'incidence était de 8,3 pour 100 000 personnes par conséquent, il a augmenté avec une incidence plus élevée chez les Afro-Américains. L'âge moyen de présentation est de 66 ans

Le méningiome est plus fréquent chez les adultes que chez les enfants, avec une incidence de 37,75 pour 100 000 dans la tranche d'âge de 75 à 84 ans. Ils sont plus fréquents chez les femmes, avec un ratio femmes/hommes de 2 : 1 et au niveau intracrânien par rapport à la colonne vertébrale avec un ratio de 4/1.

Les méningiomes atypiques et malins sont peu fréquents avant 40 ans et doivent faire suspecter une neurofibromatose de type 2 lorsqu'ils sont retrouvés chez des patients jeunes. (251-253)

d. Caractéristique radiologique :

Un scanner crânien avec contraste peut être utile chez les patients non aptes à l'IRM, pour visualiser une hyperostose ou en cas de méningiomes calcifiés et d'autres cas notamment si l'anatomie osseuse est nécessaire (par exemple à la base du crâne) et surtout lorsque le méningiome est entièrement ossifié/calcifié.

Lorsque l'apparence et la localisation sont typiques, **le diagnostic peut être posé avec un très haut degré de certitude**. Dans certains cas, cependant, les aspects sont atypiques et une

interprétation minutieuse est nécessaire pour poser un diagnostic préopératoire correct. Les méningiomes apparaissent généralement sous la forme de masses extra-axiales avec une large base durale. Ils sont généralement homogènes et bien circonscrits, même si de nombreuses variantes sont rencontrées. Il semble que l'intensité du signal des méningiomes sur les images pondérées T2 soit en corrélation avec les sous-types histologiques(254)

d. 1 Œdème dans les méningiomes :

Plus de la moitié des méningiomes présentent une quantité variable d'œdème vasogénique dans le parenchyme cérébral adjacent. Une corrélation entre l'âge, le sexe, la taille de la tumeur, la croissance rapide, la localisation (convexité et para sagittal > ailleurs), le type histologique et l'invasion dans le cas des méningiomes malins ont été suggérées dans la littérature mais non encore confirmées. Bien qu'en général, la présence d'un œdème adjacent sévère soit considérée comme plus compatible avec des méningiomes agressifs, dans certains types histologiquement bénins tels que le type sécrétoire , l'œdème peut être disproportionné par rapport à la petite taille de la tumeur.

Le mécanisme sous-jacent est très probablement multifactoriel, mais il a été démontré qu'il existe une forte association entre la présence et la gravité de l'œdème vasogénique péri tumoral (c'est-à-dire l'indice d'œdème) et l'expression du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) ou l'expression du CEA et de la CK.(255,256)

La liste de certains des mécanismes sous-jacents proposés est :

- Stase veineuse/occlusion/thrombose
- Ischémie compressive
- Croissance/invasion agressive
- Parasitisation des vaisseaux piaux
- Sous-type histologique : méningiome sécrétoire
- Facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) : produit dans le méningiome qui pénètre dans le parenchyme adjacent

- Expression de CEA et CK

Notez qu'en plus des variantes histologiques, dont beaucoup ont des apparences d'imagerie moins typiques, il faut mentionner un certain nombre d'« exemples spéciaux » de méningiomes. Ceux-ci inclus :

- ☞ Méningiome brûlé
- ☞ Méningiomes kystiques
- ☞ Méningiome intra-osseux
- ☞ Méningiome intraventriculaire
- ☞ Méningiome de la gaine du nerf optique
- ☞ Méningiome radio-induit

Le reste de cette section se concentre sur les aspects d'imagerie plus typiques des méningiomes ordinaires.

d. 2 Localisation de la tumeur :

- ☞ Supratentorial : 85–90 %
 - Para sagittale, convexités : 45%
 - Crête sphénoïdale : 15–20%
 - Sillon olfactif / plan sphénoïdal : 10%
 - Juxtacellaire : 5–10 %
- ☞ Infratentorial : 5–10%
- ☞ Divers intraduraux : <5 %
 - Méningiome intraventriculaire
 - Méningiome du nerf optique
 - Glande pinéale
- ☞ La maladie métastatique est rare mais a été rapportée

Parfois, une atteinte Trans osseuse ou intra-osseuse avec hyperostose importante peut entraîner un effet de masse local (par exemple exophtalmie). Bien qu'une invasion et une occlusion du sinus veineux dural se produisent généralement, elles se produisent généralement très progressivement. La plupart des cas d'invasion veineuse sont donc asymptomatiques car les veines collatérales ont eu le temps de grossir.

d. 3 Caractéristique de la TDM :

CT sans contraste

- 60% légèrement hyperdense à normal, le reste est plus iso dense
- 20 à 30 % présentent des calcifications(257)
- > 50 % démontrent un œdème adjacent variable (voir ci-dessous)(258)

Scanner post-contraste

- 72 % d'amélioration du contraste de manière lumineuse et denses et homogène à base durale, avec ou sans œdème cérébral(257)
- Les variantes malignes ou kystiques présentent plus d'hétérogénéité/un rehaussement moins intense

Hyperostose (5%)(259)

- Typique des méningiomes qui touchent la base du crâne
- Il faut distinguer l'hyperostose réactive de :
 - Invasion directe de la voûte crânienne par un méningiome adjacent
 - Méningiome intra-osseux primitif

Il a également été suggéré que l'élargissement des sinus paranasaux (pneumosinus dilatans) soit associé à des méningiomes de la fosse crânienne antérieure(260). Des régions lytiques/destructrices sont observées en particulier dans les tumeurs de grade supérieur mais doivent faire suspecter une pathologie alternative (par exemple hémangiopéricytome ou métastases).

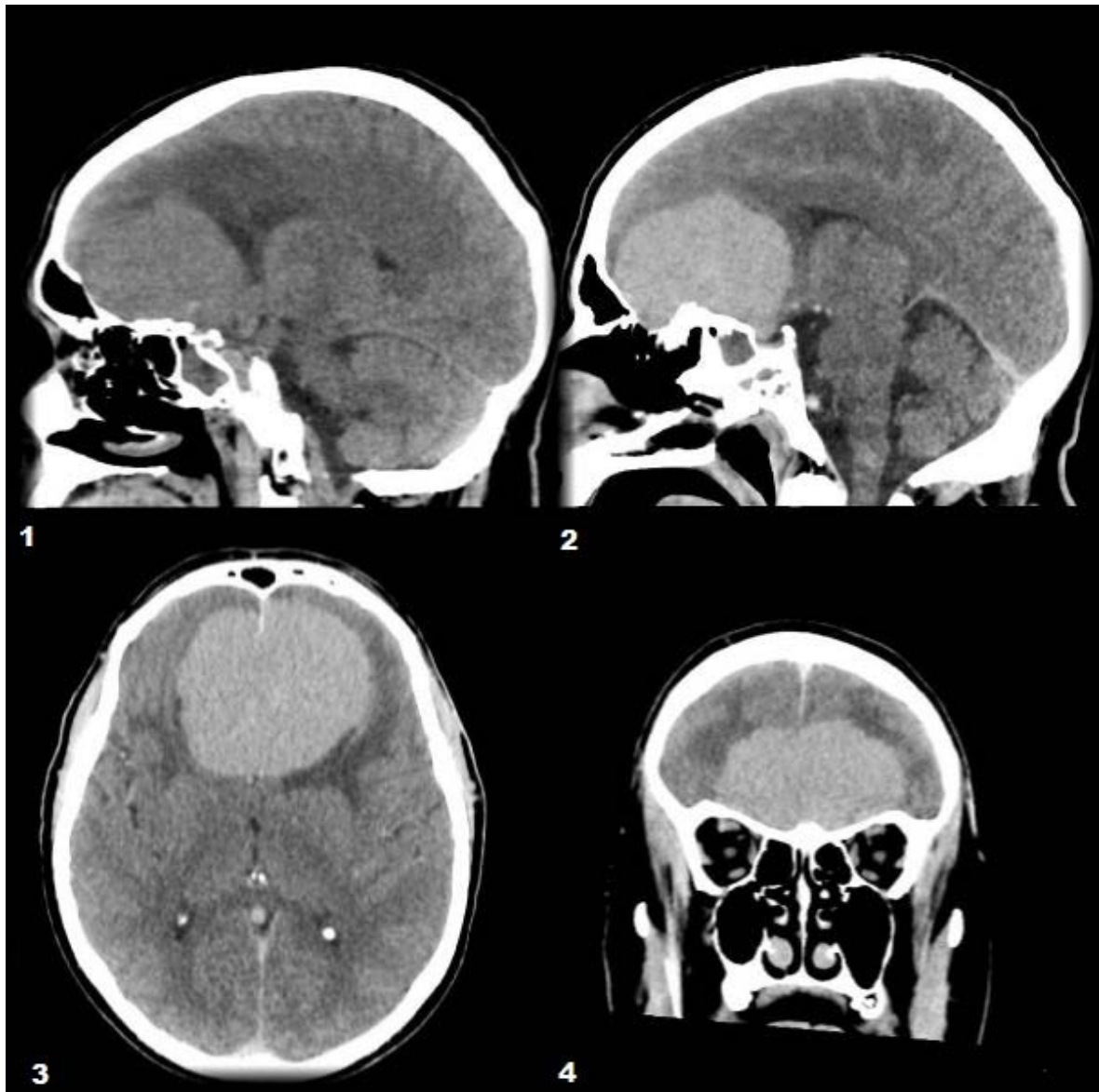


Figure 123 TDM : 1. Sagittal sans contraste 2. Sagittal avec contraste 3. Axial avec contraste
4. Coronal avec contraste

Une grande masse hyperdense est présente dans la fosse crânienne antérieure, semblant être extra-axiale avec une large base de contact durale le long du plancher de la fosse crânienne antérieure et des rainures olfactives. Amélioration du contraste vive et homogène.

Une hyperostose importante est présente ainsi qu'une extension directe dans les parties supérieures de la cavité nasale, entre les cellules aériennes ethmoïdales moyennes.

d. 4 Caractéristique de l'IRM :

☞ T1(257,261,262)

- Généralement iso intense à la matière grise (60–90%)
- Hypo intense à substance grise (10–40%) : variantes particulièrement fibreuses et psammomateuses

☞ T1 C+ (Gd) : rehaussement généralement intense et homogène

☞ T2

- Généralement iso intense à la matière grise (~50 %)(257,261,262)
- Hyper intense à matière grise (35–40%)
 - Est généralement en corrélation avec une texture molle et des tumeurs hypervasculaires
 - Observé dans les variantes microkystiques , sécrétoires , cartilagineuses (métaplasique)chordoides et angiomatoses (263)
- Hypo intense à la matière grise (10–15 %) : par rapport à la matière grise et est généralement en corrélation avec une texture plus dure et un contenu plus fibreux et calcifié

☞ **Diffusion** : les tumeurs de grade 2 et 3 peuvent présenter une diffusion restreinte plus grande que prévu, bien que cela ne soit pas universellement utile pour prédire prospectivement le grade histologique(264,265)

☞ **Perfusion IRM** : bonne corrélation entre constante de transfert de volume (k-trans) et grade histologique(266)

☞ **Spectroscopie IRM** : ne joue généralement pas un rôle significatif dans le diagnostic mais peut aider à distinguer les méningiomes des mimiques. Les fonctionnalités incluent :

- Augmentation de l'alanine (1,3–1,5 ppm)

- Augmentation de la glutamine/glutamate
- Augmentation de la choline (Cho) : tumeur cellulaire
- N-acétylaspartate (NAA) absent ou significativement réduit : origine non neuronale
- Créatine (Cr) absente ou significativement réduite

☞ **Tractographie IRM** : permet l'identification des faisceaux de substance blanche adjacents au méningiome

- Cela peut faciliter la planification préopératoire de la résection du méningiome en permettant la planification d'une voie d'accès plus sûre qui entraînerait moins de déficits iatrogènes fonctionnels résiduels(267)

☞ **Un certain nombre de signes d'imagerie utiles ont été décrits, notamment :**

- Signe de fente du LCR , qui n'est pas spécifique du méningiome, mais permet d'établir que la masse est extra-axiale ; une perte de celui-ci peut être observée aux grades II et III, ce qui peut suggérer une invasion du parenchyme cérébral
- La queue durale est observée dans 60 à 72 % (à noter qu'une queue durale est également observée dans d'autres processus)(268)
- Aspect Sunburst ou à rayons des navires
- Signe de flambage de la matière blanche
- Rétrécissement artériel
 - Généralement observé dans les méningiomes qui enveloppent les artères
 - Signe utile dans les tumeurs parasellaires, pour distinguer un méningiome d'un macroadénome hypophysaire ; ce dernier ne rétrécit généralement pas les vaisseaux(269)

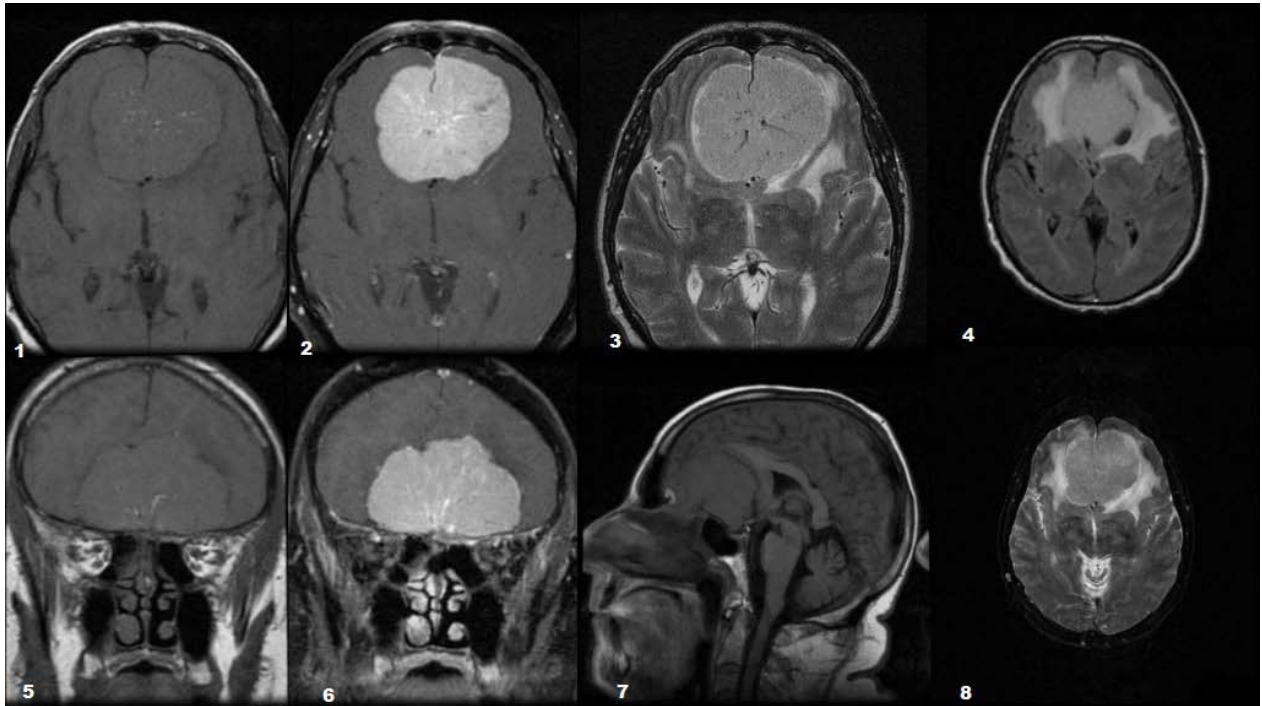


Figure 124 : Séquence axial T1 2. Séquence axial T1 C+ 3. Séquence axial T2 4. Séquence axial Flair 5. Séquence Coronal T1 6. Séquence coronal T1 C+ 7. Séquence Sagittal T1 8. Séquence axial Echo Planer.

Lésion volumineuse, iso intense à substance grise en T1 et légèrement hyper intense en T2, centrée dans la fosse crânienne antérieure. La lésion présente un rehaussement homogène et vif, avec un rayon central de vaisseaux émergeant du plancher de la fosse crânienne antérieure. La tumeur efface les lobes frontaux, les cornes frontales des ventricules latéraux et le sexe du corps calleux. Il existe un signal élevé T2/FLAIR de substance blanche étendu dans les lobes frontaux, compatible avec un œdème. La lésion s'enroule autour de la faux antérieure, mais est plus grande à gauche qu'à droite.

Le rehaussement du toit des sinus ethmoïdaux gauches, avec perte de définition du cortex sus-jacent, est préoccupant en cas d'invasion tumorale. La face postéro-inférieure de la tumeur s'étend dans la fosse hypophysaire, jouxtant les faces médiales des deux artères carotides internes supra clinoides. Les artères cérébrales antérieures s'étendent sur la surface postéro-supérieure de la tumeur sur une grande partie de son étendue et sont déviées vers la droite.

Une lésion hyper intense T2 plus petite sur la face postérolatérale gauche de la tumeur se supprime sur FLAIR, compatible avec un kyste (tel qu'un kyste arachnoïdien péri tumoral).

En conclusion : Le grand méningiome frontal semble avoir une origine olfactive gauche, avec une extension dans la fosse pituitaire. Il existe une invasion possible des sinus ethmoïdaux gauches et, si cela est cliniquement pertinent, une tomodensitométrie osseuse en coupe fine peut être utile pour le confirmer. La tumeur se rapproche étroitement des ICA supra clinoides et des ACA.

d. 5 L'angiographie numérique par soustraction (DSA) :

L'angiographie par cathéter est désormais rarement utilisée pour le diagnostic, mais est plutôt réalisée pour une embolisation préopératoire afin de réduire la perte de sang peropératoire et de faciliter la résection d'une tumeur. Ceci est particulièrement utile pour les

tumeurs de la base du crâne ou celles considérées comme particulièrement vasculaires (par exemple les variantes microkystiques ou celles comportant de très gros vaisseaux). Les particules sont généralement privilégiées 7 à 9 jours avant l'intervention chirurgicale, même si elles ne sont pas exemptes de complications. En particulier, une étude a montré une prévalence élevée de complications associées aux particules inférieures à 45 à 150 μm . Les risques et les avantages doivent donc être soigneusement évalués.(270)

Les méningiomes peuvent avoir un double apport sanguin. La majorité des tumeurs sont principalement alimentées par les vaisseaux méningés ; ceux-ci sont responsables du motif de rayon de soleil ou de roue à rayons observé sur l'IRM/DSA. Certaines tumeurs ont également un apport pial important à la périphérie d'une tumeur. Un signe angiographique bien connu des méningiomes est le signe de la belle-mère , dans lequel le contraste tumoral « apparaît tôt, reste tard et est très dense ».

e. Histopathologie :

e. 1 Macroscopie :

En général, il existe deux formes macroscopiques principales facilement reconnaissables dans les études d'imagerie :

- ☞ Globuleux : masses dures arrondies et bien définies, assimilées à l'apparence d'un œuf au plat vu de profil (présentation la plus courante)
- ☞ En plaque : régions étendues d'épaississement dural

La surface coupée reflète les différentes histologies rencontrées, allant de très molle à extrêmement ferme dans les tumeurs fibreuses ou calcifiées. Ils sont généralement de couleur beige clair, bien que cela dépende encore une fois des sous-types histologiques.



Figure 125 : Échantillon macroscopique d'un méningiome montrant une tumeur beige, lobulée, avec une attache durale à large base. En fonction du sous-type histologique prédominant, la tumeur peut présenter des zones kystiques, une surface de coupe verticillée, une consistance gélatineuse ou des zones de calcification.

e. 2 Microscopie :

Contrairement à d'autres tumeurs, les termes « atypique » et « anaplasique » ou « malin » ont été retenus comme sous-types histologiques avec respectivement les tumeurs de grade 2 et de grade 3.

Sinon, les méningiomes sont classés du grade 1 au grade 3 en fonction des caractéristiques histologiques (par exemple, indice mitotique), de certains sous-types histologiques (par exemple, méningiomes chordoïdes et méningiomes à cellules claires) et des caractéristiques moléculaires (voir ci-dessous)(72,259,271,272). Un changement important dans la 5e édition (2021) de la classification OMS des tumeurs du SNC est que l'identification de certains sous-types histologiques (par exemple les méningiomes papillaires et les méningiomes rhabdoïdes) n'est plus suffisante pour désigner un grade plus élevé..(273)

👁 **Grade 1 :**

L'image montre si dessous montre un méningiome « méningothélial » ou « syncytial » - le sous-type histologique le plus courant. Il s'agit d'une tumeur de grade I de l'OMS. Il est composé de cellules fusiformes d'apparence monotone disposées en fascicules courts, en structures syncytiales et en verticilles.

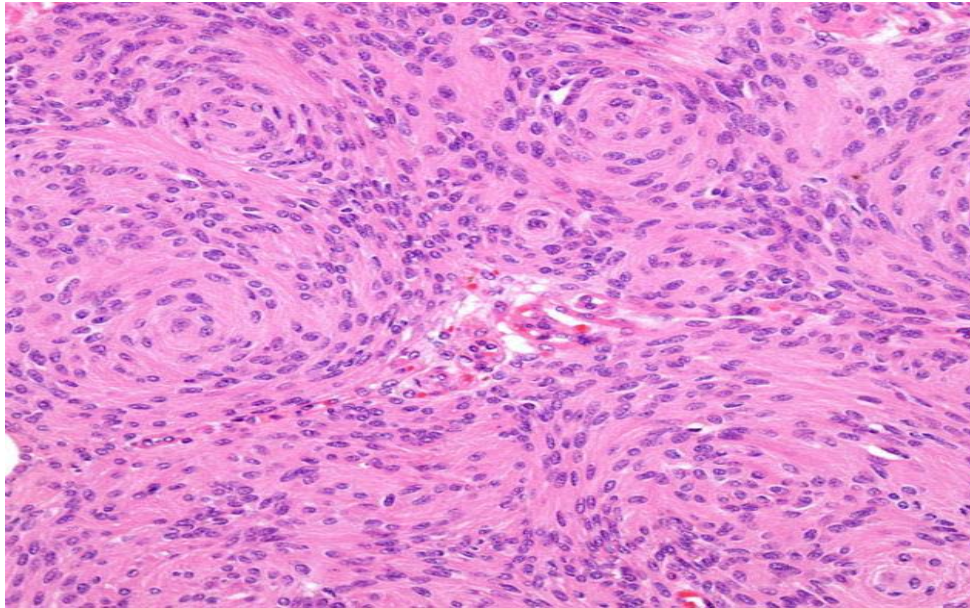


Figure 126 : Vue microscopique d'un méningiome grade 1

👁 **Grade 2 :**

- Augmentation des chiffres mitotiques : 4 à 19 sur 10 champs de puissance élevée (HPF) consécutifs
- Invasion du cerveau (voir ci-dessous)
- Sous-type histologique chordoïde ou à cellules claires
- Trois ou plus des éléments suivants :
 - Hyper cellularité
 - Nucléoles proéminents
 - Nécrose (montrée ici au centre de l'image Figure 1278)
 - Croissance en forme de feuille

- Petites cellules avec un rapport nucléaire/cytoplasmique élevé

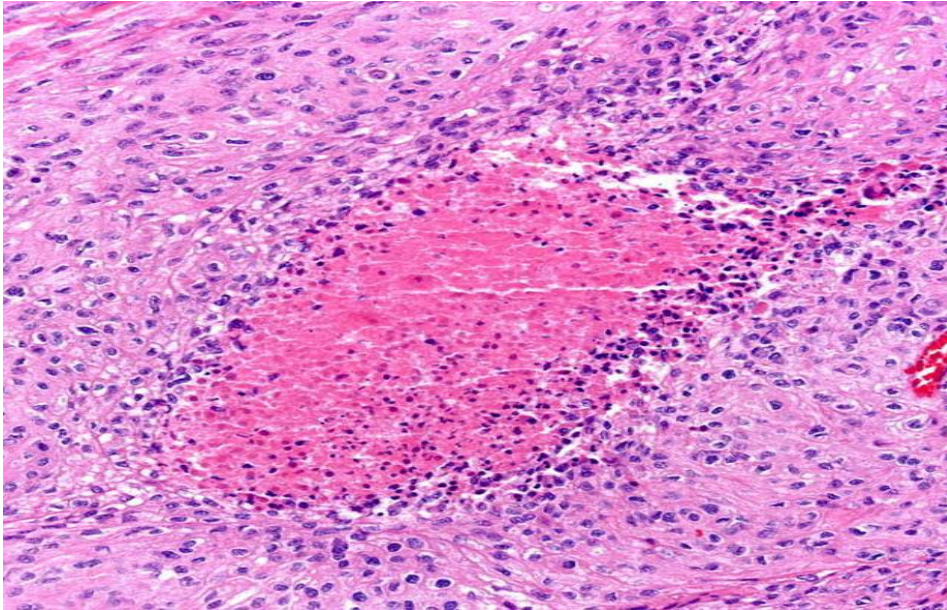


Figure 127: Vue microscopique d'un méningiome grade 2

👉 Grade 3 :

- Augmentation des chiffres mitotiques : ≥ 20 dans 10 champs de puissance élevée (HPF) consécutifs
- Suppression homozygote de CDKN2A/B
- Sarcome ou carcinome ou aspect semblable à un mélanome
- Mutation du promoteur TERT
- Dans la (Figure 128) il présente une anaplasie franche avec des cellules hautement pléomorphes.

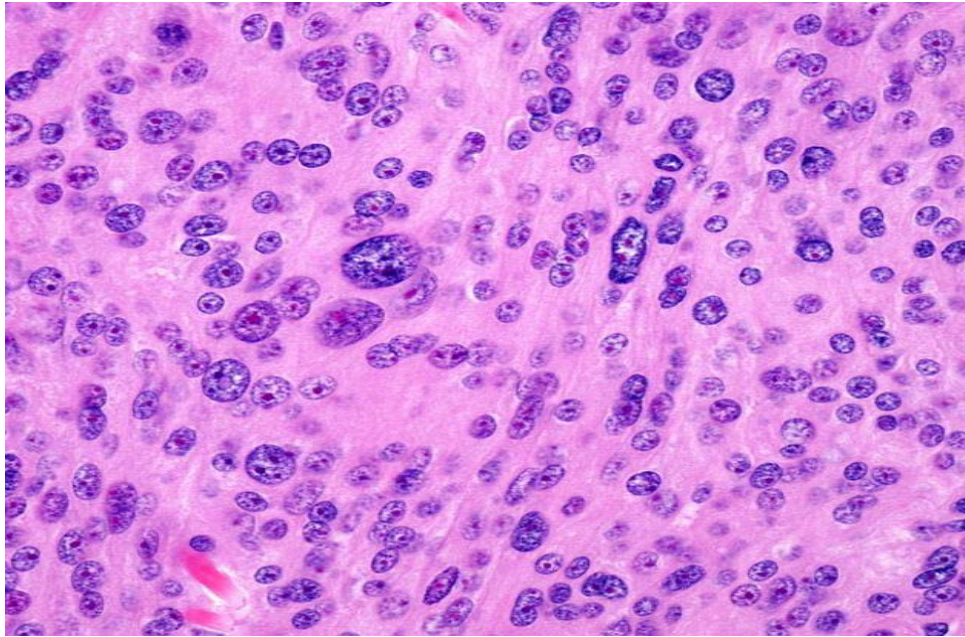


Figure 128: Vue microscopique d'un méningiome grade 3

L'invasion cérébrale en tant que fonctionnalité autonome reste controversée. Dans les éditions précédentes récentes de la classification de l'OMS (par exemple 2016), si un méningiome (indépendamment de l'histologie) démontrait une invasion cérébrale, il était désigné comme grade 2 car on pensait que cela dénotait un pronostic plus sombre avec une probabilité plus élevée de récurrence. Dans de nombreux cas, la croissance se fait en fait le long des espaces périvasculaires plutôt que réellement dans le parenchyme cérébral. La version actuelle (5e édition) s'est éloignée de cette recommandation dogmatique, reconnaissant la difficulté de l'évaluer dans certains cas. Néanmoins, une invasion cérébrale manifeste reste suffisante pour désigner une tumeur de grade 2.

e. 3 Marqueurs moléculaires et génétique :

De plus en plus de marqueurs moléculaires sont intégrés au diagnostic et à la classification des sous-types de méningiome. (173)

- ☞ Mutations SMARCE1 : sous-type de cellules claires
- ☞ Mutations BAP1 : sous-types papillaires et rhabdoïde

- ☞ Mutations KLF4/TRAF7 : sous-type sécrétoire
- ☞ Mutation du promoteur TERT : grade 3
- ☞ Délétion homozygote de CDKN2A/B : grade 3
- ☞ Perte d'expression nucléaire de H3K27me3 : pire pronostic
- ☞ Profilage du méthylome : sous-typage pronostique

De plus, un certain nombre d'autres mutations sont fréquemment rencontrées dans le méningiome :

- ☞ Mutations NF2
- ☞ Mutations AKT1
- ☞ Mutation SMO(81)

e. 4 Sous types

Dans la 5e édition (2021) de la classification OMS des tumeurs du SNC, un total de 15 sous-types de méningiome sont reconnus.

- ☞ Méningiome angiomateux
- ☞ Méningiome atypique : grade 2
- ☞ Méningiome anaplasique (malin) : grade 3
- ☞ Méningiome choroïde : grade 2
- ☞ Méningiome à cellules claires : grade 2
- ☞ Méningiome fibreux (7%)
- ☞ Méningiome riche en lymphoplasmocytes
- ☞ Méningiome méningothélial (17 %)
- ☞ Méningiome métaplasique
- ☞ Méningiome microkystique

- ☞ Méningiome papillaire : comportement généralement plus agressif
- ☞ Méningiome psammomateux
- ☞ Méningiome rhabdoïde : comportement généralement plus agressif
- ☞ Méningiome sécrétoire
- ☞ Méningiome transitionnel (40 %) : histologie mixte, contenant généralement des composants méningothéliaux et fibreux(173)

f. Traitement :

Les tumeurs asymptomatiques de petite taille, ainsi que les patients atteints de méningiomes des sinus caverneux, peuvent être suivis sous surveillance étroite chaque année ou tous les deux ans. Le suivi doit inclure une imagerie en série, généralement avec une IRM cérébrale.

f.1 Traitement symptomatique : (Voir la partie « Traitement Symptomatique dans l'astrocytome pilocyttaire »)

f.2 Chirurgie

L'objectif principal de la chirurgie est de réaliser une exérèse aussi complète que possible de la tumeur, car seule une ablation totale offre les meilleures perspectives de guérison durable avec un risque minimal de récurrence. Le système de notation Simpson(274-276), établi en 1957, est utilisé pour mesurer la récurrence en fonction de l'étendue de la résection chirurgicale(277). Ce système comporte cinq niveaux :

- Grade 1 : Correspond à une exérèse macroscopiquement complète de la tumeur, y compris son insertion durale, et éventuellement l'envahissement osseux.

- Grade 2 : Il s'agit d'une exérèse tumorale similaire au Grade I, mais sans exérèse de la dure-mère, se limitant à la coagulation de l'insertion méningée.

– Grade 3 : Signifie une ablation macroscopique complète ou totale sans résection ni coagulation de la dure-mère attachée ou de toute extension extradurale, telle que l'os anormal impliqué

– Grade 4 : Indique une résection partielle de la tumeur.

– Grade 5 : n'est qu'une simple décompression de la tumeur avec ou sans biopsie

Les taux de récurrence sont significativement plus faibles, autour de 5 à 10% après 15 ans, pour les trois premiers grades (1, 2, et 3). Cependant, ils peuvent atteindre jusqu'à 30%, voire 50 à 60%, notamment dans les grades 4 et 5, qui correspondent à des exérèses très incomplètes (278–280). Les possibilités d'obtenir une exérèse totale dépendent étroitement de l'emplacement des méningiomes. Actuellement, seuls les méningiomes envahissant les méninges de la base du crâne et le sinus caverneux présentent des défis majeurs en termes d'exérèse totale, et il est presque impossible d'atteindre cet objectif (281–291). Dans ces localisations à la base du crâne, la qualité de l'exérèse dépend principalement de la consistance de la tumeur. Une tumeur très fibreuse, dure au toucher, qui ne peut pas être aspirée par l'aspiration ultrasonique et résiste à la pince à biopsie, est toujours difficile à exciser. Cette difficulté est principalement due à l'incapacité de déplacer la tumeur de manière globale, ce qui rend la dissection des nerfs crâniens et des vaisseaux cérébraux, qui peuvent parfois être fortement adhérents à la tumeur, laborieuse.

La résection chirurgicale des méningiomes envahissant la paroi latérale du sinus caverneux est le plus souvent impossible sans endommager les nerfs crâniens, sauf dans de rares cas de méningiomes très mous. Dans une moindre mesure, les méningiomes parasagittaux situés dans leur moitié postérieure et les méningiomes de la tente du cervelet qui envahissent le sinus droit ou le confluent postérieur des sinus demeurent également très difficiles à exciser, voire risqués. Toutefois, pour presque tous les autres méningiomes, il convient de tenter d'enlever la tumeur et, si possible, la dure-mère à laquelle elle est attachée dès lors qu'une intervention chirurgicale est indiquée. En ce qui concerne les méningiomes osseux ou les importantes hyperostoses réactionnelles, qui peuvent parfois sembler impossibles

à retirer car elles s'étendent largement sur la base du crâne, il est essentiel de chercher à les enlever complètement. Cette opération peut nécessiter l'utilisation de voies d'approche combinées, éventuellement en collaboration avec d'autres spécialités chirurgicales, notamment en ORL et en maxillofacial.

Le méningiome, en raison de sa grande vascularisation, peut être désinséré en première intention pour interrompre l'apport sanguin d'origine dure à la tumeur. Lors de l'exérèse des méningiomes localisés dans des zones difficiles d'accès, telles que la base du crâne ou le sinus caverneux, la procédure implique généralement des étapes simultanées de réduction de la tumeur, de dissection des structures essentielles et de coagulation des vaisseaux à l'intérieur de la tumeur. Des plasties d'étanchéité dure sont effectuées en utilisant soit du périoste autologue, soit des matériaux synthétiques. En ce qui concerne les méningiomes osseux ou les importantes hyperostoses, il peut être nécessaire d'utiliser des techniques d'exérèse osseuse en bloc, suivies de la reconstruction à l'aide de greffes osseuses autologues ou de matériel prothétique.(292)

Pour les méningiomes radio-induits, il est préférable et plus sûr de réaliser une résection chirurgicale complète. Les facteurs pronostiques de complications graves après une intervention chirurgicale comprennent une intervention chirurgicale d'une durée supérieure à 4 heures, un âge supérieur à 70 ans et des scores sur l'échelle de performance de KPS (Figure 116) inférieurs à 70 ans(293)

f. 3 Radiothérapie :

Bien que la chirurgie reste l'élément central du traitement, elle ne suffit pas toujours à traiter de manière complètement radicale et définitive certains méningiomes. Les progrès techniques permettent désormais des résections tumorales au moins partielles, en particulier pour ceux envahissant la base ou le sinus caverneux. Cependant, l'objectif demeure d'offrir aux patients les meilleures chances de guérison tout en minimisant la mortalité et la morbidité. Dans cette perspective, la radiothérapie conventionnelle et la radiochirurgie sont des options thérapeutiques intéressantes(294-298).

En ce qui concerne les travaux majeurs de la littérature, quatre indications de la radiothérapie pour le traitement des méningiomes sont à retenir :

- Exérèse incomplète (grade 3 et 4 de Simpson)
- Histologie agressive (atypique ou malins ou autres agressives)
- Première récurrence
- Chirurgie refusée

Quant à la dose totale et au fractionnement, voici les recommandations :

- Les méningiomes de grade 1 sont généralement traités avec une dose totale de 50,4 à 54 Gy, administrée en fractions quotidiennes de 1,8 ou 2 Gy, cinq fois par semaine.
- Les méningiomes de grade 2 nécessitent une dose totale de 54 à 60 Gy.
- Les méningiomes de grade 3 sont traités avec une dose totale de 60 Gy(292,299)

La radiothérapie adjuvante ou la curiethérapie après résection totale macroscopique pour les méningiomes atypiques et malins améliore la survie globale et les taux de survie sans progression chez les patients atteints de méningiome ainsi diminuer le risque de rechute et améliorer le contrôle local.(245,300-304).

La radiothérapie classique fractionnée adjuvante est recommandée devant :

- Une exérèse incomplète : La radiothérapie postopératoire est recommandée, quel que soit le degré d'excision, pour réduire le risque de rechute.
- Dans une récurrence : La radiothérapie contribue à réduire les taux de récurrence et à retarder toute réapparition éventuelle de la maladie.
- Méningiomes inopérables : Lorsque les méningiomes sont considérés comme inopérables en raison de contraintes techniques, de l'âge avancé du patient, de contre-indications cardiovasculaires ou d'un risque élevé de déficits neurologiques postopératoires, l'option d'une radiothérapie exclusive peut être envisagée (la décision entre RST et radiothérapie classique est discutée dans la partie suivante)(305,306)

La radiochirurgie stéréotaxique (RST) est une autre méthode thérapeutique qui administre une dose élevée de radiation de manière très précise dans un petit volume cible intracérébral en une seule séance et qui peut être utilisée pour les patients inaptes à la chirurgie. La RST peut être utilisée pour les méningiomes de la base du crâne, les méningiomes récurrents ou incomplètement réséqués. Elle peut être administrée à l'aide de diverses technologies radio chirurgicales. L'utilisation de la RST n'est pas recommandée en cas d'occlusion ou d'atteinte du sinus veineux, d'œdème péri tumoral, de méningiomes de grande taille et de tumeurs très adjacentes au tronc cérébral ou aux nerfs crâniens, ainsi pour les méningiomes situés à moins de 5 mm des voies optiques car elles sont associées à des résultats plus indésirables.(307) Dans de tels cas, la microchirurgie et/ou la radiothérapie fractionnée sont des options préférables(295)

En résumé, les indications de la radiothérapie stéréotaxique se divisent en trois catégories :

1. En tant que traitement principal, sans intervention chirurgicale préalable, principalement pour les méningiomes de la gaine du nerf optique ou les méningiomes situés dans le sinus caverneux.
2. Comme une alternative à la chirurgie pour les méningiomes de petite taille ou présentant peu de symptômes.
3. En tant qu'outil complémentaire à la chirurgie en cas d'exérèse incomplète. La radiothérapie stéréotaxique fractionnée n'élimine pas entièrement le méningiome, mais le stabilise. Cela nécessite des suivis réguliers par IRM selon un protocole strict.(308)

Une étude de Khalil (309) portant sur une série de 37 patients atteints de méningiomes intracrâniens, traités par radiochirurgie en première intention ou après une chirurgie ou une radiothérapie fractionnée, a montré un taux de contrôle local de 90 % avec moins de 5 % de complications, principalement mineures. Cependant, il est important de noter que cette technique nécessite un suivi à long terme pour évaluer pleinement ses résultats(292,299)

Les méningiomes intracrâniens multiples (primaires ou récurrents) traités par RST ont un taux de survie global à 3 ans de 95 % et un taux de survie à 5 ans de 90 % (307,310). Même avec l'utilisation de la radiochirurgie avec une dose marginale médiane de 13,1 Gy pour les méningiomes Grade 2 et 3, le taux de contrôle des tumeurs et la survie globale restent faibles. Un traitement plus agressif utilisant une dose marginale plus élevée peut améliorer les résultats. (311)

Les critères pour évaluer l'efficacité de la radiothérapie stéréotaxique dans le traitement des méningiomes sont actuellement mal définis, et ses indications font l'objet de discussions.

Le taux de complications suite à la radiothérapie stéréotaxique pour les méningiomes varie considérablement d'une série à l'autre, allant de 10 à 41 %. Les complications couramment signalées incluent le déficit d'un nerf crânien, la nécrose cérébrale localisée et les crises convulsives. Ces complications sont influencées par divers facteurs, tels que l'emplacement du méningiome intracérébral, le volume irradié, en particulier le volume du nerf crânien irradié, la dose de radiation administrée et le suivi post-traitement.

Il est important de noter que la tolérance du tissu nerveux à une radiothérapie fractionnée est mieux comprise, notamment en ce qui concerne les nerfs optiques et le chiasma, qui peuvent supporter jusqu'à 54 Gy en radiothérapie fractionnée.

f. 4 Chimiothérapie :

Les essais de chimiothérapie pour traiter les méningiomes sont rares. L'utilisation de polychimiothérapie, telle que le protocole CAV (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine), n'a conduit qu'à des réponses partielles temporaires. Une étude menée par Chamberlin (312) a évalué l'association de la radiothérapie avec la cyclophosphamide, l'adriamycine et la vincristine comme traitement adjuvant pour les méningiomes malins chez 14 patients. Cependant, la myélosuppression provoquée par la chimiothérapie a nécessité la réduction des doses pour 4 patients et l'arrêt du traitement pour 3 autres (312). Trois patients ont montré une réponse partielle, tandis que 11 autres ont connu une stabilisation de la maladie. La durée moyenne de

survie a été de 5,3 ans. L'absence d'amélioration significative de la durée de survie et les effets indésirables, notamment la myélosuppression, ont conduit à la réduction des doses ou à l'arrêt du traitement chez la moitié des patients, ce qui remet en question l'utilité de la chimiothérapie dans ce contexte.

Dans une autre étude(313), le traitement des méningiomes récidivants ou inopérables a été exploré en utilisant l'hydroxyurée. Quatre patients atteints de méningiomes récidivants ou inopérables ont reçu de l'hydroxyurée à des doses allant de 1000 à 1500 mg par jour, soit environ 20 mg/kg par jour. Cette approche a entraîné une réduction du volume tumoral de 60 % en 6 mois, de 74 % en 10 mois et de 15 % en 5 mois pour les trois premiers patients. Le quatrième patient n'a pas présenté de récurrence pendant 24 mois.(299)

En total, des traitements adjuvants peuvent être nécessaires pour réduire le taux de récurrence des méningiomes incomplètement éliminés et des méningiomes Grade 2 et 3. Cependant Aucune thérapie chimio thérapeutique/systemique généralisée ne s'est avérée efficace, bien que certains traitements par inhibiteurs de mTOR et anti angiogéniques se révèlent prometteurs

L'utilisation du bevacizumab (Thérapie ciblée) visant à cibler les altérations moléculaires du facteur de croissance endothélial vasculaire chez les patients atteints de méningiomes anaplasiques après résection chirurgicale et radiothérapie, a donné des résultats positifs en matière de régression tumorale(251,314)

g. Pronostic :

Pour le grade 1

- La survie sans progression à 5 ans est de 95,7 %
- La survie sans progression à 10 ans est de 90,4 %
- Le grade 1 a une incidence de récurrence de 4,9 %

Pour le grade 2

- La survie sans progression à 5 ans de 81,8 %

- La survie sans progression à 10 ans est de 69,4 %
- Le grade 2 a une incidence de récurrence de 18,4 %

Pour le grade 3

- La survie sans progression à 5 ans de 46,7 %,
- La survie à 10 ans a augmenté en raison des nouvelles modalités thérapeutiques disponibles
- Le grade 3 a une incidence de récurrence de 27,3 %

Les prédicteurs de la survie sans progression comprennent le degré de résection, l'indice mitotique <5 %, le grade histologique, la taille de la tumeur de 6 cm ou moins, la multiplicité de la tumeur et l'emplacement de la tumeur. En effet la résection partielle de la tumeur offre une survie globale de 85 % à 5 ans en cas de méningiome Grade 1 ; cependant, il diminue à 58 % dans les méningiomes Grade 3. Un faible taux de récurrence est corrélé à la résection chirurgicale complète de la tumeur, à l'excision de la dure-mère attachée et de l'os anormal impliqué

Chez les patients subissant une radiothérapie après une intervention chirurgicale : une survie globale à 3 ans plus élevée était associée aux grades 1 et 2(246,276,277,315-317)

2.2 Médulloblastome :

a. Introduction :

Le médulloblastome est une tumeur maligne d'origine neuro-ectodermique primitive (PNET, pour primitive neuro-ectodermic tumor) de grade 4 selon la classification de l'OMS. Bien qu'il soit courant chez les enfants, il demeure une entité rare chez les adultes, représentant moins de 1% des tumeurs cérébrales. En conséquence, le médulloblastome chez l'adulte reste mal compris.(318-320)

b. Terminologie :

Bien que le médulloblastome ait été classiquement considéré comme une entité unique, il devient de plus en plus évident qu'il existe de nombreux sous-groupes moléculaires et

histologiques distincts dont les caractéristiques cliniques, histologiques et d'imagerie se chevauchent.

Dans l'édition 2016 de la classification OMS des tumeurs du SNC, quatre groupes ont été reconnus (WNT, SHH, groupe 3 et groupe 4).

Dans la 5^e édition (2021) de la classification OMS des tumeurs du SNC, des sous-groupes supplémentaires ont été reconnus sur la base du profilage de méthylation de l'ADN et/ou du profilage du transcriptome (321).

☞ Médulloblastome, activé par WNT

☞ Médulloblastome, activé par SHH

- TP53-type sauvage
- Mutant TP53
- Sous-groupes 1-4

☞ Non-WNT/non-SHH, divisé en :

- Groupe 3 et groupe 4
- Sous-groupes 1-8

c. Associations :

Les médulloblastomes sont associés à un certain nombre de syndromes, notamment :

☞ Syndrome de Cercueil-Siris

☞ Syndrome de Cowden

☞ Syndrome de Gardner

☞ Syndrome de Gorlin

☞ Syndrome de Li-Fraumeni

☞ Syndrome de Rubinstein-Taybi

☞ Syndrome de Turcot

☞ Acidurie L-2-hydroxyglutarique

d. Epidémiologie :

Dans l'ensemble, les médulloblastomes représentent 12 à 25 % de toutes les tumeurs pédiatriques du SNC et 30 à 40 % des tumeurs pédiatriques de la fosse postérieure. Elles sont également observées chez les adultes mais ne représentent que 0,4 à 1,0 % des tumeurs cérébrales adultes. Comme il y a beaucoup plus d'adultes que d'enfants, 14 à 30 % de tous les médulloblastomes surviennent chez les adultes.

Ils surviennent généralement dans l'enfance avec 77 % des cas avant l'âge de 19 ans. Le pic d'incidence se situe entre 3 et 7 ans. Lorsqu'ils sont diagnostiqués à l'âge adulte, ils surviennent généralement entre la 3ème et la 4ème décennie et sont plus susceptibles d'apparaître dans des localisations atypiques (voir ci-dessous). Lorsqu'ils se présentent à l'âge adulte, le pronostic est souvent meilleur.

Il est important de noter que l'âge de présentation et le rapport entre les sexes sont influencés par la génomique tumorale :

- ☞ WNT (~10%)
 - Enfants et adultes (non vu pendant la petite enfance)
 - M/F = 1 / 2
- ☞ Type sauvage TP53 activé par SHH (~ 20 %)
 - Nourrissons et adultes (rare chez les enfants)
 - M/F = 1 / 1
- ☞ Mutant TP53 activé par SHH (~ 10 %)
 - Enfants
 - M/F = 3 / 1
- ☞ Groupe 3 (~25%)
 - Nourrissons et enfants (rare chez les adultes)
 - M/F = 2 / 1
- ☞ Groupe 4 (~35%)
 - Généralement des enfants mais rencontrés dans tous les groupes d'âge

- M/F = 3/1(137,321-323)

e. Physiopathologie :

Pensée pour provenir des précurseurs des cellules granulaires de la couche germinale externe (CGE) du cervelet en développement, la croissance tumorale commence dans le quatrième ventricule et peut se développer jusqu'à l'occuper complètement. Après cela, la tumeur se propage au vermis cérébelleux et au tronc cérébral, ensemençant l'axe craniospinal. Le médulloblastome est une tumeur hautement maligne avec une propension à l'invasion locale et à la propagation métastatique à distance à travers le système sous-arachnoïdien (c'est-à-dire dans le cerveau et le long de la moelle épinière, également connue sous le nom de « gouttes »). (324)

Notamment, la mutation cytogénétique la plus courante rencontrée dans le médulloblastome est l'iso chromosome 17q, résultant de la perte du bras court (p) avec un gain résultant de matériel génétique du bras long (q). En outre, des délétions dans le bras court ont également été fréquemment rapportées, entraînant une perte d'hétérozygotie de 17p (c'est-à-dire 17pLOH)(325-327). Fait intéressant, le gène suppresseur de tumeur, TP53, qui est situé sur le chromosome 17p, est rarement muté dans le médulloblastome. Ainsi, la recherche de gènes suppresseurs de tumeur putatifs sur le chromosome 17p dans le contexte du médulloblastome est en cours(328,329)

f. Caractéristique radiologique :

f.1 Localisation :

Les caractéristiques radiographiques sont fortement influencées par le type histologique et le sous-type moléculaire de la tumeur. De nombreuses caractéristiques d'imagerie peuvent cependant être mémorisées en considérant le médulloblastome comme une petite tumeur ronde à cellules bleues .

Globalement, la grande majorité (94 %) des médulloblastomes surviennent dans le cervelet et la majorité d'entre eux, dans le vermis (75 %). Ils ont tendance à faire saillie dans le quatrième ventricule depuis son toit et peuvent même se développer directement dans le tronc cérébral. Ce schéma est particulièrement fréquent dans les groupes 3 et 4 ainsi que dans certaines tumeurs activées par SHH .

D'autres zones sont moins courantes et sont observées plus fréquemment chez les enfants plus âgés et les adultes. Dans de tels cas, la tumeur est également plus susceptible d'être mal marginalisée et de présenter une formation de kystes plus importante. Les médulloblastomes adultes sont généralement localisés latéralement, dans les hémisphères cérébelleux, avec seulement 28 % centrés dans le vermis ; il s'agit le plus souvent de tumeurs activées par SHH. L'épicentre du pédoncule cérébelleux est presque exclusivement observé dans les tumeurs activées par le WNT.(330)

Les métastases extra neurales dans les médulloblastomes pédiatriques sont rares (environ 7 %). Les sites de métastases extra neurales les plus fréquents chez les enfants comprennent les os (78 %), les ganglions lymphatiques (33 %), le foie (15 %) et les poumons (11 %). Le délai moyen de développement après résection chirurgicale maximale est d'environ 20 mois. Dans ces cas, la survie est lamentable et, dans la plupart des cas, peut durer moins de six mois. (331)

f. 2 Caractéristique de la TDM

Au scanner, les médulloblastomes apparaissent souvent comme une masse issue du vermis, entraînant un effacement du quatrième ventricule/des citernes basales et une hydrocéphalie obstructive. Ils peuvent également survenir plus latéralement dans le cervelet.

Ils sont généralement hyperdenses (90 %) et la formation/nécrose de kystes est fréquente (40 à 50 %), en particulier chez les patients âgés. Des calcifications sont observées dans 10 à 20 % des cas.(332)

Le rehaussement est présent dans plus de 90 % des cas et est généralement important.



Figure 129 TDM : 1. Axial sans contraste 2. Axial avec contraste

Il existe une masse mixte solide et kystique entourée d'un œdème périlésionnel dans l'hémisphère cérébelleux gauche. La composante solide apparaît légèrement hyperdense. Après l'administration du produit de contraste, une nette amélioration de la composante solide est présente.

f. 3 Caractéristique de L'IRM :

☞ T1

- Hypo intense à la matière grise

☞ T1 C+ (Gd)

- Au total, 90 % d'amélioration, souvent de manière hétérogène
- Les tumeurs activées par le WNT ont tendance à s'améliorer vivement(173)
- Les tumeurs du groupe 4 ont tendance à s'améliorer moins (330)

☞ T2/FLAIR

- Dans l'ensemble, ils sont iso à hyperintense à matière grise

- Hétérogène en raison de calcification, nécrose et formation de kystes
- L'œdème environnant est fréquent (330)

☞ **CFA/ADC**

- Signal DWI élevé (« diffusion restreinte ») – en raison de leur hypercellularité
- Valeurs ADC faibles (inférieures à la normale du cervelet, par exemple $\sim 550 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s}$)(333)

☞ **Spectroscopie IRM**

- Choline élevée
- Diminution du NAA(330)

L'IRM est capable de délimiter le quatrième ventricule et l'espace sous-arachnoïdien dans une bien plus grande mesure que la tomodensitométrie. Bien que les médulloblastomes se projettent dans le quatrième ventricule, contrairement aux épendymomes, ils ne s'étendent généralement pas dans les citernes basales. Comme l'ensemencement du LCR est fréquent lors de la présentation, une imagerie avec contraste de l'ensemble du névraxe est recommandée pour identifier les métastases en goutte et la propagation leptoméningée. Bien que rare, une propagation extra neurale est rapportée.

