



ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⴰⵎⴰⵔ ⵏ ⵙⴷⵉ ⵎⴰⵎⴰⵔ ⵏ ⵔⴰⵎⴰⵏⵜ ⵏ ⵙⴰⵎⴰⵏ ⵏ ⵔⴰⵎⴰⵏⵜ
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Année 2021

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ ⵏ ⵜⴰⵎⴰⵔⴰⵏⵜ
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Thèse N°332/21

L'HÉMANGIOBLASTOME CÉRÉBELLEUX DE L'ADULTE

Expérience du service d'Anatomie pathologique de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès
(A propos de 06 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22/12/2021

PAR

Mlle. RANIA ABCHIR

née le 18 Mai 1995 à Sefrou

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

L'hémangioblastome cérébelleux - Sporadique - La maladie de von Hippel-Lindau (VHL)
L'examen histologique - Chirurgie d'exérèse tumorale

JURY

M. BOULAHROUD OMAR.....	PRESIDENT
Professeur agrégé de Neurochirurgie	
M.SINAA MOHAMED.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé d' Anatomie pathologique	
M. BAZINE AZIZ.....	} JUGES
Professeur agrégé d'Oncologie Médicale	
M. AFRICHA TAOUFIK	
Professeur agrégé de Radiologie	
M. NAAMA OKACHA.....	
Professeur agrégé de Neurochirurgie	

LISTE DES FIGURES ET RECEUIL

Fig 1 : *Etapas du développement du tube neural.*

Service de biologie du développement de l'université Pierre et Marie Curie (Photos Jean Desrosiers) et des prises de vues personnelles effectuées dans ce même service.

Fig 2 : *Evolution des dérivés embryonnaires du SNC .*

EMBRYOLOGIE HUMAINE ORGANOGENESE CHAPITRE 22.7 Tronc cérébral:Développement du rhombencéphale(myélocéphale – 5e vésicule et métencéphale – 4e vésicule).

Fig 3 : *Développement embryonnaire du SNC.*

EMBRYOLOGIE HUMAINE ORGANOGENESE CHAPITRE 22.7 Tronc cérébral:Développement du rhombencéphale(myélocéphale – 5e vésicule et métencéphale – 4e vésicule).

Fig 4 : *Section sagittale du cervelet montrant le développement de l'ébauche cérébelleuse vers 11 semaines*

EMBRYOLOGIE HUMAINE ORGANOGENESE CHAPITRE 22.7 Tronc cérébral:Développement du rhombencéphale(myélocéphale – 5e vésicule et métencéphale – 4e vésicule)..

Fig 5 : *Section sagittale du cervelet montrant le développement du jeune cervelet vers 12 semaines.*

EMBRYOLOGIE HUMAINE ORGANOGENESE CHAPITRE 22.7 Tronc cérébral:Développement du rhombencéphale(myélocéphale – 5e vésicule et métencéphale – 4e vésicule).

Fig 6 : Section sagittale du cervelet montrant le développement du jeune cervelet vers 14 semaines.

EMBRYOLOGIE HUMAINE ORGANOGENESE CHAPITRE 22.7 Tronc cérébral:Développement du rhombencéphale(myélencéphale – 5e vésicule et métencéphale – 4e vésicule).

Fig 7 : *Section sagittale du cervelet montrant le développement du jeune cervelet vers 16 semaines.*

EMBRYOLOGIE HUMAINE ORGANOGENESE CHAPITRE 22.7 Tronc cérébral:Développement du rhombencéphale(myélencéphale – 5e vésicule et métencéphale – 4e vésicule).

Fig 8 : *Le cervelet humain en imagerie par résonance magnétique en différentes séquences.*

Mario Manto et Christophe Habas. Le cervelet. DE L ANATOMIE ET LA PHYSIOLOGIE À LA CLINIQUE HUMAINE Chapitre2 page 14

Fig 9 : *Face supérieure du cervelet.*

NEUROANATOMIE 2011–2012 TOME II le cervelet .Dr. Khaled MAAREF ; Pr. Slah-Eddine GHANNOUCHI Laboratoire d'Anatomie et d'Organogénèse Année Universitaire 2011–2012. Faculté de Médecine Ibn El Jazzar–Sousse.

Fig 10 : *Face inférieure du cervelet.*

NEUROANATOMIE 2011–2012 TOME II le cervelet .Dr. Khaled MAAREF ; Pr. Slah-Eddine GHANNOUCHI Laboratoire d'Anatomie et d'Organogénèse Année Universitaire 2011–2012. Faculté de Médecine Ibn El Jazzar–Sousse.

Fig 11 : *Face antérieure du cervelet.*

NEUROANATOMIE 2011–2012 TOME II le cervelet .Dr. Khaled MAAREF ; Pr. Slah-Eddine GHANNOUCHI Laboratoire d'Anatomie et d'Organogénèse Année Universitaire 2011–2012. Faculté de Médecine Ibn El Jazzar–Sousse.

Fig 12 : *Nomenclature de la lobulation cérébelleuse.*

Schmahmann JD, Doyon J, Toga A, et al. (2000) MRI atlas of the human cerebellum. Academic Press, San Diego.

Fig 13 : *Nomenclature des fissures interlobulaires.*

Schmahmann JD, Doyon J, Toga A, et al. (2000) MRI atlas of the human cerebellum. Academic Press, San Diego

Fig 14 : *lobes du cervelet face ventral.*

Pr Gérard Outrequin – Dr Bertrand Boutillier .ANATOMIE HUMAINE LE CERVELET
S86

Fig 15 : *Schémas de systématisation de l'archo-cerebellum.*

NEUROANATOMIE 2011–2012 TOME II le cervelet .Dr. Khaled MAAREF ; Pr. Slah-Eddine GHANNOUCHI Laboratoire d'Anatomie et d'Organogénèse
Année Universitaire 2011–2012. Faculté de Médecine Ibn El Jazzar–Sousse

Fig 16 : *Schémas de systématisation du Paleo-cerebellum.*

NEUROANATOMIE 2011–2012 TOME II le cervelet .Dr. Khaled MAAREF ; Pr. Slah-Eddine GHANNOUCHI Laboratoire d'Anatomie et d'Organogénèse
Année Universitaire 2011–2012. Faculté de Médecine Ibn El Jazzar–Sousse.

Fig 17 : *afférences moussues des noyaux pontiques et réticulaires au néocervelet.*

NEUROANATOMIE 2011–2012 TOME II le cervelet .Dr. Khaled MAAREF ; Pr. Slah-Eddine GHANNOUCHI Laboratoire d'Anatomie et d'Organogénèse
Année Universitaire 2011–2012. Faculté de Médecine Ibn El Jazzar–Sousse.

Fig 18 : *Organisation cytoarchitectonique du cervelet.*

Mario Manto et Christophe Habas. Le cervelet. De l'anatomie et la physiologie à la clinique humaine CHAPITRE 2 PAGE 17

Fig 19 : *Principaux circuits intracérébelleux.*

Mario Manto et Christophe Habas. Le cervelet. De l'anatomie et la physiologie à la clinique humaine CHAPITRE 2 PAGE 27

Fig 20 : *Vascularisation artérielle du cervelet*

"LE CERVELET Situation : dans la fosse cérébrale postérieure en arrière du IVème ventricule sous la tente du cervelet. Rôle : - coordination des mouvements" .Présentation Gautier Baril

Fig 21 : *Drainage veineux du cervelet.*

"LE CERVELET Situation : dans la fosse cérébrale postérieure en arrière du IVème ventricule sous la tente du cervelet. Rôle : - coordination des mouvements" .Présentation Gautier Baril

Fig 22 : *Diagramme : répartition de l'hémangioblastome cérébelleux en fonction de l'âge.*

Fig 23 : *Diagramme :répartition de l'hémangioblastome cérébelleux en fonction du sexe.*

Fig 24 : *Tableau I: Répartition selon le délai d'admission.*

Fig 25a : *Tableau IIa : Signes fonctionnels révélateurs de la tumeur.*

Fig 25b: *Tableau IIb: Signes fonctionnels révélateurs de la tumeur*

Fig 26 : *Tableau III : Topographie des lésions.*

Fig 27 : *Tableau IV : lésions tomodynamométriques associées.*

Fig 28 : *Tableau V : Aspects scanographiques de l'hémangioblastome*

Fig 29 : *Aspects microscopiques de l'hémangioblastome cérébelleux à plusieurs grossissements.*

Photos du service d'anatomopathologie de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknes.

Fig 30 : *Tableau VI : les complications postopératoires précoces.*

Fig 31 : *Résultats histologiques d'un hémangioblastome cérébelleux.*

Hussein MR. Central nervous system capillary haemangioblastoma: the pathologist's viewpoint. Int J Exp Pathol. 2007;88(5):311-24.

Fig 32 : Variantes cellulaires et réticulaires de l'hémangioblastome cérébelleux

Hasselblatt M, Jeibmann A, Gerss J, Behrens C, Rama B, Wassmann H, Paulus W. Cellular and reticular variants of hemangioblastoma revisited: a clinicopathologic study of 88 cases. *Neuropathol App Neurobiol.* 2005;31(6):618–22.

Fig 33 : Résultat immuno-histochimique et histo-pathogénique de l'hémangioblastome cérébelleux.

Rabadán et al. *Journal of Medical Case Reports* (2016) Hemangioblastoma located in the posterior incisural space mimicking a tentorial meningioma: a case report Alejandra T. Rabadán, Diego A. Hernández and Leonardo Paz

Fig 34 : Diagramme représentant la relation de pVHL avec HIF-1 et HIF-2.

William G. Kaelin – Nobel Lecture. The von Hippel–Lindau Tumor Suppressor Protein: Insights into Oxygen Sensing. Nobel Prize Outreach AB 2021. Wed. 8 Dec 2021.

Fig 35 : Influence de l'inactivation du gVHL sur la formation et la croissance des hémangioblastomes

Israel Gomy. Faculdade de Medicina de Ribeirao Preto Identification and characterization of germline mutations in the VHL gene in families with von Hippel–Lindau disease

Fig 36 : : A : IRM, en coupe axiale T2 B : IRM coupe axiale FLAIR, C : IRM coupe axiale T1 après injection de gadolinium. Montrant un hémangioblastome siégeant au niveau de l'hémisphère cérébelleux gauche à composante solido-kystique.

TUMEURS DE LA FOSSE CEREBRALE POSTERIEURE thèse présentée et soutenue publiquement le 19/03/2009 par né le 21 août 1981 a conakry () guinee m. Berete ibrahima pour l'obtention du doctorat en médecine générale

Fig 37 : IRM cérébrale en coupes axiales T2 (a) et T1 injectée (b) un hémangioblastome charnu.

Ech-Cherif El Kettani, N., Benchaaboun, H., El Hassani, M. R., Chakir, N., & Jiddane, M. (2010). Hémangioblastomes de la fosse cérébrale postérieure. Feuillet de Radiologie, 50(1), 23-26.

Fig 38 : : IRM cérébrale en coupes axiale T2 (a), axiale T1 injectée (b) et sagittale (c) montrant un hémangioblastome kystique.

Ech-Cherif El Kettani, N., Benchaaboun, H., El Hassani, M. R., Chakir, N., & Jiddane, M. (2010). Hémangioblastomes de la fosse cérébrale postérieure. Feuillet de Radiologie, 50(1), 23-26.

Fig39 : IRM cérébrale en coupes coronale (a) et sagittale T1 injectée (b) hémangioblastome kystique avec nodule mural .

Ech-Cherif El Kettani, N., Benchaaboun, H., El Hassani, M. R., Chakir, N., & Jiddane, M. (2010). Hémangioblastomes de la fosse cérébrale postérieure. Feuillet de Radiologie, 50(1), 23-26.

Fig40 : Fig40: Bilan d'évaluation lésionel de l'hémangioblastome cérébelleux

Dr. Yassine ROKNI. Prise en charge neurochirurgicale de l'hémangioblastome de l'encéphale. Expérience du service de Neurochirurgie CHU Med VI 2013 .

LISTE DES ABRÉVIATIONS

LISTES DES ABREVEATIONS

5-ALA	: Acide 5-aminolévulinique
ACAI	: Artère cérébelleuse antéro-inférieure ou moyenne
ACPI	: Artère cérébelleuse postéro-inférieure
ACS	: Artère cérébelleuse supérieure
ADC	: Coefficient de diffusion apparent,
ARNm	: Acide ribonucléique messager
Bry	: Brachyurie
CG	: Cellules de Golgi
CP	: Cellules de Purkinje
CP	: Cellules de Purkinje
Cp	: Cellules à paniers
CS	: Cellules stellaires
DVA	: Dérivation ventriculo-atriale
DVE	: Dérivation ventriculaire externe
DVHL	: Maladie de von-Hippel Lindau
DVP	: Dérivation ventriculo-péritonéale
EGFR	: Récepteur du facteur de croissance épidermique
FG	: Fibres grimpantes
Fik-1	: Foie foetale kinase-1
FM	: Fibres moussues
GFAP	: Glial fibrillary acid protein)
GFAP	: Protéine acide fibrillaire gliale
GR	: Couche granulaire interne
gVHL	: Gene von Hippel Lindau
HIF-1	: Facteur 1 inductible par l'hypoxie
HIF-2	: Facteur 2 inductible par l'hypoxie
HTIC	: Hypertension intracrânienne
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
LCR	: Liquide céphalo-rachidien

L'UEAI	: Ulex europaeus agglutinin
NCP	: Noyaux cérébelleux profonds
NSE	: Enolase spécifique des neurones
OMS	: Organisation Mondiale De La Santé
PAQ	: Aquaporines
PAQ1	: Aquaporine Isoforme 1
PDGF-β	: Facteur de croissance dérivé des plaquettes- β
PÈRE-1	: Inhibiteur de l'activateur 1 du plasminogène
PM	: Pie-mère
pVHL	: Protéine de von-Hippel Lindau
RCC	: Carcinome à cellules rénales
SB	: Substance blanche
SCL	: Leucémie à cellules souches
SG	: Substance grise
SNC	: Système nerveux central
SR	: Sexe-Ratio
SSEA1	: Antigène embryonnaire spécifique au stade-1
SSEA1-	: Antigène embryonnaire spécifique au stade-1 négatif
SSEA1+	: Antigène embryonnaire spécifique au stade-1 positif
TDM	: Tomodensitométrie
TGF-α	: Facteur de croissance transformant- α
TIC	: Cellules initiatrices de tumeurs
VEGF	: Facteur de croissance endothéliale vasculaire
VEGFR	: Récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire

PLAN

INTRODUCTION.....	15
RAPPEL	17
I. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE:.....	17
I-1. GENERALITES	17
I-2. DEVELOPPEMENT DU RHOMBENCÉPHALE	20
I-2-1. DEVELOPPEMENT DU MYÉLENCÉPHALE	20
I-2-2. DEVELOPPEMENT DU METENCEPHALE.....	20
I-2-3. DEVELOPPEMENT DU CERVELET.....	20
II. ORGANISATION ANATOMO-FONCTIONNELLE DU CERVELET:.....	25
II-1. GENERALITES	25
II-2. ANATOMIE TOPOGRAPHIQUE	25
II-3. ASPECT MACROSCOPIQUE DU CERVELET.....	25
II-3-1. DIMENSIONS ET POIDS	25
II-3-2. CONFIGURATION EXTERNE	25
II-3-3. LA CONFIGURATION INTERNE DU CERVELET	32
II-4. ASPECT FONCTIONEL DU CERVELET.....	33
II-4-1. DIVISION FONCTIONNELLE :.....	33
II-4-2. SYSTEMATISATION :	36
A - L'ARCHEO-CEREBELLUM OU VESTIBULO-CEREBELLUM OU LOBE FLOCCULO-NODULAIRE	36
B - LE PALEO-CEREBELLUM OU SPINO-CEREBELLUM OU LOBE ANTERIEUR :	38
C - LE NEO-CEREBELLUM OU LOBE POSTERIEUR	40
II-4. ASPECT MICROSCOPIQUE DU CERVELET.....	42
II-5. CIRCUITS NEURONAUX ET TRAITEMENTS CEREBELLEUX	44
II-6. VASCULARISATION DU CEVELET	48

III – LES ATTEINTES DU CERVELET ET SA SEMIOLOGIE.....	52
III –1– ATTEINTES DU CEREBRO–CERVELET	52
III –2– ATTEINTES DU SPINO–CERVELET	53
III –3– ATTEINTES DU VESTIBULO–CERVELET	53
III –4– SEMIOLOGIE CLINIQUE	53
PATIENTS & METHODES	55
I. PATIENTS.....	56
II. METHODE.....	56
RESULTATS	57
I–1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	58
1–FRÉQUENCE.....	58
2–ÂGE	58
3–SEXE	59
II–2. DONNEES CLINIQUES	60
1. DÉLAI DIAGNOSTIC	60
2.SYMPATOMATOLOGIE CLINIQUE	60
II–3. DONNES PARACLINIQUES	64
1–IMAGERIE PAR RÉSONNANCE MAGNÉTIQUE	64
2–TOMODENSITOMÉTRIE.....	65
3–BILAN D'AUTRES LOCALISATIONS.....	65
II–4. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	66
II–5. TRAITEMENTS COMPLEMENTAIRES	67
II–6. ANATOMOPATHOLOGIE	68
II–7. EVOLUTION	75
1–EVOLUTION PRÉCOCE	75
2–EVOLUTION À COURT TERME	75
3– EVOLUTION À LONG TERME	75