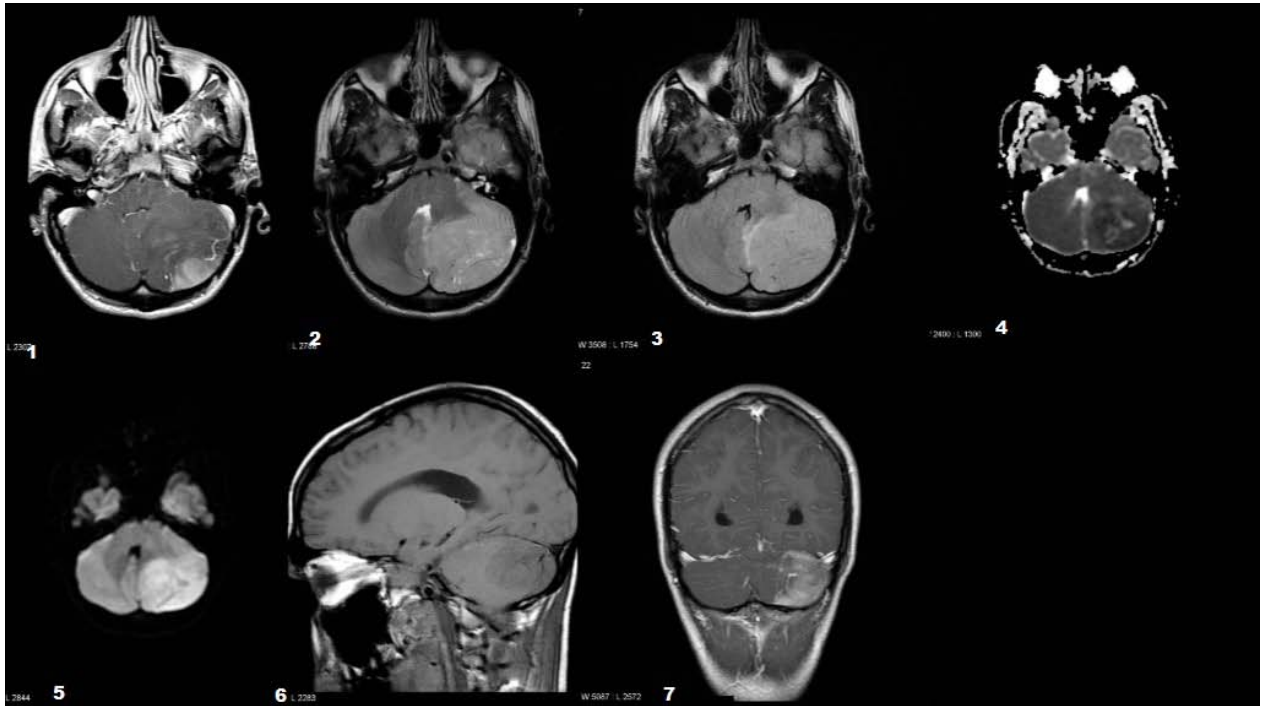


Figure 130 IRM : 1. Séquence axial T1 C+ 2. Séquence axial T2 3. Séquence axial Flair
4. Séquence axial ADC 5. Séquence axial DWI 6. Séquence sagittal T1 7. Séquence
Coronal T1 C+

IRM met en évidence l'existence d'une lésion intra-axiale homogène rehaussée de 4 x 5 cm dans le cervelet gauche, montrant une diffusion restreinte, un signal hétérogène sur les séquences T2, un hypo intense à matière grise sur les séquences T1 et un hyper intense à matière

f. 4 Prédire le sous-groupe moléculaire à partir de l'imagerie :

Donc si tout cela semble déroutant, c'est parce que ça l'est. Les sous-groupes moléculaires, l'histologie, l'emplacement, l'apparence et les données démographiques interagissent tous, mais malgré cela, vous pouvez faire des prédictions assez robustes basées sur l'imagerie en prenant tous ces éléments ensemble. L'emplacement est la clé de cette approche.

- ☞ Pédoncule cérébelleux/foramen de Luschka
 - Tumeurs très probablement activées par le WNT et donc meilleur pronostic
- ☞ Hémisphère cérébelleux
 - Sous-groupe SHH très probable et donc pronostic intermédiaire

- Probable desmoplasique/nodulaire/médulloblastome avec nodularité étendue (MBEN)

☞ Ligne médiane

- Peut-être le groupe 3, le groupe 4 ou SHH
- Généralement des nourrissons présentant une tumeur aux marges mal définies mais avec un rehaussement important : groupe 3 probable (ou SHH) et donc pire pronostic
- Généralement les enfants ayant une tumeur avec des marges bien définies mais un rehaussement léger ou sans rehaussement : groupe 4 probable et donc un pronostic légèrement meilleur
- Adultes présentant des tumeurs de définition variable et se rehaussant de manière variable : très probablement SHH ; une hémorragie augmente la probabilité du groupe 4(334)

La spectroscopie MR peut également être distinctive :(335,336)

☞ Groupe 3 ou 4

- Pic de taurine
- Haute créatine

☞ CHUT

- Peu ou pas de taurine
- Faible créatine

g. Histopathologie :

g. 1 Macroscopique

Il s'agit d'une tumeur molle et charnue avec des zones de ramollissement et de nécrose au centre. Bien que la tumeur semble bien circonscrite, il existe généralement une certaine infiltration sur les bords dans le parenchyme cérébral environnant.

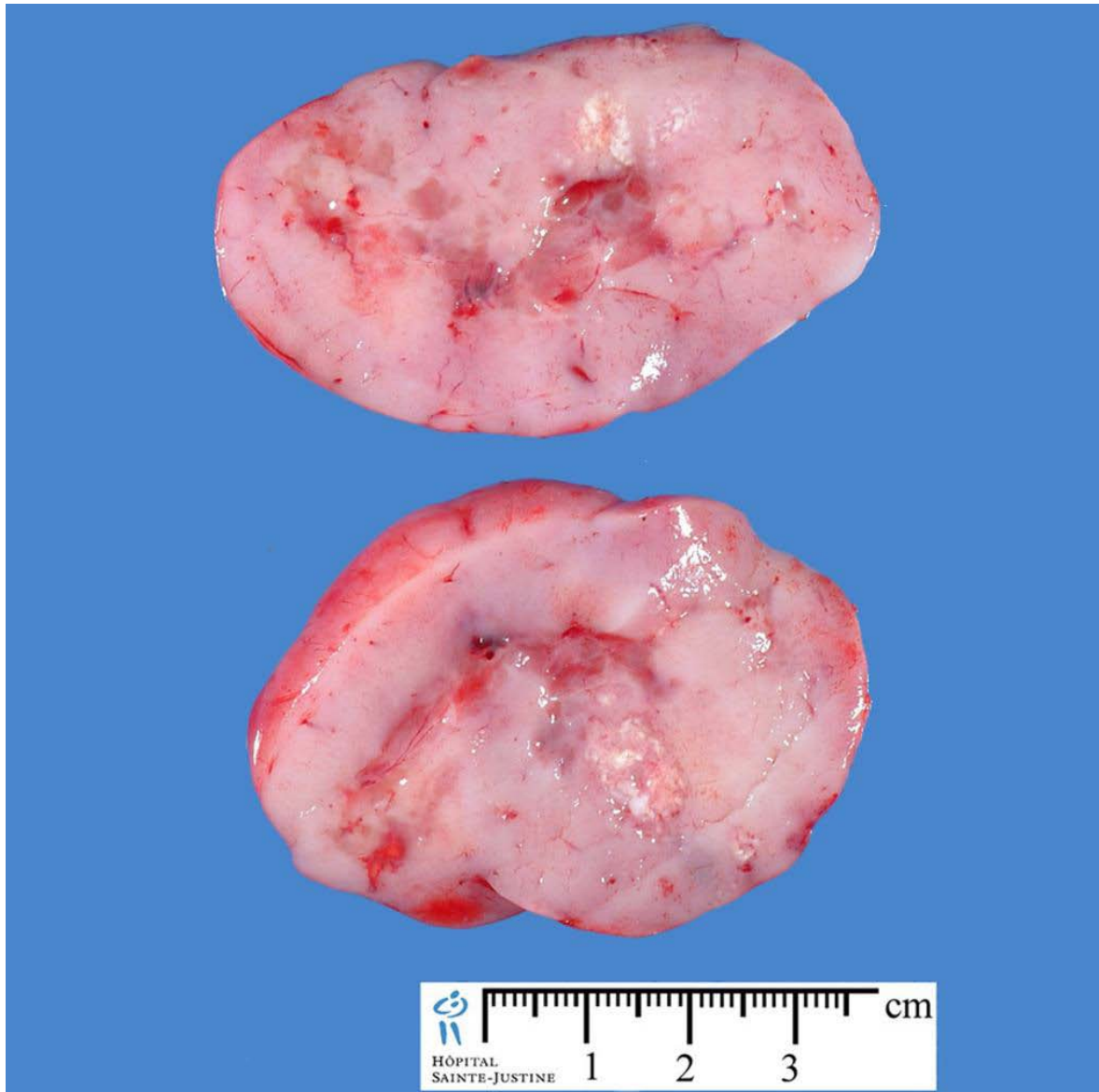


Figure 131: Aspect macroscopique d'un médulloblastome

g. 2 Microscopique :

Dans le médulloblastome classique, on note des feuillets de petites cellules rondes, possédant un rapport nucléaire/cytoplasmique élevé. Ils ont une forte tendance invasive et possèdent occasionnellement une différenciation neuroblastique. Le type classique constitue environ 70 % des médulloblastomes. Des nodules de cellules tumorales présentant une différenciation neurocytaire sur une matrice riche en collagène caractérisent la variante

desmoplasique ; ces tumeurs sont moins agressives que la variante classique et représentent 15 % des médulloblastomes. Les médulloblastomes anaplasiques à grandes cellules, comme leur désignation l'indique, présentent des caractéristiques de l'anaplasie. Ces caractéristiques sont de grandes cellules tumorales avec un cytoplasme abondant, des noyaux pléomorphes et des nucléoles proéminents. Ces tumeurs sont généralement situées dans le vermis cérébelleux et sont très agressives, démontrant une activité mitotique et apoptotique élevée avec de vastes zones de nécrose. Par conséquent, le pronostic est particulièrement sombre avec des durées de survie courtes après le diagnostic. Ils constituent environ 10 % des médulloblastomes. Les deux dernières variantes sont rares et représentent les 5 % restants des médulloblastomes. (321,337)

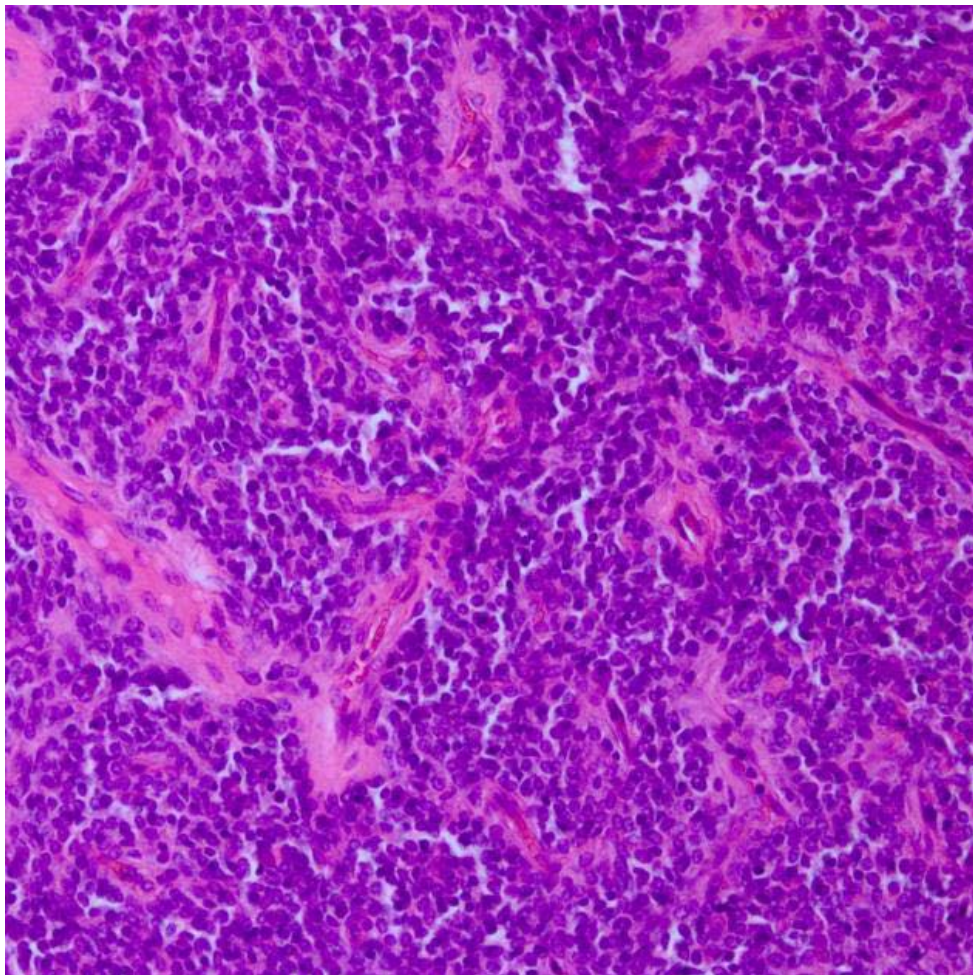


Figure 132: Aspect microscopique d'un médulloblastome

h. Traitement :

Le traitement consiste généralement en une résection chirurgicale, une radiothérapie et une chimiothérapie. En général, les tumeurs sont assez radiosensibles

h. 1 Traitement symptomatique : (Voir la partie « Traitement Symptomatique dans l'astrocytome pilocyttaire »)

h. 2 Chirurgie :

✚ Traitement de l'hydrocéphalie :

La fréquence de l'hydrocéphalie associée dans 60 à 80% des cas, oblige à discuter au préalable l'opportunité d'une dérivation liquidienne. Qu'elle soit externe ou interne dont le but de diminuer la mortalité opératoire et permettre de compléter le bilan préopératoire, dans les meilleures conditions de sécurité. La dérivation préopératoire n'est pas systématique. Les indications du drainage liquidien sont une hydrocéphalie très marquée et d'évolution aiguë ou une hydrocéphalie symptomatique. La dérivation peut prendre plusieurs aspects(338) :

- ☞ Dérivation par voie interne : valve ventriculo-péritonéale ou valve ventriculo-cardiaque.
- ☞ Dérivation par voie externe temporaire préopératoire, laissée en place 3 ou 4 jours après la chirurgie d'exérèse.
- ☞ Dérivation par ventriculo-cisternostomie est également possible en préopératoire.

A noter que la DVP n'est pas dénuée de risques, elle peut se compliquer d'une migration du cathéter, de septicémie, de méningites bactériennes et plus rarement peut donner lieu à une dissémination péritonéale, par migration via le liquide cébrospinal de cellules tumorales, parfois même en absence de toute récurrence intracrânienne. La prévention consiste en la mise en place d'un filtre millipore dans le réservoir, qui ne laisse passer les particules de plus de 3,9 mm qui est placé derrière la mastoïde pour être intéressé par le champ d'irradiation postérieure et qui est enlevé à la fin de la RTH. Mais il présente également le risque de s'obstruer.(339-341)

✚ Traitement chirurgical de la tumeur :

L'acte opératoire conserve la première place chronologique dans la stratégie thérapeutique du médulloblastome, et ce pour deux raisons essentielles :

☞ Le mode de révélation de la maladie qui est aiguë et qui justifie un abord rapide de la lésion responsable de l'hydrocéphalie obstructive.

☞ Seul l'examen anatomopathologique du tissu tumoral permet, actuellement, d'affirmer le diagnostic de médulloblastome. Les progrès des techniques chirurgicales (microscope, laser, aspirateur ultrasonique), de la neuro-anesthésie et de la réanimation postopératoire ont profondément modifié les conditions et les possibilités d'exérèse tumorale.

La résection tumorale doit être radicale chaque fois que cela est possible. Elle dépend du volume de la tumeur, de sa consistance, de son caractère plus ou moins hémorragique et d'une éventuelle attache au plancher du V4. Une tumeur de petit volume, de consistance assez ferme et ne s'attachant pas au plancher sera retirée en bloc.

Une tumeur volumineuse, surtout si elle est molle et friable, sera retirée en plusieurs temps, l'aspiration ultrasonique type CAVITRON de la partie centrale permettra d'en réduire le volume, et rendra moins périlleuse la fin de l'ablation. Une tumeur s'attachant au plancher du V4 ne peut pas être réséquée complètement. La dissection de l'insertion ventriculaire est anatomiquement possible, mais fonctionnellement irréalisable car elle suppose des manœuvres d'hémostase à proximité du noyau cardiopneumoentérique, qui déclenchent des troubles respiratoires et cardiovasculaires incompatibles avec la vie. Dans ce cas une lame de tumeur doit être laissée en place sur le plancher du V4. Après vérification de l'hémostase qui doit être irréprochable ; la dure-mère, les muscles et la peau sont refermés. Le drainage est inutile. La qualité de la résection chirurgicale sera évaluée à partir des constatations per opératoires du neurochirurgien ou à l'aide de l'imagerie postopératoire. Elle est dite totale (complète) quand il n'y a plus de tumeur visible après la résection, et dite subtotale quand elle intéresse plus de 50% de la tumeur, entre 10 et 50% elle est considérée partielle et dite biopsie si elle intéresse moins de 10% de la tumeur(342)

h. 3 Radio chimiothérapie (Figure 133):

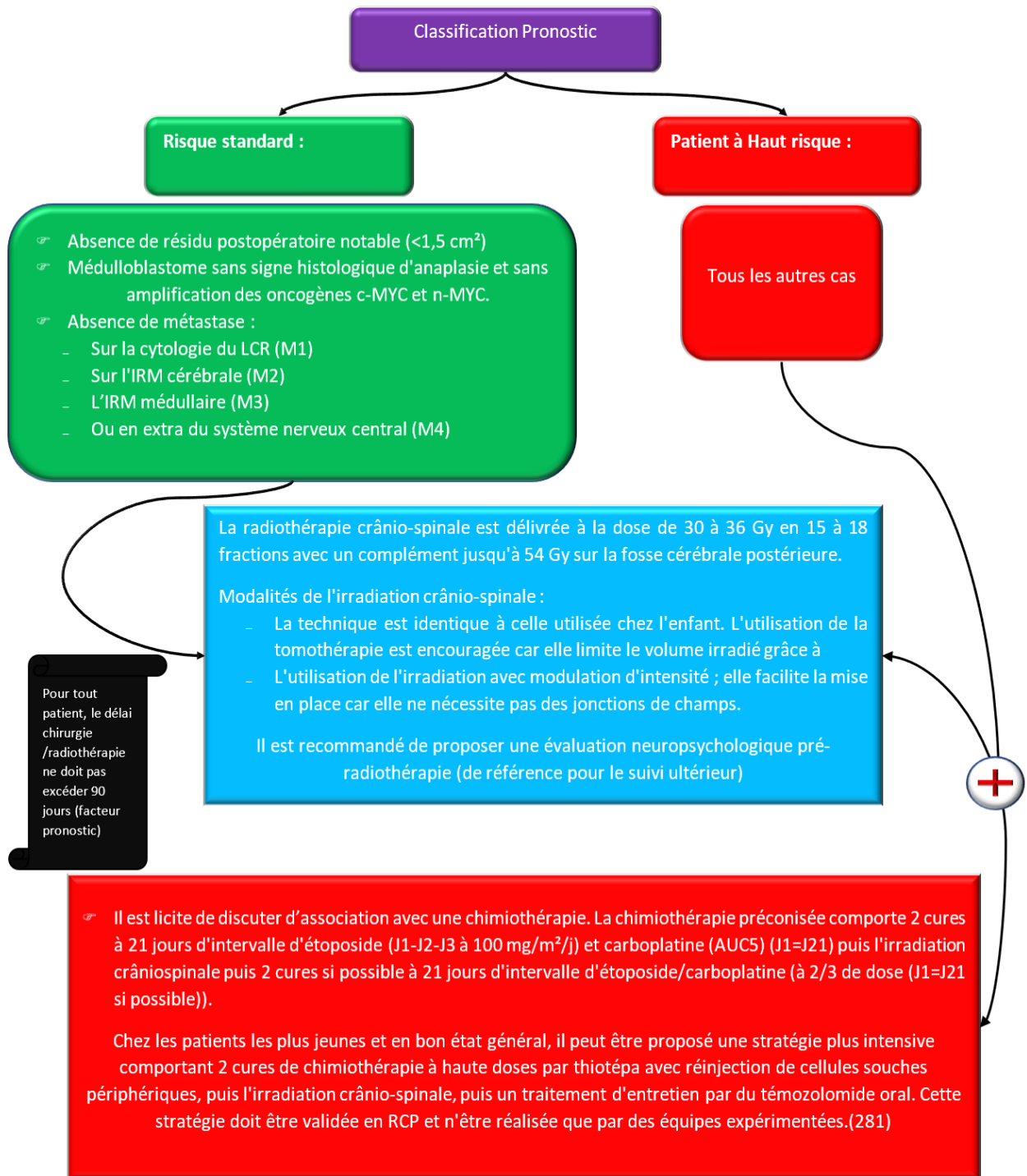


Figure 133: Arbre décisionnel de radio chimiothérapie devant un médulloblastome

i. Pronostic :

Le pronostic est le plus fortement influencé par le sous-type moléculaire :

- ☞ WNT : très bien
- ☞ SHH : nourrissons bons, autres intermédiaires
- ☞ Groupe 3 : pauvre
- ☞ Groupe 4 : intermédiaire

Traditionnellement, et toujours pertinent en plus des caractéristiques moléculaires, le pronostic est considéré comme mauvais : en cas de jeune âge au diagnostic (<3 ans), de résection chirurgicale incomplète (>1,5 cm³ résiduel) et de présence de métastases dans le LCR au moment du diagnostic ; fréquent chez les nourrissons et les enfants (~25 %) et peu fréquent chez les adultes (~2 %).

Les caractéristiques histologiques ont également un effet sur le pronostic, l'histologie desmoplasique et nodulaire ayant de meilleures perspectives que les caractéristiques histologiques à grandes cellules ou anaplasiques.

L'expression de l'oncogène c-erbB-2 (HER2/neu) est utile dans la stadification des médulloblastomes. L'expression accrue de c-erbB-2 reflète une augmentation de l'activité proliférative d'une tumeur (largement utilisée dans la stadification du cancer du sein) :

- ☞ Pas de métastases dans le LCR, résection chirurgicale complète et expression négative de c-erbB-2 : survie à 5 ans : 100 %
- ☞ Pas de métastases dans le LCR, résection chirurgicale complète et expression positive de c-erbB-2 : survie à 5 ans : 54 %

2.3 Lymphome Primitif du système nerveux central :

a. Introduction :

Les lymphomes du système nerveux central, dont le plus courant est le lymphome primitif diffus à grandes cellules B du SNC, constituent la deuxième tumeur cérébrale primitive

la plus courante après les gliomes (343). Par définition, il n'existe pas de maladie systémique coexistante au moment du diagnostic, ce qui la distingue de l'atteinte du SNC et du lymphome systémique (lymphome secondaire du SNC).

Historiquement, le pronostic du lymphome primitif du système nerveux central a été très sombre, avec une survie globale de 1,5 mois en l'absence de traitement et un taux de survie à 5 ans de 30 %(344,345). Pendant ce temps, les patients atteints d'un lymphome systémique non hodgkinien agressif ont un risque de 2 à 27 % de développer une dissémination secondaire du SNC, avec une survie médiane de 2,2 mois après le diagnostic. Grâce à l'introduction de schémas thérapeutiques de chimiothérapie à base de méthotrexate à haute dose, des progrès substantiels ont été réalisés dans le traitement des patients atteints de lymphomes du SNC, conduisant à une amélioration de la survie.(346)

Il est important de noter que chez les individus immunodéprimés ou dans d'autres sous-types de lymphome, les apparences radiologiques peuvent être différentes et plus hétérogènes

b. Terminologie :

La classification OMS des tumeurs du SNC divise les lymphomes du SNC en un certain nombre de sous-types, en fonction de la cellule d'origine et des caractéristiques moléculaires et histologiques.

Lymphomes du SNC

- Lymphome primaire diffus à grandes cellules B du SNC
- Lymphomes du SNC associés à une immunodéficience
 - Lymphome diffus à grandes cellules B lié au SIDA
 - Lymphome diffus à grandes cellules B EBV-positif chez les personnes âgées
 - Trouble lymphoprolifératif primaire post-transplantation du SNC
- Granulomatose lymphomatoïde
- Lymphome intravasculaire à grandes cellules B

Divers lymphomes rares du SNC

- Lymphome du MALT de la dure-mère
- Autres lymphomes à cellules B de bas grade du SNC
- Lymphome anaplasique à grandes cellules (ALK+ / ALK-)
- Lymphomes à cellules T et NK/T

Il convient de noter que la classification de l'OMS des tumeurs hématolymphoïdes (5e édition, 2022) chevauche la classification du SNC et regroupe le lymphome primaire diffus à grandes cellules B du SNC avec les tumeurs du corps vitré et des testicules sous le DLBCL primaire des sites immunitaires privilégiés(343)

Le reste de cet article présente une discussion générale sur **le lymphome primaire diffus à grandes cellules B du SNC**, qui est de loin le type de lymphome du SNC le plus courant, représentant 80 à 85 % des cas. D'autres types sont discutés séparément.

c. **Epidémiologie :**

Le lymphome primitif du SNC a une incidence annuelle d'environ 1 500 cas aux États-Unis(347,348). Il comprend 3 % de toutes les tumeurs cérébrales primitives et 1 % de tous les cas de lymphome non hodgkinien avec un taux d'incidence d'environ 0,5 pour 100 000 par an. Alors que le lymphome du SNC diminue dans la population atteinte du SIDA en raison de l'avènement de **la thérapie** antirétrovirale hautement active (HAART), son incidence augmente dans la population âgée. Les taux sont les plus élevés chez les personnes âgées et les personnes dont le système immunitaire est affaibli, mais la maladie est rare dans les populations pédiatriques. Les patients immunocompétents sont souvent diagnostiqués entre 50 et 70 ans, tandis que les patients immunodéprimés se présentent plus tôt dans la trentaine et la quarantaine(349,350). Les hommes sont plus fréquemment touchés que les femmes dans les deux groupes, mais il n'y a pas de prédilection de genre pour le lymphome du SNC chez les patients atteints d'un lymphome lymphoprolifératif du SNC post-greffe. L'âge médian au moment du diagnostic est d'environ 65 ans(351). Plus récemment, on a observé une augmentation de l'incidence des lymphomes primitifs du SNC sporadiques non associés à l'EBV

chez les personnes immunocompétentes, ce qui est particulièrement observé chez les patients plus âgés (50 à 80 ans) (72)

d. Diagnostic du LPSNC :

La biopsie stéréotaxique est la pierre angulaire du diagnostic. La biopsie stéréotaxique ou sans cadre a un rendement diagnostique de plus de 91 % – peut être facilitée par une coupe congelée et une fluorescence 5-ALA.(347,351)

Lorsqu'une biopsie n'est pas possible, un diagnostic peut être étayé par :

- Résultats de l'IRM
- Caractéristiques cliniques
- Expansion des cellules B clonales dans le LCR ou la cytométrie en flux vitré, et
- Réarrangements du gène IGHV en PCR.

L'examen du LCR révèle une élévation des protéines et une diminution du glucose. Une cytologie positive est rare (~ 25 %). L'ADN positif de l'EBV dans le LCR est utile pour le diagnostic du lymphome, en particulier chez les personnes immunodéprimées.

D'une autre part, l'International PCNSL Collaborative Group a préconisé les recommandations suivantes lors de l'évaluation diagnostique du LPSNC :

- Ganglions lymphatiques ainsi qu'examen des testicules
- IRM avec contraste ou tomodensitométrie cérébrale du névraxie complète
- Ponction lombaire
- Examen ophtalmologique
- Scanner de contraste du thorax, de l'abdomen et du bassin
- Biopsie de la moelle osseuse
- Échographie testiculaire chez les personnes âgées. (347,351)

e. Caractéristiques radiologiques :

e. 1 Caractéristique générale :

L'aspect classique de l'imagerie pour le lymphome primitif du SNC est celui d'une masse tomodynamométrique hyperdense se rehaussant avidement, avec une ou plusieurs lésions homogènes vives rehaussées de gadolinium en T1 hypo intense, T2 iso à hypo intense, avec une diffusion restreinte à l'IRM, et présentant une extension sous-épendymaire et un croisement du corpus calleux. Bien que ce schéma typique soit utile au diagnostic, il est principalement observé chez les patients **non immunodéprimés** non traités ; lymphome diffus à grandes cellules B, EBV négatif(343).

Les lymphomes primitifs du SNC chez les patients **immunodéprimés** (généralement VIH/SIDA ou post-transplantation) ou d'autres types de lymphomes peuvent être d'apparence plus hétérogène. Par exemple, chez les personnes immunodéprimées, l'absence de rehaussement/nécrose centrale et l'hémorragie sont plus fréquentes, bien que cette dernière soit encore rare (352)

Le rehaussement au scanner et à l'IRM est prononcé et généralement homogène. Même avec des lésions plus larges, il y a peu d'effet de masse par rapport à la taille et un œdème vasogénique environnant limité.

Les tumeurs de bas grade diffèrent des lymphomes primaires de haut grade du SNC les plus courants de plusieurs manières(353) :

- ☞ Les localisations profondes et l'implication de la colonne vertébrale sont plus fréquentes
- ☞ Le rehaussement de contraste est absent, irrégulier ou seulement léger
- ☞ Les maladies méningées ou intraventriculaires disséminées sont rares. On l'observe dans environ 5 % (extrêmes 1 à 7 %) des cas lors de la présentation et généralement dans les cas de haut grade(352).

e. 2 Localisation :

Les lymphomes primaires du SNC se présentent sous forme de lésions solitaires (60 à 70 %) ou multiples (30 à 40 %) avec une prédilection pour la substance blanche périventriculaire, bien qu'ils puissent également apparaître dans le cortex ou la matière grise profonde (354,355). Bien que les dépôts leptoméningés et épendymaires soient fréquents, si aucune masse parenchymateuse substantielle n'est présente, alors un lymphome secondaire doit être favorisé.

Ils sont le plus souvent retrouvés dans le cerveau supratentorial (70 à 80 %). En effet, les sites les plus fréquemment touchés par le lymphome primitif du système nerveux central sont le lobe frontal et les noyaux gris centraux, le tronc cérébral, le cervelet et la moelle épinière étant moins fréquemment touchés. Traversée du corps calleux assez courante et une caractéristique utile.

Jusqu'à 25 % des patients atteints d'un lymphome primitif du système nerveux central développent un lymphome intraoculaire, et le lymphome intraoculaire primaire se dissémine finalement vers le SNC dans plus de 80 % des cas. Une atteinte concomitante du liquide céphalo-rachidien (LCR) et de l'orbite se produit respectivement dans jusqu'à 20 % des cas. Les lésions du lymphome intraoculaire primaire ont tendance à être trouvées plus souvent dans le liquide vitré et la rétine (350). Cependant, il est rare qu'un lymphome primitif du SNC se dissémine de manière systémique. En revanche, les lymphomes secondaires du SNC ont souvent une prédilection pour la dure-mère et les leptoméninges, et la choroïde en cas d'atteinte intraoculaire. La forme métastatique impliquant les leptoméninges est observée chez 4 à 11 % des patients atteints d'un lymphome systémique et 40 % des lymphomes surviennent à proximité du SNC, comme les sinus orbitaires ou paranasaux. Ils forment rarement des nodules (non cohésifs) et provoquent une atteinte multifocale le long du névraxie conduisant à des neuropathies crâniennes et à des radiculopathies prédominantes. Des métastases péri-durales sont observées dans 0,1 à 6,5 % des cas.

e. 3 Caractéristique à la TDM :

La tomодensitométrie n'est pas aussi sensible que l'IRM mais montre généralement des lésions iso ou hyper atténuées en raison d'une hyper-cellularité et d'un rapport noyau/cytoplasme élevé(351). Alors que les lésions chez les patients immunocompétents sont généralement solitaires avec un rehaussement homogène, 20 à 40 % des cas signalent des lésions multiples et un rehaussement en forme d'anneau se produit dans jusqu'à 13 % des cas. Un œdème environnant est souvent présent, mais pas dans la mesure observée dans les gliomes malins ou les maladies métastatiques. De plus, le rehaussement linéaire le long de l'espace périvasculaire est fortement associé au lymphome primitif du système nerveux central. En revanche, 30 à 80 % des patients immunodéprimés présentent des lésions multiples qui présentent généralement une nécrose, entraînant un motif irrégulier de renforcement des anneaux après le contraste(346). Dans le sous-type dural primaire du lymphome primitif du SNC, des masses rehaussées de manière diffuse sont généralement visibles sur la tomодensitométrie et l'IRM qui peuvent imiter un **méningiome**. Alors que les microhémorragies sont souvent présentes dans les gliomes de haut grade, les hémorragies et les calcifications sont rares dans les lésions de lymphome primaire du SNC, sauf dans les cas liés au SIDA

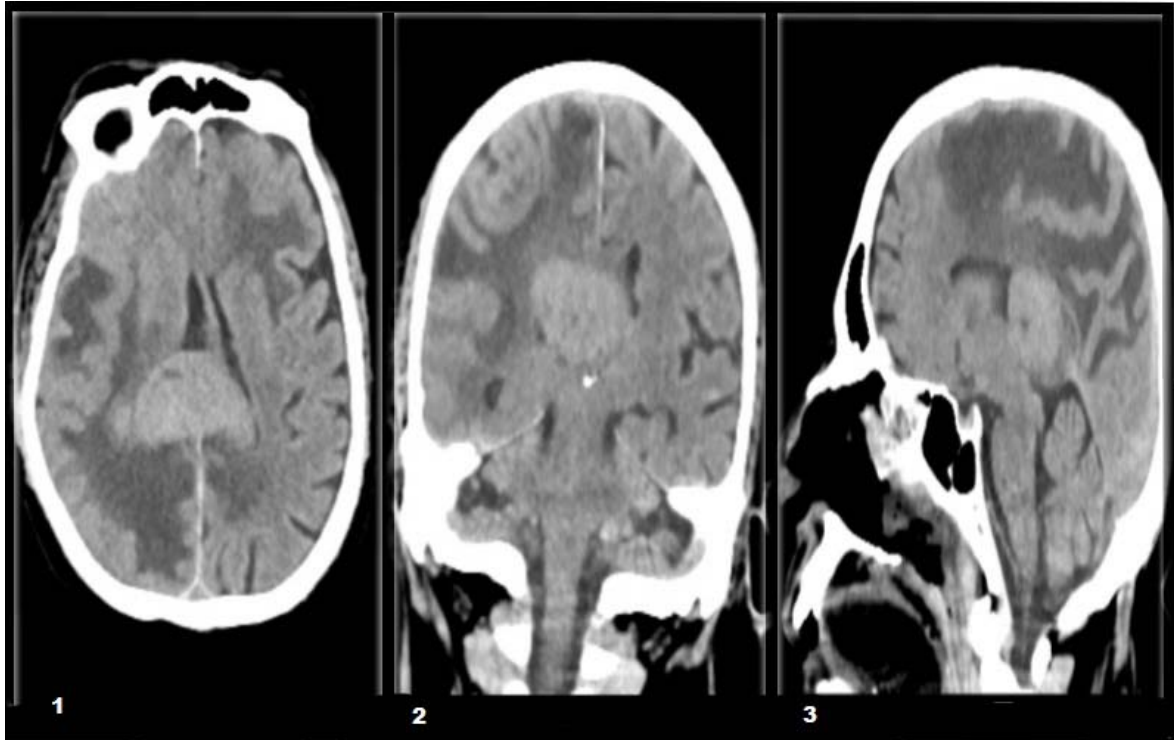


Figure 134 TDM : 1. Axial sans contraste 2. Coronal sans contraste 3. Sagittal sans contraste

Lésions hyperdenses multiples bien définies impliquant le lobe frontal droit, le lobe frontal inférieur gauche et le splénium du corps calleux avec un œdème environnant marqué.

e. 4 Caractéristiques à L'IRM :

Les caractéristiques des signaux signalés pour le lymphome primitif du SNC comprennent :

☞ T1 : typiquement hypo intense à matière grise(356)

☞ T1 C+ (Gd)

- Les tumeurs typiques de haut grade présentent un rehaussement homogène intense tandis que les tumeurs de bas grade présentent un rehaussement absent à modéré(353)
- Un rehaussement de l'anneau périphérique peut être observé dans 10 à 15 % des cas(353), plus fréquemment chez les patients immunodéprimés (VIH/SIDA)
- Signe d'encoche (357)

☞ **T2 : variable**

- La majorité sont iso à hypo intenses à la matière grise
 - Iso intense : 33%
 - Hypo intense : 20 %– lorsqu'il est présent, il s'agit d'un signe distinctif utile
- Hyper intense : 15–47 %, plus fréquent dans les tumeurs avec nécrose(353,356)

☞ **T2*/SWI**

- Les signes de certains foyers d'hémorragie sont fréquents sur les SWI (jusqu'à 50 %)
- Moins fréquemment observé sur des séquences moins sensibles

☞ **CFA/ADC**

- Diffusion restreinte avec des valeurs d'ADC inférieures à celles d'un cerveau normal, généralement entre 400 et 600 x 10⁻⁶ mm² /s (inférieures aux gliomes et métastases de haut grade(352,358))
- Un certain nombre d'études ont suggéré que plus les valeurs de l'ADC d'une tumeur sont faibles, plus la réponse à une tumeur est mauvaise et plus la probabilité de récurrence est élevée
- L'ADC est particulièrement utile pour évaluer la réponse à la chimiothérapie, avec des augmentations des valeurs de l'ADC supérieures à celles du cerveau normal, prédictives d'une réponse complète
- Remarque : un signal T2 faible peut entraîner un signal b=1000 inférieur malgré de faibles valeurs ADC ; effet occultant (353)

☞ **Spectroscopie IRM**

- Grand pic de choline
- Rapport choline/créatinine inversé
- NAA nettement diminué
- Un pic de lactate peut également être observé(359)

☞ **Perfusion IRM**

- Augmentation modeste, voire inexistante, du rCBV (360)
- Remarque : des valeurs de rCBV inférieures ont un pronostic plus sombre

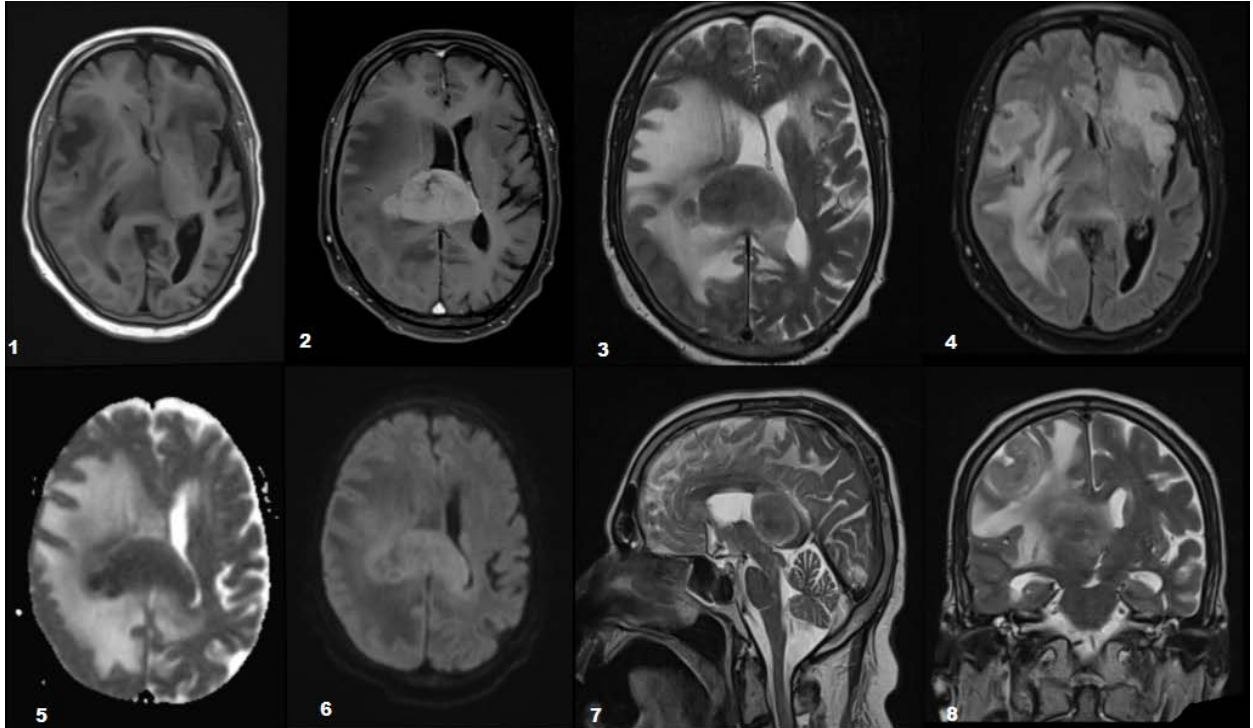


Figure 135 : IRM : 1. Séquence axiale T1 2. Séquence axiale T1 C+ 3. Séquence axiale T2
4. Séquence axiale Flair 5. Séquence axiale ADC 6. Séquence axiale DWI 7. Séquence
Sagittale T2 8. Séquence Coronale T2

Lésions massives arrondies multiples bien définies impliquant le lobe frontal droit, le lobe frontal inférieur gauche et le splénium du corps calleux avec un œdème environnant marqué. Ces lésions apparaissent iso à hypo intenses sur les images pondérées T1, et hypo intenses sur les images T2/FLAIR. Signal élevé sur DWI et valeurs ADC très faibles, compatibles avec une restriction de diffusion prononcée. Rehaussement homogène et vif sur les images post-contraste T1

e. 5 Médecine nucléaire

☞ Scintigraphie au Thallium-201

- Le lymphome primitif du SNC présente une fixation accrue

☞ Fluor-18 FDG PET

- Le lymphome primitif du SNC présente une fixation accrue

☞ Carbone 11 méthionine PET

➤ Le lymphome primitif du SNC présente une fixation accrue

f. Histologie :

La grande majorité (> 90 %) des lymphomes primitifs du SNC sont d'origine à cellules B : lymphome diffus à grandes cellules B et lymphome à cellules B de type Burkitt de haut grade. Les cellules malignes ont tendance à s'accumuler autour et dans les vaisseaux sanguins. **Les tumeurs de bas grade sont plus fréquemment d'origine lymphocytaire T (353)**

***f. 1* Macroscopie :**

L'aspect macroscopique est variable, allant de presque impossible à distinguer du cerveau normal à des masses bien circonscrites en passant par des masses hémorragiques ou nécrotiques hétérogènes mal définies

***f. 2* Microscopie :**

Le lymphome primitif du SNC est une tumeur hautement cellulaire et infiltrante. L'histologie montre souvent un schéma de croissance périvasculaire appelé angiotropisme (schémas angiocentriques de regroupement lymphoïde)(351,361). La variante lymphomatose cérébrale du lymphome diffus à grandes cellules B est rarement observée. Un infiltrat périvasculaire réactif de cellules T, lorsqu'il est présent, est associé à de meilleurs résultats. Cette réponse immunitaire antitumorale des lymphocytes T est moins observée dans les lymphomes primaires du SNC que dans les lymphomes systémiques DLBC, ce qui pourrait en partie expliquer son pronostic plus sombre. Ils peuvent mettre en évidence des zones de nécrose, notamment chez les patients immunodéprimés.(345)

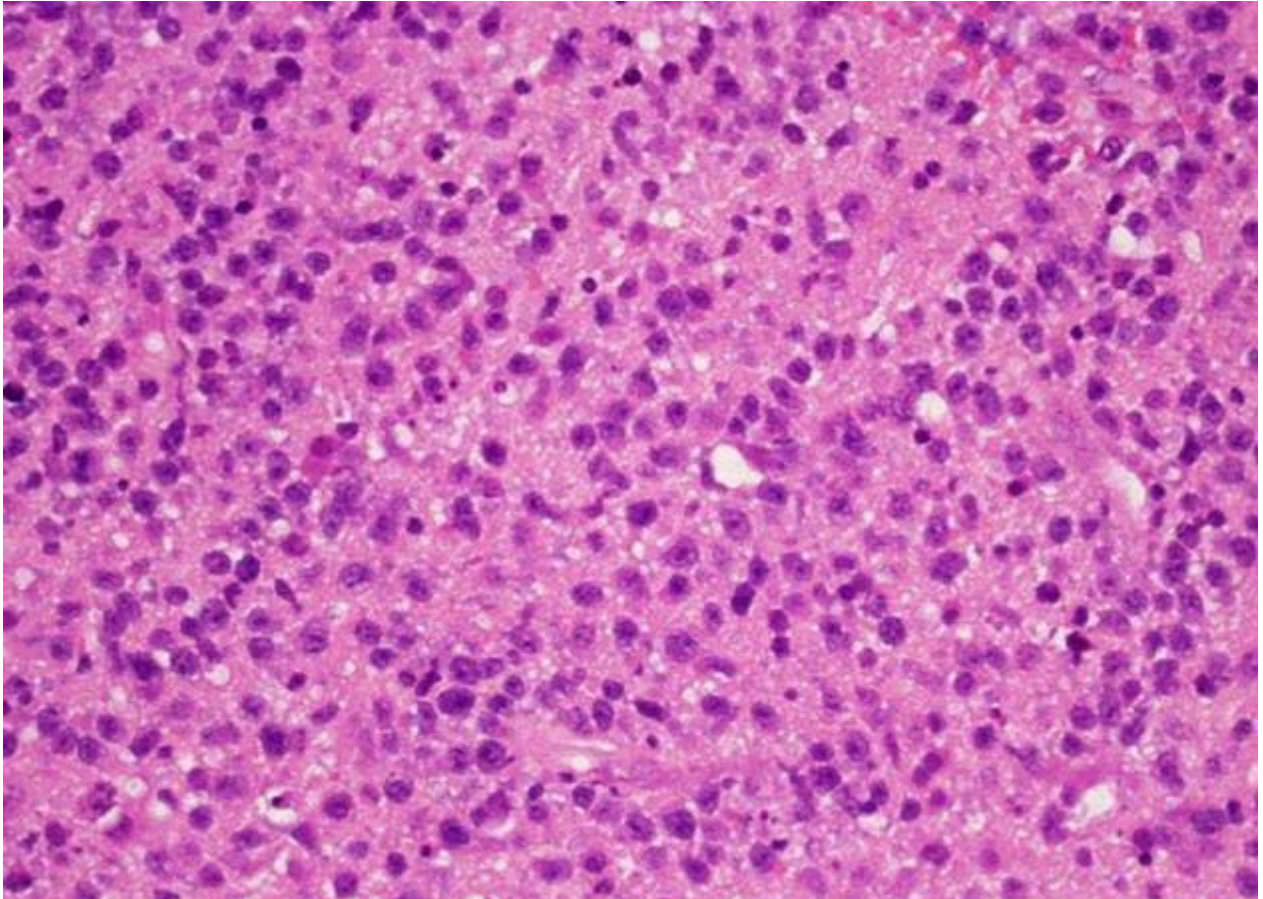


Figure 136 : Vue microscopique d'un cas de lymphome primitif du SNC

f. 3 Immunohistochimie :

L'immunophénotype exact dépend du type de tumeur. Le lymphome diffus à grandes cellules B , qui est le plus courant, est caractérisé par une réactivité immunohistochimique pour CD19, CD20, CD22, CD79a et PAX-5(72)

g. Traitement :

Le principe de prise en charge du lymphome du SNC est le suivant :

- Rémission prolongée
- Réduire les cas réfractaires
- Augmentation des stratégies de gestion des LPSNC récurrentes.(362)

Les stratégies de gestion doivent prendre en considération :

- Condition physique physiologique
- Statut de performance
- Fonction neurocognitive
- Thérapie antérieure et modèles de réponse, et
- Choix des patients. (347)

Les stratégies de gestion pendant les phases de rémission et de consolidation comprennent :

- Corticostéroïdes
- Chimiothérapie, et
- Radiothérapie du cerveau entier

Le pilier de la prise en charge et l'étape la plus critique en termes de temps est de réduire le délai de diagnostic. (361)

g. 1 Traitement symptomatique : (Voir la partie « Traitement Symptomatique dans l'astrocytome pilocyttaire »)

g. 2 Traitement médical : Corticoïdes

Un facteur important à prendre en compte est la réponse transitoire mais profonde du lymphome du SNC à l'utilisation de glucocorticoïdes (par exemple dexaméthasone et prednisolone) qui sont systématiquement administrés aux patients présentant un effet de masse intracrânienne dû à une tumeur et à un œdème. En effet, les corticostéroïdes peuvent entraîner un rétrécissement marqué, voire la disparition de ces tumeurs. Certes, quelques jours après l'administration de stéroïdes, le lymphome du SNC peut diminuer considérablement en raison de l'effet combiné du stéroïde en tant qu'agent cytotoxique (réduisant la population de cellules B néoplasiques) et d'un agent anti-œdème (entraînant une diminution de la perméabilité des capillaires via une variété de mécanismes)(363,364). Quel que soit le mécanisme sous-jacent, le résultat est que l'administration de stéroïdes avant la biopsie empêche un diagnostic dans jusqu'à 50 % des cas (72), bien que certaines études plus récentes suggèrent que cet effet n'est peut-être pas aussi profond qu'on le soupçonnait initialement(363). L'arrêt cellulaire et

l'apoptose dus à l'utilisation de corticostéroïdes peuvent provoquer des tumeurs « fantômes » ou « en voie de disparition » dans jusqu'à 50 % des cas(347).

Il faut noter que cette particularité (La réactivité aux corticostéroïdes) n'est pas propre au LPSNC, elle peut également être observée dans :

- Neurosarcoïdose
- Sclérose en plaques
- Glioblastome
- Vascularite.

Dans les 2 figures suivant : on présente le cas d'un patient de 70 ans qui a été traité aux stéroïdes suite au diagnostic présumé d' un lymphome du SNC . La masse est remarquablement périventriculaire et hyperdense au scanner pré contraste.

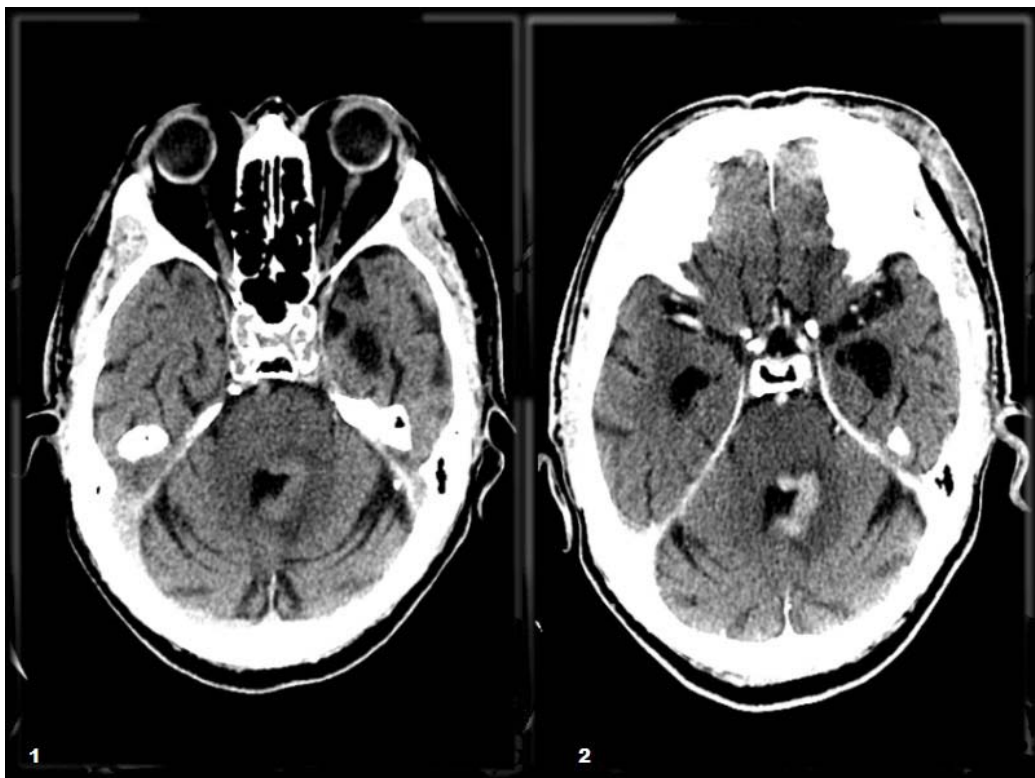


Figure 137 TDM : 1. Axial sans contraste 2. Axial avec contraste

Lésion de masse adjacente au quatrième ventricule, hyperdense en imagerie sans contraste avec un vif rehaussement post-contraste. Hypodensité adjacente représentant probablement un œdème vasogénique.

Sur les images une semaine plus tard, la masse a presque totalement disparu, ce qui est caractéristique d'un lymphome. (Ne pas oublier que le diagnostic est déjà pré établi)

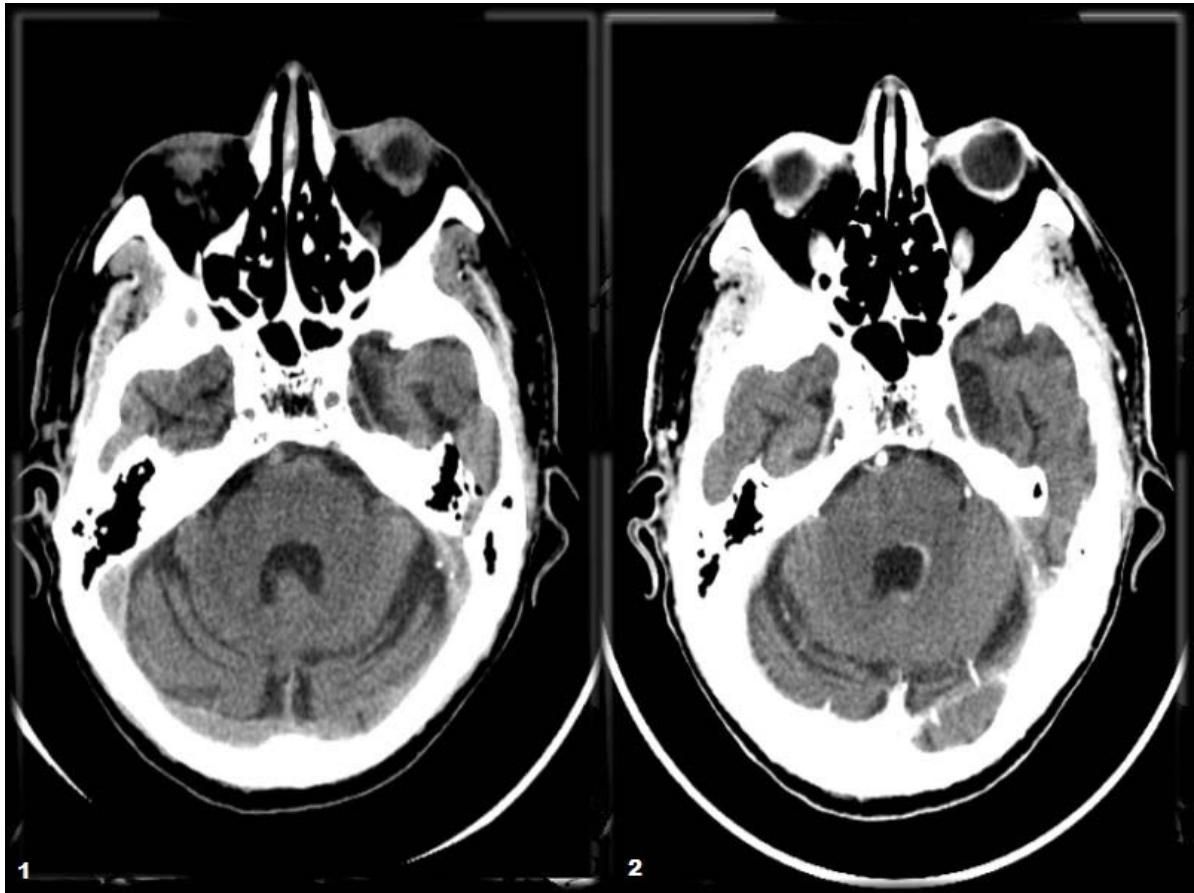


Figure 138 TDM une semaine plus tard de traitement par corticostéroïdes :
1. Axial sans contraste 2. Axial avec contraste

Résolution presque complète de la masse périventriculaire rehaussée.

Il existe un rapport de cotes de 3,3 pour une biopsie non concluante après CST et par conséquent, le CST ne doit pas être administré avant la chirurgie. Les rendements sans diagnostic après CST varient de 33 à 57 % (347). **Les stéroïdes doivent donc être refusés avant une biopsie diagnostique en raison de leur effet lymphocytolytique.** En d'autres termes, si le diagnostic est suspecté et que le patient n'a pas besoin de stéroïdes en urgence pour traiter

l'effet de masse, il est préférable de les éviter avant la biopsie afin de maximiser le rendement diagnostique

Cependant, la plupart des patients rechutent cependant rapidement. Un suivi clinique étroit et une imagerie en série avec la réalisation d'une biopsie urgente pendant la repousse sont justifiés après le CST.(347)

g. 3 Chirurgie :

La résection chirurgicale complète **n'est pas possible** en raison de sa nature infiltrante, de sa multifocalité et de ses semis microscopiques protégés par la barrière hémato-encéphalique intacte. Il n'existe actuellement aucune preuve concluante en faveur de l'ablation chirurgicale agressive de ces lésions. Aucune preuve claire d'une résection globale offrant des avantages en termes de résultats(363). La résection étendue des lésions LPSNC n'est préconisée que lors des manifestations de hernie.(347)

La référence en matière de diagnostic est une biopsie stéréotaxique.

g. 4 Radio-chimiothérapie :

Le méthotrexate à haute dose (HD-MTX), un antagoniste du folate, constitue l'épine dorsale de la chimiothérapie multimodale. La chimiothérapie à haute dose avec greffe de cellules souches autologues joue un rôle central chez les patients nouvellement diagnostiqués avec LPSNC. En raison de la pénétration limitée du SNC, des doses élevées ($\geq 3,5$ g/m) sont administrées. L'utilisation concomitante de leucovorine pour protéger la moelle osseuse et les lésions systémiques des organes est conseillée. Le HD-MTX et le Rituximab, un anticorps monoclonal contre l'antigène CD20, devraient faire partie de tout traitement d'induction. L'administration intrathécale de Rituximab à travers le réservoir Ommaya (un type de cathéter intraventriculaire inventé par le neurochirurgien pakistanais Ayub Khan Ommaya) est recommandée chez les patients atteints de LPSNC avec atteinte leptoméningée concomitante.(347,361)

En raison de sa grande sensibilité aux radiations, les patients atteints de lymphomes du système nerveux central nouvellement diagnostiqués reçoivent traditionnellement un traitement par radiothérapie du cerveau entier (EIT). Bien que les réponses initiales aient été élevées, les rechutes précoces ainsi que la neurotoxicité associée aux radiations étaient courantes chez les survivants(344). De plus, la survie globale médiane était de 12 à 18 mois lorsque la EIT était le seul traitement. Avec l'introduction de schémas thérapeutiques de chimiothérapie à haute dose de méthotrexate (HD-MTX) dans les années 1970, une amélioration de la survie s'est produite chez les personnes atteintes d'un lymphome du SNC. Lorsqu'il est utilisé comme traitement unique, la survie globale médiane avec le méthotrexate à forte dose était de 25 à 55 mois.(346)

Actuellement, le traitement principal des personnes atteintes d'un lymphome du SNC est la chimiothérapie d'induction qui vise une réponse radiographique (RC) complète, suivie d'un traitement de consolidation. L'objectif de la thérapie de consolidation est d'éradiquer la maladie résiduelle et d'améliorer la survie globale. La chimiothérapie d'induction implique généralement une combinaison de méthotrexate à haute dose (HD-MTX) avec d'autres agents de chimiothérapie, notamment le témozolomide, la cytarabine, l'étoposide, la vincristine, la carmustine, l'ifosfamide, le thiotépa et le cyclophosphamide. Les options de consolidation comprennent une radiothérapie à haute dose (45 Gy), une radiothérapie à faible dose (23,4 Gy) et une chimiothérapie à forte dose avec des agents tels que la carmustine, le thiotépa, le cyclophosphamide, le busulfan, la cytarabine et l'étoposide. Bien que les études utilisant la EIT à dose réduite comme traitement de consolidation aient montré de bons taux de survie sans progression et globale, une période de suivi plus longue est nécessaire pour déterminer les effets neuropsychologiques à long terme de la radiothérapie. Il est important de noter que dans les études qui ont omis la EIT du traitement de consolidation, aucun compromis sur la survie n'a été mis en évidence et les patients ont obtenu de meilleurs résultats neurologiques(344,346).

Dans une étude, la cytarabine a été ajoutée au HD-MTX pour l'induction, suivie par le EIT pour la consolidation, avec une survie globale à 3 ans de 46 % contre 32 % avec le HD-MTX en

monothérapie. Dans un autre cas, du thiotépa et du rituximab ont été ajoutés au HD-MTX pendant l'induction, suivis d'une EIT pour la consolidation, et la survie globale était de 69 % contre 42 % avec le HD-MTX seul. Lors de l'utilisation du HD-MTX avec la procarbazine, la vincristine et le rituximab pour l'induction suivie de la cytarabine et d'une radiothérapie de consolidation à dose réduite, le taux de survie globale à 3 ans était de 87 % chez les patients ayant obtenu une réponse complète (RC) à l'induction. De plus, la survie globale médiane n'était pas atteinte à 6 ans. L'essai CALGB 50202(344) a étudié l'utilisation du HD-MTX avec du témozolomide et du rituximab (MT-R) par voie orale pour l'induction, suivis de l'étoposide et de la cytarabine (EA) pour la consolidation, 66 % des patients ont obtenu une réponse complète au traitement d'induction (RC) et le taux de survie sans progression était de 0,57 à deux ans(346). De même, la survie globale médiane n'a pas été atteinte au suivi de 5 ans.

h. Pronostic :

Le taux de survie à 5 ans est de près de 40 % selon des études récentes. Le taux de survie à 5 et 10 ans pour LPSNC serait de 30 % et 20 %.

Deux systèmes de notation ont des implications pronostiques :

1. Groupe d'étude international sur le lymphome extra-ganglionnaire (IELSG) – a observé un statut de performance de l'Eastern Cooperative Oncology Group supérieur à 1 ; âgé de plus de 60 ans ; LDH sérique élevée ; protéine élevée du LCR ; et des lésions corticales profondes en tant que variables pronostiques d'une mauvaise SG. (351)
2. Le score pronostique du Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) comprend l'âge et l'état de performance de Karnofsky (KPS)(Figure 1166). (362)
 - Patients de moins de 50 ans – survie médiane d'environ 9 ans
 - Patients supérieurs ou égaux à 50 ans et KPS supérieur à 70 – survie médiane d'environ 3 ans.
 - Patients âgés d'au moins 50 ans avec un KPS inférieur à 70 médiane – survie d'environ 1 an.

La réponse positive à la corticothérapie initiale est un bon marqueur de survie (117 mois contre 5,5 mois chez les non-répondeurs). Cela présente cependant un risque élevé de rechute.

L'expression de BCL-6 confère de mauvais résultats en matière de survie. Les patients atteints de lymphopénie ont également un faible taux de survie à 5 ans (22,3 % contre 58,5 %).(351)

L'EIT seule a montré une survie médiane de 12 à 18 mois et une survie à 5 ans de 18 % à 35 %. Cela présente cependant un risque élevé de neurotoxicité. Le Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) a montré que l'irradiation seule conférait une survie médiane de seulement 12 à 18 mois avec une survie à 5 ans de seulement 3 à 4 %. Le RTOG étudié le protocole CHOP suivi d'une radiothérapie du cerveau entier n'a montré aucun bénéfice en termes de survie et présentait des toxicités importantes liées à la chimiothérapie. L'utilisation concomitante de méthotrexate à haute dose a augmenté la survie médiane à environ 40 mois avec une augmentation du taux de survie à 5 ans de près de 22 %. Les patients sont vulnérables à la leuco-encéphalopathie observée chez 50 à 100 % des patients âgés et jusqu'à 30 % des patients de moins de 60 ans. La leuco-encéphalopathie due à l'implication des cellules progénitrices neurales est observée dans jusqu'à 24 % des cas et peut se présenter sous la forme d'une démence sous-corticale, d'une ataxie de la marche et d'une incontinence. La leuco-encéphalopathie entraîne des modifications périventriculaires de la substance blanche, une hypertrophie ventriculaire et une atrophie corticale. La démyélinisation et la perte neuronale hippocampique ont été postulées comme mécanisme probable. Une seule batterie de tests psychométriques a été préconisée pour l'évaluation de la même chose chez tous les patients. L'objectif est donc d'éliminer la radiothérapie crânienne. La WBRT n'est désormais envisagée que pour les patients présentant des contre-indications à la chimiothérapie ou comme thérapie de sauvetage dans les cas réfractaires ou en rechute.(351,361)

Les lymphomes primitifs du SNC présentent généralement des réponses rapides et durables au méthotrexate. Le MTX intraveineux seul a montré une RC de 52 % et une survie globale médiane de 55,4 mois. MTX intra-artériel, la proportion de CR était de 57,8 % avec une

survie globale médiane de 3,1 ans. La perturbation de la barrière hémato-encéphalique avec le mannitol intra-artériel, suivi du méthotrexate intra-artériel en association avec le cyclophosphamide, la procarbazine et la dexaméthasone, a conféré une survie médiane de 40 mois. Cependant, 31 % d'entre eux avaient rechuté et nécessitaient une RT et un risque élevé de neurotoxicité. Les essais portant uniquement sur la chimiothérapie ont montré une SG médiane de 25 à 50 mois. Malgré une réponse initiale élevée suite à une chimiothérapie à base de HD-MTX, plus de 50 % des patients rechutent et doivent être pris en charge par :

- Re-défi HD-MTX
- Chimiothérapie à haute dose en parallèle de l'ASCT
- WBRT. (EIT)

Les patients atteints de LPSNC réfractaire, en rechute ou progressive ont une survie médiane de seulement 4,5 mois. (361,362)

Les semis de tumeurs microscopiques résidant derrière une barrière hémato-encéphalique intacte expliquent les mauvais résultats observés après des schémas de chimiothérapie tels que le cyclophosphamide, la doxorubicine, la vincristine et la prednisone ou la dexaméthasone (CHOP ou CHOD).(365)

3. Métastases cérébrales :

3.1 Introduction :

Les métastases intracrâniennes provenant de néoplasmes primaires non liés au SNC sont de plus en plus fréquentes en raison des progrès significatifs réalisés dans le traitement du cancer au cours des dernières décennies. Un nombre croissant de patients vivent plus longtemps et présentent des métastases dans des endroits considérés auparavant comme inhabituels

Les MC sont une complication courante du cancer et le type de **tumeur cérébrale** le plus courant. Entre 10 et 26 % des patients qui décèdent de leur cancer développeront **des MC**.

On estime que les **MC** représentent environ 25 à 50 % des tumeurs intracrâniennes chez les patients hospitalisés. En raison de la grande variation des aspects d'imagerie, ces métastases présentent un défi diagnostique commun qui peut affecter de manière importante l'approche de prise en charge de chaque patient.

Bien que peu de cancers métastasants au **cerveau** puissent être guéris à l'aide de thérapies conventionnelles, la survie et les soins palliatifs à long terme sont possibles avec des effets indésirables minimes pour les patients. Cette activité revient sur la présentation des **MC** et met en valeur le rôle de l'équipe interprofessionnelle dans leur prise en charge. De plus en plus, la neurocognition et la qualité de vie sont reconnues comme des paramètres importants pour les patients à mesure que la survie continue d'augmenter.

Ce chapitre discutera des lésions métastatiques affectant à la fois le cerveau, le cervelet et le parenchyme du tronc cérébral

3.2 Epidémiologie :

Les **MC** constituent le type de tumeur intracrânienne le plus courant, leur incidence étant supérieure à celle de toutes les tumeurs cérébrales primaires réunies. Aux États-Unis, on estime récemment que l'incidence s'élève à 200 000 cas surviennent chaque année. Dans notre étude, il occupait 36% des cas.

L'incidence des **MC** est de plus en plus probable en raison de plusieurs facteurs. Les patients atteints d'une maladie métastatique systémique ont une survie plus longue grâce aux nouvelles thérapies systémiques (y compris l'immunothérapie) qui ont récemment été utilisées plus largement. L'utilisation croissante de techniques sensibles d'imagerie par résonance magnétique (IRM) a contribué à une meilleure détection des petites **MC** asymptomatiques

Bien que toute tumeur systémique primaire puisse métastaser au cerveau, plusieurs grandes séries cliniques et d'autopsies (366-377) ont permis d'identifier les tumeurs malignes les plus fréquentes. Ces derniers, malgré leurs différences méthodologiques, ils confirment tous que les cancers les plus fréquents sont par ordre décroissant comme suivi :

- ☞ Le cancer du **poumon** était universellement la tumeur primaire la plus fréquente, provoquant des MC dans des fréquences allant de 20 à 64% des cas étudiés dans ces séries.
- ☞ Le cancer du **sein** (2%–21%),
- ☞ Le mélanome (4%–16%)
- ☞ Le cancer **colorectal** (2%–11%).
- ☞ Lorsqu'elles sont incluses, les **hémopathies** malignes sont à l'origine d'environ 10 % des MC, mais touche principalement les leptoméninges
- ☞ Le cancer de **rein** (2%–8%)
- ☞ Le cancer de **tyroïde** (1%–10%)

En outre, ces données sont utiles pour prédire la tumeur primaire chez un patient sans cancer connu qui présente des MC.

Il arrive qu'une recherche exhaustive, y compris l'autopsie, **ne permette pas** d'identifier la tumeur primaire (6%–24%)(377–379)

3. 3 Physiopathologie et Localisation :

Le cancer métastatique traverse la circulation sanguine et pénètre dans le système nerveux central par une rupture de la barrière hémato- **encéphalique**. Les cellules clonales prolifèrent alors, provoquant une invasion locale, un déplacement, une inflammation et un œdème. Ces tumeurs se trouvent souvent à la jonction de la substance grise et de la substance blanche. Le débit sanguin parenchymateux est un déterminant important de la répartition des métastases

- ☞ 80 % se localisent dans les hémisphères cérébraux
- ☞ 15 % se localisent au cervelet
- ☞ 3 % se localisent dans les noyaux gris centraux

Cependant, différents sous-types histologiques ont tendance à avoir des répartitions de localisation différentes dans le cerveau. En effet, Les cancers primitifs tels que ceux du poumon, du sein et du mélanome sont plus susceptibles de métastaser au cerveau. Le cancer du poumon **à petites cellules** à une forte propension à se propager au cerveau, de sorte qu'un traitement prophylactique (irradiation crânienne) est considéré comme la norme de soins. D'autres tumeurs malignes telles que les cancers de la prostate et de la tête et du cou entraînent rarement des MC. Il peut être difficile de prédire quels patients développeront des MC autrement qu'en utilisant le type et le sous-type de tumeur.(380,381)

Chez les patients atteints de tumeurs malignes connues, le cerveau peut parfois agir comme un réservoir de maladies métastatiques, car les schémas de chimiothérapie traditionnels peuvent avoir une mauvaise perméabilité à travers la barrière hémato-encéphalique . Cela peut conduire à des métastases cérébrales, même en cas de maladie systémique latente

3.4 Aspect tumorale :

Macroscopiquement : généralement, les métastases sont relativement bien délimitées du parenchyme environnant et il existe généralement une zone d'œdème péri tumoral hors de proportion avec la taille de la tumeur.

Microscopiquement : Généralement bien délimité, sauf pour les métastases du mélanome. Leur aspect histologique dépendra de la tumeur primitive.

3.5 Diagnostic radiologique :

L'apparence des métastases cérébrales est variable en fonction de leur taille, de leur localisation et de leur histologie, et elles peuvent mimer d'autres pathologies telles que des gliomes de haut grade et des infections. Bien qu'ils se produisent le plus souvent à la jonction de la matière gris-blanche ou dans les zones de bassin versant artériel, ils peuvent se produire essentiellement n'importe où dans le neuraxis. De même, bien que les MC soient souvent considérées comme multiples, environ 50 % sont apparemment solitaires au moment du

diagnostic et dans une minorité de cas, aucune tumeur maligne connue ou identifiable n'est présente même après examen du corps avec d'autres modalités.

a. Caractéristiques générales :

a.1 Hémorragie :

Certaines tumeurs malignes sont plus susceptibles aux hémorragies, ce qui peut aider à suggérer une malignité primaire. Les métastases qui entraînent classiquement des hémorragies comprennent le mélanome , le carcinome rénal , le choriocarcinome et le cancer de la thyroïde . Les cancers du poumon et du sein peuvent aussi occasionnellement provoquer des hémorragies, et comme ils sont des tumeurs primaires beaucoup plus courantes que les tumeurs hémorragiques classiques, ils doivent également être pris en compte.

a.2 Œdème vasogène :

La plupart des métastases plus volumineuses sont entourées d'un œdème vasogénique dû à de nouveaux vaisseaux sanguins mal formés qui imitent la microcirculation de la tumeur primitive et, dans certains cas, le degré de l'œdème peut être frappant. Il est toutefois important de noter que lorsque les métastases sont petites, elles ne présentent souvent aucun œdème environnant. Le seuil de taille auquel les métastases développent un œdème varie en fonction de l'histologie (de 4 à > 30 mm), celles du tractus gastro-intestinal développant un œdème au plus petit diamètre

b. Caractéristique de la TDM :

Souvent utilisée en première ligne d'imagerie, la tomодensitométrie avec contraste était auparavant considérée comme équivalente à l'IRM pour la détection des métastases. Cependant, la technologie actuelle d'IRM s'est révélée plus sensible que la tomодensitométrie et constitue l'imagerie de choix. Quoi qu'il en soit, rien ne prouve que le dépistage par IRM améliore les

résultats par rapport à la tomodensitométrie avec contraste amélioré, mais de nombreux établissements continuent d'utiliser la tomodensitométrie comme test initial de choix.

En imagerie avant contraste, la masse peut être iso dense, hypodense ou hyperdense (classiquement un mélanome) par rapport au parenchyme cérébral normal avec des quantités variables d'œdème vasogène environnant. Après l'administration du produit de contraste, le rehaussement est également variable et peut être intense, ponctué, nodulaire ou en anneau si la tumeur a dépassé son apport sanguin

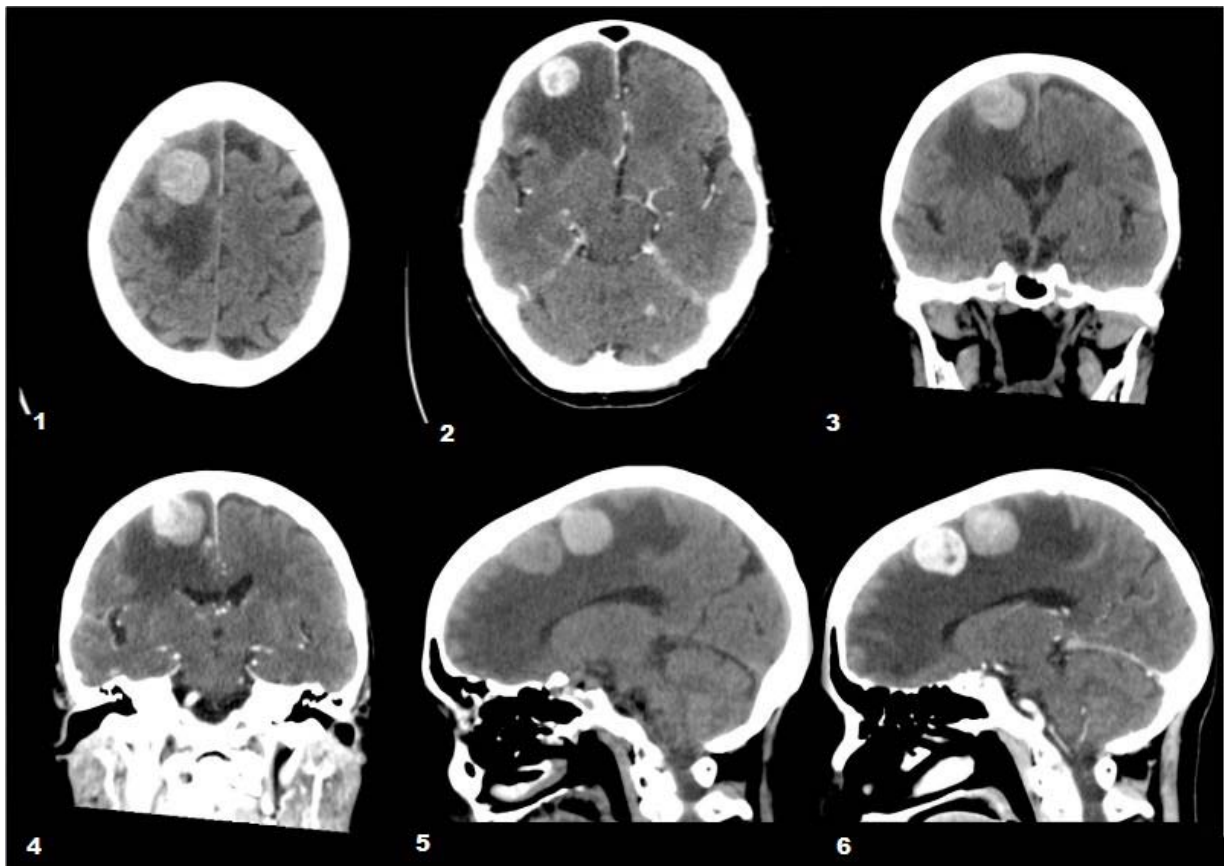


Figure 139 TDM (Métastases cérébrales d'un cancer pulmonaire) : 1. Axial sans contraste 2. Axial avec contraste 3. Coronal sans contraste 4. Coronal sans contraste 5. Sagittal sans contraste 6. Sagittal avec contraste

La tomodensitométrie non améliorée révèle une zone plusieurs hypodense d'œdème vasogénique dans le lobe frontal droit avec deux images denses arrondies dispersées. Après injection de produit de contraste intraveineux, celles-ci s'améliorent de manière significative, devenant apparentes plusieurs autres images similaires plus petites dans les deux hémisphères

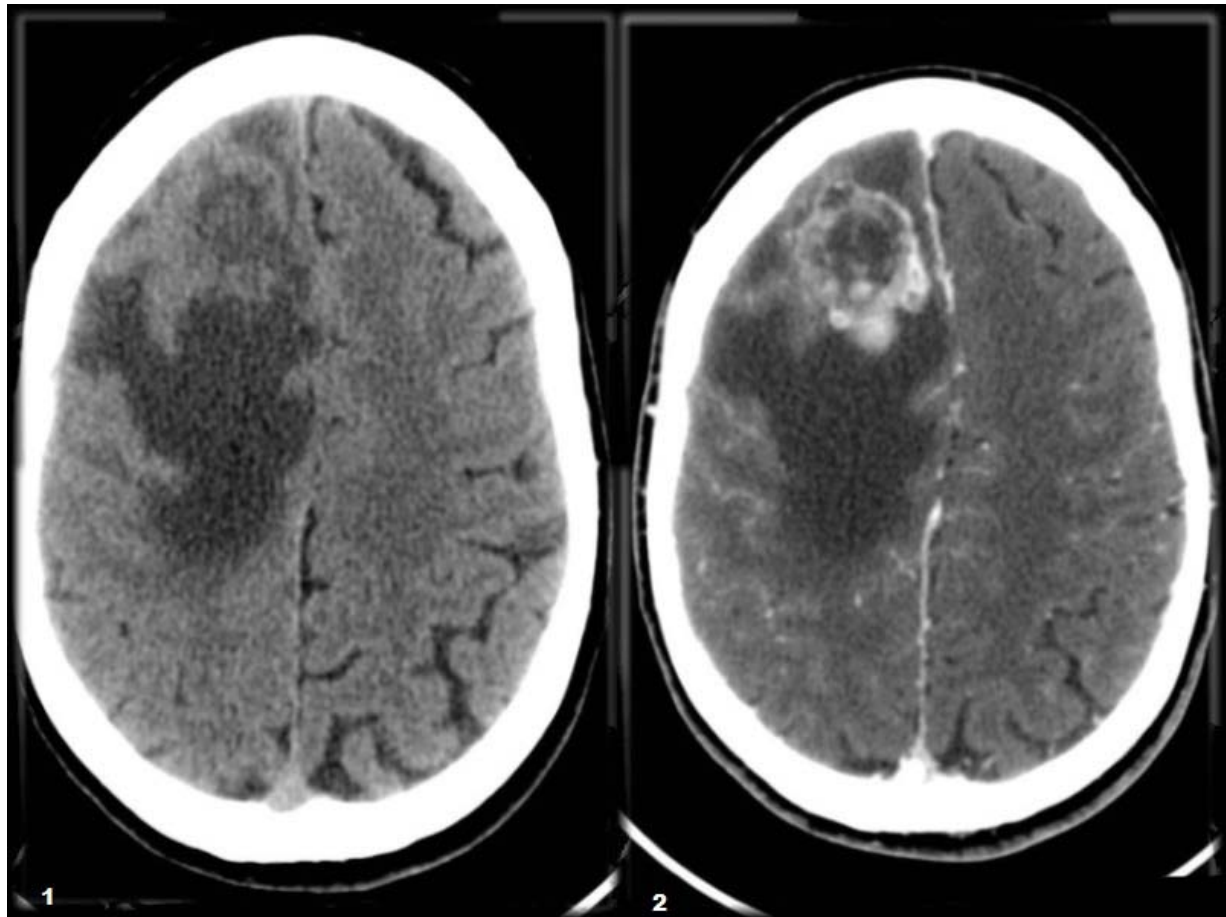


Figure 140 TDM(Métastases cérébrales d'un cancer du sein) : 1. Axial sans contraste
2. Axial avec contraste

Une image unique d'une étude sans contraste et post-contraste démontre une masse du lobe frontal droit s'accroissant de manière hétérogène avec un œdème environnant étendu. La masse a son épiceutre proche de la jonction de la matière grise et blanche. Il s'agit d'une lésion solitaire.

c. Caractéristique de l'IRM :

☛ T1

- Généralement iso- à hypointense
- Si l'hémorragie peut avoir un signal intrinsèquement élevé
- Les métastases du mélanome non hémorragique peuvent également avoir un signal intrinsèque élevé en raison des propriétés paramagnétiques de la mélanine

☛

T1 C+ (Gd)

- Le motif de rehaussement peut être uniforme, ponctué ou renforçant les anneaux , mais il est généralement intense
- Les séquences retardées peuvent montrer des lésions supplémentaires, c'est pourquoi l'IRM avec contraste amélioré est la norme actuelle pour la détection des petites métastases

☛ **T2**

- Généralement hyperintense
- Une hémorragie/mélanine peut modifier cela
- Les métastases mucineuses sont généralement très faibles

☛ **FLAIR**

- Généralement hyperintense
- Œdème péri-tumoral hyperintense d'ampleur variable

☛ **CFA/ADC**

- L'œdème est disproportionné par rapport à la taille de la tumeur et apparaît sombre en DWI
- L'ADC démontre une diffusion facilitée dans l'œdème

☛ **Spectroscopie IRM**

- Pic de choline intra tumoral sans élévation de choline dans l'œdème péri tumoral
- Toute nécrose tumorale entraîne un pic lipidique
- NAA épuisé(121,122,382-384)

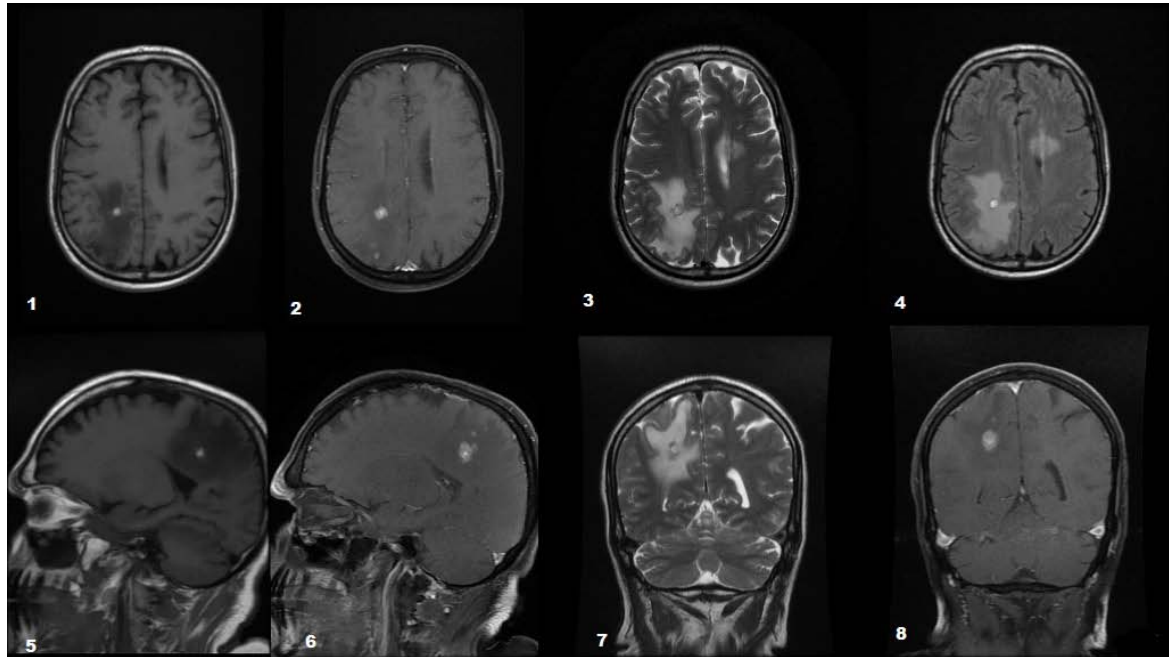


Figure 141 IRM (Métastases cérébrales d'un cancer rénal): 1. Séquence axiale T1 2. Séquence axiale T1 C+ avec saturation de la graisse 3. Séquence axiale T2 4. Séquence Flair 5. Séquence Sagittale T1 6. Séquence Sagittale T1 C+ avec saturation de la graisse 7. Coronal T2 8. Coronal T1 C+ avec saturation de la graisse

Lésions de masse intra-axiales à la jonction de la substance grise et blanche observées dans les lobes frontaux gauche et pariétal droit. Les lésions sont hypo intenses T1, hyper intenses T2 et FLAIR, légères restrictions de diffusion et présentant un rehaussement intense en gadolinium. Des zones d'hyper intensité en T1 avec efflorescence en T2* sont également observées évocatrices d'une hémorragie. Œdème vasogénique modéré observé dans le lobe pariétal droit autour de la lésion provoquant un léger effacement du ventricule latéral homolatéral. Pas de lésions du tronc cérébral ou du cervelet.

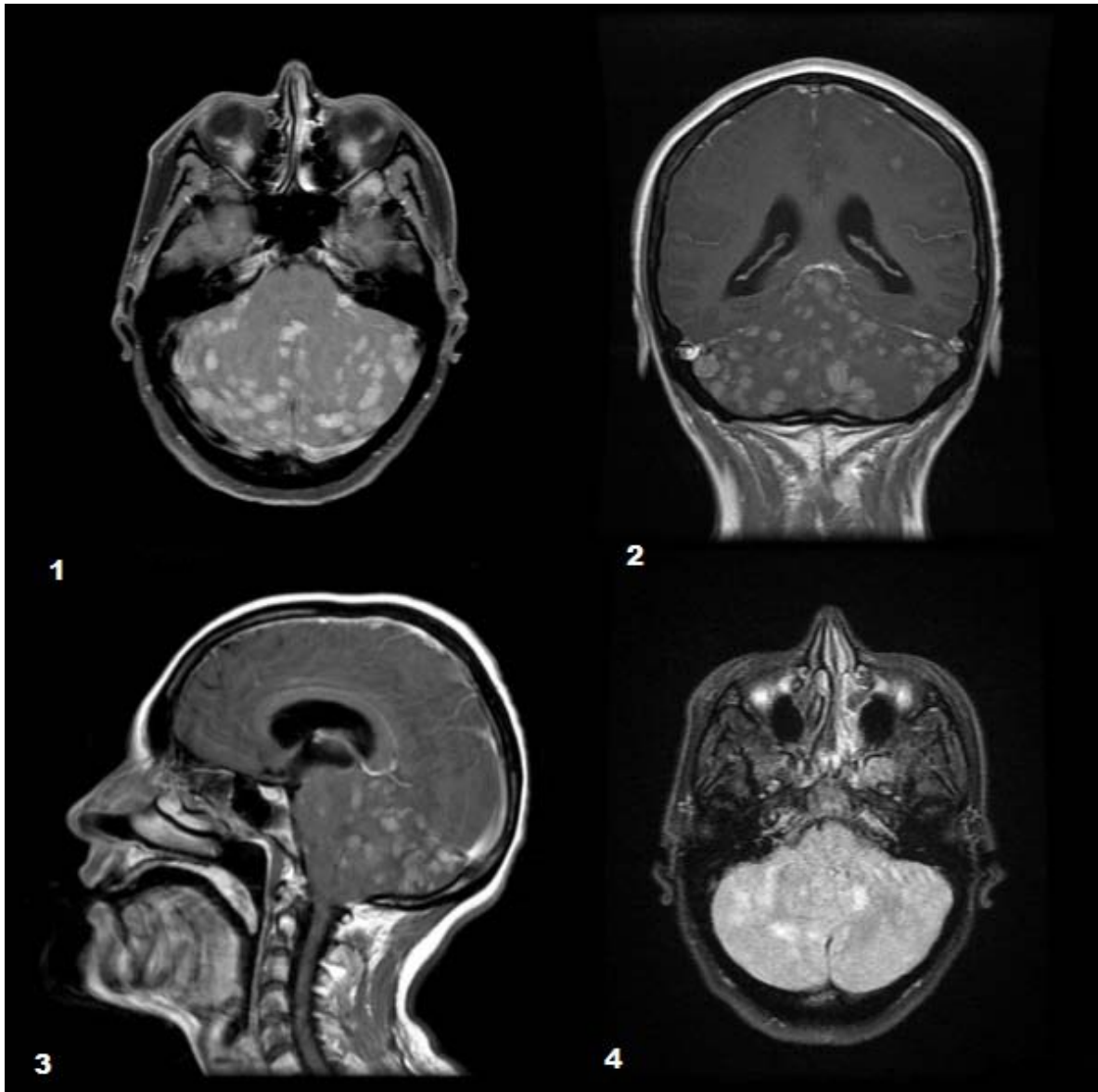


Figure 142 IRM (Métastases cérébrales d'un cancer du sein): 1. Axial T1 C+ avec saturation de la graisse 2. Coronal T1 C+ avec saturation de la graisse 3. Sagittal T1 C+ avec saturation de la graisse 4. Axial Flair

IRM montrant d'innombrables lésions focales bilatérales dispersées se renforçant dans les hémisphères cérébraux et cérébelleux, avec œdème vasogénique et effet de masse.

Conclusion : Fardeau important des maladies métastatiques intracrâniennes.

d. Médecine nucléaire : FDG-TEP

Généralement considéré comme le meilleur outil d'imagerie pour les métastases. Cependant, elle ne peut détecter que les métastases d'une taille supérieure à 1,5 cm. L'IRM de contraste reste donc la référence pour exclure les petites métastases.

☞ Métastases hyper métaboliques

- Poumon
- Sein
- Colorectal
- Tête et cou
- Mélanome
- Thyroïde

☞ Métastases hypo métaboliques

- Adénocarcinome mucineux
- Carcinome rénal

☞ Absorption variable du FDG

- Gliomes
- Lymphomes

Tout hypométabolisme central indique une nécrose.

e. Médecine nucléaire : TEP-CT

Peut surmonter certaines des lacunes et s'est avéré posséder une sensibilité plus élevée dans la détection des métastases, en partie grâce à la partie d'imagerie hybride CT. Il peut même mettre en évidence des métastases asymptomatiques chez les patients examinés pour une maladie extra crânienne. Cependant, l'IRM reste la référence(385,386)

3. 6 Diagnostic différentiel :

Les considérations générales sur les différentiels d'imagerie comprennent :

- ☞ Tumeur cérébrale primitive, en particulier le glioblastome (Voir section « Métastases cérébrales et glioblastome »)
 - NAA présent à un degré
 - Épicentre de la substance blanche
 - S'étend jusqu'à la surface épendymaire
- ☞ Abscès cérébral
 - Diffusion restreinte centrale
 - Signe à double jante
 - Jante lisse complète de faible intensité sur SWI
- ☞ Accident vasculaire cérébral subaigu
 - Rehaussement gyri forme typique
 - Territoire vasculaire
- ☞ Méningiome
 - Généralement manifestement extra-axial
 - Rehaussement homogène
 - Queue durale
- ☞ Effets post-traitement (post-chirurgicaux ou post-radiothérapie) hyper métaboliques évoluant de manière aiguë vers hypo métaboliques avec le temps
- ☞ Démyélinisation
- ☞ Infestation parasitaire(190)

3.7 Traitement :

a. Traitement médical :

a. 1 Traitement anti-œdémateux :

La première étape de la prise en charge des métastases cérébrales nouvellement diagnostiquées est le traitement de l'œdème intracrânien. Les stéroïdes oraux ou intraveineux (tels que la dexaméthasone) sont couramment utilisés. Une dose de charge de 10 mg de dexaméthasone intraveineuse (IV) suivie de 4 mg IV toutes les six heures constituent un schéma posologique. Après la réponse clinique initiale, qui peut survenir rapidement, la dose peut être réduite pour éviter bon nombre des effets indésirables liés à l'administration à long terme de stéroïdes à forte dose.

a. 2 Traitement anti épileptique :

Dans un intervalle de 6 à 29 % des cas, une crise d'épilepsie peut être le premier symptôme d'une métastase cérébrale (MC). Environ 10 % de patients supplémentaires développent des crises d'épilepsie au cours de l'évolution de leur maladie (387). Dans de tels cas, il est conseillé de prescrire des médicaments antiépileptiques de manière systématique. Ces médicaments doivent être maintenus sur une période prolongée, d'au moins un an, avant de considérer un éventuel arrêt. Il est particulièrement recommandé de prescrire ces antiépileptiques lorsque les métastases cérébrales sont issues de tumeurs hautement épileptogènes, notamment les métastases de mélanome.

Pendant longtemps, il y a eu un débat sur la question de savoir s'il était nécessaire de prescrire systématiquement des antiépileptiques dès la découverte de MC. Une étude prospective et randomisée n'a pas pu démontrer l'efficacité d'un antiépileptique en prévention primaire (148,388). Cependant, il est important de noter que la prescription d'antiépileptiques comporte des risques d'effets indésirables, notamment des éruptions cutanées pouvant évoluer vers un

syndrome de Stevens–Johnson, notamment lors de l'utilisation de la phénytoïne et de la carbamazépine en association avec la radiothérapie(389,390).

En pratique, il est préférable de privilégier la monothérapie, et le choix du traitement initial doit être basé sur son profil d'efficacité et de tolérance, ainsi que sur ses éventuelles propriétés inductrices des enzymes du système des cytochromes P450. En effet, certains antiépileptiques, tels que la phénobarbital, la phénytoïne et la carbamazépine, sont des inducteurs enzymatiques puissants et peuvent interagir avec d'autres médicaments prescrits, notamment la chimiothérapie, ce qui pourrait réduire son efficacité(391). Par conséquent, les médicaments les plus couramment utilisés en première intention sont le valproate de sodium, la gabapentine et l'oxcarbazépine.

a. 3 Les autres traitements symptomatiques sont les meme cité dans la partie « Traitement Symptomatique dans l'astrocytome pilocyttaire »)

b. Chirurgie :

b. 1 Exérèse chirurgicale :

L'extraction chirurgicale des tumeurs cérébrales offre plusieurs avantages substantiels. En plus de permettre un diagnostic histologique, cette procédure engendre un soulagement immédiat de la pression cérébrale en réduisant la taille de la tumeur et en atténuant l'œdème cérébral qui l'accompagne. Cela facilite grandement l'efficacité de la radiothérapie. De plus, dans certains cas, la chirurgie peut entraîner des périodes prolongées de rémission voire même mener à la guérison.

L'indication de la chirurgie pour traiter les métastases cérébrales (MC) doit, idéalement, faire l'objet d'une discussion au sein d'une équipe multidisciplinaire. Plusieurs critères essentiels sont pris en compte au cours de cette délibération, notamment le nombre et l'emplacement des lésions cérébrales, le type de cancer primitif, l'âge du patient, son niveau de fonctionnement

(mesuré par le score de KPS (Figure 116)), la présence de métastases systémiques et le contrôle de la maladie d'origine.

➤ **Sélection du patient éligible à une chirurgie de MC**

La sélection des patients pouvant avoir une chirurgie d'exérèse est primordiale. Elle doit tenir compte de plusieurs facteurs pronostiques cliniques du patient. Plusieurs scores pronostiques tenant compte de ces caractéristiques sont disponibles : Le score RPA (Recursive partitioning analysis) établi par le RTOG (392) est un score pronostic encore largement et basé sur :

1. L'âge (inférieur ou supérieur à 65 ans)
2. L'indice de Karnofsky (KPS) (inférieur ou supérieur à 70)
3. Le contrôle de la tumeur primitive (oui ou non)
4. La présence de métastases extra-cérébrales (oui ou non) Le score GPA (Graded Prognostic Assessment), établi à partir d'une cohorte de 1 960 patients(393), et le score DS-GPA (Diagnosis-Specific Graded Prognostic Assessment), développé à partir d'une cohorte de 3 940 patients, on permis d'identifier d'autres facteurs pronostiques majeurs(394). Le score DS-GPA tient compte de l'âge, du KPS, de la présence de métastases extra-cérébrales mais aussi du type de cancer primitif et du nombre de MC. Il s'agit d'un score de survie plus spécifique à chaque type de tumeur primitive qui peut aller de 0 à 4. Pour Sperduto et al. (394)un score GPA entre 0 et 1 est prédictif d'une survie de moins de 3 mois et doit faire orienter vers un traitement palliatif. Pour les autres patients ayant un score plus élevé et donc une survie de plus de 3 mois, un traitement chirurgical peut être envisagé. Dans ce cas d'autres éléments supplémentaires doivent être évalués avant de valider une indication chirurgicale :
5. La menace fonctionnelle ou vitale représentée entraînés par la MC
6. Les comorbidités cardio-vasculaires et métaboliques

7. La présence de traitements anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires
8. La présence de thérapies ciblées Une fois tous ces éléments cliniques obtenus il faut alors évaluer les critères propres aux MC

Les cas les plus propices à la chirurgie sont généralement ceux de MC uniques, situées dans des zones accessibles, chez des patients jeunes (âgés de moins de 65 ans), en bonne santé générale (score de KPS \geq 70%(Figure 116)), et en l'absence d'autres localisations de la maladie en dehors du cerveau. Il est important de noter que moins de 20% des patients atteints de MC répondent à ces critères et sont donc éligibles à une exérèse chirurgicale.

Pour ce groupe de patients soigneusement sélectionnés, la chirurgie a démontré clairement son efficacité dans deux études randomisées(395,396), avec une médiane de survie de 10 mois après une combinaison de chirurgie et de radiothérapie, comparée à 4 à 6 mois en cas de traitement par radiothérapie seule. En outre, cette approche chirurgicale a montré des avantages significatifs en termes de taux de rechute (52% contre 20%), de délai de récurrence (10 mois contre 4 mois)(396) et surtout en ce qui concerne la qualité de vie, en prolongeant la durée pendant laquelle les fonctions neurologiques sont préservées ou améliorées. En fin de compte, le taux de survie à long terme (plus de 2 ans) atteint 15% pour ces patients.(395,397)

➤ Sélection des MC éligibles à une chirurgie

Plusieurs critères intriqués permettent de poser ou non une indication d'exérèse de MC :

1. Le nombre de MC
2. La taille des MC
3. La localisation des MC
4. La récurrence de la MC

1. Le nombre de MC

Le traitement chirurgical des patients atteints d'une MC unique ayant de bons facteurs pronostiques est particulièrement indiqué(395,396).

L'exérèse chirurgicale chez les patients atteints de MC multiples peut être envisagée et particulièrement en cas de lésions symptomatiques. Bindal et al. ont démontré qu'une exérèse chirurgicale est envisageable pour les patients ayant jusqu'à 3 MC avec un bénéfice sur la survie globale(398). Pour Peak et al., l'exérèse chirurgicale de la MC la plus symptomatique chez les patients ayant 2 à 3 MC avec un RPA I doit être envisagée. Pour les patients RPA II et III avec des MC multiples, l'exérèse d'une MC symptomatique peut être discutée. Dans tous les cas, le dossier devra être discuté en RCP. Il doit également être proposé dans les situations suivantes(399) :

- Diamètre supérieur à 3 cm (limite de pour la radiochirurgie)
- Pronostic vital engagé (engagement cérébral, hydrocéphalie)
- Besoin d'une preuve histologique
- Absence de cancer primitif retrouvé lors du bilan d'extension

2. La taille des MC :

La taille limite admise pour un traitement radio chirurgical est de 3 cm de diamètre. Plusieurs situations peuvent de présenter en fonction du nombre de MC :

- MC unique de moins de 3 cm : la chirurgie voire radiochirurgie doivent être envisagées
- MC unique de plus de 3 cm : l'exérèse chirurgicale doit être envisagée
- MC multiples (≤ 3) moins de 3 cm : la chirurgie voire radiochirurgie doivent être proposées
- MC multiples (≤ 3) avec 1 MC de plus 3 cm : la chirurgie de la MC de plus de 3 cm doit être discutée
- MC multiples (> 3) ou plusieurs MC de plus de 3 cm : chirurgie au cas par cas

3. La localisation des MC

Les volumineuses MC et particulièrement celles situées dans la fosse cérébrale postérieure entraînent un effet de masse ou une hydrocéphalie représentant une menace vitale à très court terme pour les patients. L'exérèse chirurgicale doit être privilégiée en raison de son efficacité immédiate permettant de gagner le temps nécessaire à la mise en place des

traitements adjuvants. Pour les MC situées en région motrice de moins de 3 cm de diamètre, la radiochirurgie semble être préférable(400).

4. En cas de métastases cérébrales récurrentes

Les rechutes des métastases cérébrales surviennent souvent au site initial, dans environ un tiers à deux tiers des cas selon les données recueillies. En moyenne, environ 30% des patients atteints de MC en rechute sont des candidats potentiels à une réintervention chirurgicale(401). Des études ont démontré que cette démarche est un moyen efficace d'améliorer la fonction neurologique chez plus des deux tiers des patients, et parfois, les résultats obtenus peuvent être comparables à ceux de la première intervention, à condition de sélectionner soigneusement les patients.(402–406)Une série de cas rétrospective menée par Bindal et al. a inclus 48 patients présentant des récurrences tumorales locales ou à distance par rapport au site initial. Le score de KPS(Figure 116) moyen de ces patients était de 80%. Suite à une réintervention chirurgicale, 75% des patients ont constaté une amélioration de leur fonction neurologique, et la survie médiane après la réintervention a été de 11,5 mois. De plus, dans cette même série, 26 patients ont fait l'objet d'une deuxième récurrence, parmi lesquels 17 ont été réopérés, obtenant une survie médiane de 8,6 mois, comparée à 2,8 mois pour les 9 patients non réopérés.(407)

➤ Autres situations où la chirurgie peut être envisagée

D'autres critères pour envisager la chirurgie dans le traitement des MC ont été étendus, et il est désormais possible d'envisager cette intervention dans des situations spécifiques :

☞ Les MC multiples et résistants à l'autre traitement :

Comme discuté ci-dessus, le recours à la chirurgie est désormais justifié lorsque deux lésions cérébrales sont adjacentes et peuvent être retirées par la même voie d'accès. Il existe également un consensus pour l'intervention chirurgicale immédiate sur une lésion de grande taille qui constitue une menace immédiate ou qui est à l'origine des symptômes cliniques, tandis

que les autres sites métastatiques peuvent être traités par radiothérapie conventionnelle ou stéréotaxique.(402,408)

La chirurgie reste également une option pour les métastases issues de cancers réputés résistants à la radiothérapie, tels que le cancer du rein, les sarcomes et les mélanomes. Cependant, l'utilisation de la chirurgie pour traiter des lésions multiples disséminées suscite un débat. En effet, une étude rétrospective récente a montré que, chez des patients soigneusement sélectionnés, l'ablation de plusieurs MC (deux ou trois) permettait d'atteindre une survie médiane de 14 mois, sans différence significative en termes de survie ou de complications chirurgicales par rapport aux patients subissant l'ablation de métastases uniques.(409)

Face à un cancer primitif en progression

Lorsque le cancer primitif est susceptible d'être maîtrisé simultanément avec le traitement des MC, cela a conduit à des cas de survie prolongée. Par exemple, des patients ayant subi une intervention chirurgicale pour une MC unique et ayant découvert un cancer primitif du poumon non à petites cellules à cette occasion ont obtenu une survie médiane de 18 mois(410). De plus, des patients atteints de cancers du poumon à des stades avancés ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale des MC, suivie d'une radiothérapie thoracique et d'une chimiothérapie, avec des périodes de survie allant de 12 à 26 mois.(411)

En cas de propagation systémique du cancer primitif

L'intervention chirurgicale sur une MC est parfois justifiée lorsqu'elle peut améliorer la qualité de vie des patients dont la perspective de survie et le fonctionnement sont principalement compromis par l'évolution de la lésion cérébrale. Dans certains cas, une intervention chirurgicale peut être considérée à des fins de confort, notamment lorsqu'une lésion cérébrale de grande taille provoque un déficit neurologique.