DISCUSSION	76
I-EPIDEMIOLOGIE	77
1-FRÉQUENCE ET LOCALISATION	77
2-FORMES ET PRESENTATION	78
3-AGE ET SEXE	79
II-ANATOMOPATHOLOGIE	81
1-HISTOGÉNÈSE	81
2-MACROSCOPIE	84
3-MICROSCOPIE	89
4-IMMUNO-HISTOCHIMIE	95
III- PATHOGENIE	97
1-GÉNÉRALITÉS	97
2-GÉNÉTIQUE, BIOLOGIE MOLÉCULAIRE ET MALADIE DE VON HIPPEL LINDAU	101
IV -CLINIQUE	110
V -PARACLINIQUE	112
1-HÉMOGRAMME	113
2-IMAGERIE	113
2-1-GENERALITE	113
2-2-TOMODENSITOMÉTRIE	115
2-3- IMAGERIE PAR RÉSONNANCE MAGNÉTIQUE	116
2-4-ANGIOGRAPHIE	120
2-5-ULTRASON	122
2-6-BILAN D'EXTENSION	122
3-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	124
VI-TRAITEMENT	126
1-TRAITEMENT PRÉOPÉRATOIRE	126

2-TRAITEMENT CHIRURGICALE	126
2-1-TRAITEMENT DE L'HYDROCEPHALIE	126
2-2-CHIRURGIE D'EXERERE TUMORALE	128
3-LA RADIOCHIRURGIE STÉRÉOTAXIQUE	131
4-LA RADIOTHERAPIE CONVENTIONNELLE	132
5-LA THERAPIE ANTI-ANGIOGENIQUE.....	133
VII-PRONOSTIC	134
VIII-SURVEILLANCE	136
CONCLUSION	138
RESUME	140
BIBLIOGRAPHIE.....	144

INTRODUCTION

L'hémangioblastome cérébelleux est une tumeur bénigne de croissance lente d'origine vasculaire, classée grade I, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [1]. C'est la forme la plus fréquente des hémangioblastomes du système nerveux centrale. Le cervelet est la localisation préférentielle des hémangioblastomes ; où elle représente 93,47% de l'ensemble des hémangioblastomes cérébraux et 7 à 10% des tumeurs de la fosse cérébrale postérieure. [2].

Ils peuvent être découverts sous la forme d'une lésion unique (67 %), forme sporadique, ou sous une forme multiple (encéphale, moelle spinale, rétine) entrant alors, le plus souvent, dans le cadre d'une phacomatose (33 %), la maladie de von Hippel-Lindau (VHL) affection génétique à transmission autosomique dominante .[3].

Cette tumeur est exceptionnelle chez l'enfant et le vieillard, elle survient généralement chez les jeunes adultes avec un pic d'incidence correspondant à la quatrième décennie de la vie, et à tendance à survenir à un plus jeune âge lorsqu'elle est associée à la DVHL.[4].

Le diagnostic de l'hémangioblastome cérébelleux est basé sur la clinique, la neuro-imagerie surtout l'imagerie par résonance magnétique et l'histologie.[5]

La prise en charge thérapeutique est souvent multimodales, reposant essentiellement sur la résection chirurgicale complétée ou non par la radiothérapie et la pharmacothérapie selon la nature histologique de la tumeur.[6] L'évolution et le pronostic dépendent de la présence de facteurs de mauvais pronostic, notamment la notion de caractère familial, la localisation multifocale et la survenue avant l'âge de 30 ans.[7].

Le but de ce travail est de revoir les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs des hémangioblastomes cérébelleux et ce à partir de l'analyse d'une série rétrospective de 06 cas d'hémangioblastomes du cervelet dont 03 cas sont pris en charge au sein du service

d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Méknes et 03 cas au sein du service d'anatomie pathologie de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat sur une période de 7 ans, s'étendant du mois de Janvier 2014 au mois de décembre 2020. Tout en insistant sur notre propre expérience dans la prise en charge de ce type de tumeur avec comparaison avec les données de la littérature.

I. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE:

I-1. GENERALITES

Le tissu nerveux s'individualise tôt et sa croissance est très rapide, mais sa différenciation se poursuit pendant très longtemps. Les connexions synaptiques se remanient durant toute la vie.

Le système nerveux se forme au début de la 3ème semaine de vie embryonnaire [8]. L'embryon ressemble alors à un petit disque allongé mesurant environ 2 mm de longueur. [8,9]. A ce stade du développement, il n'est formé que de trois couches de cellules : l'endoderme, le mésoderme et l'ectoderme .[8]. La majorité des organes internes (les viscères) se forment à partir de l'endoderme ; le mésoderme donnera naissance au squelette et aux muscles. L'ectoderme se développera pour former le système nerveux et la peau.[10].

Le système nerveux se forme à partir d'un épaissement de l'ectoderme dorsal appelé plaque neurale. La plaque neurale se replie vers l'intérieur et forme la gouttière neurale qui finit par se refermer, formant ainsi un tube : le tube neural. C'est à partir de ce tube neural que se formeront toutes les structures du système nerveux.[10].

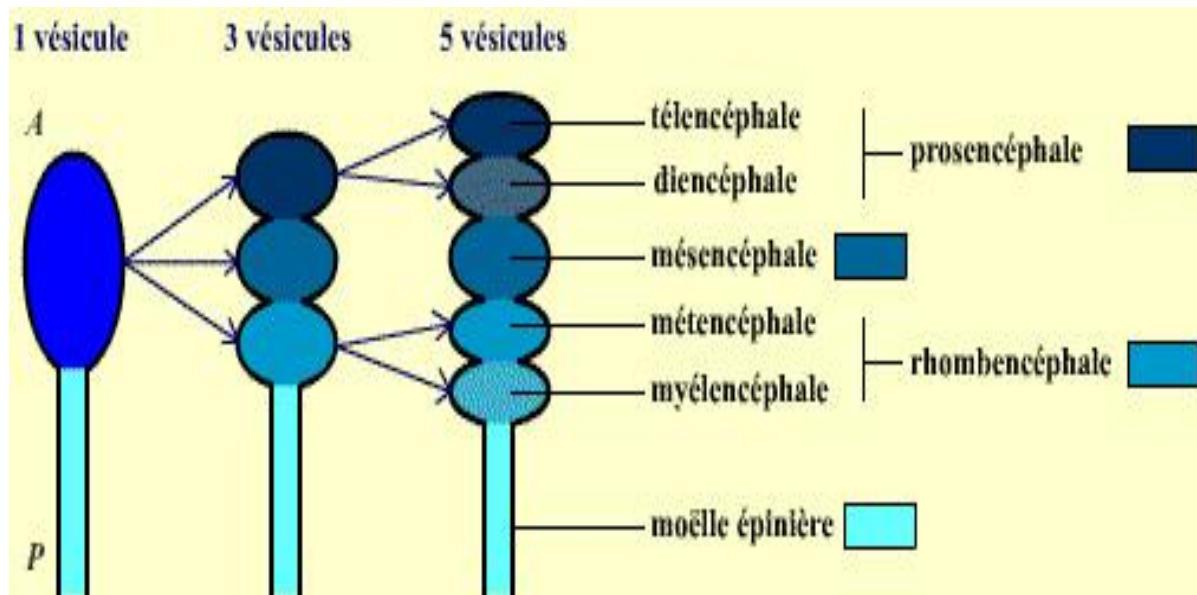
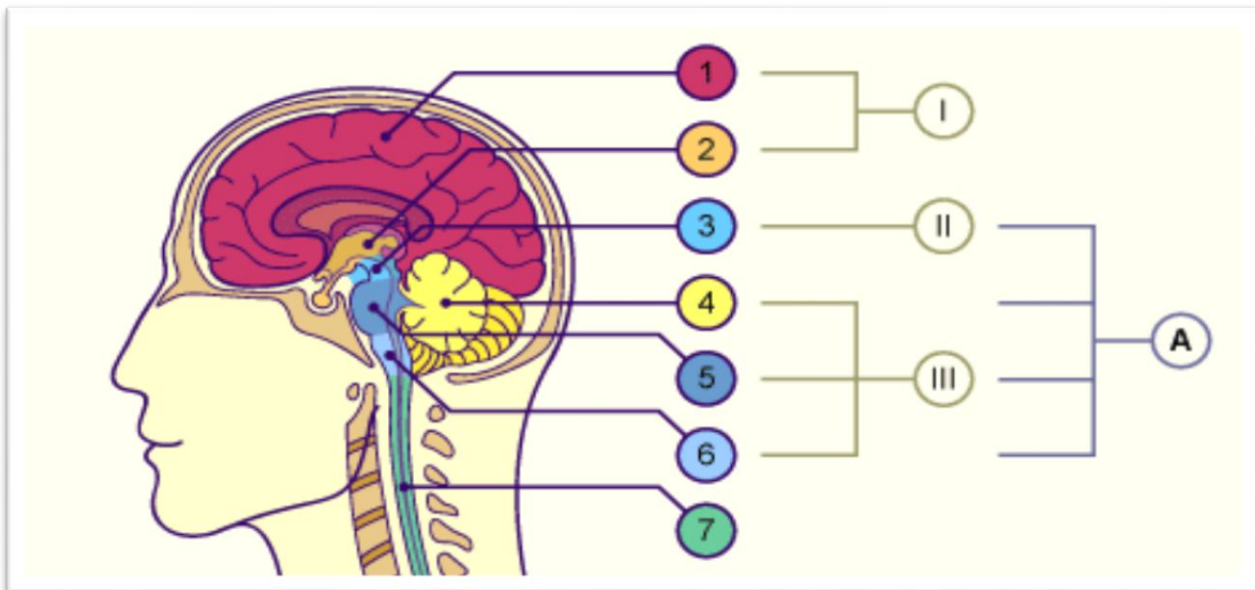


Fig1 : Le tube neural est représenté selon l'axe antéro-postérieur (A - P). La vésicule initiale (à peine observable in vivo) donne naissance à trois vésicules : le prosencéphale (antérieur), le mésencéphale (moyen), et le rhombencéphale (postérieur). Le prosencéphale se divise ensuite en un télencéphale antérieur et un diencéphale, alors que le rhombencéphale donne lui le métencéphale et le myélocéphale (postérieur): à ce stade, le tube neural antérieur est donc composé de cinq vésicules. La partie postérieure du tube neural donne la moëlle épinière. .