En pratique, l'indication chirurgicale peut être envisagée lorsque les métastases situées en dehors du cerveau ne représentent pas une menace immédiate et laissent entrevoir une

espérance de survie dépassant 3 ou 4 mois, c'est-à-dire une période équivalente à la durée de rémission neurologique généralement obtenue après une radiothérapie en monothérapie.(401)

☞ **Indications palliatives :**

Un grand nombre de patients entrent dans la maladie avec d'emblée des lésions multiples dont au moins une menace la vie ou une fonction court terme. Ceci est particulièrement le cas pour les tumeurs cérébelleuses responsables d'hydrocéphalie ou pour les tumeurs situées en zones fonctionnelles menaçant une fonction et risquant d'altérer la qualité de vie. Une chirurgie palliative peut être réalisée pour les patients en attente du résultat du bilan diagnostique et de la mise en place des traitements adjuvants. Les indications discutent au cas par cas en RCP.

Enfin, il convient de noter que le concept technique de l'ablation tumorale en neurochirurgie diffère de celui appliqué en chirurgie viscérale ou orthopédique, en raison des particularités suivantes :

- La neurochirurgie se caractérise par une ablation souvent partielle des métastases, ce qui signifie que la "radicalité" de l'exérèse est limitée.
- Il existe des défis techniques distincts liés à l'application de la méthode de "résection en bloc" de la tumeur en neurochirurgie.

En chirurgie extra cérébrale, l'objectif de l'intervention est d'obtenir une exérèse radicale de la tumeur, en éliminant également toute infiltration potentielle de son environnement, y compris les voies lymphatiques, tout en évitant autant que possible d'ouvrir la tumeur elle-même pour prévenir la dissémination secondaire.

Cependant, en chirurgie des métastases cérébrales, il n'est pas possible d'exclure en toute sécurité la présence de cellules résiduelles ou la possibilité d'une dissémination tumorale accidentelle dans les environs et dans l'espace sous-arachnoïdien. Contrairement à la chirurgie extra cérébrale, il n'existe pas de procédure chirurgicale à ciel ouvert radicale pour les MC, selon des critères stricts de chirurgie oncologique. Le but est de se limiter à l'excision de la tumeur elle-même, en éventuellement enlevant une fine couche de tissu glial qui l'entoure.

De plus, il est souvent difficile d'extraire une tumeur intracapsulaire (c'est-à-dire sans l'ouvrir) de son emplacement dans le cerveau. En général, les tumeurs de grande taille sont retirées du cerveau par fragments à travers une fine ouverture d'accès. Cette approche est dictée par des considérations oncologiques, car une ablation en une seule pièce de la tumeur avec son "environnement sain" peut entraîner des lésions de régions cérébrales critiques.(412)

Néanmoins, les avancées techniques ont contribué à une meilleure évaluation du risque de séquelles fonctionnelles permanentes préalablement à la chirurgie, ainsi qu'à l'appréciation de la possibilité effective d'une exérèse complète. L'IRM fonctionnelle joue un rôle essentiel en permettant d'identifier, avant l'intervention, les zones du cerveau associées aux fonctions motrices, sensorielles, cognitives et linguistiques. De cette manière, elle éclaire la relation entre la tumeur et la zone fonctionnelle correspondante.

De plus, le "mapping" fonctionnel, réalisé pendant l'opération, peut être précisément évalué grâce à la stimulation directe du cortex cérébral ou de la substance blanche.(413)

b. 2 Biopsie cérébrale :

L'apparition de lésions cérébrales expansives avec prise de contraste chez un patient atteint de cancer n'est pas spécifique des métastases cérébrales. En réalité, il existe un risque de ne pas reconnaître d'autres affections, telles qu'une tumeur bénigne (comme un méningiome, dont l'incidence est plus élevée dans le contexte du cancer du sein)(414), un processus inflammatoire ou une infection associés au cancer.

Dans une étude de Patchell et al(396) a effectué des biopsies sur 59 patients atteints de cancer présentant des lésions cérébrales qui ressemblaient à des métastases uniques à la TDM. Dans 11% des cas, la biopsie n'a pas confirmé le diagnostic de MC. Dans trois cas, les lésions se sont avérées être de nature infectieuse ou inflammatoire. De même, Cairncross(415), en examinant les résultats d'autopsies de 138 patients ayant reçu une radiothérapie pour des MC, a trouvé un taux d'erreur de 35%.

Il est donc recommandé de réaliser une biopsie cérébrale non seulement en présence de toute tumeur cérébrale apparaissant en l'absence de cancer primitif connu, mais également lorsque le cancer primitif est identifié, en cas d'incertitude quant à la nature de la lésion cérébrale, en particulier si le cancer primitif est sous contrôle ou en rémission depuis plusieurs années, en cas de lésion unique, ou en cas de contexte infectieux. Dans la plupart des cas, la biopsie permet d'établir un diagnostic définitif, avec un taux de réussite de 90 à 95%. Les raisons de l'échec d'une biopsie stéréotaxique peuvent être liées à la localisation spécifique de la lésion, à sa consistance, ainsi qu'à une mauvaise fixation de la cible.(413)

c. Radiothérapie :

c. 1 Radiothérapie conventionnelle :

La radiothérapie externe conventionnelle demeure la principale option de traitement pour les métastases cérébrales. Elle est souvent la seule option thérapeutique envisageable, notamment en cas de métastases multiples ou lorsque la présence d'une seule MC est contre-indiquée en raison de l'extension systémique du cancer ou de l'emplacement de la lésion.

Le champ d'irradiation englobe généralement tout le cerveau, même en cas d'apparence de métastase unique, dans le but de cibler d'autres éventuelles localisations métastatiques microscopiques qui ne seraient pas détectables par scanner ou IRM. La radiothérapie est un traitement simple à mettre en œuvre, largement accessible et généralement bien toléré lors de la phase aiguë, souvent associée à la prise de corticoïdes.

La réponse à la radiothérapie varie, mais elle permet une amélioration clinique dans 60 à 80% des cas, avec une efficacité d'autant plus marquée lorsque les MC sont de petite taille(416,417). Cependant, l'irradiation encéphalique totale n'entraîne qu'une légère augmentation de la survie globale, laquelle est largement tributaire de l'évolution de la maladie systémique chez plus de la moitié des patients.

Différents schémas d'administration ont été proposés, mais ils présentent une efficacité similaire en termes de taux de réponse. Le schéma le plus couramment utilisé consiste en une dose totale de 30 Grays administrée en 10 séances sur 12 jours, offrant un bon équilibre entre facilité de mise en œuvre et faible toxicité lors de la phase aiguë.

L'évaluation de la réponse au traitement doit se faire environ 6 à 8 semaines après le début de la radiothérapie. Les réponses varient en fonction du type histologique des tumeurs traitées(416,418), et la taille de la tumeur semble également influencer la réponse. Les MC issues de tumeurs germinales, ainsi que, dans une moindre mesure, celles provenant de cancers pulmonaires à petites cellules et du cancer du sein, sont particulièrement radiosensibles, tandis que celles découlant de mélanomes, de cancers du côlon ou du rein sont généralement considérées comme étant radiorésistantes.

La principale préoccupation liée à la radiothérapie conventionnelle réside dans sa toxicité tardive pour le système nerveux central. Dans les cas les plus graves, cette toxicité peut se manifester par une démence globale, souvent accompagnée en imagerie d'une leucopathie diffuse (419,420). C'est pourquoi, pour les patients ayant une espérance de vie dépassant un an, il est recommandé de répartir la dose de radiation sur une période plus longue en privilégiant un schéma de traitement administrant 40 Grays en 20 séances sur 4 semaines, ce qui correspond à un fractionnement plus faible de 2 Grays par séance.

En cas de récurrence après une irradiation encéphalique totale, la question de la réirradiation des MC a fait l'objet de rares analyses rétrospectives de qualité permettant d'établir des directives(421-425). Selon G. NOËL et J-J MAZERON (426), une réirradiation complète des MC est réalisable, avec un risque de complications apparemment faible pendant la survie des patients. Elle devrait être envisagée pour les patients qui ne sont pas candidats à une réirradiation en conditions stéréotaxiques. Son objectif est d'améliorer l'état de santé général et de soulager les symptômes.(413)

c. 2 Radiochirurgie :

La radiochirurgie, également connue sous le nom d'irradiation monofractionnée en conditions stéréotaxiques, est une technique d'irradiation qui vise à administrer une dose élevée de radiation en une seule séance en utilisant des faisceaux miniatures convergents dirigés vers une cible intracérébrale. Cette méthode d'irradiation est hautement ciblée et permet de préserver les tissus sains avoisinants la lésion(427).

La radiochirurgie est pratiquée à l'aide de deux types d'appareils : le gamma knife, qui utilise plusieurs sources de cobalt-60, et les accélérateurs linéaires de particules.

Les MC se prêtent idéalement à la radiochirurgie, car elles sont souvent de petite taille (≤ 3 cm), ont une forme pseudo-sphérique ou sphérique, et leurs contours se distinguent clairement du tissu cérébral environnant après l'injection d'un agent de contraste(428-430).

L'analyse des résultats de la radiochirurgie est complexe en raison de la diversité des séries d'études, qui incluent souvent à la fois des métastases cérébrales uniques et multiples, traitées en première intention ou en cas de récurrence, avec ou sans radiothérapie conventionnelle de l'ensemble de l'encéphale. Cependant, les premiers résultats sont prometteurs. La radiochirurgie permet d'obtenir une réponse dans plus de 80% des cas, avec un taux de contrôle local d'environ 70% à un an dans la plupart des séries, et une médiane de survie d'environ 12 mois(401).

De manière paradoxale, les MC issues de cancers réputés radiorésistants, tels que les adénocarcinomes rénaux ou les mélanomes, se révèlent particulièrement sensibles à la radiochirurgie (431-435). Cette observation surprenante reste encore inexplicée, mais il est possible qu'une dose élevée unique puisse surmonter l'innée résistance de ces tumeurs à la radiothérapie. Dans l'ensemble, le traitement est bien toléré, avec des cas de radionécrose et/ou d'œdèmes symptomatiques rapportés dans seulement 5 à 15% des cas(414,433,434), souvent contrôlables avec une corticothérapie.

L'efficacité de la radiochirurgie est bien établie en termes de régression tumorale et d'amélioration de la qualité de vie des patients, en particulier pour les MC récidivantes après un

traitement conventionnel(432). Cependant, son rôle dans le traitement initial des MC uniques de petite taille, qui pourraient en principe être opérées, reste à définir(436).

Une étude de phase III randomisée a démontré qu'en cas de métastase unique inopérable, l'association de la radiochirurgie avec une irradiation encéphalique totale améliorerait l'état général et la survie par rapport à l'irradiation encéphalique seule (437).

Par conséquent, en l'absence d'un diagnostic anatomopathologique ou en cas de risque vital, une métastase opérable devrait faire l'objet d'une intervention chirurgicale. Dans d'autres situations, lorsqu'une métastase est unique et peut être opérée, la chirurgie est une option à considérer. Dans de tels cas, une irradiation complémentaire, telle que la radiochirurgie, est recommandée, quelle que soit la qualité de l'exérèse réalisée. Pour les patients inopérables ou ceux qui refusent une intervention chirurgicale, la radiothérapie stéréotaxique est le traitement privilégié. Cependant, en cas de métastases multiples, la chirurgie ne semble pas améliorer significativement les taux de contrôle local ni la survie, et la radiothérapie est donc préférée(438).

En réponse aux complications neurologiques observées suite à la radiochirurgie, plusieurs experts ont choisi de fractionner la dose unique élevée en un petit nombre de séances, ce qui a conduit à une meilleure tolérance et à des résultats locaux améliorés(410,414,415,436,439). Cette approche a donné naissance à une forme d'irradiation stéréotaxique à dose élevée, mais fractionnée, connue sous le nom de "radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée". Une étude menée par M. Schlienger et ses collègues(440) a examiné la littérature existante pour aider à orienter le choix entre la radiochirurgie et la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée dans le traitement des métastases cérébrales.

Globalement, les résultats obtenus avec la radiochirurgie et la radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée semblent comparables, notamment en ce qui concerne les effets indésirables graves. Dans la pratique courante, en l'absence de données plus précises, il est possible de se baser sur des informations partielles pour prendre une décision thérapeutique. Ainsi, les MC de petite et moyenne taille peuvent être traitées efficacement avec l'une ou l'autre

de ces deux techniques. Cependant, pour les lésions de grande taille, il reste nécessaire de poursuivre des études prospectives avec des critères techniques, volumétriques et dosimétriques rigoureux.(413)

Tableau XV: Indications à la radiochirurgie cérébrale

Patient	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Tumeur primitive sous contrôle/guérie ☞ Espérance de vie après exérèse curative de la MC par ex. >6 mois ☞ Absence de métastases systémiques, contrôlée ☞ Opérabilité pendant 2-3 heures en décubitus dorsal sous anesthésie locale ☞ Pas de gros déficit neurologique
État local	<ul style="list-style-type: none"> ☞ Métastase solitaire ou 2-4 métastases multiples ☞ Diamètre ≤ 3 cm, volume < 25 cm³ ☞ Aucune menace de complication secondaire comme : <ul style="list-style-type: none"> • Risque de hernie (métastase fosse postérieure) • Hydrocéphalie occlusive (métastase fosse postérieure) ☞ 'importe quelle localisation cérébrale ☞ Récidive locale après chirurgie à ciel ouvert ☞ Récidive(s) après radiothérapie cérébrale transcutanée ☞ Récidive(s) après radiochirurgie
Histologie	<ul style="list-style-type: none"> ☞ En général histologie / TP connue (sinon biopsie au préalable) ☞ Processus radio résistant ou radiosensible

d. Chimiothérapie :

Dans l'ensemble, les résultats de la chimiothérapie dans le traitement des métastases cérébrales sont généralement décevants. Cette déception s'explique en grande partie par l'existence de la barrière hématoencéphalique (BHE), qui limite partiellement la capacité des

agents anticancéreux à pénétrer dans le cerveau(441). Cette limitation de la BHE peut rendre le cerveau vulnérable aux récurrences de métastases, même dans des cancers très sensibles à la chimiothérapie, tels que le cancer du sein ou du testicule, suggérant que la BHE peut empêcher le traitement efficace des micrométastases cérébrales(391).

Cependant, la situation change considérablement lorsque les métastases atteignent un certain volume macroscopique. Des données expérimentales ont montré que la BHE peut être compromise au sein de ces métastases de taille visible, souvent en raison de la néoangiogenèse, ce qui se traduit par une captation de contraste visible en imagerie médicale (IRM ou TDM)(442,443). Cependant, le principal obstacle dans ces cas est l'acquisition par la tumeur métastatique d'une résistance à la chimiothérapie.

Des études pharmacocinétiques ont démontré que même des agents anticancéreux hydrosolubles, tels que le méthotrexate (MTX), le 5-fluorouracil, la bléomycine, le cisplatine et le cyclophosphamide, pouvaient atteindre la tumeur en quantités suffisantes pour avoir un effet cytotoxique(444). Cependant, il demeure incertain si ces concentrations adéquates d'agents hydrosolubles peuvent pénétrer la zone environnante de la tumeur, qui est partiellement infiltrée par des cellules cancéreuses, mais conserve en grande partie ses propriétés de barrière. La chimiothérapie a souvent été utilisée comme traitement complémentaire à la radiothérapie, rendant ainsi difficile l'évaluation de son efficacité en tant que traitement unique des métastases cérébrales.

Certains experts recommandent d'envisager la chimiothérapie en première ligne de traitement pour les MC issues de cancers particulièrement sensibles à cette approche, tels que les choriocarcinomes, les cancers pulmonaires anaplasiques à petites cellules et les cancers du sein. Lors de récurrences, les chimiothérapies prescrites en deuxième ligne ont montré qu'elles pouvaient encore produire des réponses dans 30 à 40 % des cas, notamment pour les métastases issues de cancers du sein et du poumon(444-446).

Une étude randomisée de phase III a comparé l'efficacité de la radiothérapie seule à celle de la combinaison radiothérapie-chimiothérapie, utilisant des agents à base de nitroso-urées.

Cette étude s'est concentrée spécifiquement sur les MC d'origine pulmonaire et a montré que la combinaison radiothérapie–chimiothérapie était plus efficace en termes de réponse tumorale que la radiothérapie seule (74 % contre 36 %), bien que cela n'ait pas entraîné une amélioration significative de la survie(447). De plus, une méta–analyse portant sur le traitement des MC issues de cancers de l'ovaire a suggéré un avantage significatif de la combinaison radiothérapie–chimiothérapie (utilisant des agents à base de platine) par rapport à la radiothérapie seule, se traduisant par une survie médiane de 7 mois contre 3 mois.

Cependant, il est important de noter que la chimiothérapie peut être associée à des effets secondaires affectant pratiquement tous les organes, et la marge entre la zone thérapeutique et la zone toxique est souvent étroite. Dans votre série, environ 13,3 % des patients ont reçu une chimiothérapie, dont 10 % en association avec la radiothérapie conventionnelle.(413)

e. Autres :

e. 1 L'Hormonothérapie :

Pour les tumeurs sensibles aux hormones, telles que le cancer du sein et le cancer de la prostate, il est envisageable d'envisager l'hormonothérapie dans le but d'améliorer les résultats de la radiothérapie et de la chimiothérapie.

e. 2 Curiethérapie :

Elle implique la pose d'un ou plusieurs matériaux radioactifs (généralement des grains d'iode 125 ou des fils d'iridium 192) dans la tumeur après un repérage stéréotaxique et une planification de la dose. Ces matériaux radioactifs sont insérés à l'intérieur de la tumeur à travers des cathéters, avec la procédure effectuée de manière externe sous anesthésie locale et guidée par une imagerie scannographique. Une fois la dose souhaitée délivrée (généralement après 4 à 6 jours d'hospitalisation pour le patient), les sources radioactives sont retirées.

Les doses administrées varient de 30 à 120 Gy, généralement avec un débit de dose d'environ 10 Gy par jour(448). Cette technique permet d'irradier de manière sélective la zone

tumorale à une dose élevée tout en préservant le reste du cerveau. Elle peut être associée à une radiothérapie externe conventionnelle pour créer un surdosage local (boost). (449)

Le principal effet secondaire observé est la radionécrose focale, entraînant un œdème cérébral qui, malgré la corticothérapie, nécessite une résection dans près de la moitié des cas.

L'utilisation de la curiethérapie dans le traitement des MC en est encore à un stade expérimental et ne devrait être envisagée en première intention que dans le cadre d'essais cliniques randomisés(401).

3. 8 Evolution :

Dans l'ensemble, les patients présentant des métastases cérébrales ont généralement une survie moyenne d'un mois sans traitement. Avec le traitement, la survie s'améliore, mais elle reste lamentable.

L'âge moyen de survie est encore inférieur à un an, même si chez certains patients présentant des métastases solitaires, une survie plus longue est observée.

Le pronostic des métastase cérébrales dépend de plusieurs facteurs dont :

- ☛ Âge du patient
- ☛ Nombre et taille des métastases
- ☛ Site de la tumeur primitive
- ☛ Les autres sites de métastases
- ☛ Présence d'effet de masse
- ☛ Radiosensibilité/chimio sensibilité de la tumeur

4. Thérapie moléculaire (Un aperçu de l'avenir) :

4. 1 Gliomes

Les progrès de la biologie moléculaire et cellulaire ont permis de mieux comprendre le processus d'oncogénèse. Ces connaissances ont permis de développer de nouvelles approches

thérapeutiques du cancer visant à cibler des étapes spécifiques de ce processus. Des bénéfices thérapeutiques ont déjà été observés avec ce type de thérapie dirigée dans d'autres types de tumeurs, comme le cancer du poumon et la leucémie myélogène chronique(450,451). Le domaine de la neuro-oncologie est à la pointe de cette recherche sur la thérapie moléculaire ciblée pour une multitude de raisons. Tout d'abord, le bénéfice des agents chimiothérapeutiques traditionnels, en particulier dans les tumeurs gliales, reste sous-optimal malgré des décennies de recherche

En outre, les gliomes malins présentent des anomalies moléculaires distinctes qui peuvent servir de cibles thérapeutiques. Nous espérons que ces thérapies ciblées offriront de meilleures options thérapeutiques à l'avenir.

Une grande majorité des essais cliniques sur les gliomes sont menés avec cette thérapie à base de petites molécules, qui vise à interférer avec la transduction des signaux intracellulaires de diverses manières. Les kinases, la farnésyl transférase et les métalloprotéinases matricielles (MMP) figurent parmi les cibles thérapeutiques les plus courantes identifiées dans les gliomes. Les thérapies moléculaires dirigées contre ces cibles cellulaires sont développées et évaluées avec beaucoup d'enthousiasme chez les patients atteints de gliomes.

Les voies des protéines kinases sont impliquées dans la régulation de la croissance cellulaire et ont été mises en cause dans le développement de plusieurs cancers. Les thérapies développées pour cibler les protéines kinases visent à la fois les récepteurs de la surface cellulaire et les étapes spécifiques des voies de signalisation intracellulaires. Les voies des protéines kinases les plus actives qui ont été identifiées dans la croissance des cellules de gliome comprennent la voie Ras/MAP-kinase et la voie P13-kinase (PTEN/Akt), en plus du processus d'angiogenèse avec la tyrosine kinase VEGFR.

L'amplification et la mutation de l'EGFR (récepteur du facteur de croissance épidermique) et du PDGFR (récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes) le long de la voie de la MAP-kinase ont fourni des cibles pour des thérapies dirigées avec plusieurs agents, dont le ZD1839 (gefinitib ; Iressa), l'OSI774 (Tarceva, erlotinib ; OSI Pharmaceuticals, Melville, NY) et le

STI-571 (Gleevec, imatinib ; Novartis, Bâle, Suisse) qui sont en cours d'évaluation dans les gliomes malins. L'EGFR a été fortement évalué en laboratoire et en recherche clinique car les aberrations de l'EGFR sont très fréquentes dans les gliomes malins ; l'EGFR est surexprimé dans près de 50 % des GBM(452). En outre, les délétions et les mutations de la PTEN le long de la voie PI3-kinase (PTEN/Akt) fournissent des cibles supplémentaires, avec des agents tels que la rapamycine, le CCI-779, et le RAD-001. Enfin, il existe une multitude d'agents anti angiogéniques dirigés contre le VEGF (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) et ses récepteurs, qui sont impliqués dans la promotion de la formation de nouveaux vaisseaux, assurant ainsi l'approvisionnement en sang pour la croissance de la tumeur.

Les inhibiteurs de la farnésyl transférase, qui visent principalement les protéines Ras et l'enzyme farnésyl transférase, constituent un autre domaine de thérapie moléculaire ciblée pour les gliomes. Les protéines Ras sont des protéines associées à la membrane cellulaire qui ont été impliquées dans la croissance des gliomes. Les protéines Ras sont responsables de la signalisation cellulaire qui entraîne divers effets cellulaires, notamment la prolifération, la survie et l'angiogenèse(452). Les enzymes farnésyl transférases sont responsables de l'initiation de la première étape de l'activation des protéines Ras (qui affectent la signalisation cellulaire). Ce processus de farnésylation est essentiel pour la maturation et la fonction de Ras. Les inhibiteurs de la farnésyl transférase bloquent sélectivement la farnésylation, l'activation des protéines Ras et interfèrent donc avec la prolifération cellulaire. Le R115777 est un inhibiteur de la farnésyl transférase qui a fait l'objet d'études initiales sur les gliomes malins et qui continue d'être évalué.

Enfin, des inhibiteurs de MMP sont en cours de développement pour empêcher les cellules de gliome d'envahir et de se propager. L'un des principaux rôles des MMP est de dégrader la membrane basale et la matrice extracellulaire, ce qui crée un environnement plus propice à l'invasion et à la propagation des cellules tumorales.

Les MMP sont surexprimées dans les gliomes ainsi que dans d'autres cancers. C'est pourquoi les inhibiteurs de MMP, notamment le Marimastat (British Biotech, Oxford, UK) et le

Prinomastat (Agouron Pharmaceuticals, San Diego, CA), tentent d'arrêter la croissance tumorale en interférant avec ce processus(453).

L'identification de cibles spécifiques le long des voies de signalisation cellulaire responsables de la tumorigenèse a conduit à l'évaluation de ces diverses thérapies moléculaires. Au fur et à mesure que nous en apprenons davantage sur la biologie moléculaire, il est évident que la croissance tumorale dépend de multiples voies de signalisation pour la prolifération et la survie des cellules tumorales. Alors que les efforts précédents se sont concentrés sur une thérapie à agent unique dirigée vers une cible spécifique, à l'avenir, des thérapies combinées seront nécessaires pour inhiber de multiples étapes au sein de ces voies de transduction de signaux aberrantes(453). En fin de compte, à mesure que notre compréhension de la biologie cellulaire et moléculaire continue de progresser, le tissu tumoral et les caractéristiques moléculaires au sein du tissu, ainsi que les résultats histopathologiques traditionnels, nous permettront de diagnostiquer et de traiter les gliomes avec plus de précision, ce qui, nous l'espérons, se traduira par des thérapies plus efficaces pour le patient.

4. 2 Métastases cérébrales

L'utilisation de la thérapie moléculaire est en cours d'évaluation avec diverses tumeurs solides, et dans certains cas, une réponse bénéfique a été identifiée dans la prise en charge des MC du cancer du poumon non à petites cellules (CPNPC). L'Iressa (gefitinib ; AstraZeneca, Wilmington, DE), un inhibiteur du récepteur du facteur de croissance épidermique, a reçu l'approbation de la « Food and Drug Administration » (FDA) des États-Unis en 2003 pour le traitement du (CPNPC) récurrent. Alors que les essais d'enregistrement étaient en cours, un programme d'accès élargi a été mis en place pour rendre le gefitinib aux patients atteints d'un CPNPC en rechute qui ne remplissaient pas les critères d'étude des pour les essais d'enregistrement officiels. Ce programme a permis à de nombreux patients atteints de CPNPC avec métastases cérébrales de recevoir du gefitinib. Ce dernier a donné des résultats encourageants, avec de nombreux rapports de cas publiés de patients atteints de CPNPC avec

des métastases cérébrales ayant obtenu une réponse radiologique et clinique avec une amélioration de la fonction neurologique. (454,455)

X. Cas Clinique

La formation médicale a pour objectif de développer les compétences des professionnels, englobant à la fois des aspects cognitifs tels que la mémorisation de concepts, l'interprétation des données et la résolution de problèmes, ainsi que des compétences sensori-motrices et psycho-affectives.

Il est crucial de comprendre que l'enseignement médical ne se réduit pas à une simple transmission de données aux étudiants. La pédagogie médicale vise à exploiter efficacement diverses techniques d'enseignement pour amener les étudiants à reconnaître et analyser une sémiologie, identifier des problèmes et trouver des solutions. Cependant, le choix des méthodes d'enseignement dépend en premier lieu des objectifs éducatifs, en mettant en avant la pertinence de la boucle d'apprentissage.

L'apprentissage est un processus actif et constructif visant à établir des liens entre de nouvelles informations et les connaissances préexistantes, nécessitant une organisation constante des connaissances.

Ainsi, l'enseignement doit être guidé par des principes pédagogiques centrés sur l'apprenant, favorisant l'auto-enseignement. Ce dernier est défini comme une démarche visant à acquérir soi-même des ressources pour apprendre, développant des capacités telles que la concentration, l'attention, la compréhension, l'analyse logique, la synthèse, le sens critique et la créativité. L'auto-enseignement permet à l'apprenant de maîtriser les outils essentiels à l'acquisition de nouvelles connaissances, en les reliant à la réalité de la pratique médicale contextualisée.

Engager l'apprentissage dans une perspective d'auto-enseignement permet à l'apprenant d'éveiller des capacités d'autonomie et de responsabilité.

En fin de compte, le kit d'auto-enseignement se présente comme une méthode moderne, incitant le lecteur à évaluer les connaissances acquises sous différentes formes après leur acquisition.

L'analyse de cas cliniques offre une occasion pratique de mettre à l'épreuve et d'appliquer concrètement les connaissances préalablement acquises. Ainsi, il nous a paru pertinent de présenter dans cette étude l'enseignement clinique et radiologique des diverses formes de tumeurs cérébrales observées et traitées au sein de notre centre hospitalier universitaire Mohammed VI.

1. CAS CLINIQUE 1 :

➤ Identité :

- Patiente âgée de 52 ans
- Mère de 5 enfants
- Femme au foyer
- Originaire et résidente à MARRAKECH
- Mutualiste de l'AMO

➤ Motif de consultation :

- PEC d'une tumeur cérébrale

➤ ATCD :

- Médicaux : DT2 sous insuline depuis 9ans
- Chirurgicaux : jamais opérée
- Gynécologiques :
 - Menarche à 12ans
 - 6Gestité /5Parité (5 enfants vivants /Voie basse)
 - CO durant 20 ans

- Ménopausée depuis 6ans

- Toxiques : pas d'habitudes toxiques
- Familiaux : pas de néoplasie familiale

➤ **HDM :**

Le début de la symptomatologie remonte à 4 mois par un SD d'HTIC complet fait de céphalée associée à des vomissements et BAV. L'évolution s'est marquée par l'aggravation des céphalées avec apparition d'une hémiplégié droite.

➤ **BILAN PARACLINIQUE :**

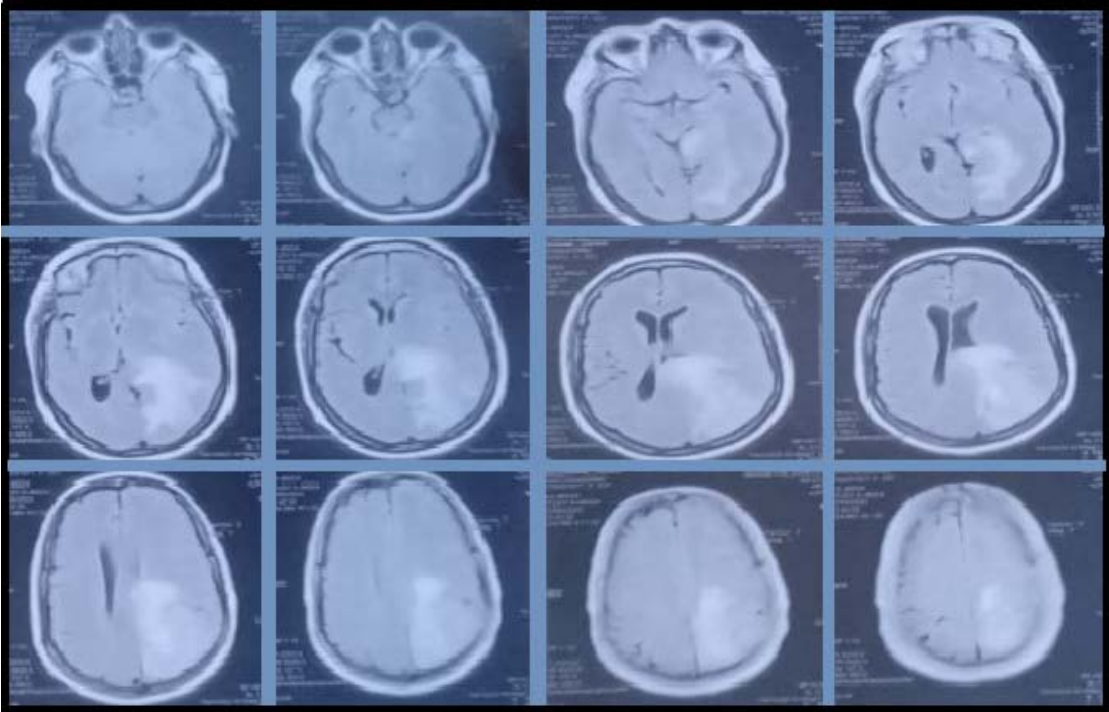
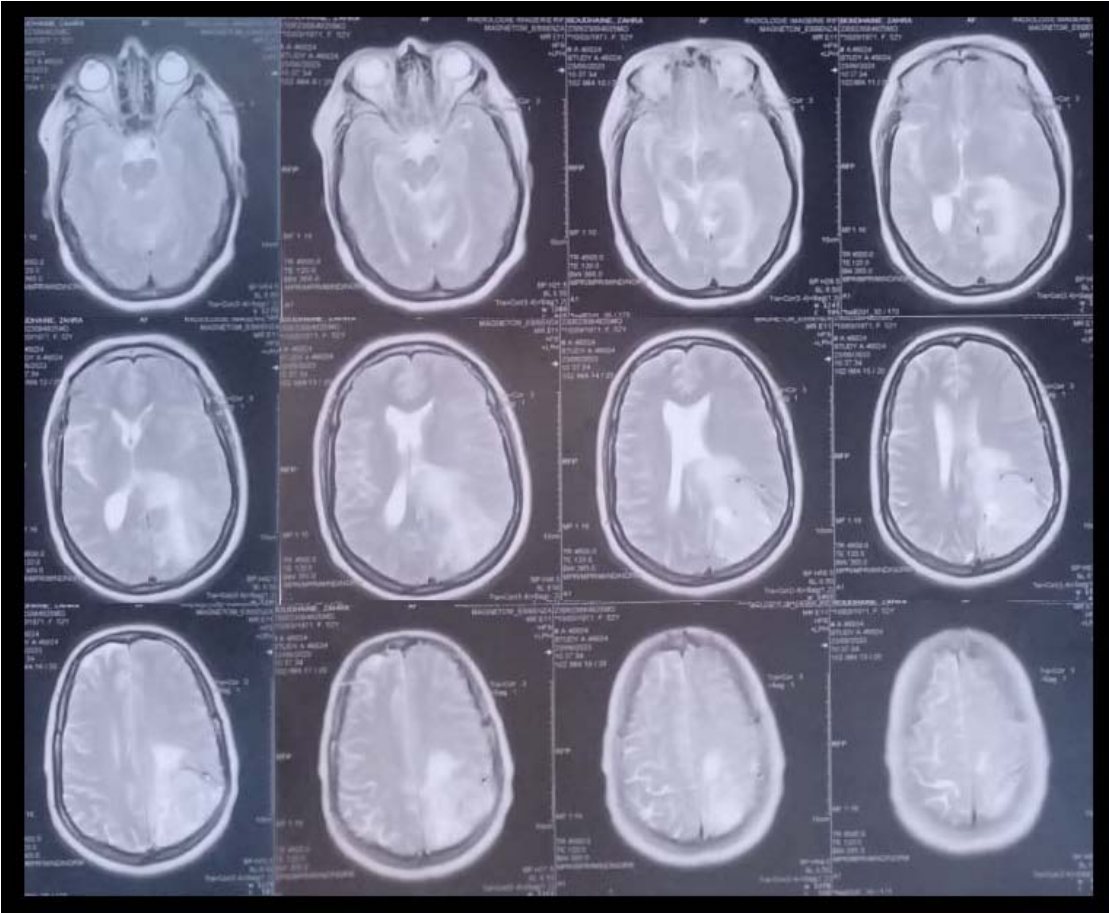
▶ **IRM cérébrale**

Processus tumoral pariétal gauche mesurant 61,4x 48x51,4 mm. Il est de signal hétérogène en hyposignal T1 en hypersignal T2 rehaussé de façon hétérogène après injections de produit de contraste siège de zones de nécrose et de zones et des zones hémorragiques.

Il est entouré d'un odème péri lésionnel en plage.

Le tout exerçant un effet de masse sur les structures de voisinage avec engagement sous falcoriel.

Au total : processus tumoral pariétal gauche compressif avec engagement sous falcoriel pouvant être en rapport avec une tumeur gliale de haut grade



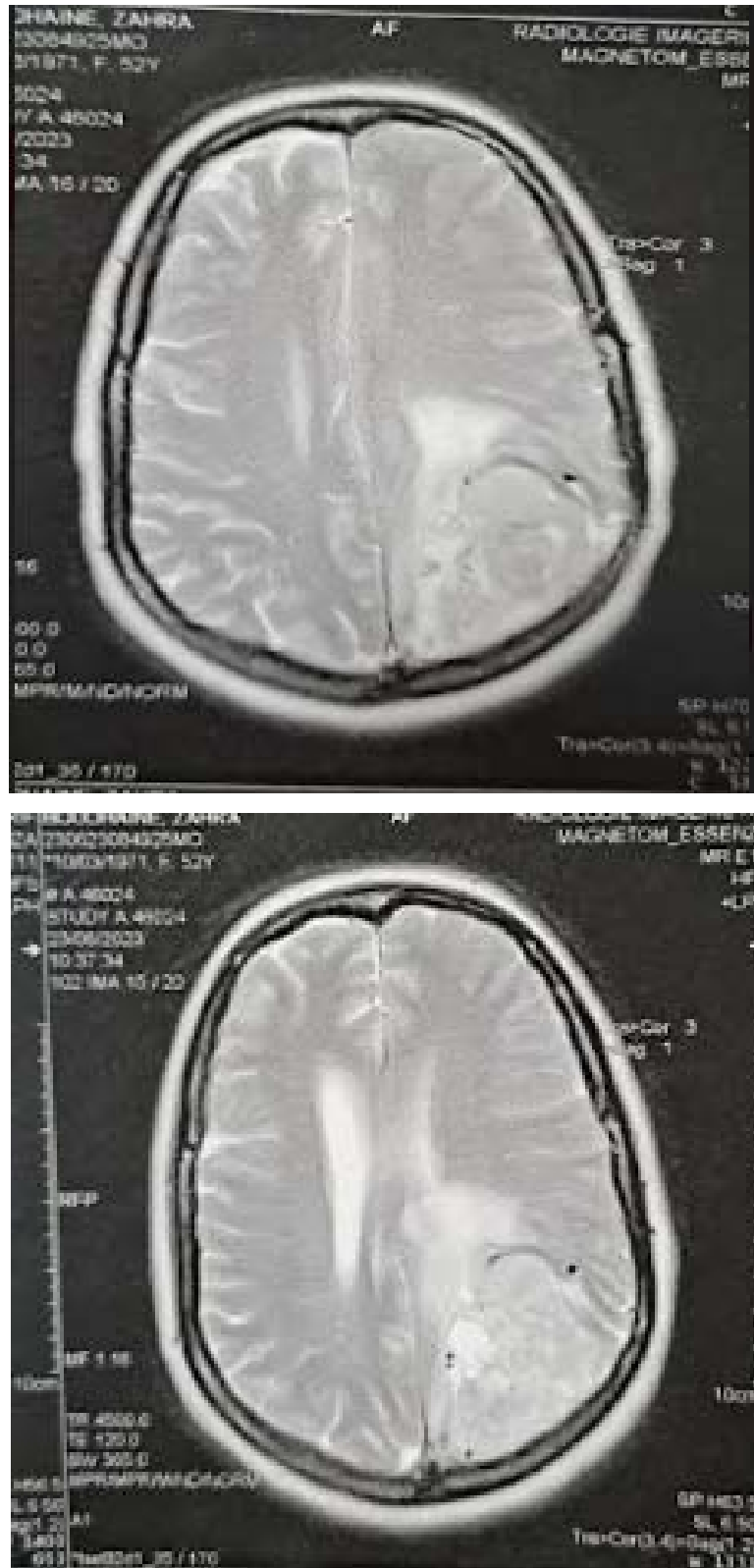


Figure 143: Coupes IRM cérébrales objectivant la lésion tumorale

La patiente a bénéficié d'une biopsie chirurgicale

▶ **Anapathomopathologie:**

Aspect morphologique évoquant un méningiome atypique de grade 2, nécessitant un complément IHC

▶ **IHC :**

Glioblastome avec IDH non muté

▶ **IRM CEREBRALE post opératoire :**

Processus tumoral solido- kystique pariéto- occipital gauche mesurant 82,4x62x68 mm compressif avec engagement sous falcoriel et temporal.

Absence d'anomalie morphologique ou de signal au niveau du tronc cérébral et du cervelet.

➤ **Examen clinique :**

▶ **Examen général :**

- Patiente consciente, sur chaise roulante SHR
- OMS :3 CNC Poids : 68kg Taille : 167cm
- IMC : 24,38kg/m²

▶ **Examen neurologique :**

- Station debout impossible
- Elle ne tient ni le barré ni le mengazinni du côté droit
- Forces musculaires segmentaires du côté droit : MS (2/5) MI (2/5)
- Forces musculaires segmentaires du côté gauche : 5/5
- Examen des paires crâniens : RAS
- Sensibilité superficielle et profonde conservée
- Pas de trouble sphinctérien
- **Le reste de l'examen clinique : RAS**

➤ **Conclusion :**

Patiente âgée de 52 ans, diabétique sous insuline depuis 9ans, qui se présente pour la PEC d'un glioblastome pariétal gauche grade IV, et chez qui l'examen clinique trouve une Patiente OMS 3 avec une hémiparésie droite.

➤ **DECISION THERAPEUTIQUE :**

- Ordonnance : corticothérapie + antalgique
- RCC (60gy en 30fr de 2 gy pdt 6 semaines, 5j/ semaine en concomitance avec temozolamide 75mg/m2/j (tout au long de la radiothérapie) puis continuer temozolamide chaque mois après la radiothérapie pendant 6 cycles :
- Premier mois 200 mg/m2/j de J1 à J5 chaque 28 jours
- Deuxième au sixième mois 150 mg/m2/j

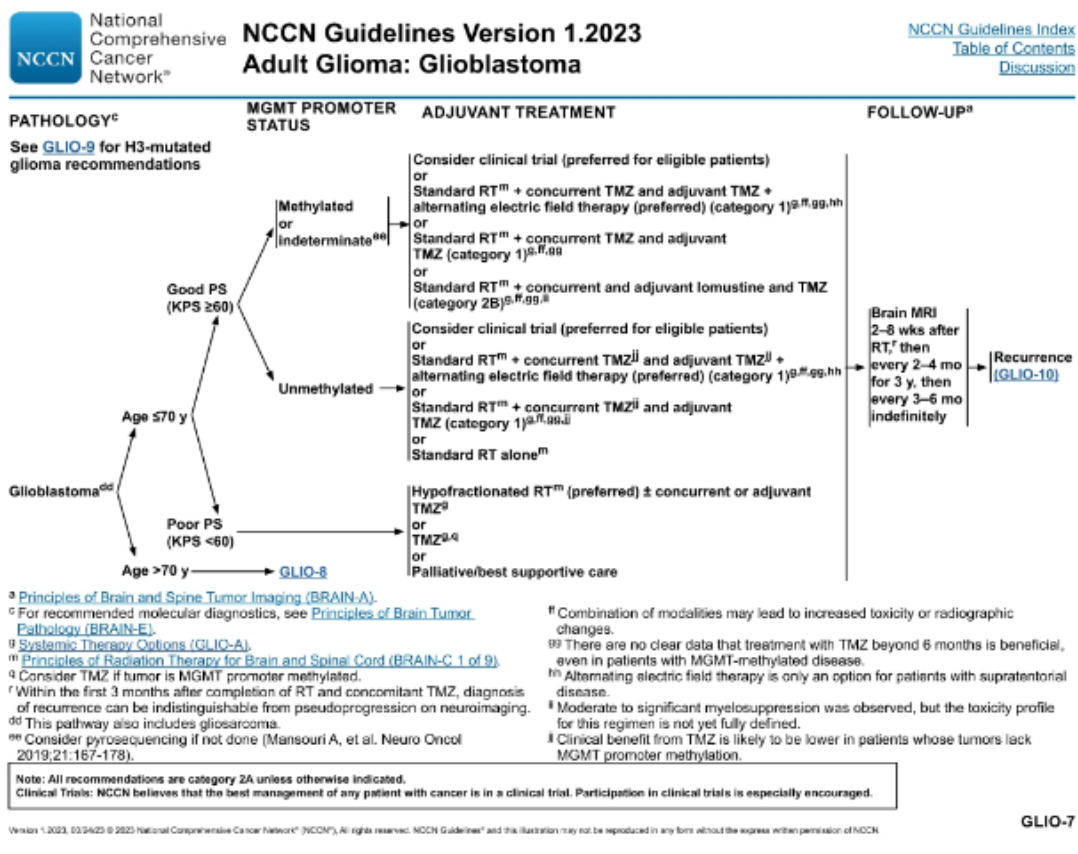


Figure 144 : Réseau national de cancérologie (National Comprehensive Cancer Network) : lignes directrices pour les gliomes de l'adulte « glioblastomes »

➤ **Evolution :**

Le patient est décédé.

2. **CAS CLINIQUE 2 :**

➤ **Identité de la patiente :**

- Il s'agit du patient M.A., âgé de « 36ans »
- Sans profession,
- Marié et père de 3 enfants
- Ramed en cours

➤ **Motif de consultation :**

- PEC d'un gliome diffus

➤ **ATCDs :**

- Médicaux : RAS
- Chirurgicaux : RAS
- Toxiques : RAS
- Familiaux : tante décédée du cancer du colon

➤ **HDM :**

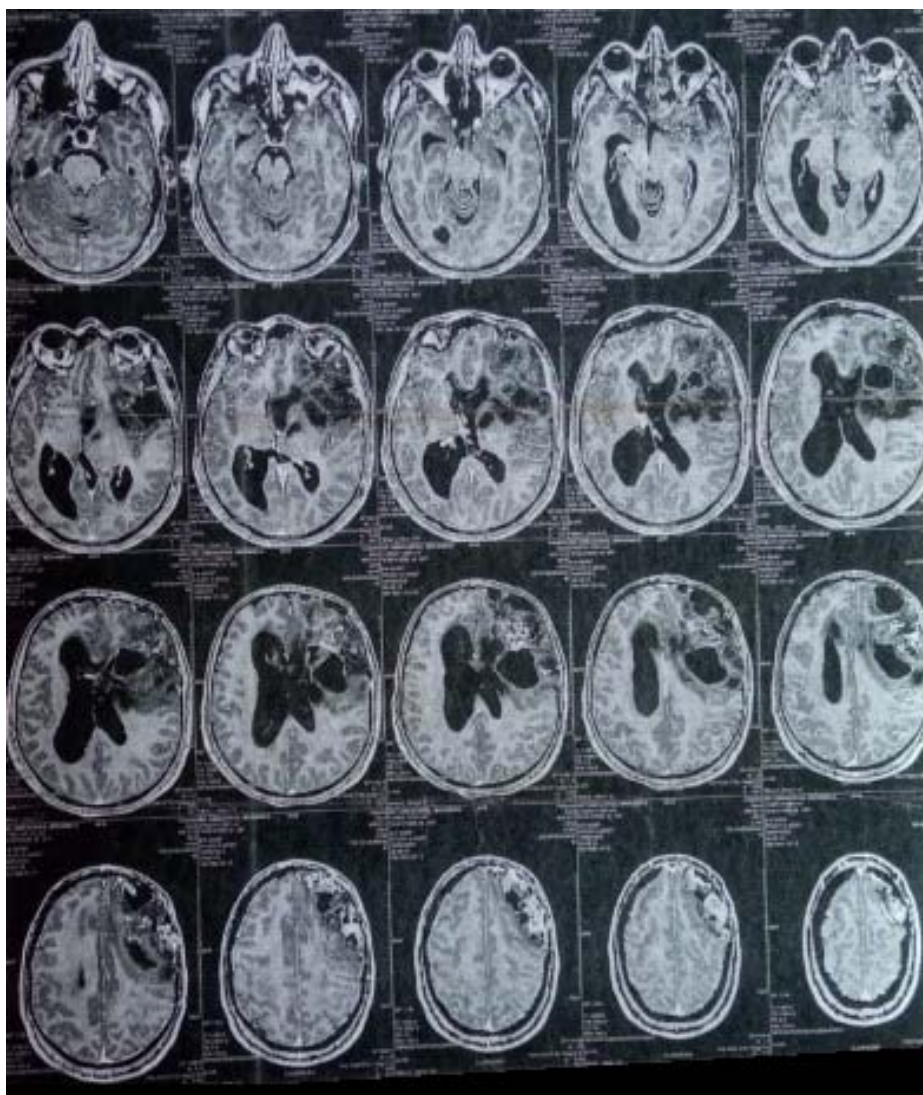
Le début de l'histoire clinique remonte à 12 ans par la survenue de sd d'HTIC avec des crises convulsives répétitives, le patient a consulté chez un neurologue qui l'a mis sous neuroleptiques pendant 11ans. L'évolution s'est marquée par une stabilité des signes

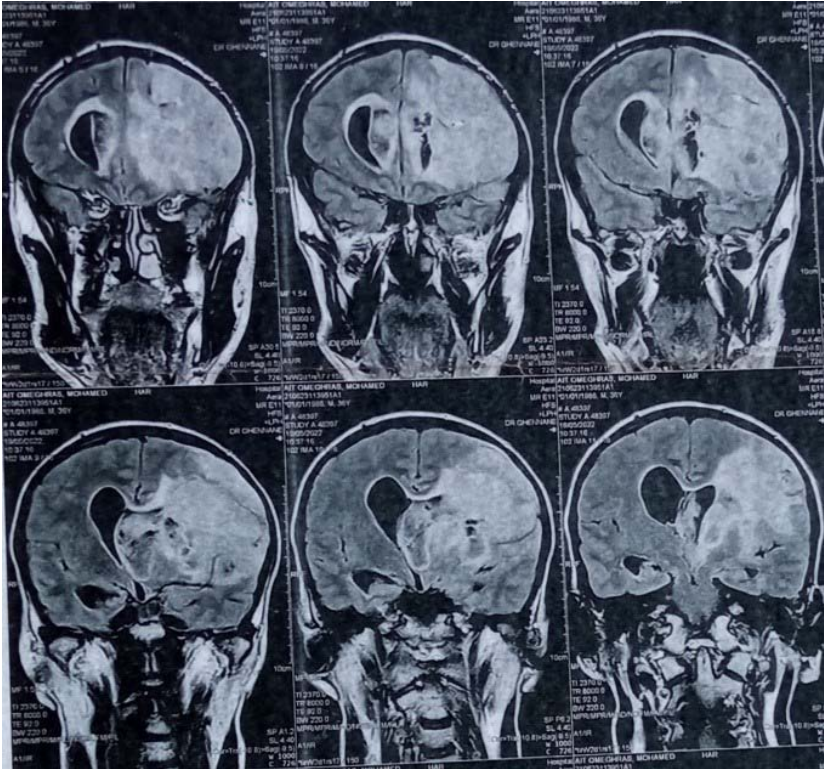
➤ **BILAN PARACLINIQUE :**

▶ **IRM cérébrale**

Volumineux processus tumoral solido kystique fronto insulaire gauche mesurant 80*88mm, compressif avec hydrocéphalie active d'exclusion controlatérale infiltrant le genou du

corps calleux et le ventricule latéral dépassant la ligne médiane en rapport très probablement avec une tumeur gliale de haut grade





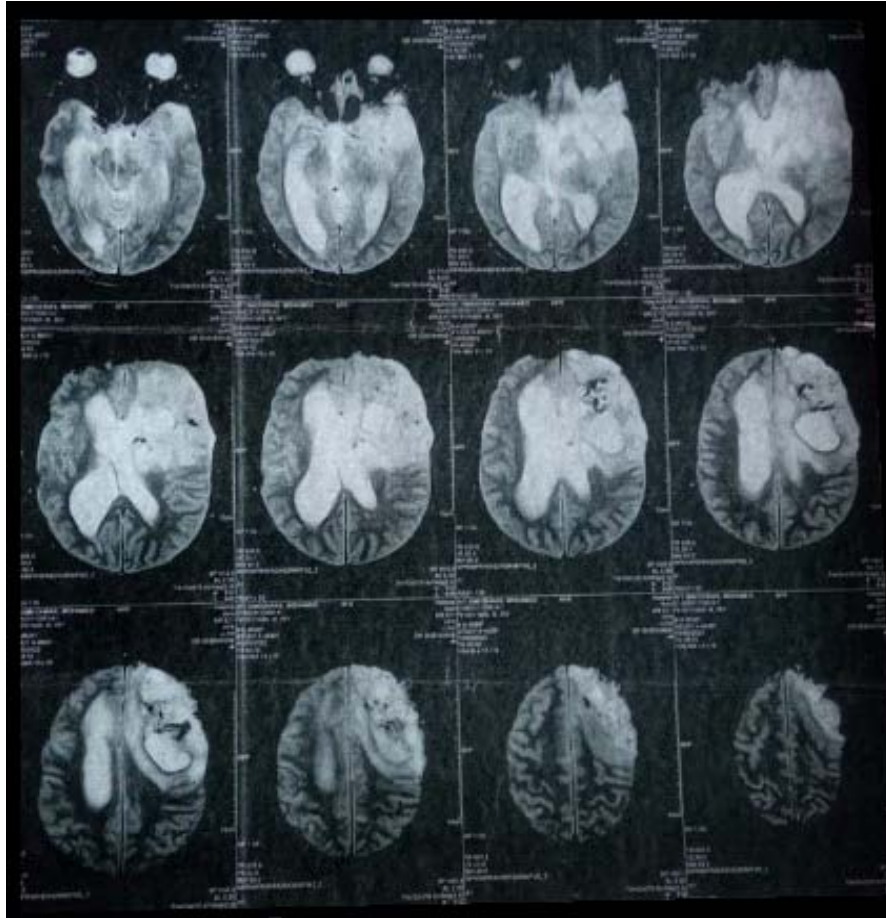


Figure 145: Coupes IRM cérébrales objectivant la lésion tumorale

Le patient a été opéré

Anapath : aspect morphologique et IHC en faveur d'un gliome diffus IDH muté ATRX perdu en faveur d'un astrocytome de grade 2 minimum sous réserve d'une recherche de la délétion homozygote CDK N2A

➤ **Examen général :**

Patiente SHR PS=1 CNC IMC : 20.24

▶ **Examen neurologique :**

Hémiplégie droite avec une force musculaire du cote droit a 3/5 au membre supérieur droits et a 4/5 au membre inferieur droit

► **Examen crâniofaciale :**

Masse de 5*7cm temporo frontale gauche

Le reste de l'examen clinique : RAS

➤ **Conclusion :**

Patient âgé de 36 ans, sans ATCDs pathologiques particuliers, qui se présente pour la PEC d'un gliome diffus type astrocytome de bas grade 2 minimum

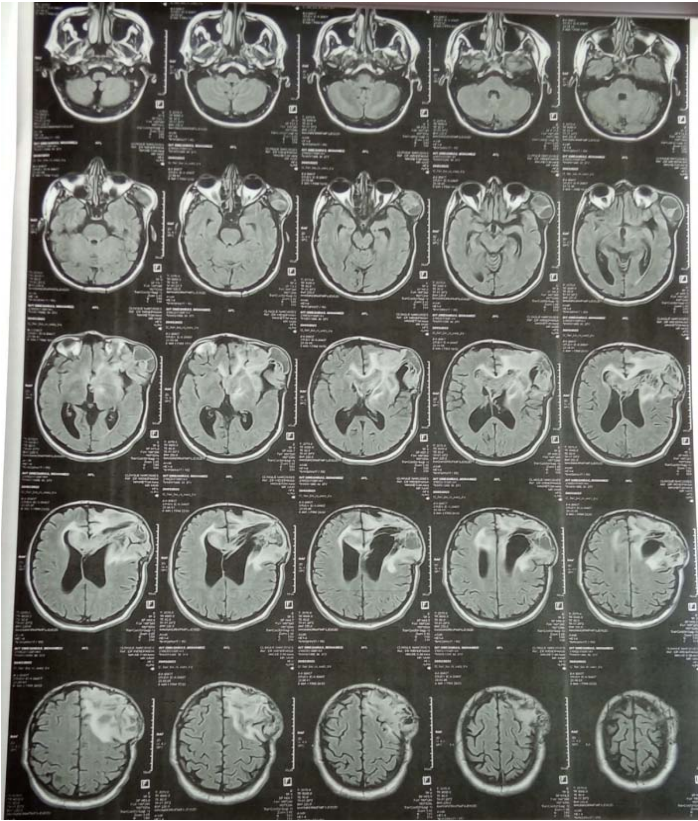
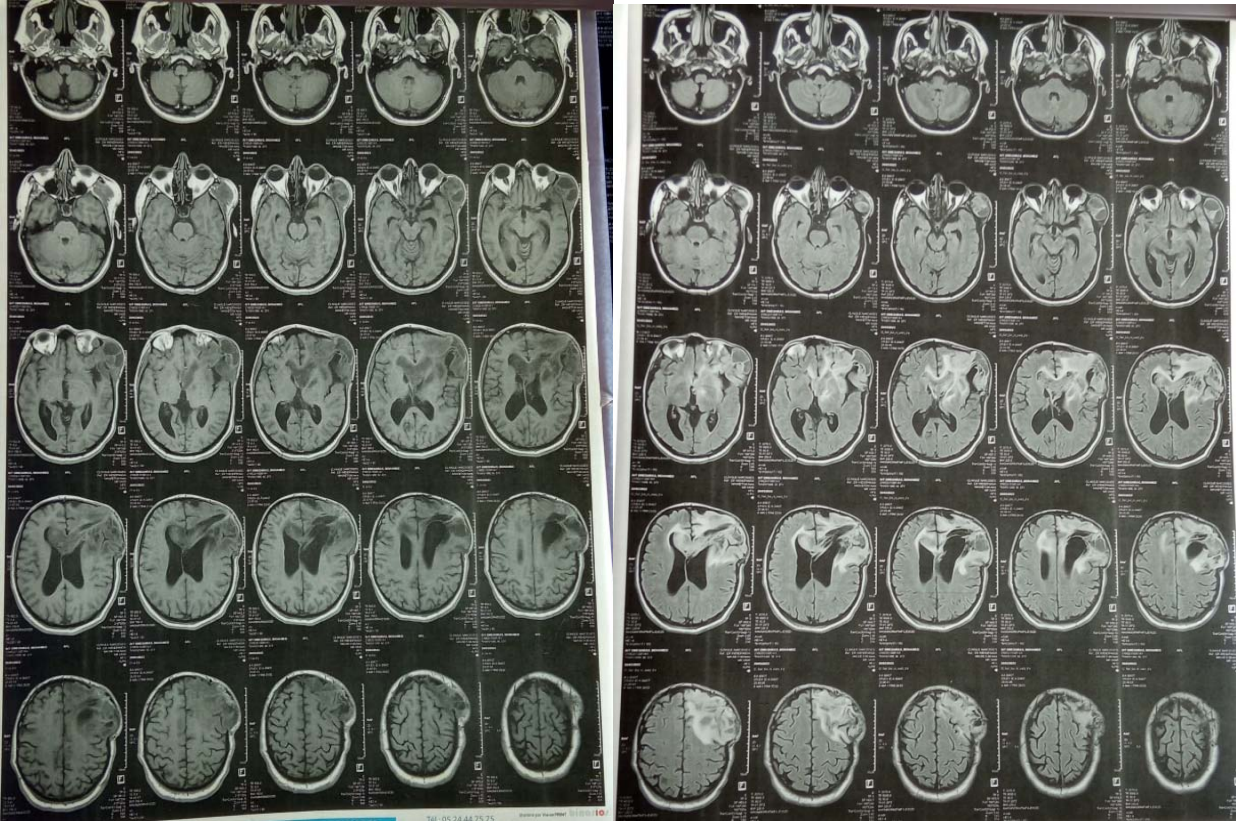
CAT : faire IRM cérébrale post op

IRM Cérébrale (post-chirurgicale) :

Hernie des méninges et du parenchyme cérébral avec attraction de la corne ventriculaire a travers l'orifice de craniotomie frontale gauche étendue en sous cutané a la fosse temporale.

Persistence d'une plage lésionnelle fronto calleux gauche en hypersignal flair siège de prise de contraste annulaire.

Remaniement post op avec œdème et stigmates hémorragiques minimes frontaux gauches.



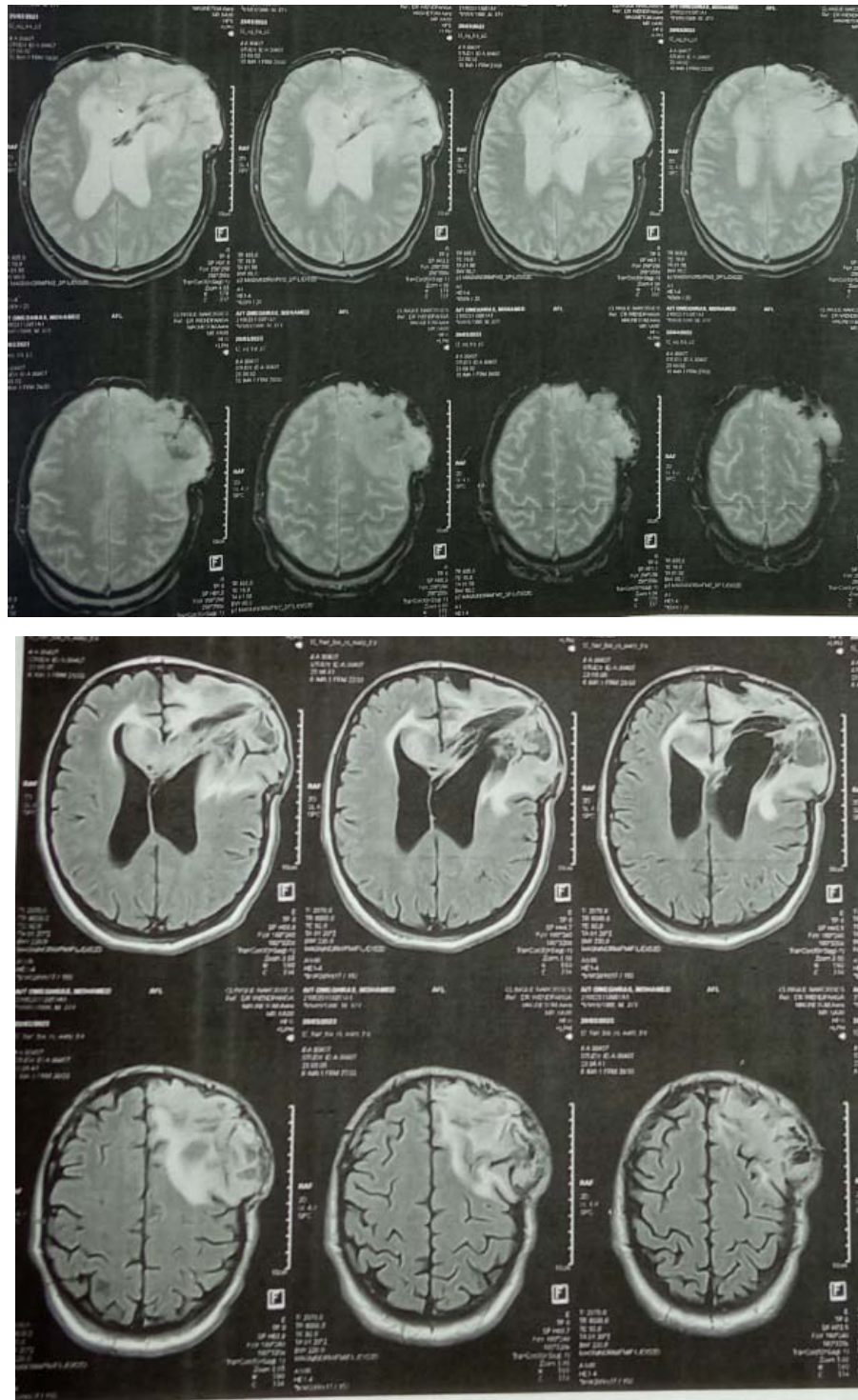


Figure 146 Coupes IRM cérébrales objectivant des remaniements post op avec œdème et stigmates hémorragiques minimes frontaux gauches.

➤ **Décision thérapeutique :**

Radiothérapie à dose de 54 Gy en 30 fr de 1,8 Gy en 6 semaines

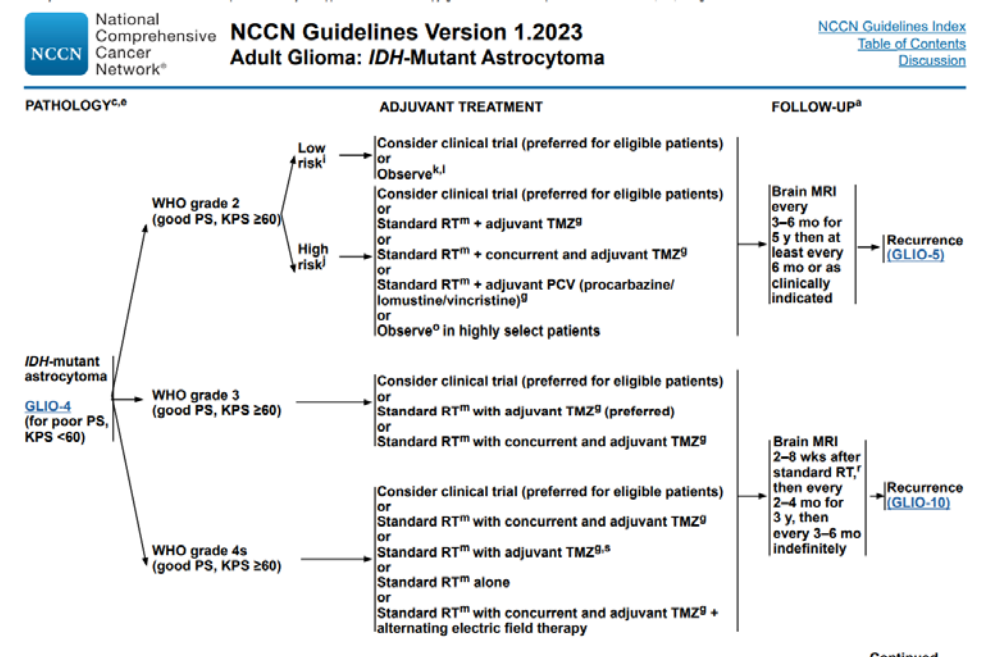


Figure 147: Réseau national de cancérologie (National Comprehensive Cancer Network) : lignes directrices pour les gliomes de l'adulte « Astrocytome IDH mutant »

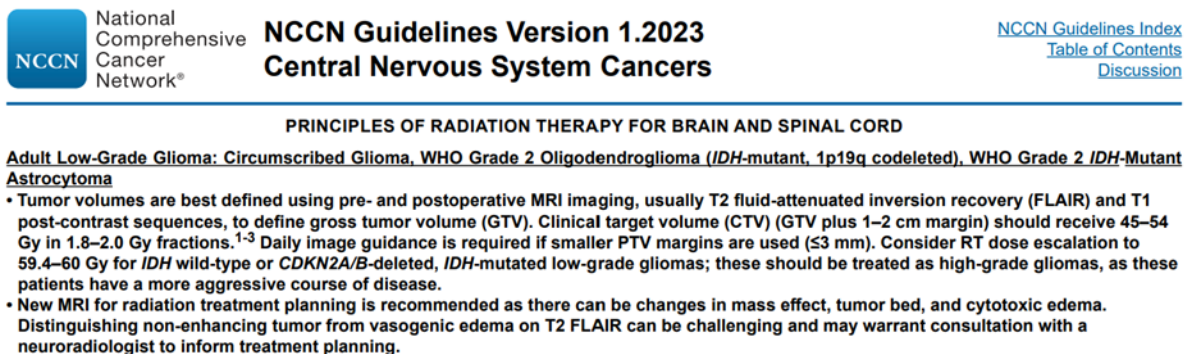


Figure 148 : Réseau national de cancérologie (National Comprehensive Cancer Network) : lignes directrices pour les gliomes de l'adulte « Astrocytome IDH mutant » (suite...)

➤ **Evolution thérapeutique :**

Bonne réponse : régression de 30% de la taille tumorale

3. CAS CLINIQUE 3 :

➤ **Identité :**

- Age : 42 ans
- Résident à Safi
- Mutualiste de la CNSS

➤ **MOTIF DE CONSULTATION :**

PEC d'un oligodendrogliome

➤ **Antécédents**

Personnels :

- Suivi pour épilepsie depuis 2006 sous traitement
- Jamais opéré

Familiaux :

- Pas de cas similaires dans la famille

➤ **HISTOIRE DE LA MALADIE**

Début de la Symptomatologie remonterait à 10 ans par l'aggravation des crises épileptiques généralisées (rapprochement du délai entre les crises et de la durée de la crise sans autres signes neurologiques) ce qui a motivé une consultation chez un neurologue, une TDM a été demandée sans compte rendu puis le patient a été opéré en 2014 d'une exérèse totale

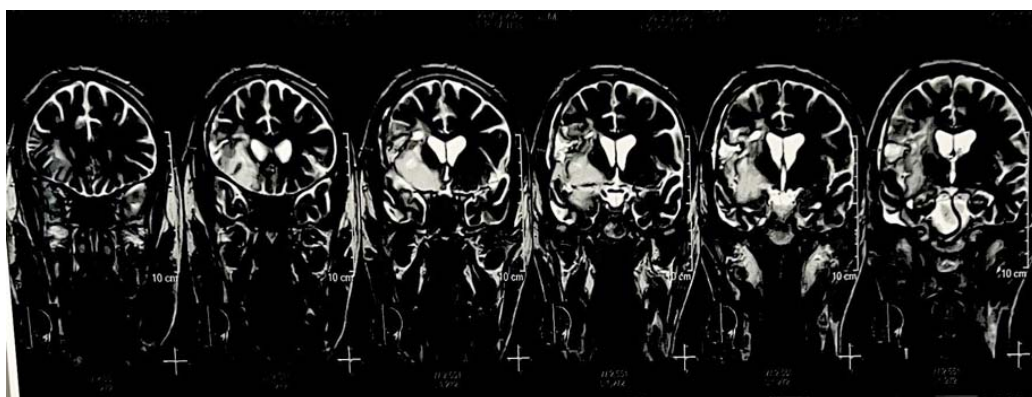
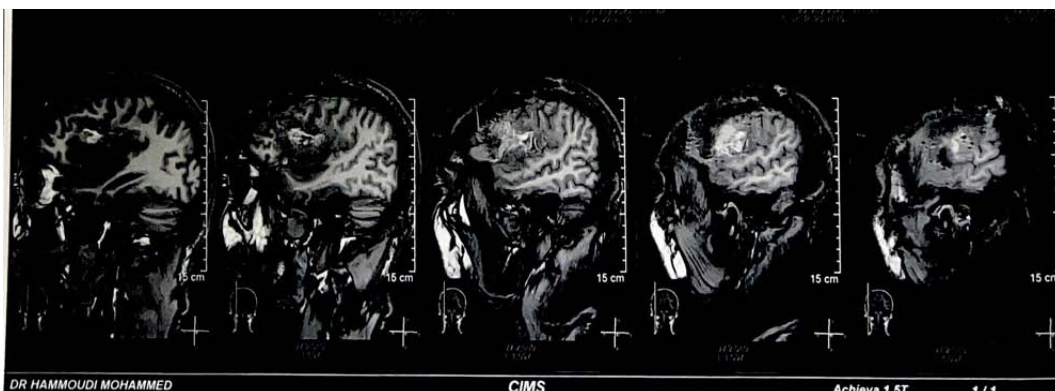
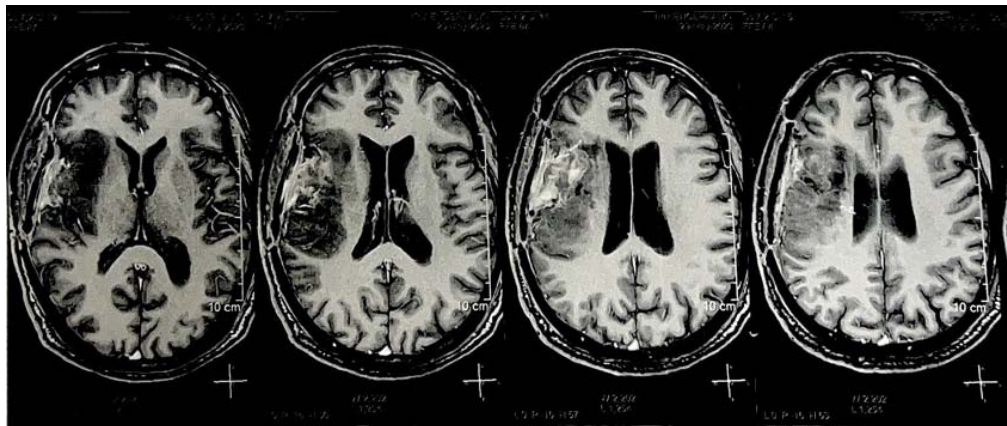
A l'IRM post opératoire du 13/03/2015, cavité résiduelle pariéto-temporale droite sans signe de récurrence ou résidu tumoral puis ils ont gardé le patient sous surveillance+ ttt antiépileptique

Jusqu'à 2022 une réapparition des symptômes initiaux.

TDM a été demandée et a objectivé : une présence d'une masse hémisphérique droite temporo-pariétale mesurant 56*32mm droite entourée d'une zone œdémateuse avec effet de masse sur le carrefour ventriculaire

Puis reopéré avec à l'anapath :

Diagnostic intégré : gliome de phénotype oligodendroglial IDH muté atrx maintenu classé oligodendrogliome grade 3, la recherche de la codelation 1p/19q est indiquée



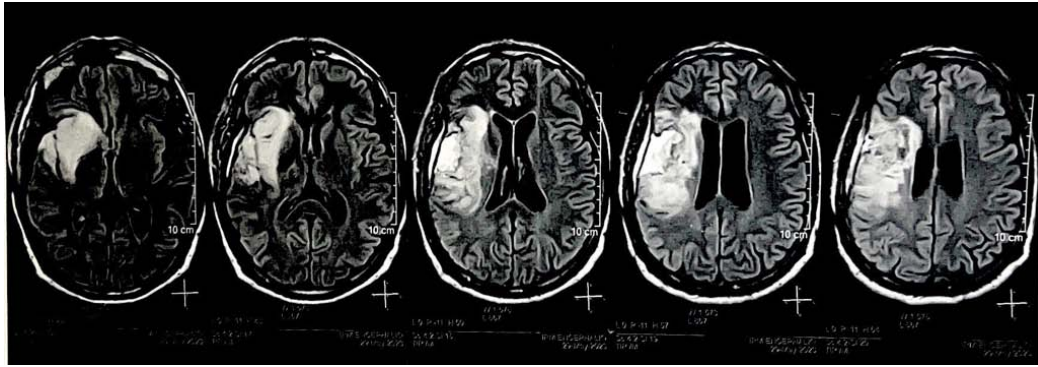


Figure 149: Coupes IRM cérébrale objectivant la lésion tumorale

➤ **EXAMEN CLINIQUE :**

OMS : 1, patient conscient stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, conjonctives normo colorées

Examen neurologique :

SG : 15/15^{ème}

Marche et station debout normal

Tient de barré et le mingazzini

Forces musculaires segmentaires MS et MI : 5/5 aux 4 membres

Cicatrice pariétale bien cicatrisée

Examen des paires crâniennes sans anomalie

Présence d'une dysarthrie de la parole

➤ **Décision thérapeutique :**

Dans notre cas clinique : c'est un oligodendrogliome grade 3, indication d'une radiothérapie adjuvante cranio-spinale : dose reçue : 60gy (2gy sur 30 fractions pendant 6 semaines).

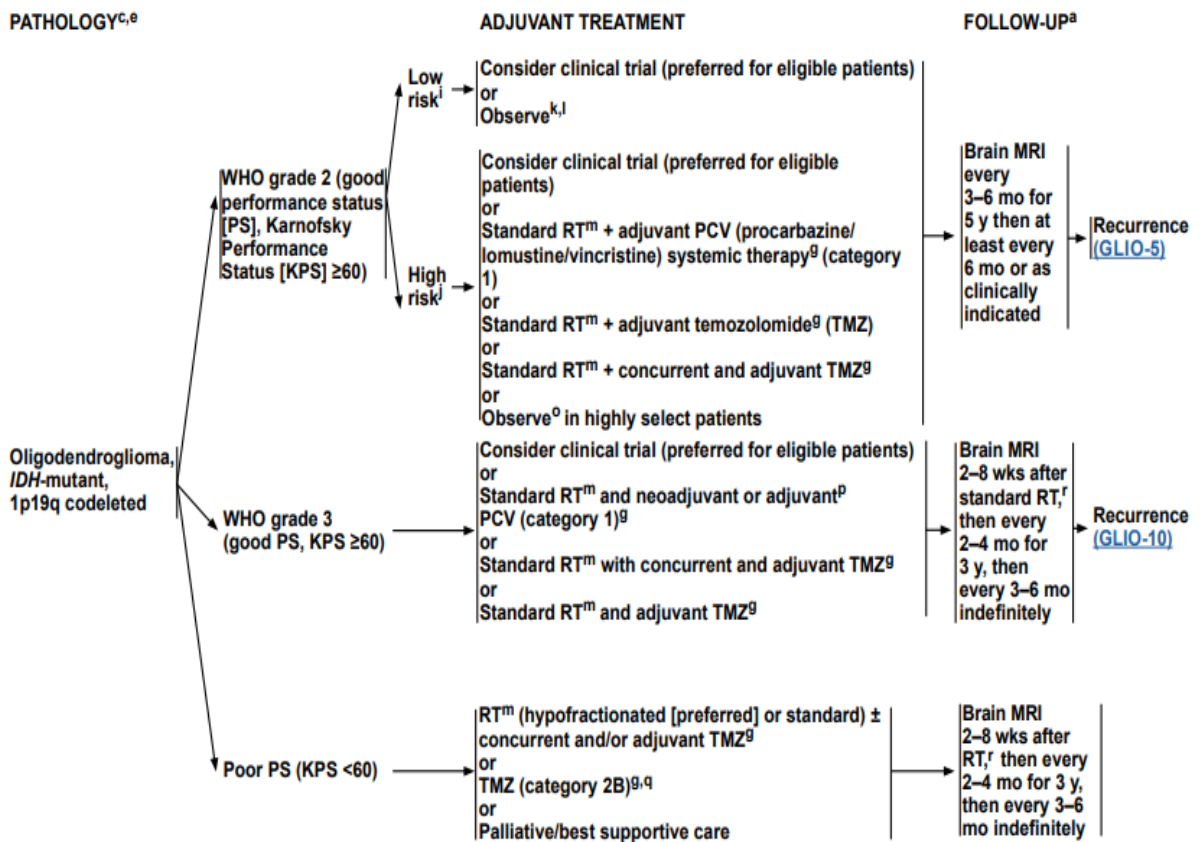


Figure 150: Réseau national de cancérologie (National Comprehensive Cancer Network) : lignes directrices pour un gliome de l'adulte « Oligodendrogliome »

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY FOR BRAIN AND SPINAL CORD

Adult Low-Grade Glioma: Circumscribed Glioma, WHO Grade 2 Oligodendroglioma (IDH-mutant, 1p19q codeleted), WHO Grade 2 IDH-Mutant Astrocytoma

- Tumor volumes are best defined using pre- and postoperative MRI imaging, usually T2 fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and T1 post-contrast sequences, to define gross tumor volume (GTV). Clinical target volume (CTV) (GTV plus 1–2 cm margin) should receive 45–54 Gy in 1.8–2.0 Gy fractions.¹⁻³ Daily image guidance is required if smaller PTV margins are used (≤3 mm). Consider RT dose escalation to 59.4–60 Gy for IDH wild-type or CDKN2A/B-deleted, IDH-mutated low-grade gliomas; these should be treated as high-grade gliomas, as these patients have a more aggressive course of disease.
- New MRI for radiation treatment planning is recommended as there can be changes in mass effect, tumor bed, and cytotoxic edema. Distinguishing non-enhancing tumor from vasogenic edema on T2 FLAIR can be challenging and may warrant consultation with a neuroradiologist to inform treatment planning.

High-Grade Glioma: Glioblastoma, WHO Grade 3 Oligodendroglioma (IDH-mutant, 1p19q codeleted), WHO Grade 3 or 4 IDH-Mutant Astrocytoma Simulation and Treatment Planning

- Tumor volumes are best defined using pre- and postoperative MRI imaging using post-contrast T1 and FLAIR/T2 sequences to define GTV. To account for sub-diagnostic tumor infiltration, the GTV is expanded 1–2 cm (CTV) for grade 3 and 4 tumors. Although trials in glioblastoma have historically used CTV expansion in the range of 2 cm, smaller CTV expansions are supported in the literature and can be appropriate. A planning target volume (PTV) of margin of 3–5 mm is typically added to the CTV to account for daily setup errors and image registration. Daily image guidance is required if smaller PTV margins are used (≤3 mm). When edema as assessed by T2/FLAIR is included in the initial phase of treatment, fields are usually reduced for the last phase of the treatment (boost). The boost target volume will typically encompass only the gross residual tumor and the resection cavity. A range of acceptable CTV margins exists. Both strategies appear to produce similar outcomes.⁴
- Consider proton therapy for patients with good long-term prognosis (grade 3 IDH-mutant tumors⁵ and 1p19q codeleted tumors⁶) to better spare uninvolved brain and preserve cognitive function.

RT Dosing Information

- The recommended dose is 60 Gy in 2.0 Gy fractions or 59.4 Gy in 1.8 Gy fractions.
- A slightly lower dose, such as 54–55.8 Gy in 1.8 Gy or 57 Gy in 1.9 Gy fractions, can be applied when the tumor volume is very large there is brainstem/spinal cord involvement, or for grade 3 astrocytoma.
- If a boost volume is used, the initial phase of the RT plan will receive 46 Gy in 2 Gy fractions or 45–50.4 Gy in 1.8 Gy fractions. The boost plan will typically then receive 14 Gy in 2 Gy fractions or 9–14.4 Gy in 1.8 Gy fractions.⁴
- In poorly performing patients or elderly patients, a hypofractionated accelerated course should be considered with the goal of completing the treatment in 2–4 weeks. Typical fractionation schedules are 34 Gy/10 fx or 40.05 Gy/15 fx.^{7,8} Alternatively, a shorter fractionation schedule of 25 Gy/5 fx may be considered for elderly and/or frail patients with smaller tumors for whom a longer course of treatment would not be tolerable.⁹

Figure 151 : Réseau national de cancérologie (National Comprehensive Cancer Network) : lignes directrices pour un gliome de l'adulte « Oligodendrogliome » (suite...)

➤ **Évolution :**

Partielle régression de la taille tumorale.

4. CAS CLINIQUE 4 :

➤ Identité

- Age : 60 ans
- FAF
- Résident à Safi
- Ramediste

➤ MOTIF DE CONSULTATION :

PEC d'un méningiome

➤ Antécédents

Personnels :

- Sans Antécédents pathologiques particuliers
- Opéré cholecystectomie + hernie ombilicale il y 6 ans

Familiaux :

- Pas de cas similaires dans la famille

➤ HISTOIRE DE LA MALADIE

Début de la Symptomatologie remonterait à 01 mois par l'installation d'un syndrome d'HTIC associé à une hémiparésie gauche. Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général. 1ere consultation à Safi ou elle a bénéficié de :

➤ Examen paraclinique :

▶ IRM cérébrale sans CR

Méningiome parasagittal

▶ Patient opéré : par Résection fragmenté et à l'anapath :

Prolifération tumorale fusocellulaire peu différencié

IHC : Méningiome fibroblastique grade I

► **IRM cérébrale post opératoire :**

On retrouve le foyer opératoire pariétal parasagittal droit. Son signal est liquidien identique à celui du LCR hyperintense en T2 et hypointense sur les autres séquences. Il existe un hypersignal péri cavitaires en T2 flair et en diffusion.

Absence de prise de contraste pathologique visible en particulier autour du foyer opératoire.

Il n'existe pas d'autre anomalie du signal aux étages sus et sous-tentoriels.

Les structures médianes sont en place.

Les ventricules latéraux sont légèrement dilatés. Les autres ventricules sont de morphologie normale.

Conclusion :

Foyer cavitaires porencéphalique pariétal parasagittal droit (foyer opératoire). Pas de résidu

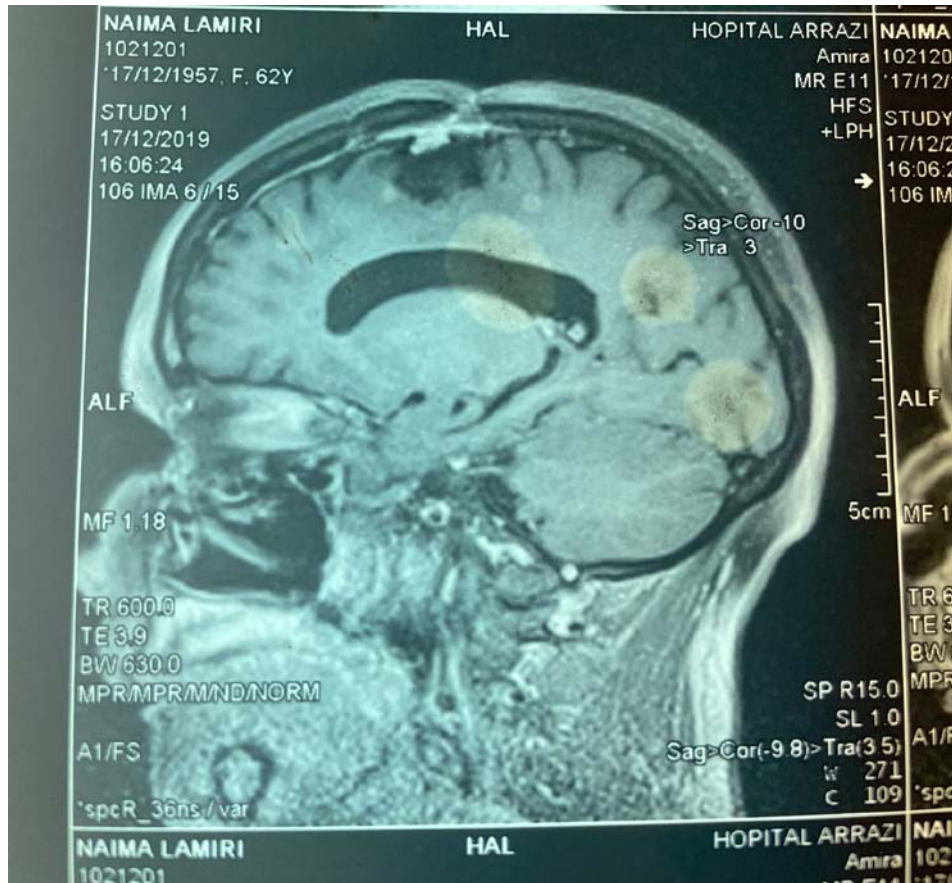


Figure 152: Coupes IRM cérébrales objectivant le résidu tumoral

➤ **EXAMEN CLINIQUE :**

OMS : 1

Examen neurologique :

SG : 15/15^{ème}

Marche et station debout normal

Tient de barré et le mingazzini

Forces musculaires segmentaires MS et MI : 5/5 aux 4 membres

ROT normaux

Tonus normal, coordination normale

Examen des paires crâniennes sans anomalie

➤ **Bilan pré thérapeutique :**

Un bilan d'extension a été réalisé fait d'une TDM TAP : absence de localisation secondaire.

➤ **Décision thérapeutique :**

- Surveillance par IRM cérébrale tout les 3 mois

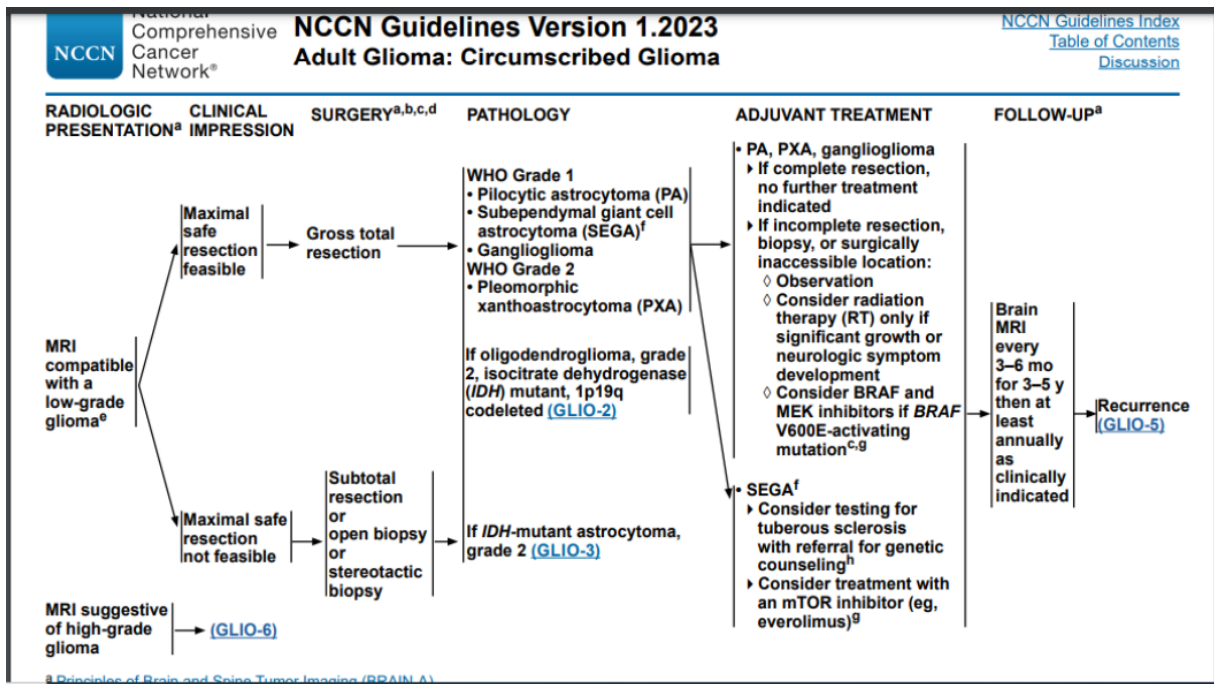


Figure 153 : Réseau national de cancérologie (National Comprehensive Cancer Network) : lignes directrices pour les gliomes de l'adulte : Gliome circonscrit

5. CAS CLINIQUE 5 :

➤ Identité

- Age : 20 ans
- Étudiant
- Résident à Safi
- Non mutualiste

➤ MOTIF DE CONSULTATION :

PEC d'un médulloblastome

➤ Antécédents

Personnels :

- Sans Antécédents pathologiques particuliers
- Jamais opéré

Familiaux :

- Pas de cas similaires dans la famille

➤ HISTOIRE DE LA MALADIE

Début de la Symptomatologie remonterait à 01 mois par l'installation de vertiges suite à un accident de sport. L'évolution a été marquée par l'aggravation des vertiges et l'installation de céphalées et de vomissements. Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

➤ Examen paraclinique :

TDM cérébrale

Masse du lobe cérébelleux gauche spontanément hyperdense entouré d'une zone oedémateuse rehaussé après injection du PDC mesurant 37x35mm de diamètre

A l'étage sus tentorial : les structures médianes sont en place

Présence d'une hydrocéphalie triventriculaire

Absence d'anomalie de densité parenchymateuse cérébrale

Au total : masse cérébelleuse gauche avec hydrocéphalie triventriculaire

IRM cérébrale

Processus lésionnel solido kystique du vermis et de l'hémisphère cérébelleux gauche globalement limité mesurant 34x43mm et étendu sur 40 mm de hauteur. La portion charnue est en iso signal T1, hyper signal T2 et flair, hypersignal diffusion avec restriction de l'ADC, réhaussé après injection de contraste de façon hétérogène.

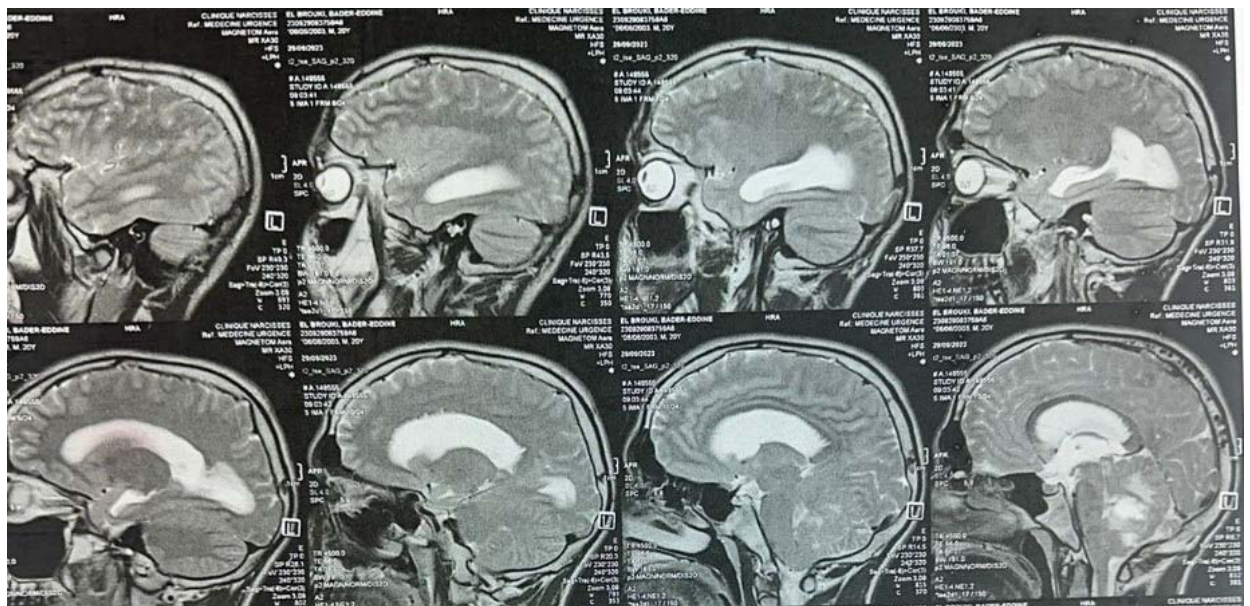
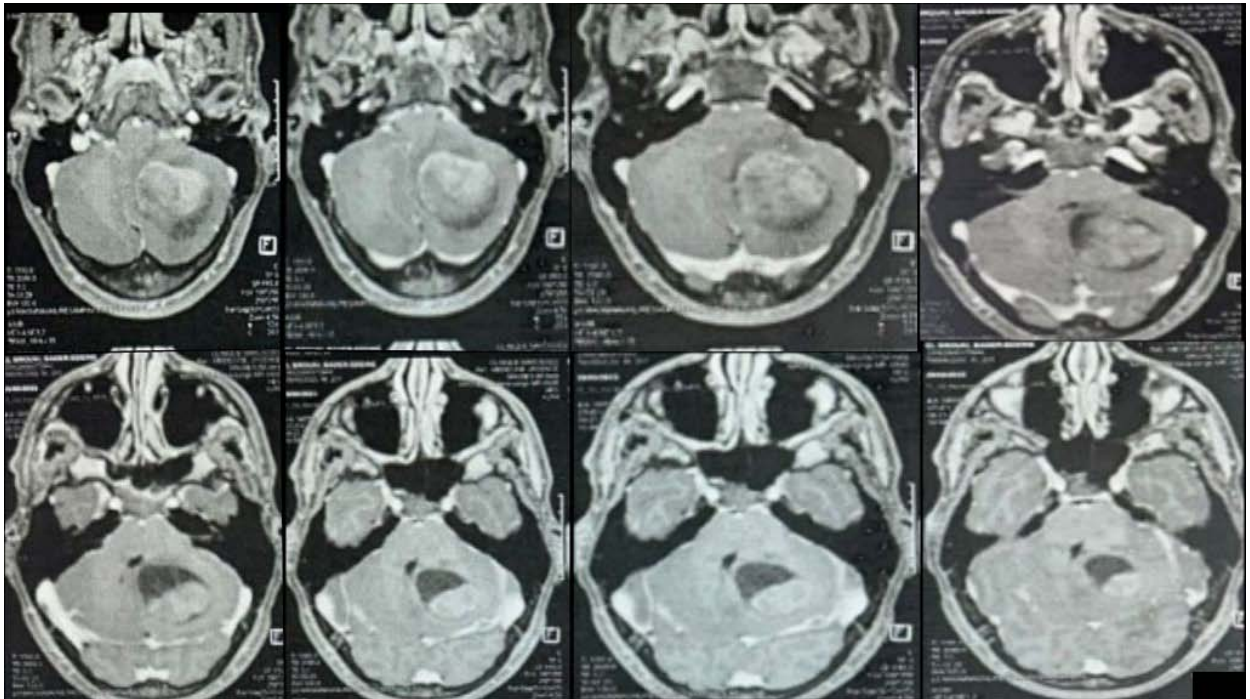
Sur la spectroscopie : profil tumoral avec pic e choline et chute de NAA, rapport ch/Cr : 30

Il est responsable d'un effet de masse sur le tronc cérébral avec œdème de l'hémisphère cérébelleux gauche et début d'engagement amygdalien

Il exerce un effet de masse sur le quatrième ventricule avec dilatation du système ventriculaire d'amont avec des signes de résorption trans épendymaire du LCR.

Absence d'anomalie morphologique de signal au niveau du parenchyme cérébral, structures médianes en place

Au total : Processus tumoral cérébello-vermien gauche solido kystique responsable d'une hydrocéphalie tri ventriculaire active d'amont et un début d'engagement amygdalien



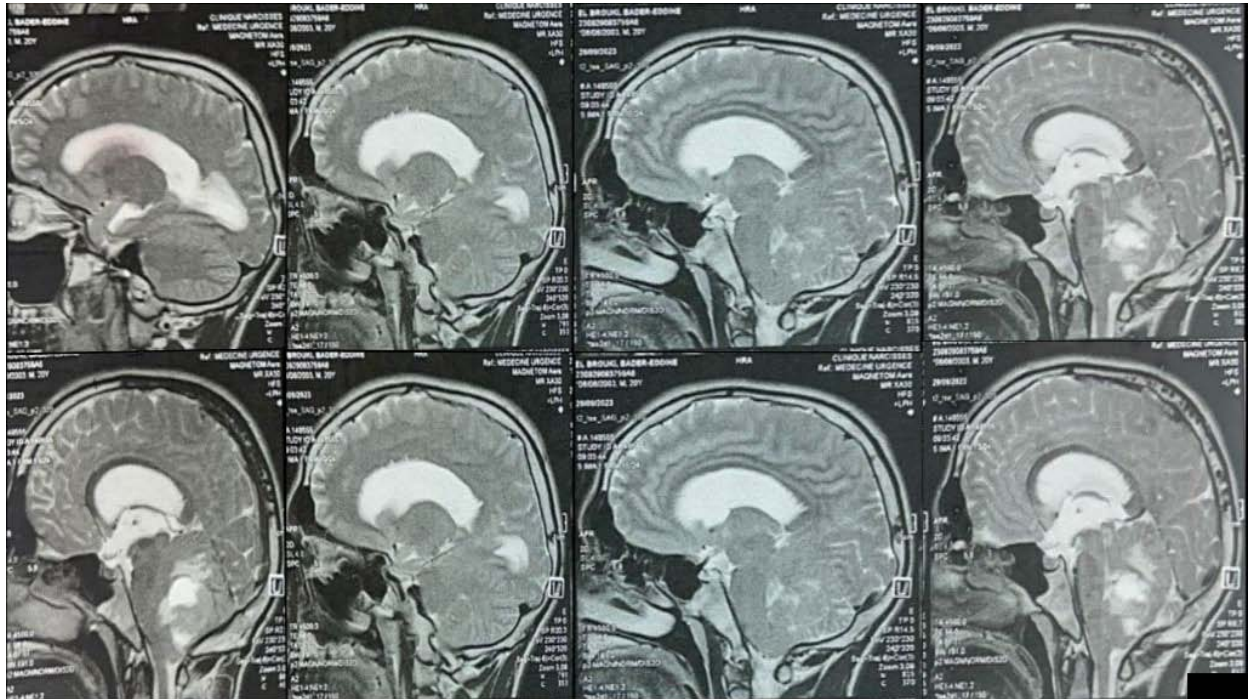


Figure 154: Coupes IRM cérébrales objectivant la lésion tumorale

Patient opéré d'une chirurgie fragmentée : plusieurs fragments d'une prolifération tumorale maligne à cellules rondes en faveur d'un médulloblastome

➤ **EXAMEN CLINIQUE :**

OMS : 1

Examen neurologique :

SG : 15/15^{ème}

Marche et station debout normal

Tient de barré et le mingazzini

Forces musculaires segmentaires MS et MI : 5/5 aux 4 membres

ROT normaux

Tonus normal, coordination normale

Examen des paires crâniennes sans anomalie

➤ **Bilan pré thérapeutique :**

Un bilan d'extension a été réalisé fait d'une TDM TAP : absence de localisation secondaire.

Ponction lombaire :

➤ **Décision thérapeutique :**

Radiothérapie adjuvante : irradiation de l'ensemble du névraxe comportant une irradiation à dose de 54gy en 30 fractions de 1,8gy sur la fosse cérébrale postérieure et 36gy en 20 fractions de 1,8gy en craniospinale

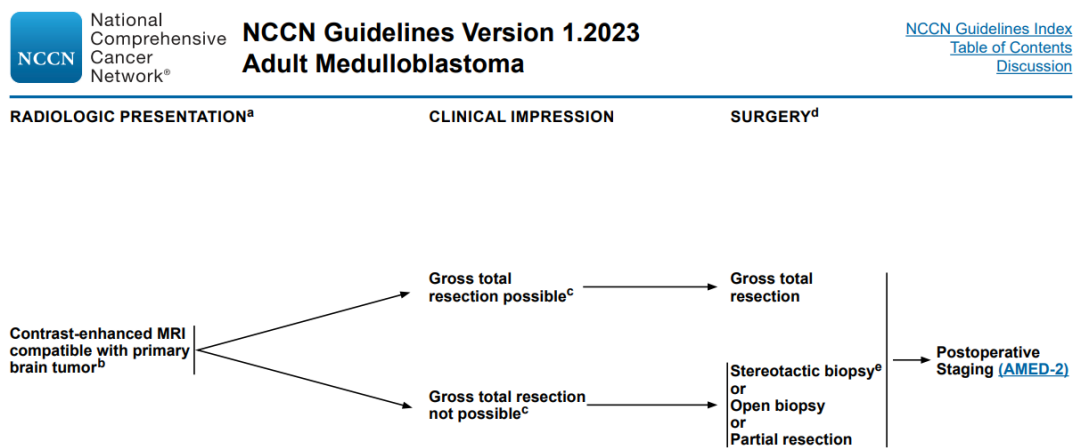
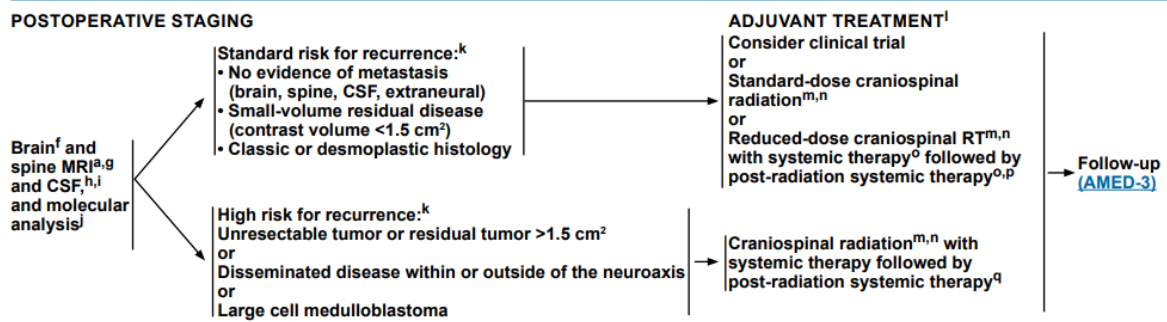


Figure 155: Réseau national de cancérologie (National Comprehensive Cancer Network) : lignes directrices pour un médulloblastome d'adulte



^a [Principles of Brain and Spine Tumor Imaging \(BRAIN-A\)](#).

^f Postoperative brain MRI within 48 hours after surgery.