Vers la 4ème semaine de gestation, la partie antérieure du tube neural s'épaissit localement et forme trois renflements distincts, appelés d'avant en arrière : le cerveau antérieur (ou proencéphale), le cerveau moyen (ou mésencéphale) et le cerveau postérieur (ou rhombencéphale). Le reste du tube formera la moëlle épinière [8,9]. (fig:1-2).



- | | | | |
|----|-------------------------------|-----|----------------|
| 1 | télocéphale | I | Prosencéphale |
| 2 | diencéphale | II | mésencéphale |
| 3 | mésencéphale | III | rhombencéphale |
| 4 | cervelet | A | tronc cérébral |
| 5 | pont (protubérance) | | |
| 4+ | métencéphale | | |
| 5 | myélocéphale (bulbe | | |
| 6 | rachidien, medulla oblongata) | | |
| 7 | moelle | | |

fig. 2 : Cette image donne une vue d'ensemble de l'évolution des dérivés embryonnaires du SNC (I, II, III) à la fin de la période foetale et chez l'adulte. Noter que le tronc cérébral (A) regroupe les dérivés du mésencéphale (II) et du rhombencéphale (III) à l'exclusion du prosencéphale (I).

I-2. DEVELOPPEMENT DU RHOMBENCÉPHALE

Le rhombencéphale est une des trois vésicules cérébrales formées durant le développement embryonnaire, avec le proscencéphale (cerveau antérieur) et le mésencéphale (cerveau moyen). Il se situe ainsi entre la moelle épinière et le mésencéphale.

Il dérive directement de la vésicule primordiale rhombencéphalique. Il subit la flexion cervicale aux alentours du 28^e jour de développement de l'embryon humain, puis une flexion pontique au terme du 35^e jour de développement.

Cette dernière flexion divise le rhombencéphale en deux portions :

- en arrière, le myélocéphale qui donnera la medulla oblongata (ou moelle allongée)
- en avant, le métencéphale qui donnera naissance au pont et au cervelet. [11].

I-2-1. DEVELOPPEMENT DU MYÉLENCÉPHALE

Le myélocéphale est la subdivision la plus caudale du rhombencéphale, il va former le bulbe rachidien ou 5^{ème} vésicule chez l'adulte. Le myélocéphale abrite la plupart des noyaux des nerfs crâniens, ainsi que les centres qui contrôlent la respiration, le rythme cardiaque et divers centres gérant des activités tels que la déglutition, la toux, le vomissement etc. Il s'agit d'une structure de transition entre la moelle et le cerveau et les homologues structurelles, la moelle restent encore évidentes, en particulier dans la partie caudale du myélocéphale. [8,9].

I-2-2. DEVELOPPEMENT DU MÉTENCÉPHALE

Le métencéphale, **4^{ème} vésicule**, se développe au dépend de la partie rostrale (antérieure) du rhombencéphale avec une éversion des lames alaires et fondamentales comparable au myélocéphale, il s'étend de la courbure pontique à l'isthme rhombencéphalique [8]. Il est à l'origine de deux formations : [8,9].

- la partie ventrale ou plancher, qui donnera *la protubérance annulaire*, qui est une voie de passage de fibres nerveuses entre la moelle épinière et les cortex cérébral et cérébelleux. Les lames alaires et fondamentales vont former les noyaux des nerfs crâniens et à partir des lames alaires des cellules migrent en profondeur pour former les noyaux du pont.
- la partie dorsale ou toit, qui donnera le cervelet, est un centre de coordination des mouvements et de l'équilibration. Les lèvres rhombiques fusionnent sur la ligne médiane pour former l'ébauche cérébelleuse. Depuis les lèvres rhombiques, les cellules neuroépithéliales vont entamer une migration conduisant à la formation du cortex cérébelleux en surface et des noyaux gris en profondeur. (Fig3)

Tube neural primitif <10>	Vésicules cérébrales primitives <11-14>	Vésicules cérébrales secondaires de la 5e semaine <15> à la période fœtale	Dérivés adultes des 5 vésicules cérébrales secondaires	Cavités associées du cerveau adulte	
	Prosencéphale Cerveau antérieur		Télocéphale Nerf olfactif I Diencéphale Nerf optique II	Hémisphères cérébraux (néocortex) <14> Cortex olfactif (paléocortex) <15> Hippocampe (archicortex) <15> Noyaux gris de la base/corps striés <18> 3e ventricule partie supérieure	
	Mésencéphale Cerveau moyen		Mésencéphale Nerfs crâniens III et IV	Vésicule optique <11> Thalamus, hypothalamus <15> Epiphyse Corps mammillaires 3e ventricule partie inférieure	
	Rhombencéphale Cerveau postérieur		Métencéphale Nerfs crâniens V à VIII	TRONC CÉRÉBRAL Tubercules quadrijumeaux Noyau rouge, Substance noire <18> Pédoncules cérébraux Pédoncules cérébelleux supérieurs	Aqueduc du mésencéphale
			Myélocéphale Nerfs crâniens IX à XII (Nerf XI racine crânienne)	Pont / Pédoncules cérébelleux moyens Cervelet <14>	4e ventricule
			Moelle épinière (Nerf XI racine spinale)	Bulbe rachidien Pédoncules cérébelleux inférieurs	Canal central de la moelle

Fig 3 :Vue d'ensemble schématique du développement embryonnaire du SNC

I-2-3. DEVELOPPEMENT DU CERVELET

Le cervelet dérive de la partie dorso-latérale des lames alaires qui prolifèrent et s'infléchissent en direction médiane, pour former les lèvres rhombiques du métencéphale autour de la 6ème semaine de la vie embryonnaire .[10].

Ces lèvres rhombiques, très distantes dans la partie caudale du métencéphale, se rapprochent de la ligne médiane dans la partie rostrale où elles finissent par se rejoindre pour former un épaississement transversal, *la plaque cérébelleuse*, qui va combler progressivement le toit du 4ème ventricule .[8]. (fig 4).

Vers la 12ème semaine, cet épaississement va se développer progressivement pour donner naissance à une plaque centrale **le vermis** et deux renflements latéraux les futurs **hémisphères cérébelleux** (néocervelet). Un sillon transversal ,**la fissure postéro-latérale**, se développe à la face postérieure de la plaque cérébelleuse pour séparer le nodule du vermis et le flocculus des hémisphères cérébelleux (lobule flocculo-nodulaire) [8]. (fig 5).

Vers la 14e semaine la fissure primaire va diviser le cervelet en lobe antérieur et postérieur : Le lobe antérieur comprend les lobes cérébelleux situés en avant de la fissure primaire, dont notamment la lingula [8], et le lobe postérieur comprend tous les lobes situés en arrière de la fissure primaire, exception faite du lobe flocculo-nodulaire. [8,9]. (fig 6).

Vers la 16e semaine la poursuite de la segmentation et l'apparition de nouvelles fissures, subdivisent le cervelet en lobules et lamelles, qui augmentent considérablement la surface du cortex cérébelleux à l'instar du cortex cérébral. La croissance du cervelet va recouvrir progressivement le toit du IVe ventricule [8,9]. (fig 7).