^g Spine MRI should be delayed by at least 2–3 weeks post surgery to avoid post-surgical artifacts.

^h Lumbar puncture should be done after spine MRI. Lumbar puncture for CSF should be delayed at least 2 weeks after surgery to avoid possible false-positive cytology.

ⁱ Bone scan; CT with contrast of chest, abdomen, and pelvis or whole body PET/CT; and bone marrow biopsy only if clinically indicated.

^j Molecular profiling to identify clinically relevant subtypes is recommended to encourage opportunities for clinical trial involvement. See [Principles of Brain Tumor Pathology \(BRAIN-E\)](#).

^k See the modified Chang system for staging medulloblastoma. [Chang CH, Housepain EM, Herbert C. Radiology 1969;93:1351-1359 and Cohen ME, Duffner PK (Eds). Brain tumors in children, 2nd ed, McGraw-Hill, New York, 1994, p.187.]

^l Since adult medulloblastoma is a rare adult central nervous system (CNS) malignancy, patients should be considered for referral to specialized brain tumor centers. We strongly recommend consideration of specialized surgical evaluation given the impact of resection on survival, reproductive endocrine and fertility evaluation, stem cell collection, role of early neuro-rehabilitation, and avoiding delay in adjuvant treatment initiation. Patients with a rare CNS tumor should be considered for registration in national registries of rare tumors. See <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02851706>.

^m [Principles of Radiation Therapy for Brain and Spinal Cord \(BRAIN-C\)](#).

ⁿ Consider proton therapy if available to reduce toxicity.

^o Omission of vincristine during radiotherapy phase of therapy or dose modification may be required for adults because they do not tolerate this regimen as well. Data supporting vincristine's use have been found in pediatric trials only. Patients should be closely monitored for neurologic toxicity with periodic exams. (Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant systemic therapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. J Clin Oncol 2006;24:4202-4208.)

^p [Adult Medulloblastoma Systemic Therapy \(AMED-A\)](#).

^q Consider collecting stem cells before craniospinal radiation.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Figure 156: Réseau national de cancérologie (National Comprehensive Cancer Network) : lignes directrices pour un médulloblastome d'adulte (suite...)

➤ **Evolution :**

Récidive locale au niveau de la fosse cérébrale postérieure après un délai de 15 mois

6. CAS CLINIQUE 6 :

➤ Identité

- Age : 52 ans
- Sans profession
- Résident à Marrakech
- CNOPS

➤ MOTIF DE CONSULTATION :

PEC d'un Lymphome cerebral primitif

➤ Antécédents

Personnels :

- Sans Antécédents pathologiques particuliers
- Jamais opéré

Familiaux :

- Pas de cas similaires dans la famille

➤ HISTOIRE DE LA MALADIE

Le début de la Symptomatologie remonterait à 6 mois par l'installation de l'hémi-parésie droite, aphasie et céphalées ; le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général.

➤ Examen paraclinique :

IRM cérébrale :

Processus pariétal profond envahissant le tronc du corps calleux en aspect de papillon mesurant 54 x 32 mm, hyposignal T1 hypersignal T2 rehaussé de façon hétérogène par le PDC.

Processus frontal gauche 30 x 18 mm + œdème périlésionnel réalisant un effet de masse sur corne frontale du ventricule latéral gauche

Biopsie + IHC :

Profil IHC d'un lymphôme malin non hodgkinien à grandes cellules de phénotype B.

Puis adressé en hémato pour PEC

- BOM : matériel pas représentatif
- Fond d'œil : non fait
- Ponction lombaire : non fait

Traité par CTH : 4 cures de Methotrexate + 2 cures Aracytine

IRM post chimio :

Masses tumorales frontales bilatérales sont actuellement remplacées par de lésions cavitaires de contenu hémorragique

Réduction de l'effet de masse sur les structures adjacentes.

➤ **EXAMEN CLINIQUE :**

OMS : 1

Examen neurologique :

SG : 15/15^{ème}

Marche et station debout normal

Romberg négatif

Pas de troubles de sensibilité

Tient le Barré et le Mingazzini

ROT normaux

Examen des paires crâniennes sans anomalie

➤ **Bilan pré thérapeutique :**

Non réalisé

➤ **Décision thérapeutique :**

- Radiothérapie 36 Gy en 18 fractions



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 1.2023
Central Nervous System Cancers

[NCCN Guidelines Index](#)

[Table of Contents](#)

[Discussion](#)

PRINCIPLES OF RADIATION THERAPY FOR BRAIN AND SPINAL CORD

Primary CNS Lymphoma

• WBRT is typically withheld in the primary setting in patients treated with systemic therapy.

▶ RT Dosing:

- ◊ When used, low-dose WBRT should be limited to 23.4 Gy in 1.8 Gy fractions following a CR to systemic therapy.¹⁸
 - ◊ For less than CR, consider WBRT to 30–36 Gy followed by a limited field to gross disease to 45 Gy or focal radiation to residual disease only.¹⁹⁻²²
- ▶ For patients who are not candidates for systemic therapy:
- ◊ WBRT doses of 24–36 Gy followed by a boost to gross disease for a total dose of 45 Gy.

Figure 157 : Réseau national de cancérologie (National Comprehensive Cancer Network) : lignes directrices devant un LPSNC

7. CAS CLINIQUE 7 :

➤ **Identité**

- Age : 66 ans
- Fonctionnaire militaire retraité
- Résident à Marrakech
- Non mutualiste

➤ **MOTIF DE CONSULTATION :**

PEC d'un mélanome métastatique au niveau cérébral

➤ **Antécédents**

Personnels :

- Diabétique sous insuline + ADO.
- HTA sous traitement
- Opéré mélanome du talon droit il y a 5 ans (chirurgie + curage ganglionnaire)

Familiaux :

- Frère suivie pour cancer du poumon.
- Père suivis pour cancer digestif.

➤ **HISTOIRE DE LA MALADIE**

Début de la Symptomatologie remonterait à 01 mois par l'installation des céphalées intenses avec vomissement sans autre signe associés. Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'altération de l'état général.

➤ **Examen paraclinique :**

IRM cérébrale

Individualisation au niveau pariétal parafalcique gauche , d'une formation lésionnelle mal limitée de contours irréguliers , en hyper signal hétérogène T2 et flair , hyposignal T1 rehausse de façon hétérogène après injection de gadolinium mesurant 42x43x44 mm.

Cette lésion est entouré d'une plage hypodense en rapport avec un œdème perilésionnel .

Il s'y associe d'autres lésions visible au niveau peri ventriculaire gauche (corne occipitale) vermienne , et au niveau du pédoncule cérébelleux droit.

Epaississement des parois des deux VL plus marqué au niveau frontal.

Ensemble est responsable d'un discret effet de masse sur la ligne médiane avec début d'engagement cérébral.

Il s'y associe trois lésions occipitales bilatérales, une lésion frontale droite, vermienne et au niveau du pédoncule cérébelleux droit, ayant les mêmes caractéristiques de la lésion sus décrite.

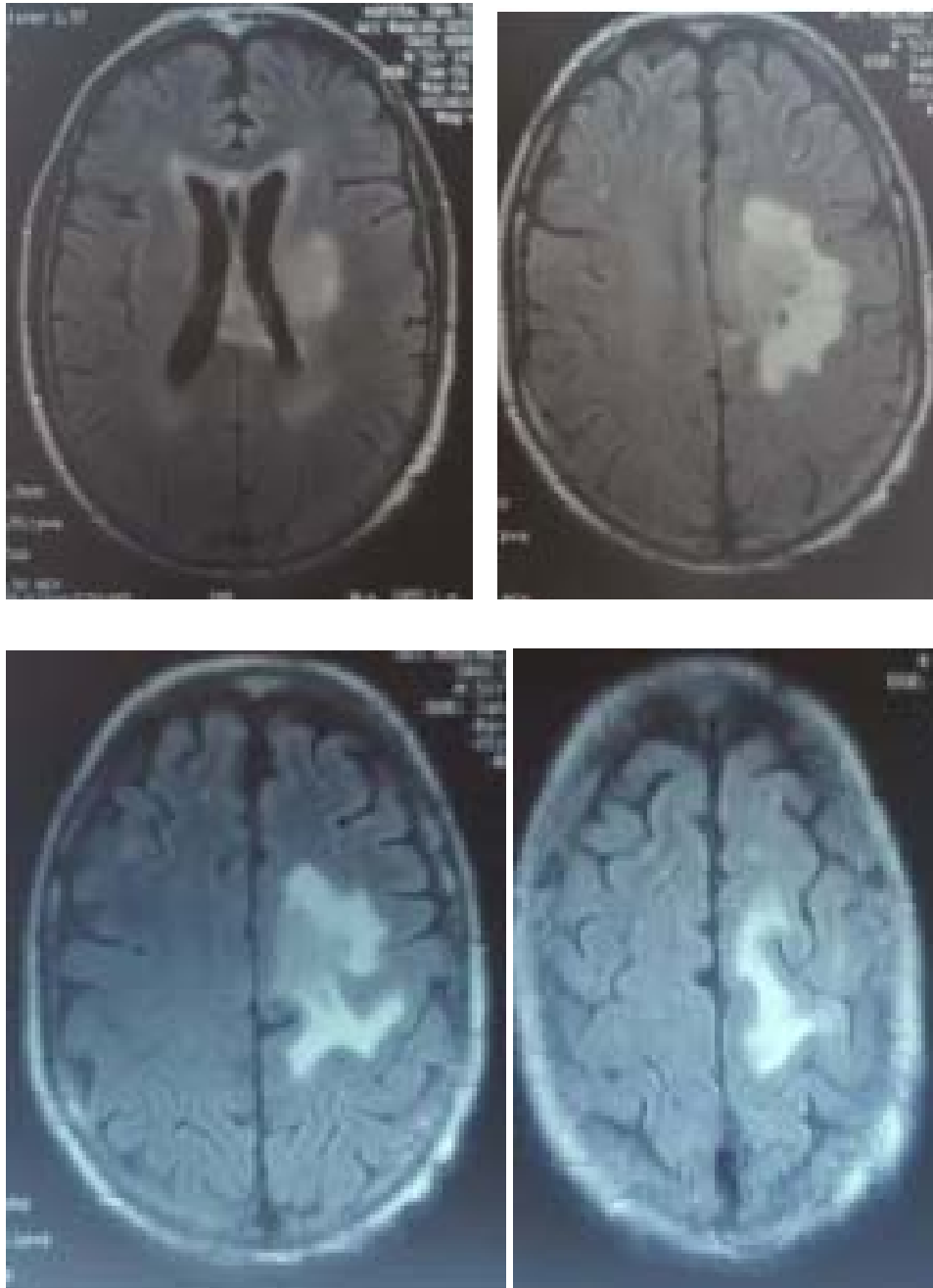


Figure 158: Coupes IRM cérébrales objectivant la lésion tumorale

➤ **EXAMEN CLINIQUE :**

OMS : 3

Lésion plantaire droite cicatrisée

Abdomen souple

Pas d'ADP palpable

Pas de déficit moteur ni sensitif.

➤ **Bilan pré thérapeutique :**

Un bilan d'extension a été réalisé fait d'une TDM TAP le 05/03/2023 :

- Micronodules pulmonaires intra parenchymateux bilatéraux mesurant pour le plus volumineux 6.2mm
- Formation nodulaire juxta-surrénalienne gauche mesurant 13.5mm rehaussé après injection de PDC.
- ADP inguinales et iliaque externe droits mesurant 44*28 mm pour la plus volumineuse.
- Condensation avec érosion des plateaux vertébraux du D10-D11, L2-L3 et L3-L4
- Nodule condensé du corps vertébral de D3.

➤ **Décision thérapeutique :**

- Radiothérapie cerveau in TOTO

Le patient a reçu une radiothérapie cerveau in TOTO 30gy sur 10 fractions (3gy/f) de 31/05/2021 à 16/06/2021

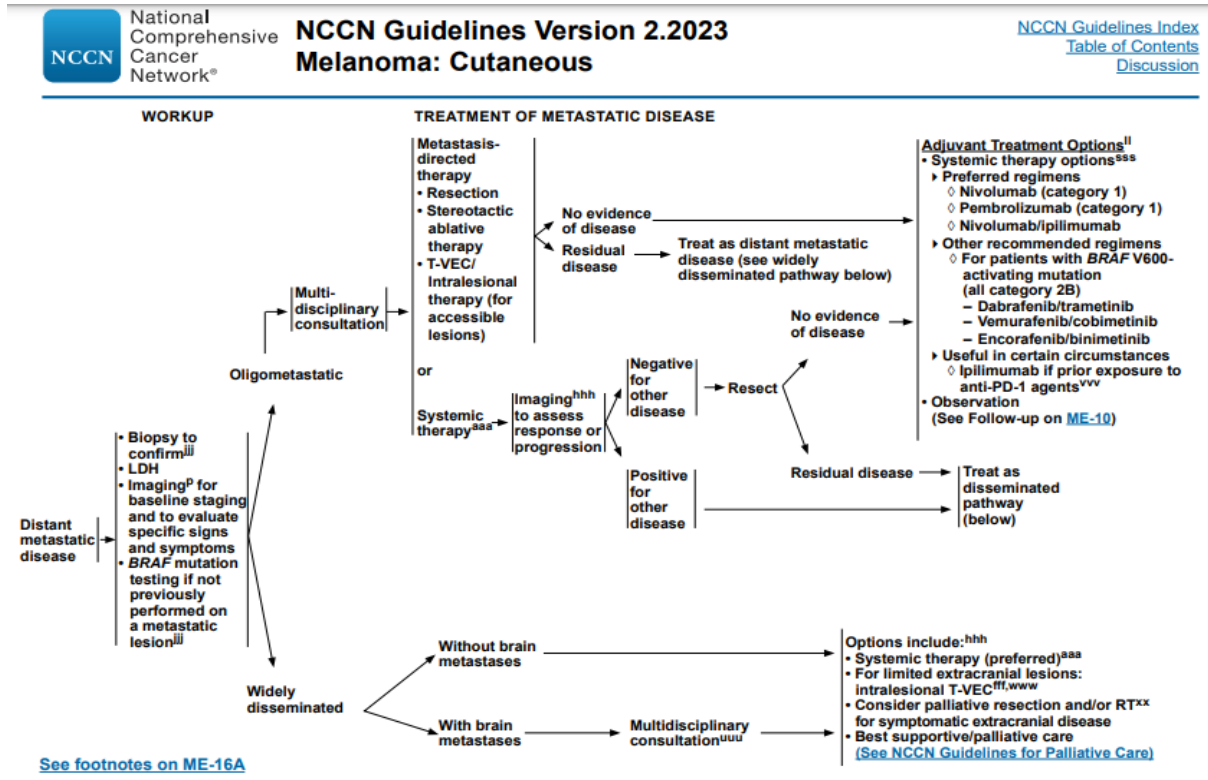


Figure 159: Réseau national de cancérologie (National Comprehensive Cancer Network) : lignes directrices pour un mélanome



National
Comprehensive
Cancer
Network®

NCCN Guidelines Version 2.2023 Melanoma: Cutaneous

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF BRAIN METASTASES MANAGEMENT

Selection of Initial Treatment Modality (Brain-Directed vs. Systemic)

- Multidisciplinary evaluation (ie, neurosurgery, radiation oncology, medical oncology) prior to initiation of treatment is strongly recommended.

- As a general approach, patients who present with a higher burden of intracranial disease associated with symptoms will often require local management of disease. In patients with lower volume, asymptomatic brain metastases as well as those with extensive extracranial disease, an initial course of systemic therapy may be preferred. It is likely that many patients presenting with brain metastases will need both systemic therapy and local brain-directed therapy over their course of treatment.

- The selection of initial treatment modality depends on a combination of clinical factors. Those factors determined to be most important are included below:
 - ▶ The extent of intracranial disease, including factors such as the size, number, and location of metastases guides the initial treatment of brain metastases.
 - ◊ There are limited data supporting the efficacy of upfront systemic therapy in patients with symptomatic brain metastases,¹⁻⁶ and brain-directed therapy is generally preferred.
 - ◊ In patients with other high-risk clinical scenarios (eg, hemorrhage, eloquent cortex, brainstem), brain-directed therapy may be preferred over systemic therapy.
 - ▶ The burden of extracranial disease will affect initial treatment selection. In patients with extensive extracranial disease, prompt initiation of systemic therapy may be preferred.
 - ▶ The context in which the brain metastases developed should be considered when selecting initial treatment. In patients who develop brain metastases while on systemic therapy, brain-directed therapy may be preferred.

Figure 160: Réseau national de cancérologie (National Comprehensive Cancer Network) : lignes directrices pour un mélanome (suite...)

PRINCIPLES OF BRAIN METASTASES MANAGEMENT

Brain-Directed Therapy

• **Surgery versus radiation**

- ▶ Surgery is the preferred option for large, symptomatic lesions or single lesions in resectable areas, particularly when there is diagnostic uncertainty or when additional tissue sampling may drive future therapeutic decisions.
 - ◊ Postoperative radiation to the resection cavity may be considered to decrease the risk of local recurrence.⁷
 - ◊ Adjuvant WBRT is not recommended after resection for melanoma brain metastases.
- ▶ SRS is the preferred radiation modality for melanoma brain metastases and can be delivered to multiple lesions depending on local experience and technology.
 - ◊ Large lesions should be treated with fractionated SRS (3–5 fractions) to decrease the risk of radionecrosis.
 - ◊ Adjuvant WBRT is not recommended after SRS/SRT for melanoma brain metastases.
- ▶ Palliative WBRT
 - ◊ This is only recommended for palliative purposes when SRS/SRT is not feasible in patients with good performance status for whom disease has progressed.
 - ◊ WBRT delivers a lower dose of radiation to metastases in the brain and is associated with lower local control and increased risk of late neurocognitive impairment.
 - ◊ For patients receiving WBRT, hippocampal avoidance and memantine should be considered to reduce neurocognitive toxicity in eligible patients.⁸

- For a detailed discussion of radiation dosing and options, [see Principles of Radiation \(ME-H\)](#).

• **Management of symptoms**

- ▶ For patients who are symptomatic from their intracranial tumor burden, corticosteroids remain the mainstay of therapy.
 - ◊ Patients should be on the lowest dose possible to control symptoms with a plan to taper if intracranial disease responds to therapy.
 - ◊ The impact of corticosteroids on the efficacy of future or current immunotherapy should be considered and weighed against the severity of symptoms.
- ▶ Patients who present with seizures should be treated with standard first-line anticonvulsant drug therapy.
 - ◊ Close monitoring of serum levels and use of the lowest effective dose is recommended to minimize toxicity.
 - ◊ Prophylactic anticonvulsant drug therapy in a patient with no known seizure history is generally not recommended due to the adverse side effect profile of medical therapies.^{9,10} However, as hemorrhage is associated with increased risk of seizure, selected patients with large bleeding lesions could be considered for prophylactic anticonvulsants.
- ▶ For symptomatic lesions following SRS that are not responsive to corticosteroids, consider neurosurgical evaluation for both diagnosis and therapy.
 - ◊ If unresectable, a short course of bevacizumab may allow improvement in overall quality of life by reducing steroid dose and improving functional status.¹¹
- ▶ In other scenarios, bevacizumab may also be used as a means to lower steroid dose in patients who are refractory to steroid withdrawal.
 - ◊ If clinically feasible, allow bevacizumab washout for **at least 2 weeks** before surgery. [See Medical Management \(BRAIN-E 2 of 3\) from the NCCN Guidelines for Central Nervous System Cancers.](#)¹²
 - ◊ The risks of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) therapy in the setting of melanoma metastases with hemorrhage should be weighed against perceived benefit.

Figure 161: Réseau national de cancérologie (National Comprehensive Cancer Network) : lignes directrices pour un mélanome (suite...)



NCCN Guidelines Version 2.2023
Melanoma: Cutaneous

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF BRAIN METASTASES MANAGEMENT

Systemic Therapy

- Some patients may be candidates for systemic therapy as the sole initial treatment modality, with no need for brain-directed therapy (surgery or RT) unless there is intracranial progression.
- For all patients treated with this approach, close surveillance (brain MRI every 6–8 weeks) is strongly recommended.

Patients who are most likely to be considered for systemic therapy as the sole initial treatment modality include:

- Patients with <3 cm asymptomatic brain metastases, not requiring corticosteroids, and no prior treatment with systemic therapy.
 - ▶ The clinical trial supporting this strategy utilized nivolumab/ipilimumab and found high intracranial response rates in patients with previously untreated brain metastases, which appear to be durable.
 - ◊ Systemic corticosteroids may interfere with the efficacy of nivolumab/ipilimumab and should be avoided in patients being considered for combination nivolumab/ipilimumab.
 - ▶ For patients who are not candidates for nivolumab/ipilimumab combination therapy:
 - ◊ Single-agent anti-PD-1 therapies have been shown to have only modest intracranial activity, and are not preferred as the initial treatment modality for treatment of brain metastases in most patients.
 - ◊ Consider early brain-directed therapy.
 - ◊ Consider BRAF/MEK inhibitor combination therapy in patients with *BRAF* V600-activating mutation.
- Select symptomatic patients with *BRAF*-mutated melanoma who have not been previously treated with a BRAF/MEK inhibitor.
 - ▶ BRAF/MEK inhibitors result in a high intracranial response rate; however, PFS is shorter than reported data for extracranial disease. As such, this approach may be most useful when patients also have a large burden of extracranial disease or numerous brain metastases not amenable to local therapy.
 - ▶ Patients treated with this approach are very likely to need subsequent brain-directed therapy, and should be monitored closely.
 - ▶ See [Systemic Therapy for Unresectable or Metastatic Disease \(MELSYS 1 of 8\)](#) for recommended BRAF/MEK inhibitor combinations.

Adjuvant Therapy After Resection of Brain Metastases

- Following resection of brain metastases, adjuvant radiation to the cavity may be considered.⁷
- Patients rendered NED from following resection of brain metastases may be considered for adjuvant systemic therapy.
- ▶ There are no data to guide selection of the optimal adjuvant systemic therapy in patients rendered NED by brain directed-treatment (See [ME-16](#) for adjuvant systemic therapy options for resected stage IV disease).

Figure 162: Réseau national de cancérologie (National Comprehensive Cancer Network) : lignes directrices pour un mélanome (suite...)



NCCN Guidelines Version 2.2023
Melanoma: Cutaneous

[NCCN Guidelines Index](#)
[Table of Contents](#)
[Discussion](#)

PRINCIPLES OF BRAIN METASTASES MANAGEMENT

Systemic Therapy

- Some patients may be candidates for systemic therapy as the sole initial treatment modality, with no need for brain-directed therapy (surgery or RT) unless there is intracranial progression.
- For all patients treated with this approach, close surveillance (brain MRI every 6–8 weeks) is strongly recommended.

Patients who are most likely to be considered for systemic therapy as the sole initial treatment modality include:

- Patients with <3 cm asymptomatic brain metastases, not requiring corticosteroids, and no prior treatment with systemic therapy.
 - ▶ The clinical trial supporting this strategy utilized nivolumab/ipilimumab and found high intracranial response rates in patients with previously untreated brain metastases, which appear to be durable.
 - ◊ Systemic corticosteroids may interfere with the efficacy of nivolumab/ipilimumab and should be avoided in patients being considered for combination nivolumab/ipilimumab.
 - ▶ For patients who are not candidates for nivolumab/ipilimumab combination therapy:
 - ◊ Single-agent anti-PD-1 therapies have been shown to have only modest intracranial activity, and are not preferred as the initial treatment modality for treatment of brain metastases in most patients.
 - ◊ Consider early brain-directed therapy.
 - ◊ Consider BRAF/MEK inhibitor combination therapy in patients with BRAF V600-activating mutation.
- Select symptomatic patients with BRAF-mutated melanoma who have not been previously treated with a BRAF/MEK inhibitor.
 - ▶ BRAF/MEK inhibitors result in a high intracranial response rate; however, PFS is shorter than reported data for extracranial disease. As such, this approach may be most useful when patients also have a large burden of extracranial disease or numerous brain metastases not amenable to local therapy.
 - ▶ Patients treated with this approach are very likely to need subsequent brain-directed therapy, and should be monitored closely.
 - ▶ See [Systemic Therapy for Unresectable or Metastatic Disease \(MELSYS 1 of 8\)](#) for recommended BRAF/MEK inhibitor combinations.

Adjuvant Therapy After Resection of Brain Metastases

- Following resection of brain metastases, adjuvant radiation to the cavity may be considered.⁷
- Patients rendered NED from following resection of brain metastases may be considered for adjuvant systemic therapy.
 - ▶ There are no data to guide selection of the optimal adjuvant systemic therapy in patients rendered NED by brain directed-treatment ([See ME-16](#) for adjuvant systemic therapy options for resected stage IV disease).

Figure 163:: Réseau national de cancérologie (National Comprehensive Cancer Network) : lignes directrices pour un mélanome (suite...)

➤ **Evolution :**

Le patient est décédé.

8. CAS CLINIQUE 8 :

➤ Identité :

- Age : 58 ans
- Femme au foyer
- Originaire de Marrakech
- CNSS –AMO –

➤ Antécédents :

Personnels : RAS

Familiaux : RAS

➤ Motif de consultation :

Prise en charge de métastases cérébrales de cancer du sein

➤ Histoire de la maladie :

La symptomatologie remonte à 8 mois par l'installation d'un syndrome d'HTIC fait de céphalées et vomissements

➤ Examen paraclinique :

➤ TDM cérébrale

Multiples formations lésionnelles occipitales gauches, de forme grossièrement arrondie, bien limitées, confluentes par endroit, spontanément hypodenses se réhaussant en périphérie après injection de PDC, entourées d'un œdème péri-lésionnel en doigt de gant, mesurant pour la plus volumineuse 25x20mm

Ces lésions sont responsables d'un effet de masse sur le VL homolatéral avec engagement sous falcoriel

Absence d'anomalie au niveau du cervelet et du tronc cérébral

4^{ème} ventricule en place

Au total : Formations lésionnelles sus tentorielles occipitales gauche compressives avec engagement sous falcoriel évoquant en premier une origine secondaire vu le contexte

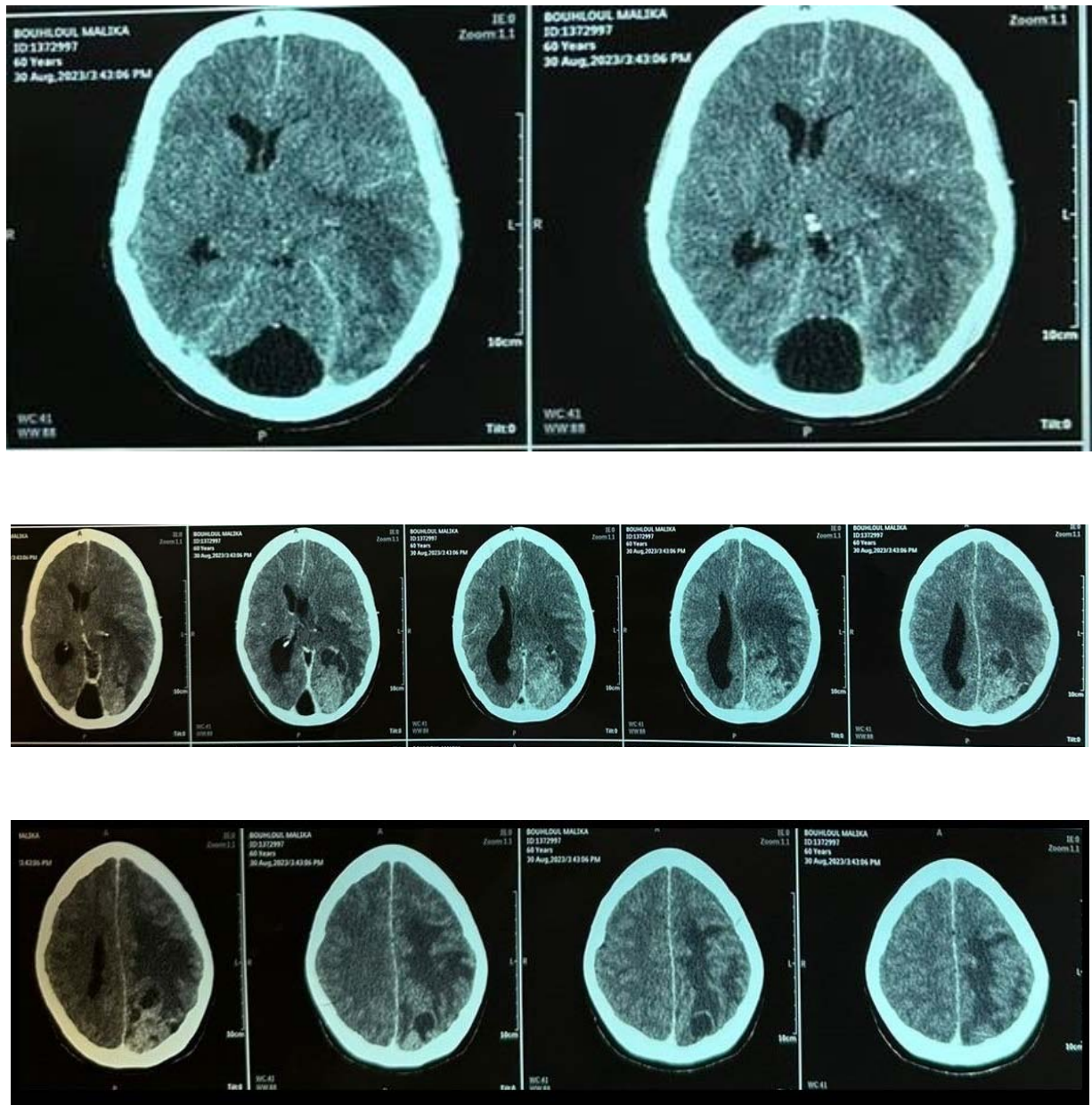


Figure 164:Coupes scanographiques cérébrales montrant une localisation métastatique

➤ **Examen clinique :**

OMS : 2

Patiente consciente SG 15/15

Forces musculaires segmentaires MS et MI : 3/5 aux 4 membres

ROT normaux

Tonus normal , coordination normale

Examen des paires crâniennes sans anomalie

➤ **Décision thérapeutique :**

- Dans notre cas clinique : nous avons de multiples métastases cérébrales : donc l'indication à une radiothérapie cerveau in toto à la dose de 30 Gy (3 Gy /Fraction , nombre total de fractions : 10 fractions)

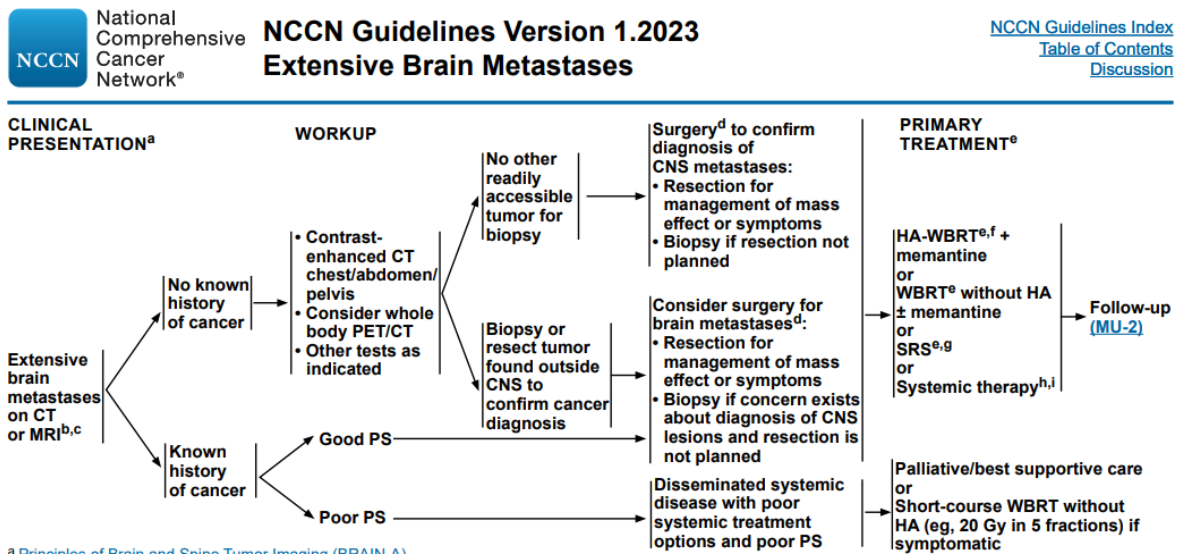


Figure 165: Réseau national de cancérologie (National Comprehensive Cancer Network) : lignes directrices pour des métastases cérébrales extensives

➤ **Evolution :**

Augmentation en taille et en nombre des métastases cérébrales



CONCLUSION



Les tumeurs cérébrales constituent un groupe hétérogène de pathologies, se manifestant par une diversité de symptômes et un large éventail de pronostics. Les progrès réalisés en neuroradiologie ont grandement simplifié le processus de diagnostic de ces tumeurs.

Parmi ces tumeurs, les métastases, les gliomes (en particulier le glioblastome) et les méningiomes sont les plus courantes dans le système nerveux central. Le diagnostic des tumeurs intracrâniennes repose sur l'analyse d'images, notamment l'IRM multimodale, ainsi que sur des critères histologiques et de biologie moléculaire.

Les avancées en matière de prise en charge et de traitement ont considérablement amélioré la survie des patients, avec même des cas de guérison complète de tumeurs cérébrales. Cependant, il est important de noter que ces traitements intensifs peuvent laisser des séquelles post-thérapeutiques graves, en particulier chez les patients atteints de multiples affections sous-jacentes, ce qui peut entraîner des handicaps persistants de longue durée.

Le traitement dépend de la localisation de la tumeur, de l'état de santé général du patient et du diagnostic histo-moléculaire. La chirurgie d'exérèse est généralement envisagée dès que possible, en évaluant soigneusement les avantages en termes de traitement oncologique par rapport aux risques fonctionnels, notamment en termes de survie et de qualité de vie.

L'amélioration de la prise en charge des tumeurs cérébrales est attribuable aux progrès réalisés, mais repose également sur une collaboration multidisciplinaire efficace entre des professionnels tels que les neurochirurgiens, les anatomopathologistes, les oncologues, les anesthésistes-réanimateurs et les radiologues. Cette collaboration est essentielle pour assurer des soins de haute qualité.

L'analyse sémiologique approfondie et la corrélation entre les données cliniques, radiologiques et anatomopathologiques sont essentielles dans le diagnostic des tumeurs cérébrales. C'est pourquoi notre travail revêt une grande importance dans l'apprentissage de l'évaluation de ces lésions.

La création de kits d'autoapprentissage pourrait représenter une solution novatrice pour garantir la formation médicale continue dans ce domaine. Il serait pertinent d'utiliser cette thèse comme point de départ pour une étude visant à démontrer l'efficacité de ce type d'outil dans le domaine de la formation médicale continue.

De plus, cette thèse offre une opportunité d'encourager la création de kits d'autoapprentissage sur des sujets courants et problématiques de la pratique médicale quotidienne. Elle contribue également à renforcer la position de leadership de la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech dans l'adoption de nouvelles méthodes d'enseignement.



- ✓ Insulaire
- ✓ Limbique
- ✓ Non lobaire
- ✓ Non déterminé
- Si non lobaire, préciser :



Caractéristique :

- ✓ Lésion : Unique Multiple
- ✓ Calcifications : Oui Non
- ✓ Prise de contraste : Oui Non
- ✓ Œdème périphérique : Oui Non
- ✓ Image kystique : Oui Non
- ✓ Engagement : Oui Non
- ✓ Effet de masse : Oui Non
- ✓ Hémorragie : Oui Non
- ✓ Necrose : Oui Non

4) ANATOMOPHATOLOGIE :



Type histologique :

- ✓ Glioblastome :
- ✓ Oligodendrogliome :
- ✓ Astrocytome :
- ✓ Médulloblastome :
- ✓ Ependymome :
- ✓ Gangliogliome
- ✓ Neurocytome central
- ✓ Méningiome
- ✓ Tumeurs dysembryoplasique neuroépithéliales
- ✓ Lymphome du CNS
- ✓ Tumeur de la glande pinéale :
- ✓ Autre :



Grade OMS :

- ✓ I :
- ✓ II :
- ✓ III :
- ✓ IV :



Immunohistochimie : Oui Non

- ✓ IDH 1 : Oui Non
- ✓ Co délétion 1p19q : Oui Non
- ✓ MGMT : Oui Non

5) **CHIRURGIE :**

☞ Opéré : Oui Non
✓ Type : Curative Palliative Biopsie stéréotaxique

☞ Qualité d'exérèse :

✓ Partielle
✓ Totale

☞ Récidives : Oui Non Imprécis

6) **CHIMIOThERAPIE :**

☞ Traité : Oui Non

☞ Protocole :

☞
☞ Nombre de cure :
.....

☞ Durée :
.....

☞ Réponse de la tumeur :

✓ Régression complète
✓ Régression partielle
✓ Persistance
✓ Progression
✓ Imprécise

7) **RADIOTHERAPIE Externe :**

☞ Traité : Oui Non

☞ Type : EIT Stéréo IMRT

☞ Dose Totale :

☞ Fractions :

✓/Jour

✓/Semaine

☞ Dose en Gy par fractions :Gy

☞ Durée : Jrs

☞ Effets indésirables : Oui Non

✓ Si oui, préciser :

8) **EVOLUTION**

Radiologique :

- ☞ Guérison :
- ☞ Amélioration :
- ☞ Aggravation :
- ☞ Persistance :
- ☞ Récidive :
- ☞ Décès :
- ☞ Imprécise :
- A. Clinique :
- ☞ Guérison :
- ☞ Amélioration :
- ☞ Aggravation :
- ☞ Persistance :
- ☞ Récidive :
- ☞ Décès :
- ☞ Imprécise :

FICHE D'EXPLOITATION N°2 (Tumeurs Secondaires)

1) Identité :

Nom :

N° de dossier :

Année :

Age : ans

Sexe : H F

2) CLINIQUE :

☞ Céphalées : Oui Non

☞ Vomissement : Oui Non

☞ Troubles visuels : Oui Non

☞ Comitialité : Oui Non

☞ Vertiges : Oui Non

☞ Trouble de la conscience : Oui Non

☞ Altération de l'état général : Oui Non

☞ Trouble de mémoire : Oui Non

☞ Déficit moteur : Oui Non

☞ Déficit sensitif : Oui Non

☞ Trouble de langage : Oui Non

☞ Atteinte des fonctions supérieures : Oui Non

☞ Troubles auditifs : Oui Non

☞ Autre :.....

3) PARACLINIQUE :

C. Type :

➤ TDM : Oui Non

➤ IRM : Oui Non

D. Résultats :

☞ Localisation : Sus tentorielle Sous tentorielle

☞ Topographie (Lobe) :

✓ Frontal

✓ Pariétal

✓ Temporal

✓ Occipital

✓ Insulaire

✓ Limbique

✓ Non lobaire

- ✓ Non déterminé
- Si non lobaire, préciser :



Caractéristique :

- ✓ Lésion : Unique Multiple
- ✓ Calcifications : Oui Non
- ✓ Prise de contraste : Oui Non
- ✓ Œdème périphérique : Oui Non
- ✓ Image kystique : Oui Non
- ✓ Engagement : Oui Non
- ✓ Effet de masse : Oui Non
- ✓ Hémorragie : Oui Non
- ✓ Necrose : Oui Non

4) **ANATOMOPATHOLOGIE :**



Localisation primaire :

- ✓ Poumon :
- ✓ Sein :
- ✓ Utérus :
- ✓ Ovaire :
- ✓ Rein :
- ✓ Prostate
- ✓ Colorectal
- ✓ Hépatique
- ✓ Peau
- ✓ Vessie
- ✓ Hématologique
- ✓ Autre :



TypeHistologique :

.....



Date du 1^{er} diagnostic du cancer (localisation primitif) :/...../.....



Date du 1^{er} diagnostic de la tumeur cérébrale secondaire :
...../...../.....



Délai de survenue de métastases : mois

5) **CHIRURGIE :**



Opéré : Oui Non

- ✓ Type : Curative Palliative Biopsie stéréotaxique








Qualité d'exérèse :

- ✓ Partielle






- ✓ Totale
- ☞ Récidives : Oui Non Imprécis
- 6) **CHIMIOThERAPIE :**
- ☞ Traité : Oui Non
- ☞ Protocole :
- ☞ Nombre de cure :
- ☞ Durée :
- ☞ Réponse de la tumeur :
- ✓ Régression complète
- ✓ Régression partielle
- ✓ Persistance
- ✓ Progression
- ✓ Imprécise
- 7) **RADIOTHERAPIE :**
- ☞ Traité : Oui Non
- ☞ Type : EIT Stéréo IMRT
- ☞ Dose Totale :
- ☞ Fractions :
- ✓/Jour
- ✓/Semaine
- ☞ Dose en Gy par fractions :Gy
- ☞ Durée : Jrs
- ☞ Effets indésirables : Oui Non
- ✓ Si oui, préciser :

8) **EVOLUTION**


A. Radiologique de la tumeur cérébrale :

-  Guérison :
-  Amélioration :
-  Aggravation :
-  Persistance :
-  Récidive :
-  Décès :
-  Imprécise :

B. Clinique sur le plan neurologique :

-  Guérison :
-  Amélioration :
-  Aggravation :
-  Persistance :
-  Récidive :
-  Décès :
-  Imprécise :

C. Etat général du patient :

-  Guérison :
-  Amélioration :
-  Aggravation :
-  Persistance :
-  Récidive :
-  Décès :
-  Imprécise :



Résumé :

Introduction : Les tumeurs cérébrales, des croissances anormales de cellules dans le cerveau, représentent un défi médical complexe et varié, nécessitant une compréhension approfondie pour des diagnostics et traitements efficaces. Cette introduction explore brièvement ce domaine complexe.

Objectif : L'objectif de cette étude était d'analyser les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologiques et anatomopathologiques des tumeurs cérébrales. Notre démarche visait à fournir un guide diagnostique pratique tout en mettant à disposition des apprenants en médecine un ensemble d'auto-enseignement basé sur des cas cliniques authentiques pour améliorer leur compréhension de la sémiologie clinique et paraclinique.


Matériels et méthodes : Au cours d'une analyse rétrospective couvrant une période de cinq ans, de janvier 2018 à décembre 2022, menée au sein du service d'oncologie-hématologie du CHU Mohammed VI de Marrakech, nous avons identifié un total de 200 cas de tumeurs cérébrales.

Résultats :

 Pour les tumeurs primaires :

L'âge moyen des patients s'établissait à 49,6 ans, avec des variations comprises entre 18 et 85 ans. Le rapport hommes/femmes était de 1,13. Les tumeurs touchaient principalement l'étage sus-tentorial (91,4 %). Parmi les types anatomopathologiques, le glioblastome prédominait, constaté chez 73 cas (57 %). Quant à la classification histologique, le grade 4 était nettement dominant, observé chez 77 patients (60,2 %). Sur l'ensemble des patients, 88 % ont été soumis à une intervention chirurgicale, visant une résection totale dans 84 % des cas, une résection partielle dans 16 % des cas, tandis que 12 % ont uniquement subi une biopsie stéréotaxique. 65 % des patients ont bénéficié d'une radiothérapie, principalement par la méthode EIT, utilisée dans 97.6 % des cas, et l'IMRT, employée dans 2.4 % des cas principalement

avec une dose totale de 60 Gy. Environ 24.2 % des patients ont reçu une chimiothérapie, principalement suivant le protocole Stupp. Après un suivi, 29 % des patients ont présenté une amélioration clinique, tandis que 25 % ont connu une détérioration, et 16,4 % ont été considérés comme guéris.

 Pour les tumeurs secondaires :

L'âge moyen des patients était de 55,5 ans, avec des extrêmes allant de 32 à 79 ans. Le ratio hommes/femmes était de 3. Les tumeurs étaient principalement situées dans l'étage sustentoriel (90 %). Le cancer du poumon était la localisation primaire la plus fréquente, observée chez 47 cas (65,3 %). Le délai de diagnostic des métastases cérébrales était plus marqué entre 1 et 6 mois chez 24 patients (33,3 %), tandis que 31,9 %, soit 23 patients, ont vu leur maladie découverte et révélée par la métastase cérébrale. En ce qui concerne les traitements, 12,5 % des patients ont subi une intervention chirurgicale, principalement à visée curative dans 67 % des cas, avec une résection totale dans 100 % des cas. 22 % ont uniquement bénéficié d'une biopsie stéréotaxique, et 11 % ont subi une chirurgie à visée palliative. 77,8 % des patients ont bénéficié d'une radiothérapie, tous avec la technique EIT principalement avec une dose totale de 20Gy. Environ 54,2 % des patients ont reçu une chimiothérapie, principalement basée sur la carboplatine, la cisplatine et le paclitaxel. Après un suivi, 29 % des patients ont connu une détérioration clinique sur le plan neurologique, tandis que 27,9 % ont présenté une amélioration, et 16.7 % sont décédés.

Discussion : Ce matériel pédagogique sur les tumeurs cérébrales vise à être un instrument d'apprentissage qui compile et organise des données théoriques et, surtout, pratiques, en exposant en détail neuf cas cliniques représentatifs des diverses formes de tumeurs intracrâniennes.

Conclusion : La création de ce kit d'autoapprentissage s'inscrit dans le cadre d'un projet global de notre faculté visant à améliorer le processus d'apprentissage et à élargir la gamme de ses ressources pour garantir une formation médicale continue.


Abstract:

Introduction: Brain tumors, abnormal growths of cells in the brain, represent a complex and varied medical challenge, requiring in-depth understanding for effective diagnosis and treatment. This introduction briefly explores this complex field.

Objective: The aim of this study was to analyze the epidemiological, clinical, radiological and anatomopathological characteristics of brain tumors. Our approach was to provide a practical diagnostic guide while making available to medical learners a self-teaching package based on authentic clinical cases to improve their understanding of clinical and paraclinical semiology.

Materials and methods: In a retrospective analysis covering a five-year period, from January 2018 to December 2022, conducted in the Oncology-Hematology Department of the Mohammed VI University Hospital, Marrakech, we identified a total of 200 cases of brain tumors.

Results:

 For primary tumors:

The mean age of patients was 49.6 years, with variations ranging from 18 to 85 years. The male/female ratio was 1.13. Tumors were mainly located in the supratentorial region (91.4%). Among anatomopathological types, glioblastoma predominated, found in 73 cases (57%). As for histological classification, grade 4 was clearly dominant, observed in 77 patients (60.2%). Of all patients, 88% underwent surgery, with total resection in 84% and partial resection in 16%, while 12% underwent stereotactic biopsy only. 65% of patients received radiotherapy, mainly EIT, used in 97.6% of cases, and IMRT, used in 2.4% of cases, with a total dose of 60 Gy. Some 24,2 % of patients received chemotherapy, mainly following the Stupp protocol. Following a follow-up period, 29% of patients showed clinical improvement, while 25% deteriorated, and 16.4% were considered cured.

✚ For secondary tumors:

The mean age of patients was 55.5 years, with extremes ranging from 32 to 79 years. The male/female ratio was 3. Tumors were mainly located in the supratentorial region (90%). Lung cancer was the most frequent primary location, observed in 47 cases (65.3%). Delay in diagnosis of brain metastases was most marked between 1 and 6 months in 24 patients (33.3%), while 31.9%, or 23 patients, had their disease discovered and revealed by brain metastasis. In terms of treatment, 12.5% of patients underwent surgery, mainly for curative purposes in 67% of cases, with total resection in 100% of cases. 22% underwent stereotactic biopsy only, and 11% palliative surgery. 77.8% of patients underwent radiotherapy, all using the EIT technique and mainly with a total dose of 20Gy. Some 54.2% of patients received chemotherapy, mainly based on carboplatin, cisplatin and paclitaxel. After follow-up, 29% of patients experienced clinical neurological deterioration, while 27.9% showed improvement, and 16.7% died.

Discussion: This educational material on brain tumors aims to be a learning tool that compiles and organizes theoretical and, above all, practical data, detailing nine clinical cases representative of the various forms of intracranial tumors.

Conclusion: The creation of this self-learning kit is part of an overall project by our faculty to improve the learning process and broaden the range of its resources to guarantee continuing medical education.

ملخص

مقدمة:

أورام المخ، نمو غير طبيعي للخلايا في الدماغ، تمثل تحديًا طبيًا معقدًا ومتنوعًا، يتطلب فهمًا متعمقًا للتشخيص والعلاج الفعال. تستكشف هذه المقدمة بإيجاز هذه المنطقة المعقدة.

الهدف:

كان الهدف من هذه الدراسة هو تحليل الخصائص الوبائية والسريرية والإشعاعية والتشريحية لأورام المخ. يهدف نهجنا إلى توفير دليل تشخيصي عملي مع تزويد المتعلمين الطبيين بمجموعة من دورات التعليم الذاتي بناءً على حالات سريرية حقيقية لتحسين فهمهم لعلم الأحياء السريري وشبه السريري

المواد والطرق:

خلال تحليل استرجاعي يغطي فترة خمس سنوات، من يناير 2018 إلى ديسمبر 2022، تم إجراؤه داخل قسم الأورام وأمراض الدم بالمستشفى الجامعي محمد السادس بمراكش، حددنا ما مجموعه 200 حالة أورام في المخ.

نتائج:

للأورام الأولية:

وكان متوسط عمر المرضى 49.6 عامًا، مع وجود اختلافات بين 18 و 85 عامًا. وكانت نسبة الذكور/الإناث هي 1.13. الأورام أثرت بشكل رئيسي على مستوى فوق الخيمة (91.4%). من بين الأنواع المرضية، ساد الورم الأرومي الدبقي، وقد لوحظ في 73 حالة (57%). أما بالنسبة للتصنيف النسيجي، فقد كانت الدرجة الرابعة هي السائدة بشكل واضح، وقد لوحظت في 77 مريضاً (60.2%). من بين جميع المرضى، خضع 88% لعملية جراحية، بهدف الاستئصال الكامل في 84% من الحالات، والاستئصال الجزئي في 16% من الحالات، في حين خضع 12% فقط لخزعة التجسيبي. وقد استفاد 65% من المرضى العلاج الإشعاعي، بشكل رئيسي عن طريق العلاج الإشعاعي للدماغ بالكامل، المستخدمة في 97.6% من الحالات، والعلاج الإشعاعي المعدل الشدة، المستخدمة في 2.4% من الحالات بشكل رئيسي بجرعة إجمالية قدرها 60 غراي. تلقى حوالي 24.2% من المرضى العلاج الكيميائي، وذلك باتباع البروتوكول "ستاب" بشكل رئيسي. بعد فترة المتابعة، أظهر 29% من المرضى تحسناً سريرياً، بينما شهد 25% تدهوراً، وتم شفاء 16.4%.

للأورام الثانوية:

وكان متوسط عمر المرضى 55.5 عامًا، ويتراوح من 32 إلى 79 عامًا. كانت نسبة الذكور/ الإناث هي 3. وتمركزت الأورام بشكل رئيسي في المستوى فوق الخيمة (90%). كان سرطان الرئة هو الموقع الأساسي الأكثر شيوعًا، حيث لوحظ في 47 حالة (65.3%). كان التأخير في تشخيص النقائل الدماغية أكثر وضوحًا بين شهر واحد وستة أشهر لدى 24 مريضًا (33.3%)، في حين أن 31.9%، أو 23 مريضًا، اكتشفوا مرضهم وكشفوا عنه من خلال النقائل الدماغية. وفيما يتعلق بالعلاجات، خضع 12.5% من المرضى لعملية جراحية، بشكل أساسي لأغراض علاجية في 67% من الحالات، مع الاستئصال الكامل في 100% من الحالات. واستفاد 22% فقط من الخزعة التجسيمية، وخضع 11% لعملية جراحية ملطفة. 77.8% من المرضى استفادوا من العلاج الإشعاعي، كلهم باستخدام تقنية العلاج الإشعاعي للدماغ بالكامل بشكل رئيسي بجرعة إجمالية قدرها 20 غراي. تلقى ما يقرب من 54.2% من المرضى العلاج الكيميائي، الذي يعتمد بشكل رئيسي على الكاربوبلاتين والسيسلاتين والباكليتاكسيل. وبعد المتابعة، شهد 29% من المرضى تدهورًا عصبيًا سريريًا، بينما أظهر 27.9% تحسنًا، وتوفي 16.7%.

المناقشة:

تهدف هذه المادة التعليمية حول أورام المخ إلى أن تكون أداة تعليمية تجمع وتنظم البيانات النظرية، وقبل كل شيء، البيانات العملية، وتكشف بالتفصيل تسع حالات سريرية تمثل الأشكال المختلفة للأورام داخل الجمجمة.

الخلاصة:

يعد إنشاء مجموعة أدوات الدراسة الذاتية هذه جزءًا من مشروع شامل لأعضاء هيئة التدريس لدينا يهدف إلى تحسين عملية التعلم وتوسيع نطاق مواردها لضمان التعليم الطبي المستمر.



BIBLIOGRAPHIE



1. **Gérard Tachdjian, Sophie Brisset, Anne-Marie Courtot, Damien Schoëvaërt, Lucie Tosca.**
Embryologie et histologie humaines. Elsevier Health Sciences France; 2016.
2. **Bruno Dubuc.**
Le cerveau à tous les niveaux - Niveau avancé. Disponible: <https://www.blog-lecerveau.org/avance/>
3. **INSTITUT FRANÇAIS DE L'ÉDUCATION.**
Disponible : <https://ife.ens-lyon.fr/>
4. **Michael P.**
McKinley, Valerie Dean O'Loughlin, Theresa Stouter Bidle. Anatomie et physiologie : une approche intégrée. Maloine ; 2014.
5. **Ronald W.**
Dudek. BRS Embryology. Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
6. **Elaine Marieb, Simone Brito, Linda Moussakova.**
Anatomie et physiologie humaines: Travaux dirigés. Pearson; 2018.
7. **Sophie Dupont, Anne Muller.**
L'anatomie et la physiologie pour les infirmier(e)s. Elsevier Masson; 2021.
8. **Futura. Anatomie du cerveau**
Futura, Inspirons l'avenir. Disponible : <https://www.futura-sciences.com/>
9. **Parlons sciences.**
Disponible : <https://letstalkscience.ca/>
10. **Gerard J.**
Tortora, Bryan Derrickson. Éléments d'anatomie et de physiologie. ERPI – Le Renouveau Pédagogique Editions ; 2016.
11. **Université de Genève**
Université de Genève – Cerveau antérieur Disponible : <https://www.unige.ch/>
12. **Alain Ramé, Sylvie Thérond.**
Anatomie et physiologie. Aide-soignant et Auxiliaire de puériculture : Avec cahier d'apprentissage et lexique. Elsevier Health Sciences; 2023.

13. **Laboratoire d'anatomie – Faculté de Médecine de Marrakech.**
Laboratoire d'anatomie – Faculté de Médecine de Marrakech. Disponible : <http://anatomie-fmpm.uca.ma/>
14. **Drake RL, Vogl AW, Mitchell AHG, Duparc F, Duparc J.**
Gray's Anatomie – Le Manuel pour les étudiants. Elsevier Health Sciences; 2020.
15. **Bryan Derrickson, Gerard J.**
Tortora. Principes d'anatomie et de physiologie. De Boeck Supérieur; 2007.
16. **Zona incerta.**
Article d'encyclopedie
17. **Noyau sous-thalamique.**
Article d'encyclopedie
18. **Université catholique de Louvain**
Ventral thalamus | Brain-inter-atlas
19. **Richard L. Drake PhD, A. Wayne Vogl PhD, Adam W. M. Mitchell, MB Bs Frcs Frcr.**
Gray. Anatomía Básica. Elsevier Health Sciences; 2023.
20. **Mtui E, Gruener G, Dockery P.**
Fitzgerald's Clinical Neuroanatomy and Neuroscience E-Book: Fitzgerald's Clinical Neuroanatomy and Neuroscience E-Book. Elsevier Health Sciences; 2020.
21. **Drake R, Vogl AW, Mitchell AWM.**
Gray's Anatomy for Students E-Book. Elsevier Health Sciences; 2014.
22. **F. Vuillier, É. Medeiros de Bustos, L. Tatu.**
Organisation fonctionnelle du cervelet : approche neuro-anatomique. Rev Neurol (Paris). 2011;167(5):361-9. DOI: 10.1016/j.neurol.2010.07.045
23. **Dr kheroua-Gaouar.**
Faculté de Médecine Université Oran 1 – Morphologie du cervelet Disponible: https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits
24. **Collège des Enseignants de Neurologie.**
Collège des Enseignants de Neurologie. Disponible : <https://www.cen-neurologie.fr/fr>

25. **Katja Hoehn, Elaine Marieb**
Anatomie et physiologie humaines : Manuel + Édition en ligne + MonLab + Multimédia (60 mois). ERPI; 2019.
26. **Neuroanatomy: An Illustrated Colour Text Elsevier eBook on VitalSource, 5th Edition – 9780702065941.**
27. **Futura. Futura.**
Futura, Inspirons l'avenir. Anatomie du tronc cérébral
28. **Dr Sellam. Faculté de Médecine Université Oran 1 – Le Tronc cérébral.**
Disponible : https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits
29. **Michael P.**
McKinley, Valerie Dean O'Loughlin, Theresa Stouter Bidle. Anatomie et physiologie, une approche intégrée 2e édition.
30. **Université de Genève**
La Vascularisation – Le cortex Disponible : <http://www.medecine.unige.ch>
31. **Jozsef Kiss, et les membres du Neuroclub.**
Université de Genève – Université de Genève – Vascularisation du système nerveux
Disponible: <https://www.unige.ch/medecine/neuf/files>
32. **Université de Genève**
La Vascularisation – Le mésencéphale Disponible: <http://www.medecine.unige.ch>
33. **Université Ferhat Abbas**
La Vascularisation du pont
34. **Université de Genève**
La Vascularisation – La médulla oblongata
35. **Pr Serge Nataf.**
Enseignement d'Histologie Humaine, – Tissu Nerveux.
36. **La cellule nerveuse (neurone).**
Futura, Inspirons l'avenir.

37. **Prugnotte H, Thoreau F.**
Histologie. Estem; 1996.
38. **Poirier J, Catala M, Bernaudin J-F, Gherardi R-K, André J-M.**
Histologie : Les tissus. Masson; 2006.
39. **Frank Henry Netter.**
Atlas d'anatomie humaine. Elsevier Masson ; 2019.
40. **Berré, J, Cohadon F.**
HYPERTENSION INTRACRÂNIENNE, AGEPS Agence Générale Equipements Prod Santé
Disponible : <https://ageps.aphp.fr/>
41. **Campus de Neurochirurgie**
Article 379 : Physiopathologies des tumeurs intracrâniennes.
42. **Dr Antoine MICHEAU, Dr Denis HOA.**
Anatomie du cerveau. .
43. **Collège des Enseignants de Neurologie.**
Publié le : 21 sept 2016. Tumeurs intracrâniennes. Disponible : <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/tumeurs-intracraniennes>
44. **Elsevier Masson.**
Hypertension intracrânienne, œdèmes cérébraux. EM-Consulte; Disponible:
<https://www.em-consulte.com/article/211448/hypertension-intracranienne-?demes-cerebraux>
45. **Hossmann KA, Blöink M, Wilmes F, Wechsler W.**
Experimental peritumoral edema of the cat brain. Adv Neurol. 1980;28:323-40.
46. **Long DM.**
Capillary ultrastructure and the blood-brain barrier in human malignant brain tumors. J Neurosurg. 1970;32(2):127-44. DOI: 10.3171/jns.1970.32.2.0127
47. **Yamada K, Ushio Y, Hayakawa T, Arita N, Yamada N, Mogami H.**
Effects of methylprednisolone on peritumoral brain edema. A quantitative autoradiographic study. J Neurosurg. 1983;59(4):612
10.3171/jns.1983.59.4.0612

48. **Chanalet S, Lebrun–Frenay C, Frenay M, Lonjon M, Chatel M.**
Symptomatologie clinique et diagnostic neuroradiologique des tumeurs intracrâniennes. EMC – Neurol. 2004;1(1):91-122. DOI: 10.1016/j.emcn.2003.10.001
49. **Déchelette et AL Marie. [En ligne].**
Institut National du Cancer. Disponible: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers>
50. **Christian Derouesné.**
[Brain tumors, cognitive and mental disorders in adults]. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2015;13(2):187-94. DOI: 10.1684/pnv.2015.0533
51. **Anderson SW, Damasio H, Tranel D.**
Neuropsychological impairments associated with lesions caused by tumor or stroke. Arch Neurol. 1990;47(4):397-405. DOI: 10.1001/archneur.1990.00530040039017
52. **Subramoniam Madhusoodanan, Mark Bryan Ting, Tara Farah, Umran Ugur.**
Psychiatric aspects of brain tumors: A review. World J Psychiatry. 2015;5(3):2785. DOI: 10.5498/wjp.v5.i3.273
53. **D. Galasko, P. F. Kwo–On–Yuen, L.**
Thal. Intracranial mass lesions associated with late–onset psychosis and depression. Psychiatr Clin North Am. 1988;11(1):151-66.
54. **Hom J, Reitan RM.**
Neuropsychological correlates of rapidly vs. slowly growing intrinsic cerebral neoplasms. J Clin Neuropsychol. 1984;6(3):309-24. DOI: 10.1080/01688638408401221
55. **A. E. Maxwell.**
A statistical review of Psychological symptoms in neurosurgical disease; by E. Busch. Acta Psychiatr Neurol Scand. 1955;30(3):483-97. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1955.tb01004.x
56. **Henry Hécaen, Julian de Ajuriaguerra.**
Troubles mentaux au cours des tumeurs intracrâniennes: importance sémiologique et valeur localisatrice, par H. Hécaen ... J. de Ajuriaguerra ... Mame; 1956.
57. **Durward WF.**
Organic Psychiatry The Psychological Consequences of Cerebral Disorder. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1979;42(8):772.

58. **Patton RB, Sheppard JA.**
Intracranial tumors found at autopsy in mental patients. *Am J Psychiatry.* 1956;113(4):319-24. DOI: 10.1176/ajp.113.4.319
59. **Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Wiemels JL.**
Epidemiology of brain tumors. *Neurol Clin.* 2007;25(4):867-87. DOI: 10.1016/j.ncl.2007.07.002
60. **Lampl Y, Barak Y, Achiron A, Sarova-Pinchas I.**
Intracranial meningiomas: correlation of peritumoral edema and psychiatric disturbances. *Psychiatry Res.* 1995;58(2):177-80. DOI: 10.1016/0165-1781(95)02586-1
61. **Lowry JK, Snyder JJ, Lowry PW.**
Brain tumors in the elderly: recent trends in a Minnesota cohort study. *Arch Neurol.* 1998;55(7):922-8. DOI: 10.1001/archneur.55.7.922
62. **Blumenthal DT, DeAngelis LM.**
Aging and primary central nervous system neoplasms. *Neurol Clin.* 1998;16(3):635-6. DOI: 10.1016/s0733-8619(05)70088-8
63. **Calhoun-Eagan RD.**
Psychological and social impact of being a brain tumor survivor: adult issues. *Cancer Treat Res.* 2009;150:309-16. DOI: 10.1007/b109924_19
64. **Perkins A, Liu G.**
Primary Brain Tumors in Adults: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2016;93(3):211-217B.
65. **Farrell CJ, Plotkin SR.**
Genetic causes of brain tumors: neurofibromatosis, tuberous sclerosis, von Hippel-Lindau, and other syndromes. *Neurol Clin.* 2007;25(4):925-41. DOI: 10.1016/j.ncl.2007.07.008
66. **Fisher JL, Schwartzbaum JA, Wrensch M, Berger MS.**
Evaluation of epidemiologic evidence for primary adult brain tumor risk factors using evidence-based medicine. *Prog Neurol Surg.* 2006;19:54-79. DOI: 10.1159/000095179
67. **Haijun Zhang, Hang Liu, Jennifer L Knauss.**
Associations between three XRCC1 polymorphisms and glioma risk: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2013 Oct;34(5):3003-13. doi: 10.1007/s13277-013-0865-1.

68. **Lu Q, Dai D, Zhao W, Wang L, Yue Z, Chen X, et al.**
Association between MTHFR 677C>T polymorphism and risk of gliomas: evidence from a meta-analysis. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med.* 2013;34(5):2801-7. DOI: 10.1007/s13277-013-0838-4
69. **Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al.**
The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl).* 2016;131(6):803-20. DOI: 10.1007/s00401-016-1545-1
70. **Dodge OG.**
Histological Typing of tumours of the Central Nervous System. *Br J Cancer.* 1981;44(3):480.
71. **Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW.**
The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol Zurich Switz.* 1993;3(3):255-68. DOI: 10.1111/j.1750-3639.1993.tb00752.x
72. **Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvett A, et al.**
The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol (Berl).* 2007;114(2):97-109. DOI: 10.1007/s00401-007-0243-4
73. **Louis DN, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Ellison DW, Hawkins C, et al.**
Announcing cIMPACT-NOW: the Consortium to Inform Molecular and Practical Approaches to CNS Tumor Taxonomy. *Acta Neuropathol (Berl).* 2017;133(1):1-3. DOI: 10.1007/s00401-016-1646-x
74. **Louis DN, Wesseling P, Aldape K, Brat DJ, Capper D, Cree IA, et al.**
cIMPACT-NOW update 6: new entity and diagnostic principle recommendations of the cIMPACT-Utrecht meeting on future CNS tumor classification and grading. *Brain Pathol Zurich Switz.* 2020;30(4):844-56. DOI: 10.1111/bpa.12832
75. **Louis DN, Giannini C, Capper D, Paulus W, Figarella-Branger D, Lopes MB, et al.**
cIMPACT-NOW update 2: diagnostic clarifications for diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant and diffuse astrocytoma/anaplastic astrocytoma, IDH-mutant. *Acta Neuropathol (Berl).* 2018;135(4):639-42. DOI: 10.1007/s00401-018-1826-y

76. **Brat DJ, Aldape K, Colman H, Holland EC, Louis DN, Jenkins RB, et al.**
cIMPACT-NOW update 3: recommended diagnostic criteria for « Diffuse astrocytic glioma, IDH-wildtype, with molecular features of glioblastoma, WHO grade IV ». *Acta Neuropathol (Berl)*. 2018;136(5):805-10. DOI: 10.1007/s00401-018-1913-0
77. **Louis DN, Wesseling P, Paulus W, Giannini C, Batchelor TT, Cairncross JG, et al.**
cIMPACT-NOW update 1: Not Otherwise Specified (NOS) and Not Elsewhere Classified (NEC). *Acta Neuropathol (Berl)*. 2018;135(3):481-4. DOI: 10.1007/s00401-018-1808-0
78. **Louis DN, Ellison DW, Brat DJ, Aldape K, Capper D, Hawkins C, et al.**
cIMPACT-NOW: a practical summary of diagnostic points from Round 1 updates. *Brain Pathol Zurich Switz*. 2019;29(4):469-72. DOI: 10.1111/bpa.12732
79. **Brat DJ, Aldape K, Colman H, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giannini C, et al.**
cIMPACT-NOW update 5: recommended grading criteria and terminologies for IDH-mutant astrocytomas. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2020;130(8):603-14. DOI: 10.1007/s00401-020-02127-9
80. **Ellison DW, Aldape KD, Capper D, Fouladi M, Gilbert MR, Gilbertson RJ, et al.**
cIMPACT-NOW update 7: advancing the molecular classification of ependymal tumors. *Brain Pathol*. 2020;30(5):863-6. DOI: 10.1111/bpa.12866
81. **Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al.**
The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol*. 2021;23(8):1231-51. DOI: 10.1093/neuonc/noab106
82. **Mellinghoff IK, van den Bent MJ, Blumenthal DT, Touat M, Peters KB, Clarke J, et al.**
Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma. *N Engl J Med*. 2023;389(7):589-601. DOI: 10.1056/NEJMoa2304194
83. **Cohen AL, Holmen SL, Colman H.**
IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013;13(5):345. DOI: 10.1007/s11910-013-0345-4
84. **Ward PS, Patel J, Wise DR, Abdel-Wahab O, Bennett BD, Collier HA, et al.**
The common feature of leukemia-associated IDH1 and IDH2 mutations is a neomorphic enzyme activity converting alpha-ketoglutarate to 2-hydroxyglutarate. *Cancer Cell*. 2010;17(3):225-34. DOI: 10.1016/j.ccr.2010.01.020

85. **Reitman ZJ, Yan H.**
Isocitrate dehydrogenase 1 and 2 mutations in cancer: alterations at a crossroads of cellular metabolism. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(13):932-41. DOI: 10.1093/jnci/djq187
86. **Pansuriya TC, van Eijk R, d'Adamo P, van Ruler MAJH, Kuijjer ML, Oosting J, et al.**
Somatic mosaic IDH1 and IDH2 mutations are associated with enchondroma and spindle cell hemangioma in Ollier disease and Maffucci syndrome. *Nat Genet.* 2011;43(12):1256-61. DOI: 10.1038/ng.1004
87. **Losman J-A, Looper RE, Koivunen P, Lee S, Schneider RK, McMahon C, et al.**
(R)-2-hydroxyglutarate is sufficient to promote leukemogenesis and its effects are reversible. *Science.* 2013;339(6127):1621-5. DOI: 10.1126/science.1231677
88. **Amary MF, Bacsi K, Maggiani F, Damato S, Halai D, Berisha F, et al.**
IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours. *J Pathol.* 2011;224(3):334-43. DOI: 10.1002/path.2913
89. **Amary MF, Damato S, Halai D, Eskandarpour M, Berisha F, Bonar F, et al.**
Ollier disease and Maffucci syndrome are caused by somatic mosaic mutations of IDH1 and IDH2. *Nat Genet.* 2011;43(12):1262-5. DOI: 10.1038/ng.994
90. **PubChem.**
IDH1 - isocitrate dehydrogenase (NADP(+)) 1 (human) Disponible: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/gene/IDH1/human>
91. **Sanson M, Marie Y, Paris S, Idbaih A, Laffaire J, Ducray F, et al.**
Isocitrate dehydrogenase 1 codon 132 mutation is an important prognostic biomarker in gliomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009;27(25):4150-4. DOI: 10.1200/JCO.2009.21.9832
92. **van den Bent MJ, Hartmann C, Preusser M, Ströbel T, Dubbink HJ, Kros JM, et al.**
Interlaboratory comparison of IDH mutation detection. *J Neurooncol.* 2013;112(2):173-8. DOI: 10.1007/s11060-013-1056-z
93. **Reuss DE, Mamatjan Y, Schrimpf D, Capper D, Hovestadt V, Kratz A, et al.**
IDH mutant diffuse and anaplastic astrocytomas have similar age at presentation and little difference in survival: a grading problem for WHO. *Acta Neuropathol (Berl).* 2015;129(6):867-73. DOI: 10.1007/s00401-015-1438-8

94. **Capper D, Zentgraf H, Balsl J, Hartmann C, von Deimling A.**
Monoclonal antibody specific for IDH1 R132H mutation. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2009;118(5):599-601. DOI: 10.1007/s00401-009-0595-z
95. **Choi C, Ganji SK, DeBerardinis RJ, Hatanpaa KJ, Rakheja D, Kovacs Z, et al.**
2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in IDH-mutated patients with gliomas. *Nat Med*. 2012;18(4):624-9. DOI: 10.1038/nm.2682
96. **Mulholland S, Pearson DM, Hamoudi RA, Malley DS, Smith CM, Weaver JM, et al.**
MGMT CpG island is invariably methylated in adult astrocytic and oligodendroglial tumors with IDH1 or IDH2 mutations. *Int J Cancer*. 2012;131(5):1104-13. DOI: 10.1002/ijc.26499
97. **Christensen BC, Smith AA, Zheng S, Koestler DC, Houseman EA, Marsit CJ, et al.**
DNA methylation, isocitrate dehydrogenase mutation, and survival in glioma. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(2):143-53. DOI: 10.1093/jnci/djq497
98. **Yan H, Parsons DW, Jin G, McLendon R, Rasheed BA, Yuan W, et al.**
IDH1 and IDH2 mutations in gliomas. *N Engl J Med*. 2009;360(8):776-82. DOI: 10.1056/NEJMoa0808710
99. **Cancer Genome Atlas Research Network, Brat DJ, Verhaak RGW, Aldape KD, Yung WKA, Salama SR, et al.**
Comprehensive, Integrative Genomic Analysis of Diffuse Lower-Grade Gliomas. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2481-98. DOI: 10.1056/NEJMoa1402121
100. **Gadji M, Fortin D, Tsanaclis A-M, Drouin R.**
Is the 1p/19q deletion a diagnostic marker of oligodendrogliomas? *Cancer Genet Cytogenet*. 2009;194(1):12-22. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2009.05.004
101. **Boots-Sprenger SHE, Sijben A, Rijntjes J, Tops BBJ, Idema AJ, Rivera AL, et al.**
Significance of complete 1p/19q co-deletion, IDH1 mutation and MGMT promoter methylation in gliomas: use with caution. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2013;26(7):922-9. DOI: 10.1038/modpathol.2012.166
102. **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;66(20):9852-61. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-06-1796

103. **Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK.**
WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer; 2016.
104. **Zheng L, Zhang M, Hou J, Gong J, Nie L, Chen X, et al.**
High-grade gliomas with isocitrate dehydrogenase wild-type and 1p/19q codeleted: Atypical molecular phenotype and current challenges in molecular diagnosis. *Neuropathol Off J Jpn Soc Neuropathol.* 2020;40(6):599-605. DOI: 10.1111/neup.12672
105. **Thon N, Kreth S, Kreth F-W.**
Personalized treatment strategies in glioblastoma: MGMT promoter methylation status. *OncoTargets Ther.* 2013;6:1363-72. DOI: 10.2147/OTT.S50208
106. **Weller M, Stupp R, Reifenberger G, Brandes AA, van den Bent MJ, Wick W, et al.**
MGMT promoter methylation in malignant gliomas: ready for personalized medicine? *Nat Rev Neurol.* 2010;6(1):39-51. DOI: 10.1038/nrneurol.2009.197
107. **Amorim JP, Santos G, Vinagre J, Soares P.**
The Role of ATRX in the Alternative Lengthening of Telomeres (ALT) Phenotype. *Genes.* 2016;7(9):66. DOI: 10.3390/genes7090066
108. **Treister D, Kingston S, Hoque KE, Law M, Shiroishi MS.**
Multimodal magnetic resonance imaging evaluation of primary brain tumors. *Semin Oncol.* 2014;41(4):478-95. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2014.06.006
109. **Jacobs AH, Kracht LW, Gossmann A, Ruger MA, Thomas AV, Thiel A, et al.**
Imaging in Neurooncology. *NeuroRx.* 2005;2(2):333-47.
110. **Purdy RA, Kirby S.**
Headaches and brain tumors. *Neurol Clin.* 2004;22(15):39 - 8619(03)00099-9 DOI: 10.1016/S0733
111. **Bradley WG, Waluch V, Yadley RA, Wycoff RR.**
Comparison of CT and MR in 400 patients with suspected disease of the brain and cervical spinal cord. *Radiology.* -70284;152(3):695
10.1148/radiology.152.3.6463251
112. **Dammers R, Haitsma IK, Schouten JW, Kros JM, Avezaat CJJ, Vincent AJPE.**
Safety and efficacy of frameless and frame-based intracranial biopsy techniques. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150(1):23-9. DOI: 10.1007/s00701-007-1473-x

113. **Duffau H, Gatignol P, Mandonnet E, Peruzzi P, Tzourio-Mazoyer N, Capelle L.**
New insights into the anatomo-functional connectivity of the semantic system: a study using cortico-subcortical electrostimulations. *Brain J Neurol.* 2005;128(Pt 4):7970. DOI: 10.1093/brain/awh423
114. **Menei P, Metellus P.**
[Surgical treatment of glioblastomas]. *Neurochirurgie.* 2010;58(5):470. DOI: 10.1016/j.neuchi.2010.07.015
115. **Shoeman D, Belli A, Grundy PL.**
Image-guided frameless stereotactic biopsy without intraoperative neuropathological examination. *J Neurosurg.* 2010;113(2):170-8. DOI: 10.3171/2009.12.JNS09573
116. **Woodworth GF, McGirt MJ, Samdani A, Garonzik I, Olivi A, Weingart JD.**
Frameless image-guided stereotactic brain biopsy procedure: diagnostic yield, surgical morbidity, and comparison with the frame-based technique. *J Neurosurg.* 2006;104(2):233-7. DOI: 10.3171/jns.2006.104.2.233
117. **A. HAMLAT.**
INDICATIONS APPORT DIAGNOSTIQUE LIMITES COMPLICATIONS – DIU NEURO-ONCOLOGIE
Rennes 5-6 / 02 / 2009 Medicongres.net.
118. **CHU clermont-ferrand**
Disponible : <https://www.chu-clermontferrand.fr/>
119. **Institut National du Cancer.**
Biopsie – Chirurgie. Disponible : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Tumeurs-du-cerveau/Chirurgie/Biopsie>
120. **CHU de Québec Université laval.**
Guide d'enseignement – le méningiome
121. **Balestrino R, Rudà R, Soffiatti R.**
Brain Metastasis from Unknown Primary Tumour: Moving from Old Retrospective Studies to Clinical Trials on Targeted Agents. *Cancers.* 2020;12(11):3350. DOI: 10.3390/cancers12113350
122. **Voorhies RM, Sundaresan N, Thaler HT.**
The single supratentorial lesion. An evaluation of preoperative diagnostic tests. *J Neurosurg.* 1980;53(3):364-8. DOI: 10.3171/jns.1980.53.3.0364

123. **Schiff D.**
Single Brain Metastasis. *Curr Treat Options Neurol.* 2009;3(10):69.
10.1007/s11940-001-0027-4
124. **Blanchet L, Krooshof PWT, Postma GJ, Idema AJ, Goraj B, Heerschap A, et al.**
Discrimination between metastasis and glioblastoma multiforme based on morphometric analysis of MR images. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;30(1):67.
10.3174/ajnr.A2269
125. **Cha S, Lupo JM, Chen M-H, Lamborn KR, McDermott MW, Berger MS, et al.**
Differentiation of glioblastoma multiforme and single brain metastasis by peak height and percentage of signal intensity recovery derived from dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(6):1078.
DOI: 10.3174/ajnr.A0484
126. **Essig M, Nguyen TB, Shiroishi MS, Saake M, Provenzale JM, Enterline DS, et al.**
Perfusion MRI: the five most frequently asked clinical questions. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;201(3):W495-510. DOI: 10.2214/AJR.12.9544
127. **Law M, Cha S, Knopp EA, Johnson G, Arnett J, Litt AW.**
High-grade gliomas and solitary metastases: differentiation by using perfusion and proton spectroscopic MR imaging. *Radiology.* 2002;222(1):715.
10.1148/radiol.2223010558
128. **Server A, Josefsen R, Kulle B, Maehlen J, Schellhorn T, Gadmar Ø, et al.**
Proton magnetic resonance spectroscopy in the distinction of high-grade cerebral gliomas from single metastatic brain tumors. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987.
2010;51(3):316-25. DOI: 10.3109/02841850903482901
129. **Ishimaru H, Morikawa M, Iwanaga S, Kaminogo M, Ochi M, Hayashi K.**
Differentiation between high-grade glioma and metastatic brain tumor using single-voxel proton MR spectroscopy. *Eur Radiol.* 2001;11(9):1784-91. DOI: 10.1007/s003300000814
130. **Bulakbasi N, Kocaoglu M, Ors F, Tayfun C, Uçöz T.**
Combination of single-voxel proton MR spectroscopy and apparent diffusion coefficient calculation in the evaluation of common brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(2):225-33.
- 131.

132. **Delorme S, Weber M-A.**
Applications of MRS in the evaluation of focal malignant brain lesions. *Cancer Imaging Off Publ Int Cancer Imaging Soc.* 2006;6(1):95-9. DOI: 10.1102/1470-7330.2006.0015
133. **Gaillard.**
Pilocytic astrocytoma | *Radiology*. DOI:10.53347/rID-187
133. Knight J, De Jesus O.
Pilocytic Astrocytoma. Dans: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
134. **Theeler BJ, Ellezam B, Sadighi ZS, Mehta V, Tran MD, Adesina AM, et al.**
Adult pilocytic astrocytomas: clinical features and molecular analysis. *Neuro-Oncol.* 2014;16(6):841-7. DOI: 10.1093/neuonc/not246
135. **Theeler BJ, Ellezam B, Sadighi ZS, Mehta V, Tran MD, Adesina AM, et al.**
Adult pilocytic astrocytomas: clinical features and molecular analysis. *Neuro-Oncol.* 2014;16(6):841-7. DOI: 10.1093/neuonc/not246
136. **Koeller KK, Rushing EJ.**
From the archives of the AFIP: pilocytic astrocytoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2007;28(6):D693
10.1148/rg.246045146
137. **Kerleroux B, Cottier JP, Janot K, Listrat A, Sirinelli D, Morel B.**
Posterior fossa tumors in children: Radiological tips & tricks in the age of genomic tumor classification and advance MR technology. *J Neuroradiol J Neuroradiol.* 2020;47(1):4653. DOI: 10.1016/j.neurad.2019.08.002
138. **AlRayahi J, Zapotocky M, Ramaswamy V, Hanagandi P, Branson H, Mubarak W, et al.**
Pediatric Brain Tumor Genetics: What Radiologists Need to Know. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2018;38(7):2102-22. DOI: 10.1148/rg.2018180109
139. **Boschetti G, Santos AJ, Fermon KP, de Freitas Honório GL, Batistella G, Kusma SZ, et al.**
Adult Pilocytic Astrocytomas: A Brazilian Series. *World Neurosurg.* 2020;133:e205
DOI: 10.1016/j.wneu.2019.08.146
140. **Plum F, Posner JB.**
The diagnosis of stupor and coma. *Contemp Neurol Ser.* 1972;10:1-286.

- 141. Drevelegas A.**
Imaging of Brain Tumors with Histological Correlations. Springer Science & Business Media; 2010.
- 142. Collins VP, Jones DTW, Giannini C.**
Pilocytic astrocytoma: pathology, molecular mechanisms and markers. Acta Neuropathol (Berl). 2015;129(6):775-88. DOI: 10.1007/s00401-015-1410-7
- 143. Wippold FJ, Perry A, Lennerz J.**
Neuropathology for the neuroradiologist: Rosenthal fibers. AJNR Am J Neuroradiol. 2006;27(5):958-61.
- 144. Salma Faiq.**
Le profil épidémiologique, thérapeutique et évolutif du glioblastome. MARRAKECH: UNIVERSITE CADI AYYAD FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH; 2014.
- 145. Piette C, Munaut C, Foidart J-M, Deprez M.**
Treating gliomas with glucocorticoids: from bedside to bench. Acta Neuropathol (Berl). 2006;112(6):651-64. DOI: 10.1007/s00401-006-0100-x
- 146. Paquis P, Menei P.**
[Conclusions: glioblastomas. standards, options, recommendations]. Neurochirurgie. 2010;56(6):503-7. DOI: 10.1016/j.neuchi.2010.07.017
- 147. ASRI F.**
Les glioblastomes. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech. Disponible: <http://www.fmpm.uca.ma/>
- 148. PAQUIS P, MENEI P.**
Conclusions - Les glioblastomes. Standards, options, recommandations. Neurochirurgie 2010 ; 56(6) : 503-7.
- 149. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC, et al.**
Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2000;54(10):1886-93. DOI: 10.1212/wnl.54.10.1886
- 150. [En ligne]. Les traitements médicamenteux**
ARTC Disponible : <https://artc-asso.fr/les-tumeurs-cerebrales/les-traitements/les-traitements-medicamenteux/>

151. **Dr Thierry WACHTER , Dr Patrick FRANCOIS.**
Référentiels de prise en charge des cancers en région Centre.
152. **Melle Ikbale EL AYACHI.**
KIAA 0510, Ténascine R, et astrocytomes pilocytiques. UNIVERSITÉ DE LA MEDITERRANÉE
FACULTE DE MÉDECINE DE MARSEILLE; 2010.
153. **Packer RJ, Lange B, Ater J, Nicholson HS, Allen J, Walker R, et al.**
Carboplatin and vincristine for recurrent and newly diagnosed low-grade gliomas of
childhood. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1993;11(5):850-859. DOI:
10.1200/JCO.1993.11.5.850
154. **Murphy ES, Parsai S, Kano H, Sheehan JP, Martinez-Alvarez R, Martinez-Moreno N, et al.**
Outcomes of stereotactic radiosurgery for pilocytic astrocytoma: an international
multiinstitutional study. *J Neurosurg.* 2019;130(1):157-162. DOI:
10.3171/2019.9.JNS191335
155. **Austin EJ, Alvord EC.**
Recurrences of cerebellar astrocytomas: a violation of Collins' law. *J Neurosurg.*
1988;68(1):41-7. DOI: 10.3171/jns.1988.68.1.0041
156. **Beni-Adani L, Gomori M, Spektor S, Constantini S.**
Cyst wall enhancement in pilocytic astrocytoma: neoplastic or reactive phenomena.
Pediatr Neurosurg. 2000;32(5):234-9. DOI: 10.1159/000028944
157. **Johnson DR, Brown PD, Galanis E, Hammack JE.**
Pilocytic astrocytoma survival in adults: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and
End Results Program of the National Cancer Institute. *J Neurooncol.* 2012;108(1):183-9.
DOI: 10.1007/s11060-012-0829-0
158. **Villanueva KG, Rea ND, Krieger MD.**
Novel Surgical and Radiologic Risk Factors for Progression or Recurrence of Pediatric
Pilocytic Astrocytoma. *Pediatr Neurosurg.* 2019;54(6):375-85. DOI: 10.1159/000503110
159. **Mair MJ, Wöhrer A, Furtner J, Simonovska A, Kiesel B, Oberndorfer S, et al.**
Clinical characteristics and prognostic factors of adult patients with pilocytic astrocytoma.
J Neurooncol. 2020;148(1):187-98. DOI: 10.1007/s11060-020-03513-9

160. **Sejda A, Grajkowska W, Trubicka J, Szutowicz E, Wojdacz T, Kloc W, et al.**
WHO CNS5 2021 classification of gliomas: a practical review and road signs for diagnosing pathologists and proper patho-clinical and neuro-oncological cooperation. *Folia Neuropathol. Termedia*; 2022;60(2):137-52. DOI: 10.5114/fn.2022.118183
161. **Tonn J-C, Westphal M, Rutka JT, Grossman SA.**
Neuro-Oncology of CNS Tumors. Springer Science & Business Media; 2005.
162. **Molinaro AM, Taylor JW, Wiencke JK, Wrensch MR.**
Genetic and molecular epidemiology of adult diffuse glioma. *Nat Rev Neurol*. 2019;15(7):405-17. DOI: 10.1038/s41582-019-0220-2
163. **Watanabe M, Tanaka R, Takeda N.**
Magnetic resonance imaging and histopathology of cerebral gliomas. *Neuroradiology*. 1992;34(6):463-9. DOI: 10.1007/BF00598951
164. **McLone DG.**
Pediatric Neurosurgery: Surgery of the Developing Nervous System. Saunders; 2001.
165. **Lind-Landström T, Habberstad AH, Sundstrøm S, Torp SH.**
Prognostic value of histological features in diffuse astrocytomas WHO grade II. *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5(2):152-8.
166. **[En ligne] Astrocytome IDH mutant CNS OMS grade 2 | MonRapportPathologie.ca**
Disponible : <https://www.mypathologyreport.ca/fr/diagnosis-library/astrocytoma-idh-mutant-cns-who-grade-2/>
167. **[En ligne] Astrocytome IDH mutant CNS OMS grade 3 | MonRapportPathologie.ca**
Disponible : <https://www.mypathologyreport.ca/fr/diagnosis-library/astrocytoma-idh-mutant-cns-who-grade-3/>
168. **MyPathologyReport.ca [En ligne]. Astrocytome IDH mutant CNS OMS grade 4**
Disponible : <https://www.mypathologyreport.ca/fr/diagnosis-library/astrocytoma-idh-mutant-cns-who-grade-4/>
169. **Karschnia P, Vogelbaum MA, van den Bent M, Cahill DP, Bello L, Narita Y, et al.**
Evidence-based recommendations on categories for extent of resection in diffuse glioma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2021;149:23-33. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.03.002

170. **Gaillard F.**
Astrocytoma, IDH-mutant | Radiology Reference Article DOI: 10.53347/rID-1459
171. **Pekmezci M, Rice T, Molinaro AM, Walsh KM, Decker PA, Hansen H, et al.**
Adult infiltrating gliomas with WHO 2016 integrated diagnosis: additional prognostic roles of ATRX and TERT. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2017;133(6):1001 DOI: 10.1007/s00401-017-1690-1
172. **Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, et al.**
CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro-Oncol*. 2014;16(suppl_4):iv-163. DOI: 10.1093/neuonc/nou223
173. **Dähnert W.**
Radiology Review Manual. Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
174. **Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al.**
The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol*. 2021;23(8):1231-51. DOI: 10.1093/neuonc/noab106
175. **Ostrom QT, de Blank PM, Kruchko C, Petersen CM, Liao P, Finlay JL, et al.**
Alex's Lemonade Stand Foundation Infant and Childhood Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro-Oncol*. 2015;16 Suppl 10(Suppl 10):x1-36. DOI: 10.1093/neuonc/nou327
176. **Erlich SS, Davis RL.**
Spinal subarachnoid metastasis from primary intracranial glioblastoma multiforme. *Cancer*. 1978;42(6):2854. DOI: 10.1002/1097-0142(197812)42:6<2854::aid-cncr2820420647>3.0.co;2-4
177. **Arita N, Taneda M, Hayakawa T.**
Leptomeningeal dissemination of malignant gliomas. Incidence, diagnosis and outcome. *Acta Neurochir (Wien)*. 1994;126(2-4):84-92. DOI: 10.1007/BF01476415
178. **Nishikawa R, Sugiyama T, Narita Y, Furnari F, Cavenee WK, Matsutani M.**
Immunohistochemical analysis of the mutant epidermal growth factor, deltaEGFR, in glioblastoma. *Brain Tumor Pathol*. 2004;21(2):53-6. DOI: 10.1007/BF02484510

179. **Herrlinger U, Förschler H, Küker W, Meyermann R, Bamberg M, Dichgans J, et al.**
Leptomeningeal metastasis: survival and prognostic factors in 155 patients. *J Neurol Sci.* 2004;223(2):167-78. DOI: 10.1016/j.jns.2004.05.008
180. **H R Djalilian I, M V Shah, W A Hall**
Radiographic incidence of multicentric malignant gliomas. *Surg Neurol.* 1999 May;51(5):554-7; discussion 557-8. doi: 10.1016/s0090-3019(98)00054-8.
181. **Grabb PA, Albright AL, Pang D.**
Dissemination of supratentorial malignant gliomas via the cerebrospinal fluid in children. *Neurosurgery.* 1992;30(1):64-71. DOI: 10.1227/00006123-199201000-00012
182. **Awad I, Bay JW, Rogers L.**
Leptomeningeal metastasis from supratentorial malignant gliomas. *Neurosurgery.* 1986;19(2):247-51. DOI: 10.1227/00006123-198608000-00010
183. **Mashimo T, Pichumani K, Vemireddy V, Hatanpaa KJ, Singh DK, Sirasanagandla S, et al.**
Acetate is a bioenergetic substrate for human glioblastoma and brain metastases. *Cell.* 2014;159(7):1603-14. DOI: 10.1016/j.cell.2014.11.025
184. **Fecci PE, Heimberger AB, Sampson JH.**
Immunotherapy for Primary Brain Tumors: No Longer a Matter of Privilege. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2014;20(22):56209. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0832
185. **Schweitzer T, Vince GH, Herbold C, Roosen K, Tonn JC.**
Extraneural metastases of primary brain tumors. *J Neurooncol.* 2001;53(2):1074. DOI: 10.1023/a:1012245115209
186. **Kono K, Inoue Y, Nakayama K, Shakudo M, Morino M, Ohata K, et al.**
The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22(6):1081-8.
187. **Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, et al.**
Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(10):1989-98.

188. **Ellingson BM, Zaw T, Cloughesy TF, Naeini KM, Lalezari S, Mong S, et al.**
Comparison between intensity normalization techniques for dynamic susceptibility contrast (DSC)-MRI estimates of cerebral blood volume (CBV) in human gliomas. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2012;35(6):1472-7. DOI: 10.1002/jmri.23600
189. **Kickingereder P, Wiestler B, Sahm F, Heiland S, Roethke M, Schlemmer H-P, et al.**
Primary central nervous system lymphoma and atypical glioblastoma: multiparametric differentiation by using diffusion-, perfusion-, and susceptibility-weighted MR imaging. *Radiology*. 2014;272(3):843-50. DOI: 10.1148/radiol.14132740
190. **Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, et al.**
EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol*. 2014;15(9):e395-403. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70011-7
191. **Toh CH, Wei K-C, Chang C-N, Hsu P-W, Wong H-F, Ng S-H, et al.**
Differentiation of pyogenic brain abscesses from necrotic glioblastomas with use of susceptibility-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(8):1534-40. DOI: 10.3174/ajnr.A2986
192. **Dr Rémi Duprès.**
CHRU de Nancy – Imagerie des tumeurs cérébrales intraparenchymateuses. [En ligne].
193. **Thakkar JP, Dolecek TA, Horbinski C, Ostrom QT, Lightner DD, Barnholtz-Sloan JS, et al.**
Epidemiologic and molecular prognostic review of glioblastoma. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2014;23(10):1985-96. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-14-0275
194. **Kleihues P, Ohgaki H.**
Phenotype vs genotype in the evolution of astrocytic brain tumors. *Toxicol Pathol*. 2000;28(1):164-70. DOI: 10.1177/019262330002800121
195. **Ostrom QT, Gittleman H, Xu J, Kromer C, Wolinsky Y, Kruchko C, et al.**
CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2009-2013. *Neuro-Oncol*. 2016;18(suppl_5):v175. DOI: 10.1093/neuonc/nov207
196. **Stoyanov GS, Dzhenkov D, Ghenev P, Iliev B, Enchev Y, Tonchev AB.**
Cell biology of glioblastoma multiforme: from basic science to diagnosis and treatment. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2018;35(3):27. DOI: 10.1007/s12032-018-1083-x

197. **Olar A, Aldape KD.**
Using the molecular classification of glioblastoma to inform personalized treatment. *J Pathol.* 2014;232(2):165-77. DOI: 10.1002/path.4282
198. **Zagzag D, Goldenberg M, Brem S.**
Angiogenesis and blood–brain barrier breakdown modulate CT contrast enhancement: an experimental study in a rabbit brain–tumor model. *AJR Am J Roentgenol.* 1989;153(1):141-6. DOI: 10.2214/ajr.153.1.141
199. **Zhao L, Yang Z, Liu Y, Ying H, Zhang H, Xue Y.**
Vascular endothelial growth factor increases permeability of the blood–tumor barrier via caveolae–mediated transcellular pathway. *J Mol Neurosci MN.* 2011;44(2):1–22 DOI: 10.1007/s12031-010-9487-x
200. **Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen H–J, et al.**
Fluorescence–guided surgery with 5–aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(5):392-401. DOI: 10.1016/S1470–2045(06)70665–9
201. **Sanai N, Polley M–Y, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS.**
An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg.* 2011;115(1):3-8. DOI: 10.3171/2011.2.jns10998
202. **Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al.**
Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA–08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(7):707-15. DOI: 10.1016/S1470–2045(12)70164–X
203. **Barani IJ, Larson DA.**
Radiation therapy of glioblastoma. *Cancer Treat Res.* 2015;163:149–64. DOI: 10.1007/978–3–319–12048–5_4
204. **Davis ME.**
Glioblastoma: Overview of Disease and Treatment. *Clin J Oncol Nurs.* 2016;20(5):352–62. DOI: 10.1188/16.CJON.S1.2–8
205. **Minniti G, Lombardi G, Paolini S.**
Glioblastoma in Elderly Patients: Current Management and Future Perspectives. *Cancers.* 2019;11(3):336. DOI: 10.3390/cancers11030336

206. **Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al.**
Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med.* 2017;376(11):1027-37. DOI: 10.1056/NEJMoa1611977
207. **Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al.**
Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010;28(11):1963-72. DOI: 10.1200/JCO.2009.26.3541
208. **Chinot OL, Macdonald DR, Abrey LE, Zahlmann G, Kerloëguen Y, Cloughesy TF.**
Response assessment criteria for glioblastoma: practical adaptation and implementation in clinical trials of antiangiogenic therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2013;13(5):347. DOI: 10.1007/s11910-013-0347-2
209. **Lescher S, Schniewindt S, Jurcoane A, Senft C, Hattingen E.**
Time window for postoperative reactive enhancement after resection of brain tumors: less than 72 hours. *Neurosurg Focus.* 2014;37(6):E3. DOI: 10.3171/2014.9.FOCUS14479
210. **Simpson JR, Horton J, Scott C, Curran WJ, Rubin P, Fischbach J, et al.**
Influence of location and extent of surgical resection on survival of patients with glioblastoma multiforme: results of three consecutive Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;26(2):239-48. DOI: 10.1016/0360-3016(93)90203-8
211. **Ellingson BM, Lai A, Harris RJ, Selfridge JM, Yong WH, Das K, et al.**
Probabilistic radiographic atlas of glioblastoma phenotypes. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34(3):533-40. DOI: 10.3174/ajnr.A3253
212. **Sturm D, Witt H, Hovestadt V, Khuong-Quang D-A, Jones DTW, Konermann C, et al.**
Hotspot mutations in H3F3A and IDH1 define distinct epigenetic and biological subgroups of glioblastoma. *Cancer Cell.* 2012;22(4):425-37. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.08.024
213. **Brown TJ, Brennan MC, Li M, Church EW, Brandmeir NJ, Rakszawski KL, et al.**
Association of the Extent of Resection With Survival in Glioblastoma. *JAMA Oncol.* 2016;2(11):1460-9. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.1373
214. **Hammoud MA, Sawaya R, Shi W, Thall PF, Leeds NE.**
Prognostic significance of preoperative MRI scans in glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* 1996;27(1):65-73. DOI: 10.1007/BF00146086

215. **Johnson DR, Diehn FE, Giannini C, Jenkins RB, Jenkins SM, Parney IF, et al.**
Genetically Defined Oligodendroglioma Is Characterized by Indistinct Tumor Borders at MRI. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38(4):678-84. DOI: 10.3174/ajnr.A5070
216. **International agency for research on cancer, World Health Organization**
IARC Publications Website – Central Nervous System Tumours Disponible : <https://publications.iarc.fr/601>.
217. **Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Vecchione-Koval T, Wolinsky Y, Kruchko C, et al.**
CBTRUS Statistical Report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2010–2014. *Neuro-Oncol.* 2017;19(suppl_5):v188. DOI: 10.1093/neuonc/nox158
218. **Anderson MD, Gilbert MR.**
Treatment recommendations for anaplastic oligodendrogliomas that are codeleted. *Oncol Williston Park N.* 2013;27(4):315-20, 322.
219. **Liu Y-Q, Chai R-C, Wang Y-Z, Wang Z, Liu X, Wu F, et al.**
Amino acid metabolism-related gene expression-based risk signature can better predict overall survival for glioma. *Cancer Sci.* 2019;110(1):321-33. DOI: 10.1111/cas.13878
220. **Komori T.**
Pathology of oligodendroglia: An overview. *Neuropathol Off J Jpn Soc Neuropathol.* 2017;37(5):465-74. DOI: 10.1111/neup.12389
221. **Wesseling P, van den Bent M, Perry A.**
Oligodendroglioma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol (Berl).* 2015;129(6):809-27. DOI: 10.1007/s00401-015-1424-1
222. **Cairncross G, Jenkins R.**
Gliomas with 1p/19q codeletion: a.k.a. oligodendroglioma. *Cancer J Sudbury Mass.* 2008;14(6):352-7. DOI: 10.1097/PPO.0b013e31818d8178
223. **Tork CA, Atkinson C.**
Oligodendroglioma. Dans: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023
224. **Smits M.**
Imaging of oligodendroglioma. *Br J Radiol.* 2016;89(1060):20150857. DOI: 10.1259/bjr.20150857
- 225.