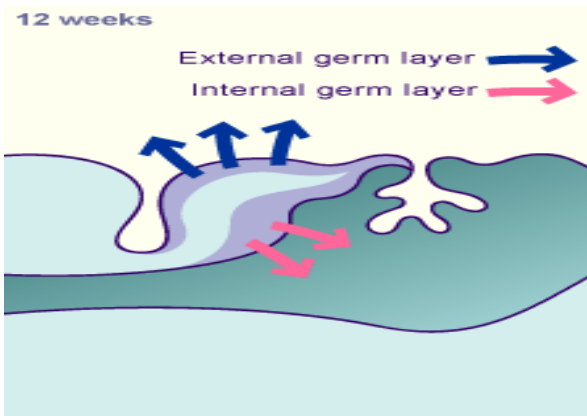


Fig4 :
 section sagittale du cervelet montrant le développement de l'ébauche cérébelleuse vers 11 semaines. Les flèches bleues indiquent la prolifération dorsale extra ventriculaire débutante. Les flèches roses la prolifération dans la cavité du 4e ventricule.

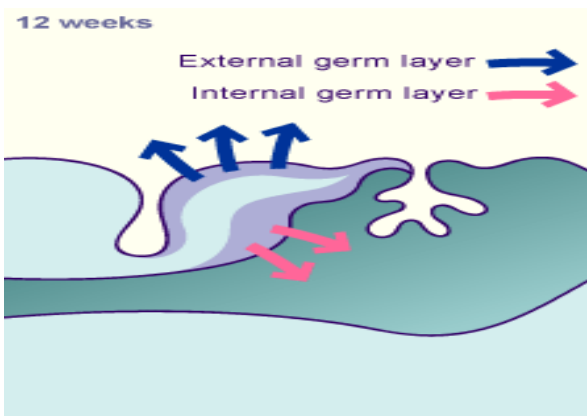


Fig. 5
 section sagittale du cervelet montrant le développement du jeune cervelet vers 12 semaines. Noter le développement du plexus choroïde dans le toit du 4e ventricule.

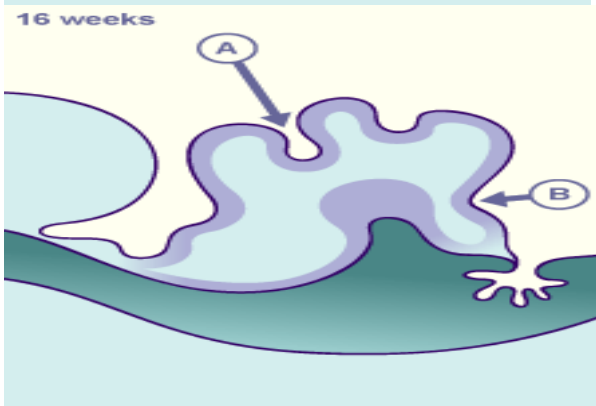


Fig. 6
 Dès la 14e semaine la fissure primaire (flèche A) va diviser le cervelet en lobe antérieur et postérieur. En B (flèche) on voit la fissure postéro-latérale. Le toit membraneux du 4e ventricule est progressivement recouvert par le cervelet.

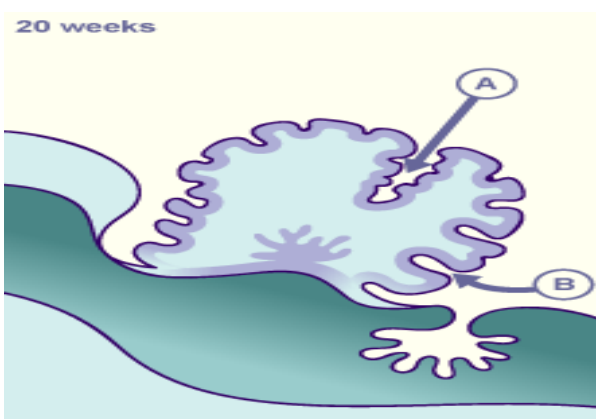


Fig.7
 section sagittale du cervelet montrant la poursuite de la segmentation et apparition de nouvelles fissures, subdivisant le cervelet en lobules et lamelles dès 16 semaines.

La structure du cervelet reflète son développement phylogénique.

- **L'archicervelet** (du grec *archaios* = ancien) composé par le lobe flocculo-nodulaire (vestibulaire) et la lingula (connexions spino-cérébelleuses et vestibulaires), est la partie la plus ancienne. Il contrôle les mécanismes de la station debout. Le noyau fastigial lui appartient.[8,9].
- **Le paléocervelet** composé par le vermis et le lobe antérieur (exception faite de la lingula),est plus récent et régit l'information sensitive en provenance des membres : réflexes de redressement et d'adaptation posturale (connexion spino-cérébelleuses). Les noyaux globuleux et emboliforme appartiennent au paléocervelet.[8,9].
- **le néocervelet**, composé par le lobe postérieur (hémisphères cérébelleux), est la partie phylogéniquement la plus récente. Le noyau denté appartient au néocervelet. Particulièrement développé chez l'homme, le néocervelet se superpose aux précédents chez les mammifères. Il a une fonction de contrôle sélectif des mouvements des membres (connexions cortico-ponto-cérébelleuses). Le néo-cervelet continue sa croissance après la naissance, alors que celle du paléo-cervelet est achevée avant la naissance. [8,9].

II. ORGANISATION ANATOMO-FONCTIONNELLE DU CERVELET

I-1. GENERALITES

Le cervelet est une volumineuse formation médiane située en arrière du tronc cérébral, il dérive du métencéphale (comme le pont). Il est relié aux trois étages du tronc cérébral par trois paires de pédoncules cérébelleux (supérieur, moyen et inférieur).[11].

Le cervelet est placé en dérivation sur les grandes voies du système nerveux central, il a une fonction de régulation automatique sur la motricité. Il est en effet le centre de l'équilibre, du tonus musculaire et de la coordination des mouvements volontaires.[11].

II-2. ANATOMIE TOPOGRAPHIQUE

Le cervelet est placé dans la loge cérébrale postérieure. Sa face supérieure est séparée de la face inférieure du cortex occipital par la tente du cervelet, oblique en haut et en avant.[11]. Et sa face antérieure recouvre le toit du quatrième ventricule, à l'étage bulbo-pontique. Sa face inférieure quant à elle est en rapport avec l'écaille de l'occipital et ses méninges.[11].

II-3. ASPECT MACROSCOPIQUE DU CERVELET [11]

II-3-1. DIMENSIONS ET POIDS

Le cervelet mesure 10 cm dans le sens transversal, 5 cm dans le sens antéropostérieur,

5 cm dans le sens vertical.

Il pèse en moyenne 143 grammes.

II-3-2. CONFIGURATION EXTERNE

Le cervelet se situe dans la fosse crânienne postérieure, en arrière du tronc cérébral et sous le lobe occipital dont il se trouve séparé par la tente du cervelet (fig. 8).

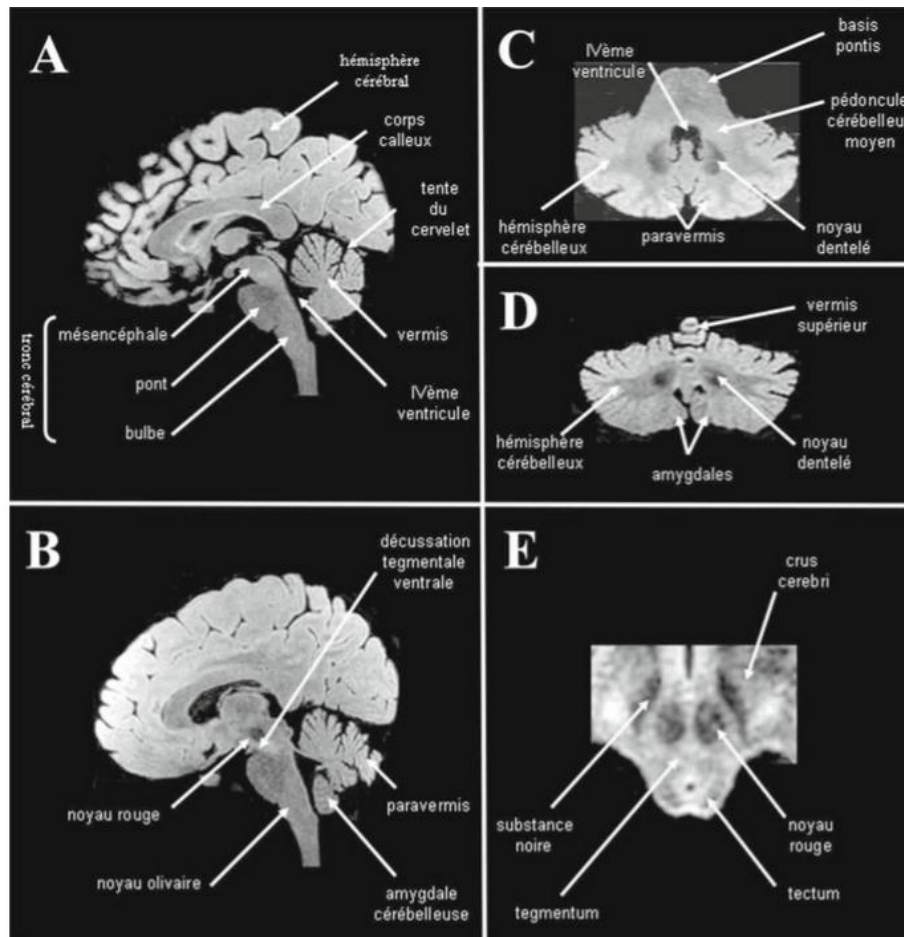


Fig. 8 – *Le cervelet humain en imagerie par résonance magnétique en séquence FLAIR. A. Coupe sagittale passant par le tronc cérébral, le cervelet et le cerveau. B. Coupe parasagittale passant par le tronc cérébral et le cerveau, montrant le noyau rouge au sein du mésencéphale, la décussation tegmentale ventrale à son pôle caudal où croisent les pédoncules cérébelleux supérieurs, et l'emplacement du noyau olivaire principal dans la région ventrale du bulbe. C. Coupe axiale passant par le pont, les pédoncules cérébelleux moyens et le cervelet. D. Coupe coronale passant par le cervelet et montrant les deux noyaux dentelés. E. Coupe axiale passant par le mésencéphale montrant en particulier les deux noyaux rouges.*