226. **van den Bent MJ, Chang SM.**
Grade II and III Oligodendroglioma and Astrocytoma. *Neurol Clin.* 2018;36(3):467-84.
DOI: 10.1016/j.ncl.2018.04.005
227. **Gaillard F.**
Oligodendroglioma | Radiology Reference Article. DOI:10.53347/rID-177
228. **Tozer DJ, Jäger HR, Danchavijitr N, Benton CE, Tofts PS, Rees JH, et al.**
Apparent diffusion coefficient histograms may predict low-grade glioma subtype. *NMR Biomed.* 2007;20(1):49-57. DOI: 10.1002/nbm.1091
229. **Holodny AI.**
Functional Neuroimaging: A Clinical Approach. Taylor & Francis; 2008.
230. **Engelhard HH.**
Current diagnosis and treatment of oligodendroglioma. *Neurosurg Focus.* 2002;12(2):E2.
DOI: 10.3171/foc.2002.12.2.3
231. **Kinslow CJ, Garton ALA, Rae AI, Marcus LP, Adams CM, McKhann GM, et al.**
Extent of resection and survival for oligodendroglioma: a U.S. population-based study. *J Neurooncol.* 2019;144(3):591-601. DOI: 10.1007/s11060-019-03261-5
232. **Buckner JC.**
Factors influencing survival in high-grade gliomas. *Semin Oncol.* 2003;30(6 Suppl 19):10-4. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2003.11.031
233. **Kim YZ, Kim CY, Wee CW, Roh TH, Hong JB, Oh HJ, et al.**
The Korean Society for Neuro-Oncology (KSNO) Guideline for WHO Grade II Cerebral Gliomas in Adults: Version 2019.01. *Brain Tumor Res Treat.* 2019;8(4):DOI: 10.14791/btrt.2019.7.e43
234. **Gandhi S, Tayebi Meybodi A, Belykh E, Cavallo C, Zhao X, Syed MP, et al.**
Survival Outcomes Among Patients With High-Grade Glioma Treated With 5-Aminolevulinic Acid-Guided Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Oncol.* 2019;9:620. DOI: 10.3389/fonc.2019.00620
235. **Jenkinson MD, Barone DG, Bryant A, Vale L, Bulbeck H, Lawrie TA, et al.**
Intraoperative imaging technology to maximise extent of resection for glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1(1):CD012788. DOI: 10.1002/14651858.CD012788.pub2

236. **Golub D, Hyde J, Dogra S, Nicholson J, Kirkwood KA, Gohel P, et al.**
Intraoperative MRI versus 5-ALA in high-grade glioma resection: a network meta-analysis. *J Neurosurg.* 2020;134(2):484-98. DOI: 10.3171/2019.12.JNS191203
237. **Dhawan S, Patil CG, Chen C, Venteicher AS.**
Early versus delayed postoperative radiotherapy for treatment of low-grade gliomas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1(1):CD009229. DOI: 10.1002/14651858.CD009229.pub3
238. **Weller M, van den Bent M, Tonn JC, Stupp R, Preusser M, Cohen-Jonathan-Moyal E, et al.**
European Association for Neuro-Oncology (EANO) guideline on the diagnosis and treatment of adult astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):e315-29. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30194-8
239. **van den Bent MJ, Smits M, Kros JM, Chang SM.**
Diffuse Infiltrating Oligodendroglioma and Astrocytoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2017;35(21):2394-401. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.6737
240. **Cairncross G, Wang M, Shaw E, Jenkins R, Brachman D, Buckner J, et al.**
Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2014;32(10):1337-44. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.2674
241. **McDuff SGR, Dietrich J, Atkins KM, Oh KS, Loeffler JS, Shih HA.**
Radiation and chemotherapy for high-risk lower grade gliomas: Choosing between temozolomide and PCV. *Cancer Med.* 2020;9(1):3-11. DOI: 10.1002/cam4.2686
242. **Drappatz J, Lieberman F.**
Chemotherapy of Oligodendrogliomas. *Prog Neurol Surg.* 2018;63(1):1-10. DOI: 10.1159/000467376
243. **Grimm SA, Chamberlain MC.**
Bevacizumab and other novel therapies for recurrent oligodendroglial tumors. *CNS Oncol.* 2015;4(5):333-9. DOI: 10.2217/cns.15.27
244. **Zhuang H, Shi S, Yuan Z, Chang JY.**
Bevacizumab treatment for radiation brain necrosis: mechanism, efficacy and issues. *Mol Cancer.* 2019;18(1):21. DOI: 10.1186/s12943-019-0950-1

245. **Cayuela N, Jaramillo-Jiménez E, Càmara E, Majós C, Vidal N, Lucas A, et al.**
Cognitive and brain structural changes in long-term oligodendroglial tumor survivors. *Neuro-Oncol.* 2019;21(11):1470-9. DOI: 10.1093/neuonc/noz130
246. **Van den Bent MJ, Reni M, Gemma Gatta, Charles Vecht.**
Oligodendroglioma. *Crit Rev Oncol Hematol.* -2008;66(3):262
10.1016/j.critrevonc.2007.11.007
247. **Buerki RA, Horbinski CM, Kruser T, Horowitz PM, James CD, Lukas RV.**
An overview of meningiomas. *Future Oncol Lond Engl.* 2018;14(21):2161-77. DOI: 10.2217/fon-2018-0006
248. **Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, Patil N, Waite K, Kruchko C, et al.**
CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro-Oncol.* 2019;21(Suppl 5):v1100. DOI: 10.1093/neuonc/noz150
249. **Wiemels J, Wrensch M, Claus EB.**
Epidemiology and etiology of meningioma. *J Neurooncol.* 2010;99(3):307. DOI: 10.1007/s11060-010-0386-3
250. **Lim YS, Kim MK, Park BJ, Kim TS, Lim YJ.**
Long term clinical outcomes of malignant meningiomas. *Brain Tumor Res Treat.* 2013;1(2):85-90. DOI: 10.14791/btrt.2013.1.2.85
251. **Kalamarides M, Stemmer-Rachamimov AO, Niwa-Kawakita M, Chareyre F, Taranchon E, Han Z-Y, et al.**
Identification of a progenitor cell of origin capable of generating diverse meningioma histological subtypes. *Oncogene.* Nature Publishing Group; 2011;30(20):2344. DOI: 10.1038/onc.2010.609
252. **Tokgoz N, Oner YA, Kaymaz M, Ucar M, Yilmaz G, Tali TE.**
Primary Intraosseous Meningioma: CT and MRI Appearance. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(8):2053-6.
253. **Alruwaili AA, De Jesus O.**
Meningioma. Dans: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

254. **Hortobágyi T, Bencze J, Varkoly G, Kouhsari MC, Klekner Á.**
Meningioma recurrence. *Open Med Wars Pol.* 2016;11(1):168-73. DOI: 10.1515/med-2016-0032
255. **Connolly ID, Cole T, Veeravagu A, Popat R, Ratliff J, Li G.**
Craniotomy for Resection of Meningioma: An Age-Stratified Analysis of the MarketScan Longitudinal Database. *World Neurosurg.* 2015;84(6):1864-1868. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.08.018
256. **Nicosia L, Pietro SD, Catapano M, Spadarella G, Sammut L, Cannataci C, et al.**
[En ligne]. 5 mars 2019. Petroclival meningiomas: radiological features essential for surgeons. Disponible: <http://ecancer.org/en/journal/article/907-petroclival-meningiomas-radiological-features-essential-for-surgeons>
257. **Ding Y-S, Wang H-D, Tang K, Hu Z-G, Jin W, Yan W.**
Expression of vascular endothelial growth factor in human meningiomas and peritumoral brain areas. *Ann Clin Lab Sci.* 2008;38(4):344-51 .
258. **Regelsberger J, Hagel C, Emami P, Ries T, Heese O, Westphal M.**
Secretory meningiomas: A benign subgroup causing life-threatening complications. *Neuro-Oncol.* 2009;11(6):819-24. DOI: 10.1215/15228517-2008-109
259. **Greenberg HS, Chandler WF, Sandler HM.**
Brain Tumors. Oxford University Press, USA; 1999.
260. **Kim B-W, Kim M-S, Kim S-W, Chang C-H, Kim O-L.**
Peritumoral brain edema in meningiomas: correlation of radiologic and pathologic features. *J Korean Neurosurg Soc.* 2011;49(1):26-30. DOI: 10.3340/jkns.2011.49.1.26
261. **Lee JH.**
Meningiomas: Diagnosis, Treatment, and Outcome. Springer London; 2009.
262. **Parizel PM, Carpentier K, Van Marck V, Venstermans C, De Belder F, Van Goethem J, et al.**
Pneumosinus dilatans in anterior skull base meningiomas. *Neuroradiology.* 2013;55(3):307-11. DOI: 10.1007/s00234-012-1106-9
263. **Elster AD, Challa VR, Gilbert TH, Richardson DN, Contento JC.**
Meningiomas: MR and histopathologic features. *Radiology.* Radiological Society of North America; 1989;170(3):857-62. DOI: 10.1148/radiology.170.3.2916043

264. **Tonn J-C, Westphal M, Rutka JT.**
Oncology of CNS Tumors. Springer Berlin Heidelberg; 2010.
265. **Matsushima N, Maeda M, Takamura M, Matsubara T, Taki W, Takeda K.**
MRI findings of atypical meningioma with microcystic changes. *J Neurooncol.* 2007;82(3):319-21. DOI: 10.1007/s11060-006-9285-z
266. **Sanverdi SE, Ozgen B, Oguz KK, Mut M, Dolgun A, Soylemezoglu F, et al.**
Is diffusion-weighted imaging useful in grading and differentiating histopathological subtypes of meningiomas? *Eur J Radiol.* Elsevier; 2012;81(9):2389-95. DOI: 10.1016/j.ejrad.2011.06.031
267. **Tsai Y-T, Hung K-C, Shih Y-J, Lim S-W, Yang C-C, Kuo Y-T, et al.**
Preoperative Apparent Diffusion Coefficient Values for Differentiation between Low and High Grade Meningiomas: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics.* 2022;12(3):630. DOI: 10.3390/diagnostics12030630
268. **Tamrazi B, Shiroishi MS, Liu C-SJ.**
Advanced Imaging of Intracranial Meningiomas. *Neurosurg Clin N Am.* 2016;27(2):137-43. DOI: 10.1016/j.nec.2015.11.004
269. **Yamada K, Kizu O, Nishimura T.**
MR Tractography for Minimally Invasive Neurosurgery. Dans: Kanno T, Kato Y, directeurs. *Minimally Invasive Neurosurgery and Multidisciplinary Neurotraumatology.* Tokyo: Springer Japan; 2006. p. 58-68.
270. **Wallace EW.**
The Dural Tail Sign. *Radiology.* Radiological Society of North America; 2004;233(1):567. DOI: 10.1148/radiol.2331021332
271. **Watts J, Box G, Galvin A, Brotchie P, Trost N, Sutherland T.**
Magnetic resonance imaging of meningiomas: a pictorial review. *Insights Imaging.* 2014;5(1):113-22. DOI: 10.1007/s13244-013-0302-4
272. **Carli DFM, Sluzewski M, Beute GN, Rooij WJ van.**
Complications of Particle Embolization of Meningiomas: Frequency, Risk Factors, and Outcome. *Am J Neuroradiol.* American Journal of Neuroradiology; 2010;31(1):1524. DOI: 10.3174/ajnr.A1754

- 273. Backer-Grøndahl T, Moen BH, Torp SH.**
The histopathological spectrum of human meningiomas. *Int J Clin Exp Pathol.* 2012;5(3):231-42.
- 274. Tang H, Sun H, Chen H, Gong Y, Mao Y, Xie Q, et al.**
Clinicopathological analysis of metaplastic meningioma: report of 15 cases in Huashan Hospital. *Chin J Cancer Res.* 2013;25(DO112 10.3978/j.issn.1000 - 9604.2013.01.10
- 275. Huang S, Chen L, Mao Y, Tong H.**
Primary pulmonary meningioma: A case report. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(19):e6474. DOI: 10.1097/MD.00000000000006474
- 276. Quddusi A, Shamim MS.**
Simpson grading as predictor of meningioma recurrence. *JPA J Pak Med Assoc.* 2018;68(5):819-21.
- 277. Nanda A, Bir SC, Maiti TK, Konar SK, Missios S, Guthikonda B.**
Relevance of Simpson grading system and recurrence-free survival after surgery for World Health Organization Grade I meningioma. *J Neurosurg.* 2017;126(1):200-205. DOI: 10.3171/2016.1.JNS151842
- 278. Gousias K, Schramm J, Simon M.**
The Simpson grading revisited: aggressive surgery and its place in modern meningioma management. *J Neurosurg.* 2016;125(3):551-60. DOI: 10.3171/2015.9.JNS15754
- 279. Simpson D.**
The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1957;20(1):22-39. DOI: 10.1136/jnnp.20.1.22
- 280. Al-Mefty O, Topsakal C, Pravdenkova S, Sawyer JR, Harrison MJ.**
Radiation-induced meningiomas: clinical, pathological, cytogenetic, and cytogenetic characteristics. *J Neurosurg.* 2004;100(6):1002-13. DOI: 10.3171/jns.2004.100.6.1002
- 281. Barbaro NM, Gutin PH, Wilson CB, Sheline GE, Boldrey EB, Wara WM.**
Radiation therapy in the treatment of partially resected meningiomas. *Neurosurgery.* 1987;20(4):525-8. DOI: 10.1227/00006123-198704000-00003
- 282. Adegbite AB, Khan MI, Paine KW, Tan LK.**
The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurosurg.* 1983;58(1):51-6. DOI: 10.3171/jns.1983.58.1.0051

- 283. Marchel A, Bidziński J, Barczewska M, Dziewiecki C.**
[Meningiomas of sella turcica: some clinical aspects]. *Neurol Neurochir Pol.* 1996;30(1):93-100.
- 284. Sen C, Hague K.**
Meningiomas involving the cavernous sinus: histological factors affecting the degree of resection. *J Neurosurg.* 1997;87(4):535-43. DOI: 10.3171/jns.1997.87.4.0535
- 285. Nunes F, Shen Y, Niida Y, Beauchamp R, Stemmer-Rachamimov AO, Ramesh V, et al.**
Inactivation patterns of NF2 and DAL-1/4.1B (EPB41L3) in sporadic meningioma. *Cancer Genet Cytogenet.* 2005;162(2):135-9. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2005.04.003
- 286. Tsuchiya K, Makita K, Furui S, Nitta K.**
MRI appearances of calcified regions within intracranial tumours. *Neuroradiology.* 1993;35(5):341-4. DOI: 10.1007/BF00588364
- 287. Kleinschmidt-DeMasters BK, Lillehei KO.**
Radiation-induced meningioma with a 63-year latency period. Case report. *J Neurosurg.* 1995;82(3):487-8. DOI: 10.3171/jns.1995.82.3.0487
- 288. Mandara MT, Ricci G, Rinaldi L, Sarli G, Vitellozzi G.**
Immunohistochemical identification and image analysis quantification of oestrogen and progesterone receptors in canine and feline meningioma. *J Comp Pathol.* 2002;127(2-3):214-8. DOI: 10.1053/jcpa.2002.0572
- 289. Abe T, McL. Black P, Ojemann RG, Hedley-White ET.**
Cerebral edema in intracranial meningiomas: Evidence for local and diffuse patterns and factors associated with its occurrence. *Surg Neurol.* 1994;42(6):471 DOI: 10.1016/0090-3019(94)90075-2
- 290. Masson E.**
EM-Consulte [En ligne]. Méningiomes: analyse de la récurrence, facteurs prédictifs. Disponible: <https://www.em-consulte.com/article/1612462/meningiomes-analyse-de-la-recidive-facteurs-predic>
- 291. Wahab M, Al-Azzawi F.**
Meningioma and hormonal influences. *Climacteric J Int Menopause Soc.* 2003;6(4):285-92.

292. **SITRUK-WARE.R.**
Les antiprogestérones. Presse Med. 1999; DOI: 28 (38): 2123-31.
293. **DAVID.F, PRAKASH .S, M.D, NEIL R MEILER.**
Long term visual outcome after nonradical microsurgery in patients with parasellar and cavernous sinus meningiomas. Neurosurgery,. 2000; DOI: 47(1): 24-31
294. **Mlle. Wafa ACHEHBOUNE.**
LA PRISE EN CHARGE DES MENINGIOMES INTRACRANIENS AU CHU MOHAMMED VI: A PROPOS DE 73 CAS. 2007.
295. **Bartek J, Sjøvik K, Förander P, Solheim O, Gulati S, Weber C, et al.**
Predictors of severe complications in intracranial meningioma surgery: a population-based multicenter study. World Neurosurg. -8. 2015; DOI: 10.1016/j.wneu.2015.01.022
296. **Brell M, Villà S, Teixidor P, Lucas A, Ferrán E, Marín S, et al.**
Fractionated stereotactic radiotherapy in the treatment of exclusive cavernous sinus meningioma: functional outcome, local control, and tolerance. Surg Neurol. 2006;65(1):28-33; discussion 33-34. DOI: 10.1016/j.surneu.2005.06.027
297. **Masson E.**
EM-Consulte [En ligne]. Méningiomes intracrâniens.
Disponible: <https://www.em-consulte.com/article/2544/meningiomes-intracraniens>
298. **Day JD.**
Cranial Base Surgical Techniques for Large Sphenocavernous Meningiomas: Technical Note. Neurosurgery. 2000;46(3):754-60. DOI: 10.1097/00006123-200003000-00046
299. **Kallio M, Sankila R, Hakulinen T, Jääskeläinen J.**
Factors affecting operative and excess long-term mortality in 935 patients with intracranial meningioma. Neurosurgery. 1992;31(1):22-28. DOI: 10.1227/00006123-199207000-00002
300. **Tamiya T, Ono Y, Matsumoto K, Ohmoto T.**
Peritumoral brain edema in intracranial meningiomas: effects of radiological and histological factors. Neurosurgery. 2001;49(5):1046-51; discussion 1051-1052. DOI: 10.1097/00006123-200111000-00003

- 301. Mr. Mohamed Ait Abdechikh.**
L'aspect épidémiologique, clinique, thérapeutique et évolutif des méningiomes du système nerveux central. UNIVERSITE CADI AYYAD FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH; 2019.
- 302. Walcott BP, Nahed BV, Brastianos PK, Loeffler JS.**
Radiation Treatment for WHO Grade II and III Meningiomas. *Front Oncol.* 2013;3:227. DOI: 10.3389/fonc.2013.00227
- 303. Kaur G, Sayegh ET, Larson A, Bloch O, Madden M, Sun MZ, et al.**
Adjuvant radiotherapy for atypical and malignant meningiomas: a systematic review. *Neuro-Oncol.* 2014;16(5):628-36. DOI: 10.1093/neuonc/nou025
- 304. Hasan S, Young M, Albert T, Shah AH, Okoye C, Bregy A, et al.**
The role of adjuvant radiotherapy after gross total resection of atypical meningiomas. *World Neurosurg.* 2015;83(5):808-15. DOI: 10.1016/j.wneu.2014.12.037
- 305. Aizer AA, Arvold ND, Catalano P, Claus EB, Golby AJ, Johnson MD, et al.**
Adjuvant radiation therapy, local recurrence, and the need for salvage therapy in atypical meningioma. *Neuro-Oncol.* 2014;16(11):1547-53. DOI: 10.1093/neuonc/nou098
- 306. Piscević I, Villa A, Milićević M, Ilić R, Nikitović M, Cavallo LM, et al.**
The Influence of Adjuvant Radiotherapy in Atypical and Anaplastic Meningiomas: A Series of 88 Patients in a Single Institution. *World Neurosurg.* 2015;83(6):967. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.02.021
- 307. Carella RJ, Ransohoff J, Newall J.**
Role of radiation therapy in the management of meningioma. *Neurosurgery.* 1982;10(3):332-9. DOI: 10.1227/00006123-198203000-00006
- 308. Condra KS, Buatti JM, Mendenhall WM, Friedman WA, Marcus RB, Rhoton AL.**
Benign meningiomas: primary treatment selection affects survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;39(2):427-36. DOI: 10.1016/s0360-3016(97)00317-9
- 309. Mansouri A, Badhiwala J, Mansouri S, Zadeh G.**
The evolving role of radiosurgery in the management of radiation-induced meningiomas: a review of current advances and future directions. *BioMed Res Int.* 2014;2014:107526. DOI: 10.1155/2014/107526

310. **Masson E. EM-Consulte [En ligne].**
Indications de la radiothérapie stéréotaxique dans les méningiomes de la base du crâne.
Disponible : <https://www.em-consulte.com/article/700156/indications-de-la-radiotherapie-stereotaxique-dans>
311. **Kinjo T, al-Mefty O, Ciric I.**
Diaphragma sellae meningiomas. *Neurosurgery.* 1995;~~35~~(6): ~~1082~~
10.1227/00006123-199506000-00003
312. **Samblas J, Luis Lopez Guerra J, Bustos J, Angel Gutierrez-Diaz J, Wolski M, Peraza C, et al.**
Stereotactic radiosurgery in patients with multiple intracranial meningiomas. *J BUON Off J Balk Union Oncol.* 2014;19(1):250-5.
313. **Wang W-H, Lee C-C, Yang H-C, Liu K-D, Wu H-M, Shiao C-Y, et al.**
Gamma Knife Radiosurgery for Atypical and Anaplastic Meningiomas. *World Neurosurg.* 2016;87:557-64. DOI: 10.1016/j.wneu.2015.10.021
314. **Chamberlain MC.**
Adjuvant combined modality therapy for malignant meningiomas. *J Neurosurg.* 1996;84(5):733-6. DOI: 10.3171/jns.1996.84.5.0733
315. **Schrell UM, Rittig MG, Anders M, Koch UH, Marschalek R, Kiesewetter F, et al.**
Hydroxyurea for treatment of unresectable and recurrent meningiomas. II. Decrease in the size of meningiomas in patients treated with hydroxyurea. *J Neurosurg.* 1997;86(5):840-4. DOI: 10.3171/jns.1997.86.5.0840
316. **Puchner MJA, Hans VH, Harati A, Lohmann F, Glas M, Herrlinger U.**
Bevacizumab-induced regression of anaplastic meningioma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2010;21(12):2445-6. DOI: 10.1093/annonc/mdq634
317. **Wang Y-C, Chuang C-C, Wei K-C, Chang C-N, Lee S-T, Wu C-T, et al.**
Long Term Surgical Outcome and Prognostic Factors of Atypical and Malignant Meningiomas. *Sci Rep.* 2016;6:35743. DOI: 10.1038/srep35743
318. **Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS.**
CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro-Oncol.* 2018;20(suppl_4):iv1-86. DOI: 10.1093/neuonc/noy131
- 319.

- 320. Anvari K, Hosseini S, Rahighi S, Toussi MS, Roshani N, Torabi-Nami M.**
Intracranial meningiomas: Prognostic factors and treatment outcome in patients undergoing postoperative radiation therapy. *Adv Biomed Res.* 2016;5:83. DOI: 10.4103/2277-9175.182214
- 321. Drissi J, Affane M, Elomrani A, Khouchani M.**
Le médulloblastome chez l'adulte: à propos de 13 cas et revue de la littérature. *Pan Afr Med J.* 2015;22:126. DOI: 10.11604/pamj.2015.22.126.7242
- 322. Menon G, Krishnakumar K, Nair S.**
Adult medulloblastoma: clinical profile and treatment results of 18 patients. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2008;15(2):122
10.1016/j.jocn.2007.06.007
- 323. Sarkar C, Pramanik P, Karak AK, Mukhopadhyay P, Sharma MC, Singh VP, et al.**
Are childhood and adult medulloblastomas different? A comparative study of clinicopathological features, proliferation index and apoptotic index. *J Neurooncol.* 2002;59(1):49-61. DOI: 10.1023/a:1016357731363
- 324. Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DTW, Schlanstein M, Northcott PA, et al.**
Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol (Berl).* 2012;123(4):473-84. DOI: 10.1007/s00401-012-0958-8
- 325. Koeller KK, Rushing EJ.**
From the archives of the AFIP: medulloblastoma: a comprehensive review with radiologic-pathologic correlation. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc.* 2003;23(6):1613-37. DOI: 10.1148/rg.236035168
- 326. DeSouza R-M, Jones BRT, Lowis SP, Kurian KM.**
Pediatric medulloblastoma - update on molecular classification driving targeted therapies. *Front Oncol.* 2014;4:176. DOI: 10.3389/fonc.2014.00176
- 327. Raffel C.**
Medulloblastoma: molecular genetics and animal models. *Neoplasia N Y N.* 2004;6(4):310-22. DOI: 10.1593/neo.03454
- 328.**

329. **Biegel JA, Rorke LB, Packer RJ, Sutton LN, Schut L, Bonner K, et al.**
Isochromosome 17q in primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system. *Genes Chromosomes Cancer*. 1989;1(2):139-47. DOI: 10.1002/gcc.2870010206
330. **Bigner SH, Mark J, Friedman HS, Biegel JA, Bigner DD.**
Structural chromosomal abnormalities in human medulloblastoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 1988;30(1):91-101. DOI: 10.1016/0165-4608(88)90096-9
331. **Cogen PH, McDonald JD.**
Tumor suppressor genes and medulloblastoma. *J Neurooncol*. 1996;29(1):108-22. DOI: 10.1007/BF00165523
332. **Adesina AM, Nalbantoglu J, Cavenee WK.**
p53 gene mutation and mdm2 gene amplification are uncommon in medulloblastoma. *Cancer Res*. 1994;54(21):5649-51.
333. **Batra SK, McLendon RE, Koo JS, Castelino-Prabhu S, Fuchs HE, Krischer JP, et al.**
Prognostic implications of chromosome 17p deletions in human medulloblastomas. *J Neurooncol*. 1995;24(1):39-45. DOI: 10.1007/BF01052657
334. **Perreault S, Ramaswamy V, Achrol AS, Chao K, Liu TT, Shih D, et al.**
MRI surrogates for molecular subgroups of medulloblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(7):1263-9. DOI: 10.3174/ajnr.A3990
335. **Rochkind S, Blatt I, Sadeh M, Goldhammer Y.**
Extracranial metastases of medulloblastoma in adults: literature review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54(1):80-6. DOI: 10.1136/jnnp.54.1.80
336. **Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho Y-J, Clifford SC, et al.**
Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2012;123(4):465-72. DOI: 10.1007/s00401-011-0922-z
337. **Pierce TT, Provenzale JM.**
Evaluation of Apparent Diffusion Coefficient Thresholds for Diagnosis of Medulloblastoma Using Diffusion-Weighted Imaging. *Neuroradiol J*. 27(1):74-80. DOI: 10.15274/NRJ - 2014-10007
338. **Keil VC, Warmuth-Metz M, Reh C, Enkirch SJ, Reinert C, Beier D, et al.**
Imaging Biomarkers for Adult Medulloblastomas: Genetic Entities May Be Identified by Their MR Imaging Radiophenotype. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(10):1892-8. DOI: 10.3174/ajnr.A5313

339. **Panigrahy A, Krieger MD, Gonzalez-Gomez I, Liu X, McComb JG, Finlay JL, et al.**
Quantitative short echo time 1H-MR spectroscopy of untreated pediatric brain tumors: preoperative diagnosis and characterization. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(3):560-72.
340. **Blüml S, Margol AS, Sposto R, Kennedy RJ, Robison NJ, Vali M, et al.**
Molecular subgroups of medulloblastoma identification using noninvasive magnetic resonance spectroscopy. *Neuro-Oncol.* 2016;18(3):1126 DOI: 10.1093/neuonc/nov097
341. **Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, et al.**
The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002;61(3):215-25; discussion 226-229. DOI: 10.1093/jnen/61.3.215
342. **Masson E. EM-Consulte [En ligne].**
Tumeurs intraventriculaires Disponible: <https://www.em-consulte.com/article/2542/tumeurs-intraventriculaires>
343. **Anard H, Kettaneh A, Tiev KP, Fabre B, Cabane J, Toledano C.**
[Peritoneal metastasis of a cerebral medulloblastoma related to a ventriculoperitoneal shunt]. *Rev Med Interne.* 2005;26(11):910-1. DOI: 10.1016/j.revmed.2005.06.014
344. **Magtibay PM, Friedman JA, Rao RD, Buckner JC, Cliby WA.**
Unusual presentation of adult metastatic peritoneal medulloblastoma associated with a ventriculoperitoneal shunt: a case study and review of the literature. *Neuro-Oncol.* 2003;5(3):217-20. DOI: 10.1215/S1152-8517-02-00042-X
345. **Matsumoto J, Kochi M, Morioka M, Nakamura H, Makino K, Hamada J-I, et al.**
A long-term ventricular drainage for patients with germ cell tumors or medulloblastoma. *Surg Neurol.* 2006;65(1):74-80; discussion 80. DOI: 10.1016/j.surneu.2005.04.036
346. **Mahapatra S, Amsbaugh MJ.**
Medulloblastoma. Dans: StatPearls. [En ligne]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431069/>
347. **Pons-Escoda A, Naval-Baudin P, Velasco R, Vidal N, Majós C.**
Imaging of Lymphomas Involving the CNS: An Update-Review of the Full Spectrum of Disease with an Emphasis on the World Health Organization Classifications of CNS Tumors 2021 and Hematolymphoid Tumors 2022. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2023;44(4):358-66. DOI: 10.3174/ajnr.A7795

- 348. Han CH, Batchelor TT.**
Diagnosis and management of primary central nervous system lymphoma. *Cancer*. 2017;123(22):4314-24. DOI: 10.1002/cncr.30965
- 349. Yang X-L, Liu Y-B.**
Advances in Pathobiology of Primary Central Nervous System Lymphoma. *Chin Med J (Engl)*. 2017;130(16):1973-9. DOI: 10.4103/0366-6999.211879
- 350. Wang C-C, Carnevale J, Rubenstein JL.**
Progress in central nervous system lymphomas. *Br J Haematol*. 2014;166(3):31-25. DOI: 10.1111/bjh.12938
- 351. Fox CP, Phillips EH, Smith J, Linton K, Gallop-Evans E, Hemmaway C, et al.**
Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. *Br J Haematol*. 2019;184(3):348-63. DOI: 10.1111/bjh.15661
- 352. Lukas RV, Stupp R, Gondi V, Raizer JJ.**
Primary Central Nervous System Lymphoma-PART 1: Epidemiology, Diagnosis, Staging, and Prognosis. *Oncol Williston Park N*. 2018;32(1):17-22.
- 353. Bathla G, Hegde A.**
Lymphomatous involvement of the central nervous system. *Clin Radiol*. 2016;71(6):602-9. DOI: 10.1016/j.crad.2016.02.006
- 354. Giannini C, Dogan A, Salomão DR.**
CNS lymphoma: a practical diagnostic approach. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2014;73(6):478-94. DOI: 10.1097/NEN.0000000000000076
- 355. Löw S, Han CH, Batchelor TT.**
Primary central nervous system lymphoma. *Ther Adv Neurol Disord*. 2018;11:1756286418793562. DOI: 10.1177/1756286418793562
- 356. Haldorsen IS, Kråkenes J, Krossnes BK, Mella O, Espeland A.**
CT and MR imaging features of primary central nervous system lymphoma in Norway, 1989-2003. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(4):744-51. DOI: 10.3174/ajnr.A1447
- 357. Jahnke K, Schilling A, Heidenreich J, Stein H, Brock M, Thiel E, et al.**
Radiologic morphology of low-grade primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26(10):2446-54.

- 358. Ayuso-Peralta L, Ortí-Pareja M, Zurdo-Hernández M, Jiménez-Jiménez FJ, Tejeiro-Martínez J, Ricoy JR, et al.**
Cerebral lymphoma presenting as a leukoencephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71(2):243-6. DOI: 10.1136/jnnp.71.2.243
- 359. Jack CR, Reese DF, Scheithauer BW.**
Radiographic findings in 32 cases of primary CNS lymphoma. *AJR Am J Roentgenol.* 1986;146(2):271-6. DOI: 10.2214/ajr.146.2.271
- 360. Johnson BA, Fram EK, Johnson PC, Jacobowitz R.**
The variable MR appearance of primary lymphoma of the central nervous system: comparison with histopathologic features. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1997;18(3):563-72.
- 361. Zhang D, Hu L-B, Henning TD, Ravarani EM, Zou L-G, Feng X-Y, et al.**
MRI findings of primary CNS lymphoma in 26 immunocompetent patients. *Korean J Radiol.* 2010;11(3):269-77. DOI: 10.3348/kjr.2010.11.3.269
- 362. Huang W-Y, Wen J-B, Wu G, Yin B, Li J-J, Geng D-Y.**
Diffusion-Weighted Imaging for Predicting and Monitoring Primary Central Nervous System Lymphoma Treatment Response. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37(11):2010-8. DOI: 10.3174/ajnr.A4867
- 363. Zacharia TT, Law M, Naidich TP, Leeds NE.**
Central nervous system lymphoma characterization by diffusion-weighted imaging and MR spectroscopy. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging.* 2008;18(4):471-8. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2007.00231.x
- 364. Haldorsen IS, Espeland A, Larsson E-M.**
Central nervous system lymphoma: characteristic findings on traditional and advanced imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011;32(6):984-92. DOI: 10.3174/ajnr.A2171
- 365. Gerstner ER, Batchelor TT.**
Primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol.* 2010;67(3):290-4. DOI: 10.1001/archneurol.2010.3
- 366. Grommes C,**
DeAngelis LM. Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2017;35(21):2410-8. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.7602

- 367. Scheichel F, Pinggera D, Popadic B, Sherif C, Marhold F, Freyschlag CF.**
An Update on Neurosurgical Management of Primary CNS Lymphoma in Immunocompetent Patients. *Front Oncol.* 2022;12:884724. DOI: 10.3389/fonc.2022.884724
- 368. Ferreri AJM.**
How I treat primary CNS lymphoma. *Blood.* 2011;118(3):510-22. DOI: 10.1182/blood-2011-03-321349
- 369. Green K, Munakomi S, Hogg JP.**
Central Nervous System Lymphoma. Dans: *StatPearls.* [En ligne]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545145/>
- 370. Walker AE, Robins M, Weinfeld FD.**
Epidemiology of brain tumors: the national survey of intracranial neoplasms. *Neurology.* 1985;35(2):219-26. DOI: 10.1212/wnl.35.2.219
- 371. Andleeb A, Teli M, Lone M, Afroz F, Ahmad H, Fatima K**
Brain metastases: A single institute experience. *Clin Cancer Investig J. Middle-Eastern Association for Cancer Research (MEACR);* 2016;5(3):213-213.
- 372. Støier M.**
METASTATIC TUMORS OF THE BRAIN. *Acta Neurol Scand.* 1965;41(3):262-270. DOI: 10.1111/j.1600-0404.1965.tb04298.x
- 373. Tom MI.**
Metastatic tumours of brain. *Can Med Assoc J.* 1946;54:265-8.
- 374. Abrams HL, Spiro R, Goldstein N.**
Metastases in carcinoma; analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer.* 1950;3(1):85-74. DOI: 10.1002/1097-0142(1950)3:1<74::aid-cncr2820030111>3.0.co;2-7
- 375. Chason JL, Walker FB, Landers JW.**
Metastatic carcinoma in the central nervous system and dorsal root ganglia. A prospective autopsy study. *Cancer.* 1963;16:781-786. DOI: 10.1002/1097-0142(196306)16:6<781::aid-cncr2820160614>3.0.co;2-m
- 376. Hunter KM, Rewcastle NB.**
Metastatic neoplasms of the brain stem. *Can Med Assoc J.* 1968;98(1):1-7.

- 377. Posner JB, Chernik NL.**
Intracranial metastases from systemic cancer. *Adv Neurol.* 1978;19:579-92.
- 378. Zimm S, Wampler GL, Stablein D, Hazra T, Young HF.**
Intracerebral metastases in solid-tumor patients: natural history and results of treatment. *Cancer.* 1981;48(2):384. DOI: 10.1002/1097-0142(19810715)48:2<384::aid-cncr2820480227>3.0.co;2-8
- 379. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI.**
Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999;43(4):795. DOI: 10.1016/s0360-3016(98)00442-8
- 380. Nussbaum ES, Djalilian HR, Cho KH, Hall WA.**
Brain metastases. Histology, multiplicity, surgery, and survival. *Cancer.* 1996;78(8):1781-8.
- 381. Lassman AB, DeAngelis LM.**
Brain metastases. *Neurol Clin.* 2002;21(1):i1. DOI: 10.1016/s0733-8619(02)00035-x
- 382. J B Posner, N L Chernik**
Intracranial metastases from systemic cancer – *Adv Neurol.* 1978;19:579–92.
- 383. Smedby KE, Brandt L, Bäcklund ML, Blomqvist P.**
Brain metastases admissions in Sweden between 1987 and 2006. *Br J Cancer.* 2009;101(11):1919-24. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605373
- 384. Quattrocchi CC, Errante Y, Gaudino C, Mallio CA, Giona A, Santini D, et al. Spatial**
brain distribution of intra-axial metastatic lesions in breast and lung cancer patients. *J Neurooncol.* 2012;110(1):79-87. DOI: 10.1007/s11060-012-0937-x
- 385. Fink KR, Fink JR.**
Imaging of brain metastases. *Surg Neurol Int.* 2013;4(Suppl 4):S209–219. DOI: 10.4103/2152-7806.111298
- 386. Schneider T, Kuhne JF, Bittrich P, Schroeder J, Magnus T, Mohme M, et al.**
Edema is not a reliable diagnostic sign to exclude small brain metastases. *PloS One.* 2017;12(5):e0177217. DOI: 10.1371/journal.pone.0177217

- 387. Greenberg MS.**
Handbook of Neurosurgery. Thieme; 2010.
- 388. Egelhoff JC, Ross JS, Modic MT, Masaryk TJ, Estes M.**
MR imaging of metastatic GI adenocarcinoma in brain. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1992;13(4):1221-4.
- 389. Purandare NC.**
Inclusion of brain in FDG PET/CT scanning techniques in cancer patients: Does it obviate the need for dedicated brain imaging? *Indian J Nucl Med IJNM Off J Soc Nucl Med India.* 2011;26(2):64-6. DOI: 10.4103/0972-3919.90253
- 390. Bochev P, Klisarova A, Kaprelyan A, Chaushev B, Dancheva Z.**
Brain metastases detectability of routine whole body (18)F-FDG PET and low dose CT scanning in 2502 asymptomatic patients with solid extracranial tumors. *Hell J Nucl Med.* 2012;15(2):125-9. DOI: 10.1967/s002449910030
- 391. Cohen N, Strauss G, Lew R, Silver D, Recht L.**
Should prophylactic anticonvulsants be administered to patients with newly-diagnosed cerebral metastases? A retrospective analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1988;6(10):1621-4. DOI: 10.1200/JCO.1988.6.10.1621
- 392. Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, Lathi E, Choy H, Furie K, et al.**
A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology.* 1996;46(4):985-9. DOI: 10.1212/wnl.46.4.985
- 393. Delattre JY, Safai B, Posner JB.**
Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome in patients receiving cranial irradiation and phenytoin. *Neurology.* 1988;38(2):194-8. DOI: 10.1212/wnl.38.2.194
- 394. Hoang-Xuan K, Delattre JY, Poisson M.**
Stevens-Johnson syndrome in a patient receiving cranial irradiation and carbamazepine. *Neurology.* 1990;40(7):1144-5. DOI: 10.1212/wnl.40.7.1144
- 395. Masson E. EM-Consulte [En ligne].**
Traitement actuel des métastases cérébrales. Disponible: <https://www.em-consulte.com/article/173759/traitement-actuel-des-metastases-cerebrales>

396. **Gaspar L, Scott C, Rotman M, Asbell S, Phillips T, Wasserman T, et al.**
Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(4):745-51. DOI: 10.1016/s0360-3016(96)00619-0
397. **Sperduto CM, Watanabe Y, Mullan J, Hood T, Dyste G, Watts C, et al.**
A validation study of a new prognostic index for patients with brain metastases: the Graded Prognostic Assessment. *J Neurosurg.* 2008;109 (Suppl):87 DOI: 10.3171/JNS/2008/109/12/S14
398. **Sperduto PW, Kased N, Roberge D, Xu Z, Shanley R, Luo X, et al.**
Summary report on the graded prognostic assessment: an accurate and facile diagnosis-specific tool to estimate survival for patients with brain metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2012;30(4):419-25. DOI: 10.1200/JCO.2011.38.0527
399. **Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Noordijk EM, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al.**
Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol.* 1993;33(6):583-90. DOI: 10.1002/ana.410330605
400. **Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, Dempsey RJ, Maruyama Y, Kryscio RJ, et al.**
A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med.* 1990;322(8):494-500. DOI: 10.1056/NEJM199002223220802
401. **Noordijk EM, Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, Padberg GW, Voormolen JH, Hoekstra FH, et al.**
The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;29(4):71-7. DOI: 10.1016/0360-3016(94)90558-4
402. **Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Lee JJ.**
Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg.* 1993;79(2):210 DOI: 10.3171/jns.1993.79.2.0210
403. **Weinberg JS, Lang FF, Sawaya R.**
Surgical management of brain metastases. *Curr Oncol Rep.* 2001;3(6):476 DOI: 10.1007/s11912-001-0068-6
404. **Luther N, Kondziolka D, Kano H, Mousavi SH, Flickinger JC, Lunsford LD.**
Motor function after stereotactic radiosurgery for brain metastases in the region of the motor cortex. *J Neurosurg.* 2013;119(3):683-8. DOI: 10.3171/2013.6.JNS122081

- 405. Masson E.EM–Consulte [En ligne].**
Métastases cérébrales et leptoméningées des cancers solides. Disponible: <https://www.em-consulte.com/article/2547/metastases-cerebrales-et-leptomeningees-des-cancer>
- 406. Cebula H, Todeschi J, Le Fèvre C, Antoni D, Ollivier I, Chibbaro S, et al.**
Quelle est la place de la chirurgie dans la prise en charge des métastases cérébrales en 2020 ? *Cancer/Radiothérapie*. 2020;24(6):470-6. DOI: 10.1016/j.canrad.2020.05.008
- 407. Kehrli P.**
[Epidemiology of brain metastases]. *Neurochirurgie*. 1999;45(5):357-63.
- 408. Sawaya R, Ligon BL, Bindal AK, Bindal RK, Hess KR.**
Surgical treatment of metastatic brain tumors. *J Neurooncol*. 1996;27(3):269 DOI: 10.1007/BF00165484
- 409. Lang FF, Sawaya R.**
Surgical treatment of metastatic brain tumors. *Semin Surg Oncol*. 1998;14(1):53-63. DOI: 10.1002/(sici)1098-2388(199801/02)14:1<53::aid-ssu7>3.0.co;2-1
- 410. Bindal RK, Sawaya R, Leavens ME, Hess KR, Taylor SH.**
Reoperation for recurrent metastatic brain tumors. *J Neurosurg*. 1995;83(4):600. DOI: 10.3171/jns.1995.83.4.0600
- 411. Hussein A, Rohde V, Wolfert C, Hernandez–Duran S, Fiss I, Bleckmann A, et al.**
Survival after resection of brain metastases with white light microscopy versus fluorescence–guidance: A matched cohort analysis of the Metastasis study data. *Oncotarget. Impact Journals*; 2020;11(32):3026-34. DOI: 10.18632/oncotarget.27688
- 412. Shibui S.**
How to manage metastatic brain tumors. *Jpn J Clin Oncol*. 1999;29(5):243 DOI: 10.1093/jjco/29.5.243
- 413. 409. Fuchs J, Früh M, Papachristofilou A, Bubendorf L, Häuptle P, Jost L, et al.**
Resection of isolated brain metastases in non–small cell lung cancer (NSCLC) patients – evaluation of outcome and prognostic factors: A retrospective multicenter study. *PLoS ONE*. 2021;16(6):e0253601. DOI: 10.1371/journal.pone.0253601

- 414. Tummarello D, Porfiri E, Rychlicki F, Miseria S, Cellerino R.**
Non-small cell lung cancer neuroresection of the solitary intracranial metastasis followed by radiochemotherapy. *Cancer*. 1985;56(11):2569-72. DOI: 10.1002/1097-0142(19851201)56:11<2569::AID-CNCR2820561105>3.0.CO;2-G
- 415. Zacest AC, Besser M, Stevens G, Thompson JF, McCarthy WH, Culjak G.**
Surgical management of cerebral metastases from melanoma: outcome in 147 patients treated at a single institution over two decades. *J Neurosurg*. 2002;96(3):352-3. DOI: 10.3171/jns.2002.96.3.0552
- 416. Boyle R, Thomas M, Adams JH.**
Diffuse involvement of the leptomeninges by tumour--a clinical and pathological study of 63 cases. *Postgrad Med J*. 1980;56(653):149-58.
- 417. Mme. Fatima PRATIC.**
Profil épidémiologique des métastases cérébrales: expérience du service de neurochirurgie CHU Mohamed VI Marrakech. UNIVERSITE CADI AYYAD UNIVERSITE CADI AYYAD FACULTE DE MEDECINE ET DEPHARMACIE FACULTE DE MEDECINE ET DEPHARMACIE MARRAKECH; 2012.
- 418. Cairncross JG, Chernik NL, Kim JH, Posner JB.**
Sterilization of cerebral metastases by radiation therapy. *Neurology*. 1979;29(9 Pt 1):1195-202. DOI: 10.1212/wnl.29.9_part_1.1195
- 419. Cairncross JG, Kim JH, Posner JB.**
Radiation therapy for brain metastases. *Ann Neurol*. 1980;7(6):632-9. DOI: 10.1002/ana.410070606
- 420. Berk L.**
An overview of radiotherapy trials for the treatment of brain metastases. *Oncol Williston Park N*. 1995;9(11):1205-12; discussion 1212-1216, 1219.
- 421. Nieder C, Berberich W, Nestle U, Niewald M, Walter K, Schnabel K.**
Relation between local result and total dose of radiotherapy for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33(2):349-55. DOI: 10.1016/0360-3016(95)00121-E
- 422. DeAngelis LM, Mandell LR, Thaler HT, Kimmell DW, Galicich JH, Fuks Z, et al.**
The role of postoperative radiotherapy after resection of single brain metastases. *Neurosurgery*. 1989;24(6):798-805. DOI: 10.1227/00006123-198906000-00002

423. **Khuntia D, Brown P, Li J, Mehta MP.**
Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2006;24(8):1295-304. DOI: 10.1200/JCO.2005.04.6185
424. **Akyurek S, Chang EL, Mahajan A, Hassenbusch SJ, Allen PK, Mathews LA, et al.**
Stereotactic radiosurgical treatment of cerebral metastases arising from breast cancer. *Am J Clin Oncol.* 2007;30(3):310-4. DOI: 10.1097/01.coc.0000258365.50975.f6
425. **Chen JC, Petrovich Z, Giannotta SL, Yu C, Apuzzo ML.**
Radiosurgical salvage therapy for patients presenting with recurrence of metastatic disease to the brain. *Neurosurgery.* 2000;46(4):860-867. DOI: 10.1097/00006123-200004000-00017
426. **Combs SE, Schulz-Ertner D, Thilmann C, Edler L, Debus J.**
Treatment of cerebral metastases from breast cancer with stereotactic radiosurgery. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Rontgengesellschaft Al.* 2004;180(9):590-591. DOI: 10.1007/s00066-004-1299-x
427. **Cooper JS, Steinfeld AD, Lerch IA.**
Cerebral metastases: value of reirradiation in selected patients. *Radiology.* 1990;174(3 Pt 1):883-5. DOI: 10.1148/radiology.174.3.2305074
428. **Davey P, Schwartz ML, Scora D, Gardner S, O'Brien PF.**
Fractionated (split dose) radiosurgery in patients with recurrent brain metastases: implications for survival. *Br J Neurosurg.* 2007;52(5):491 . DOI: 10.1080/02688690701534722
429. **Masson E. EM-Consulte [En ligne].**
Réirradiation cérébrale des tumeurs primitives malignes ou secondaires. Disponible: <https://www.em-consulte.com/article/266647/reirradiation-cerebrale-des-tumeurs-primitives-mal>
430. **DeAngelis LM, Delattre JY, Posner JB.**
Radiation-induced dementia in patients cured of brain metastases. *Neurology.* 1989;39(6):789-96. DOI: 10.1212/wnl.39.6.789
431. **Patchell RA, Cirrincione C, Thaler HT, Galicich JH, Kim JH, Posner JB.**
Single brain metastases: surgery plus radiation or radiation alone. *Neurology.* 1986;36(4):447-53. DOI: 10.1212/wnl.36.4.447

432. **Smalley SR, Laws ER, O'Fallon JR, Shaw EG, Schray MF.**
Resection for solitary brain metastasis. Role of adjuvant radiation and prognostic variables in 229 patients. *J Neurosurg.* 1992;77(4):530-5. DOI: 10.3171/jns.1992.77.4.0531
433. **Auchter RM, Lamond JP, Alexander E, Buatti JM, Chappell R, Friedman WA, et al.**
A multiinstitutional outcome and prognostic factor analysis of radiosurgery for resectable single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;35(1):235. DOI: 10.1016/s0360-3016(96)85008-5
434. **Loeffler JS, Siddon RL, Wen PY, Nedzi LA, Alexander E.**
Stereotactic radiosurgery of the brain using a standard linear accelerator: a study of early and late effects. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* 1990;17(4):321. DOI: 10.1016/0167-8140(90)90005-h
435. **Breneman JC, Warnick RE, Albright RE, Kukiatinant N, Shaw J, Armin D, et al.**
Stereotactic radiosurgery for the treatment of brain metastases. Results of a single institution series. *Cancer.* 1997;79(3):551-5. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19970201)79:3<551::aid-cnrcr18>3.0.co;2-2
436. **Feuvret L, Germain I, Cornu P, Boisserie G, Dormont D, Hardiman C, et al.**
[Importance of radiotherapy in stereotactic conditions (radiosurgery) in brain metastasis: experience and results of the Hôpital Pitié-Salpêtrière Group]. *Cancer Radiother J Soc Francaise Radiother Oncol.* 1998;2(3):272-81. DOI: 10.1016/s1278-3218(98)80005-x
437. **Flickinger JC, Kondziolka D, Lunsford LD, Coffey RJ, Goodman ML, Shaw EG, et al.**
A multi-institutional experience with stereotactic radiosurgery for solitary brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1994;28(4):809-12. DOI: 10.1016/0360-3016(94)90098-1
438. **Shirato H, Takamura A, Tomita M, Suzuki K, Nishioka T, Isu T, et al.**
Stereotactic irradiation without whole-brain irradiation for single brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;37(2):385-91. DOI: 10.1016/s0360-3016(96)00488-9
439. **Bindal AK, Bindal RK, Hess KR, Shiu A, Hassenbusch SJ, Shi WM, et al.**
Surgery versus radiosurgery in the treatment of brain metastasis. *J Neurosurg.* 1996;84(5):748-54. DOI: 10.3171/jns.1996.84.5.0748

- 440. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, et al.**
Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 2004;363(9422):1665-72. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16250-8
- 441. Noel G, Keller A, Antoni D.**
La radiothérapie en conditions stéréotaxiques des métastases cérébrales en situation complexe. *Cancer/Radiothérapie.* 2019;23(6):708-15. DOI: 10.1016/j.canrad.2019.07.146
- 442. Santos Vázquez G, Garcia Cázarez R, Moreno Pizarro E, Serrano Padilla AE, Plascencia Salcedo JC.**
Central Nervous System Miliary Brain Metastasis Secondary to Breast Cancer. *Cureus.* 12(8):e9649. DOI: 10.7759/cureus.9649
- 443. Masson E. EM-Consulte [En ligne].**
La radiothérapie des métastases cérébrales à l'heure de la médecine personnalisée. Disponible: <https://www.em-consulte.com/article/767535/la-radiotherapie-des-metastases-cerebrales-a-lheur>
- 444. Mazon JJ, Boisserie G.**
[Radiotherapy of brain tumors]. *Rev Prat.* 1996;46(4):443-9.
- 445. Deeken JF, Löscher W.**
The blood-brain barrier and cancer: transporters, treatment, and Trojan horses. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2007;13(6):7466-74. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2854
- 446. DeAngelis LM.**
Management of brain metastases. *Cancer Invest.* 1994;12(10):1156-1161. DOI: 10.3109/07357909409024871
- 447. Rosner D, Nemoto T, Lane WW.**
Chemotherapy induces regression of brain metastases in breast carcinoma. *Cancer.* 1986;58(4):832-9. DOI: 10.1002/1097-0142(19860815)58:4<832::aid-cncr2820580404>3.0.co;2-w

- 448. Groen HJ, Smit EF, Haaxma-Reiche H, Postmus PE.**
Carboplatin as second line treatment for recurrent or progressive brain metastases from small cell lung cancer. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 1993;29A(12):1896
10.1016/0959-8049(93)90107-q
- 449. Ushio Y, Arita N, Hayakawa T, Mogami H, Hasegawa H, Bitoh S, et al.**
Chemotherapy of brain metastases from lung carcinoma: a controlled randomized study. *Neurosurgery*. 1991;28(2):201-5. DOI: 10.1097/00006123-199102000-00005
- 450. Kristensen CA, Kristjansen PE, Hansen HH.**
Systemic chemotherapy of brain metastases from small-cell lung cancer: a review. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1992;10(9):1498-502. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.9.1498
- 451. Rodriguez GC, Soper JT, Berchuck A, Oleson J, Dodge R, Montana G, et al.**
Improved palliation of cerebral metastases in epithelial ovarian cancer using a combined modality approach including radiation therapy, chemotherapy, and surgery. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1992;10(10):1553-60. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.10.1553
- 452. Prados M, Leibel S, Barnett CM, Gutin P.**
Interstitial brachytherapy for metastatic brain tumors. *Cancer*. 1989;63(4):657-60. DOI: 10.1002/1097-0142(19890215)63:4<657::aid-cnrcr2820630410>3.0.co;2-q
- 453. Stewart DJ.**
A critique of the role of the blood-brain barrier in the chemotherapy of human brain tumors. *J Neurooncol*. 1994;20(2):121-39. DOI: 10.1007/BF01052723
- 454. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, et al.**
Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood*. 2002;99(10):3530-9. DOI: 10.1182/blood.v99.10.3530
- 455. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard J-Y, et al.**
Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial) [corrected]. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003;21(12):2237-46. DOI: 10.1200/JCO.2003.10.038
- 456. Mischel PS, Cloughesy TF.**
Targeted molecular therapy of GBM. *Brain Pathol Zurich Switz*. 2003;13(1):5-11. DOI: 10.1111/j.1750-3639.2003.tb00006.x

- 457. Ivo W Tremont–Lukats 1, Mark R Gilbert.**
Advances in molecular therapies in patients with brain tumors *Cancer Control*
. 2003 Mar–Apr;10(2):125–37. doi: 10.1177/107327480301000204.
- 458. Cappuzzo F, Ardizzoni A, Soto–Parra H, Gridelli C, Maione P, Tiseo M, et al.**
Epidermal growth factor receptor targeted therapy by ZD 1839 (Iressa) in patients with
brain metastases from non–small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer Amst Neth.*
2003;41(2):227-31. DOI: 10.1016/s0169–5002(03)00189–2
- 459. Katz A, Zalewski P.**
Quality–of–life benefits and evidence of antitumour activity for patients with brain
metastases treated with gefitinib. *Br J Cancer.* 2003;89 Suppl 2(Suppl 2):S15–18. DOI:
10.1038/sj.bjc.6601478
- 460. Roldán Urgoiti GB, Singh AD, Easaw JC.**
Extended adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed glioblastoma
multiforme. *J Neurooncol.* 2012;108(1):173-7. DOI: 10.1007/s11060–012–0826–3
- 461. Seiz M, Krafft U, Freyschlag CF, Weiss C, Schmieder K, Lohr F, et al.**
Long–term adjuvant administration of temozolomide in patients with glioblastoma
multiforme: experience of a single institution. *J Cancer Res Clin Oncol.*
2010;136(11):1691-5. DOI: 10.1007/s00432–010–0827–6
- 462. S. BABACHEIKH, S. AITBENALI.**
Prise en charge thérapeutique des glioblastomes : revue de la littérature.



قسم الطبيب

أُقْسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي كَافَّةِ أَطْوَارِهَا فِي كُلِّ الظُّرُوفِ

وَالْأَحْوَالِ بِإِذْنِ اللَّهِ وَسَعْيِي فِي إِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ

وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ كَرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَكْتُمَ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَكُونَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بِإِذْنِ رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،

لِلصَّالِحِ وَالطَّالِحِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، وَأَسَخَّرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ لَا لِأَدَائِهِ.

وَأَنْ أُوقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأُعَلِّمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَكُونَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ

مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ

اللَّهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ

عدة الدراسة الذاتية حول إدارة أورام المخ لدى البالغين

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2023/11/27
من طرف

السيد وليد حसार

المزداد في 04 فبراير 1999 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

أورام المخ – النقائل الدماغية- مجموعة أدوات التعليم الذاتي –
الحالات السريرية

اللجنة

الرئيس

خ. اعنينة

السيد

أستاذ في جراحة الدماغ والأعصاب

المشرف

م. الخوشاني

السيدة

أستاذة في العلاج بالأشعة

الحكم

ل. بنعتر

السيدة

أستاذة في جراحة الدماغ والأعصاب