Il est aplati de haut en bas et présente trois faces et possède une face ventrale (antérieure), rostro-dorsale (supérieure) et caudo-dorsale (inférieure) :

➤ **La face supérieure:**

Sur la ligne médiane de la face supérieure, se trouve une saillie allongée d'avant en arrière, appelée vermis supérieur. De chaque côté du vermis supérieur, on voit la face supérieure des hémisphères cérébelleux. Cette face est limitée par un bord décrit sous le nom de bord circonférentiel du cervelet qui prend un aspect irrégulier et présente deux échancrures ou incisures medians [12]. (fig 9) .

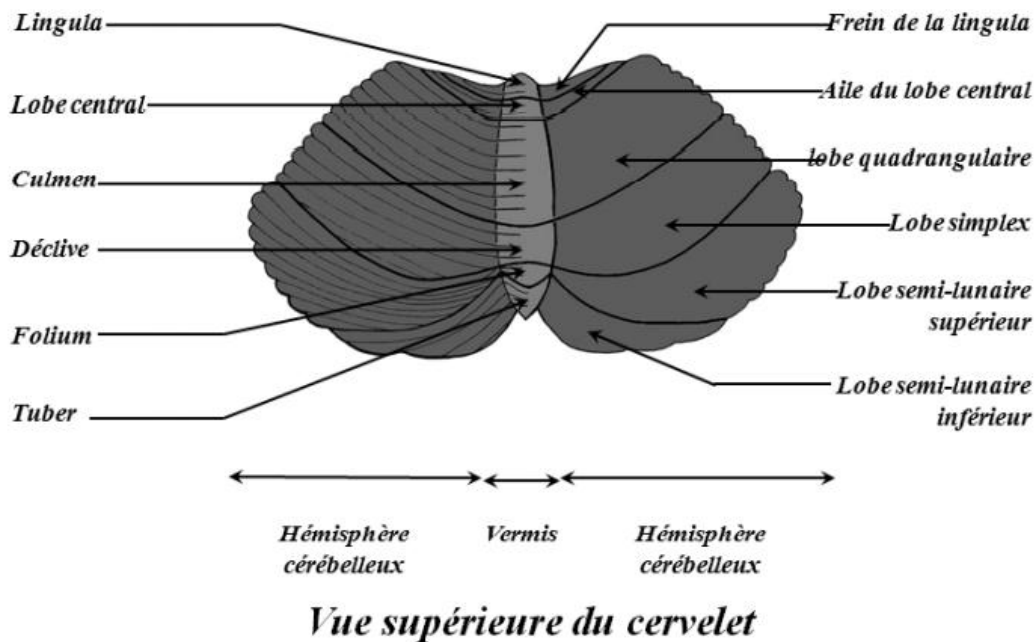


Fig9 : face supérieure du cervelet.

➤ **La face inférieure**

La face inférieure présente, sur la ligne médiane, une large dépression au fond de laquelle proémine une saillie allongée, le vermis inférieur ; cette partie médiane répond en bas au bulbe. De chaque côté du vermis inférieur, on voit la face inférieure, convexe, des hémisphères cérébelleux. [12]. (fig 10).

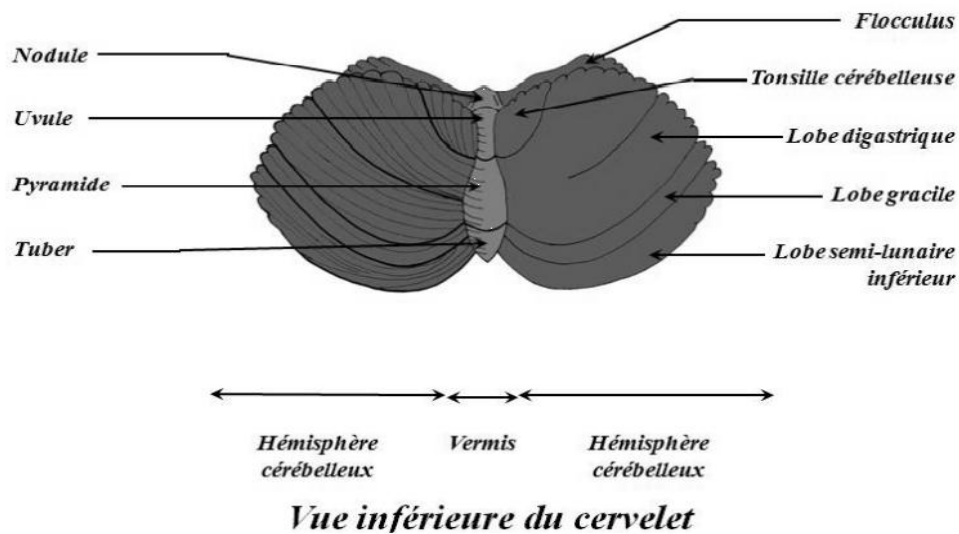


Fig 10 : face inférieure du cervelet

➤ **La face antérieure**

La face antérieure est occupée par un prolongement en cul-de-sac du quatrième ventricule. Ce prolongement ventriculaire est limité:

- En haut, par l'extrémité antérieure du vermis supérieur ou lingula et par une membrane nerveuse, la valvule de Vieussens, qui prolonge la lingula.
- En bas et sur la ligne médiane, par l'extrémité antérieure du vermis inférieur ou nodulus.
- En bas et de chaque côté du nodulus, par les valvules de Tarin.
- Sur les côtés, par les pédoncules cérébelleux.

Les valvules de Tarin sont deux minces lamelles étendues, transversalement, des côts du nodulus à l'extrémité médiale d'un petit lobule cérébelleux, situé le long de la face inférieure du pédoncule cérébelleux moyen et connu sous le nom de flocculus.

Le cervelet se rattache au tronc cérébral par trois pédoncules à droite et à gauche. Les pédoncules cérébelleux inférieurs prolongent le corps restiforme bulbaire. Les pédoncules cérébelleux moyens (brachium pontis) sont issus de la protubérance et bordent le IV^e ventricule.

Les pédoncules cérébelleux supérieurs (brachium conjunctivum) se dirigent vers le tegmentum mésencéphalique sous la lame quadrijumelle. Les voiles médullaires inférieur et supérieur, qui ferment en arrière le IV^e ventricule, s'insèrent sur le bord interne des pédoncules cérébelleux inférieurs jusqu'au nodulus, et des pédoncules cérébelleux supérieurs jusqu'à la lingula, respectivement. [12] .(fig. 11).

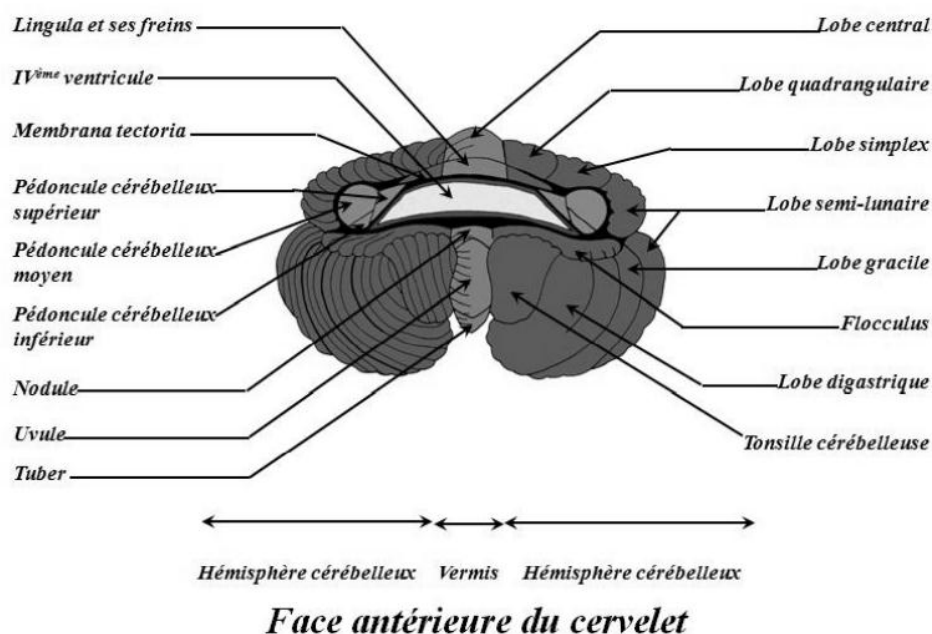


Fig 11 : face antérieure du cervelet

DIVISION DE LA SURFACE DU CERVELET:

La surface cérébelleuse est parcourue par un grand nombre de sillons dirigés, transversalement, sur les vermis supérieur et inférieur. Ces sillons, de profondeur différente, divisent le cervelet en lobes, lobules, lames et lamelles. Le sillon le plus important court le long du bord circonférentiel ; il se termine, en avant et de chaque côté, sur le flocculus.

Les principaux lobules sont, sur le vermis supérieur :

- La lingula
- Le lobule central
- L'éminence du vermis
- Et sur le vermis inférieur :
- La pyramide
- La lchette ou uvula
- Le nodulus.[12].

On distingue au cervelet trois lobes: antérieur, moyen et postérieur.

- Le lobe antérieur est limité, en arrière, par le sillon primaire qui croise la face supérieure du cervelet vers sa partie moyenne il comprend les lobules de I à V. Il serait un centre régulateur du tonus musculaire dans les mouvements élémentaires.
- Le lobe postérieur –le plus développé chez l'humain–, regroupe les lobules de VI à IX et comprend la lchette ou uvula, le nodulus, les flocculus et les amygdales; il est considéré comme centre d'équilibration.
- Le lobe moyen est intermédiaire aux deux autres ; ses parties latérales ou hémisphériques sont considérées comme un centre régulateur du tonus musculaire dans les mouvements volontaires, précis, des membres.[13]. (fig 12 –13: tableau I,tableau II).

Fig12 :Tableau I - Nomenclature de la lobulation cérébelleuse (selon Schmahmann JD, Doyon J, Toga A, et al. (2000) MRI atlas of the human cerebellum. Academic Press, San Diego).

Lobule n°	I, II	III	IV	V	VI	VIIA	VIIIB	VIIIA	VIIIB	IX	X
Vermis	<i>Lingula: lobule I</i>	<i>Lobules II,III</i>	<i>culmen</i>		<i>declive</i>	<i>folium/tuber</i>	<i>tuber</i>	<i>pyramis</i>		<i>uvula</i>	<i>nodule</i>
Hémisphères	<i>vinculum ligulae</i>	<i>lobus centralis</i>	<i>lobus quadran- gularis</i>			<i>Crus I lobus semilunaris superior</i>	<i>Crus II lobus semilunaris inferior</i>	<i>biventer</i>		<i>tonsilla</i>	<i>flocculus</i>

Fig13 :Tableau II - Nomenclature des fissures interlobulaires (selon Schmahmann JD, Doyon J, Toga A, et al. (2000) MRI atlas of the human cerebellum. Academic Press, San Diego).

Lobules	I, II/ III	IV/V	V/VI	VI/crus I*	Crus I/ crus II*	Crus II/ VIIIB	VIIIB/VIIIA	VIIIA/ IVIIIB	VIIIB/IX	IX/X
Fissures	pré- centrale	intra- culminée	primaire	postéro- supérieure	horizontale	ansopara- médiane	pré- pyramidale/ prébiventer	intra- biventer	secondaire	postéro- latérale

* crus I et II au niveau hémisphérique correspondent à VIIAf et VIIAt respectivement.

II-3-3. LA CONFIGURATION INTERNE DU CERVELET [12].

Comme les autres formations de l'encéphale, le cervelet est constitué de deux substances: une grise et une blanche.

1-La substance grise:

La substance grise du cervelet se répartit en une couche corticale et en noyaux gris centraux :

• La couche corticale :

La substance grise recouvre toute la substance cérébelleuse d'une couche corticale mince, interrompue seulement au niveau des pédoncules cérébelleux, de la valvule de Vieussens, des valvules de Tarin et du diverticule ventriculaire que limitent ces différentes formations.

La couche corticale est constituée, en allant de la superficie vers la profondeur, de trois couches:

- Une couche superficielle, appelée couche moléculaire, constituée de cellules multipolaires ;
- Une couche moyenne, dite couche des cellules de Purkinje. Représentant l'élément essentiel de l'écorce du cervelet ;
- Une couche interne, appelée couche granuleuse, composée de cellules petites et de cellules étoilées. [12].

• Les noyaux gris centraux :

Au nombre de quatre, symétriquement placés de chaque côté de la ligne médiane, ce sont:

- Les noyaux dentelés (ou olives cérébelleuses) qui sont situés à la partie antérieure, inférieure et interne des hémisphères ;
- Les noyaux dentelés accessoires externes sont deux lames étroites ;

- Les noyaux dentelés accessoires internes, appelés encore noyaux globuleux, sont placés en dedans des précédents.
- Les noyaux du toit sont deux masses grises, renflées et arrondies, placées en dedans des noyaux dentelés accessoires, sous l'écorce du vermis supérieur. [12].

2-La substance blanche:

La substance blanche se situe au centre du cervelet. Elle est représentée par une masse blanche irrégulière, formant le noyau central ou médullaire du cervelet. Cette masse centrale est constituée par l'ensemble des fibres nerveuses appartenant aux pédoncules cérébelleux supérieurs, moyens et inférieurs, et par les fibres cérébello-pédonculaires.

La substance blanche centrale envoie, vers la périphérie du cervelet, des prolongements lamellaires qui pénètrent dans tous les lobules et forment l'axe du lobule. Cette disposition de la substance blanche est comparée à un arbre dont le tronc serait représenté par le centre médullaire et les branches par les lamelles. Cet aspect arborisant porte le nom d'arbre de vie.

II-4. ASPECT FONCTIONNEL DU CERVELET

II-4-1. DIVISION FONCTIONNELLE :

A l'organisation précédente purement descriptive, on préférera regrouper le cervelet en trois unités fonctionnelles bien différentes:

1°) **L'archo-cerebellum:** ou vestibulo-cerebellum, c'est le lobe flocculo-nodulaire. Il regroupe donc le nodulus qui appartient au vermis et les deux flocculi de part et d'autre appartenant aux hémisphères cérébelleux. C'est une structure très ancienne dans le développement des espèces, il est rattaché au système vestibulaire

et donc à l'équilibre statique par rapport à la pesanteur et à la fixation du regard , en fonction de la position de la tête par les connexions du système vestibulaire avec les noyaux des muscles oculomoteurs.

2°) **Le paleo-cerebellum:** il apparaît au cours de la phylogenèse après l'archo-cerebellum, avant l'apparition des membres. C'est le lobe antérieur (lobule central, culmen, uvula, pyramide, lobule quadrangulaire) qui reçoit les influx périphériques proprioceptifs des tenso-récepteurs par l'intermédiaire des faisceaux spino-cérébelleux. Ce lobe antérieur régule le tonus musculaire des muscles nécessaires à la station debout et donc à la posture. On peut le considérer comme un cerveau "proprioceptif". Il est appelé également spino-cerebellum.

3°) **Le neo-cerebellum:** c'est le lobe postérieur. C'est la partie la plus jeune dans le développement des espèces puisqu'il est chargé de la coordination de la motricité volontaire et automatique. Il est donc en relation étroite avec le cortex cérébral par l'intermédiaire de relais : les noyaux pontiques. Par l'intermédiaire de ces noyaux, il reçoit donc les grandes voies cortico-cérébelleuses issues du cortex du télencéphale controlatéral. Il représente ainsi l'appareil de modulation de la motricité volontaire. [12]. (Fig14).

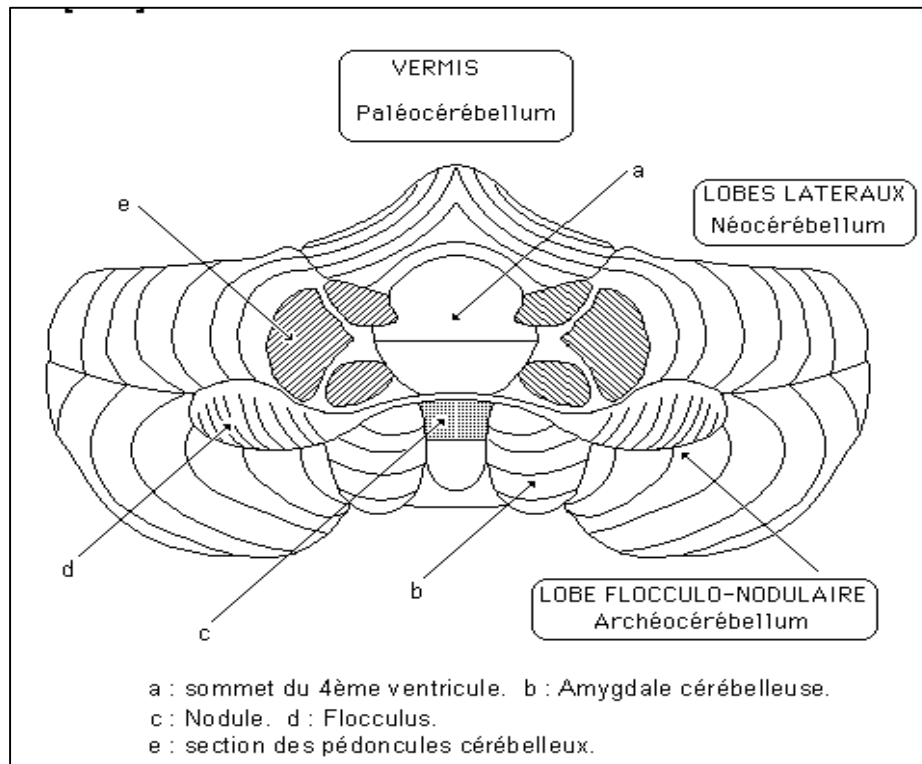


Fig14 : lobes du cervelet face ventrale

Pour chacune de ces trois divisions, on décrit une systématisation qui consiste en l'étude des voies cérébelleuses qu'on développera selon un même plan:

- 1) les afférences qui vont de la périphérie vers le cortex cérébelleux,
- 2) le relais intermédiaire à partir du cortex cérébelleux vers les noyaux profonds,
- 3) les voies efférentes à partir des noyaux cérébelleux profonds vers la périphérie.

[12].

II-4-2. SYSTEMATISATION :

A - L'ARCHEO-CEREBELLUM OU VESTIBULO-CEREBELLUM OU LOBE FLOCCULO-NODULAIRE

1°) **Les afférences** : elles sont vestibulaires à partir des canaux semicirculaires de l'oreille interne et par l'intermédiaire du nerf vestibulaire ou VIII. Le corps cellulaire de ce premier neurone est situé dans le ganglion vestibulaire (ou ganglion de Scarpa). La partie périphérique de ce neurone apporte les renseignements de l'oreille interne vers le ganglion de Scarpa et la partie centrale achemine ces renseignements vers le tronc cérébral et le cervelet. Ainsi ce premier neurone sensoriel se destine à la fois au tronc cérébral : les noyaux vestibulaires, et au cervelet : le lobe flocculonodulaire. [12]. Ces afférences parviennent au cervelet par l'intermédiaire du pédoncule cérébelleux inférieur homolatéral.

2°) **Le relais vers les noyaux profonds** : à partir du lobe flocculo-nodulaire et parfois même à partir des noyaux vestibulaires du tronc cérébral, un relais se fait avec le noyau fastigial du même côté situé en profondeur dans la substance blanche du cervelet.

3°) **Les voies efférentes** : à partir du noyau fastigial naissent les voies efférentes. Le corps cellulaire constitue le noyau fastigial et l'axone de ce neurone la voie efférente. Celle-ci passe en sens inverse de la voie afférente dans le pédoncule cérébelleux inférieur pour gagner soit à nouveau les noyaux vestibulaires du tronc cérébral réalisant ainsi une boucle vestibulo-cérébello-vestibulaire, soit le tronc cérébral et la moelle épinière constituant ainsi les faisceaux vestibulo-spinaux. Un relais est également souvent présent dans la réticulée du tronc cérébral puisqu'il ne s'agit pas d'un système hautement spécifique. A partir de cette réticulée naissent des faisceaux réticulo-spinaux descendants. [12].

Ces voies efférentes sont homolatérales de façon prédominante. Ces faisceaux descendants vestibulo- et réticulo-spinaux se destinent à la moelle épinière : aux zones de la corne antérieure de la SG de la moelle épinière correspondant aux muscles du tronc et aux extenseurs impliqués dans le maintien de l'équilibre.

Il existe des connexions étroites entre les noyaux vestibulaires du tronc cérébral et les noyaux des muscles oculomoteurs d'une part (par l'intermédiaire du faisceau longitudinal médial) ; et les neurones des muscles du cou d'autre part, permettant la coordination très précise entre appareil vestibulaire, muscles moteurs de l'œil et muscles du cou. Cette coordination assure la fixation de l'objet même au cours des mouvements de la tête. (fig15). [12].

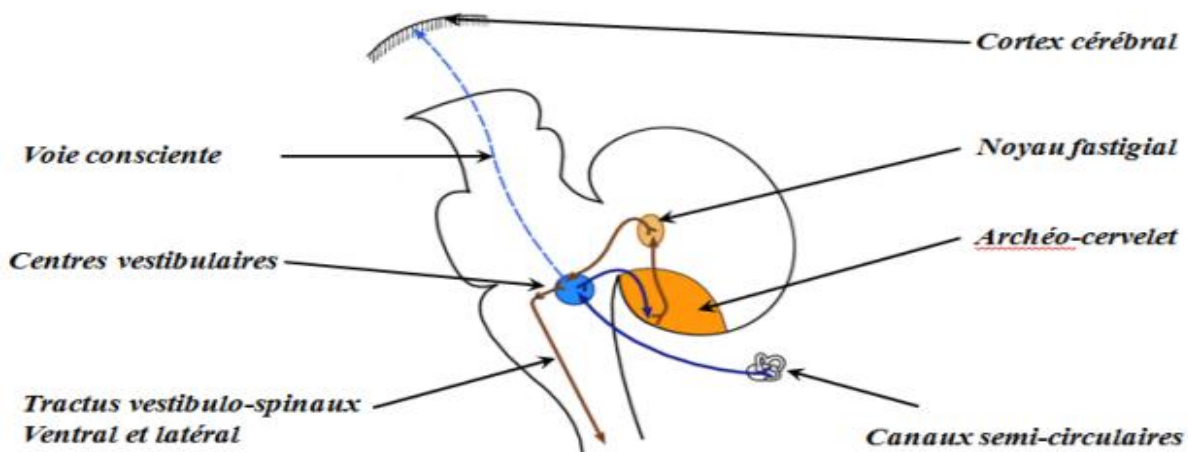


Fig15 : Schémas de systématisation de l'archéo-cerebellum

B – LE PALEO-CEREBELLUM OU SPINO-CEREBELLUM OU LOBE ANTERIEUR :

1°) **Les afférences** : ce sont les afférences proprioceptives inconscientes véhiculées par :

- *le faisceau spino-cérébelleux dorsal de Flechsig* (direct) pour les membres inférieurs et la partie inférieure du tronc,
- *le faisceau cunéo-cérébelleux*, équivalent du précédent pour les membres supérieurs et la partie supérieure du tronc,
- *le faisceau spino-cérébelleux ventral de Gowers* (croisé) pour renseigner sur le niveau d'activité des systèmes contenus dans les réseaux interneuronaux de la moelle épinière.

Les faisceaux spino-cérébelleux dorsal et cunéo-cérébelleux parviennent au lobe antérieur du cervelet du même côté par l'intermédiaire du pédoncule cérébelleux inférieur. [12].

Le faisceau spino-cérébelleux ventral croisé au niveau de la moelle épinière parvient au lobe antérieur du cervelet toujours du même côté après avoir croisé la ligne médiane une deuxième fois dans le mésencéphale. Cette voie gagne le cervelet par le pédoncule cérébelleux supérieur.

Ainsi les afférences spino-cérébelleuses sont homolatérales, soit directes, soit après avoir croisé deux fois la ligne médiane (une fois dans la moelle épinière et une fois dans le mésencéphale). [12].

2°) **Le relais intermédiaire**: à partir du cortex du lobe antérieur un relais vers les noyaux cérébelleux profonds se fait: noyau fastigial et noyau interposé (noyau globuleux et emboliforme) homolatéraux.

3°) **Les voies efférentes**: elles sont de deux types:

- A partir du noyau fastigial, on retrouve les voies efférentes de l'archo-cerebellum : faisceau vestibulo-spinal, faisceau réticulo-spinal à destination des muscles du tronc et extenseurs. [12].

- A partir du noyau interposé, un axone se destine au noyau rouge du mésencéphale controlatéral par l'intermédiaire du pédoncule cérébelleux supérieur qui croise (décussation de Wernekinck). Le noyau rouge mésencéphalique contient des neurones dont les axones constituent la voie efférente rubro-spinale à destination de la moelle épinière (un 13 relais par la réticulée réalise la voie rubro-réticulo-spinale). Cette voie croise à nouveau la ligne médiane par le pédoncule cérébelleux supérieur et gagne la moelle épinière: influence les motoneurones de la corne antérieure de la substance grise de la moelle épinière correspondant aux muscles fléchisseurs. Ainsi il existe de nombreux croisements mais au total les afférences et les efférences restent homolatérales. [12]. (Fig16).

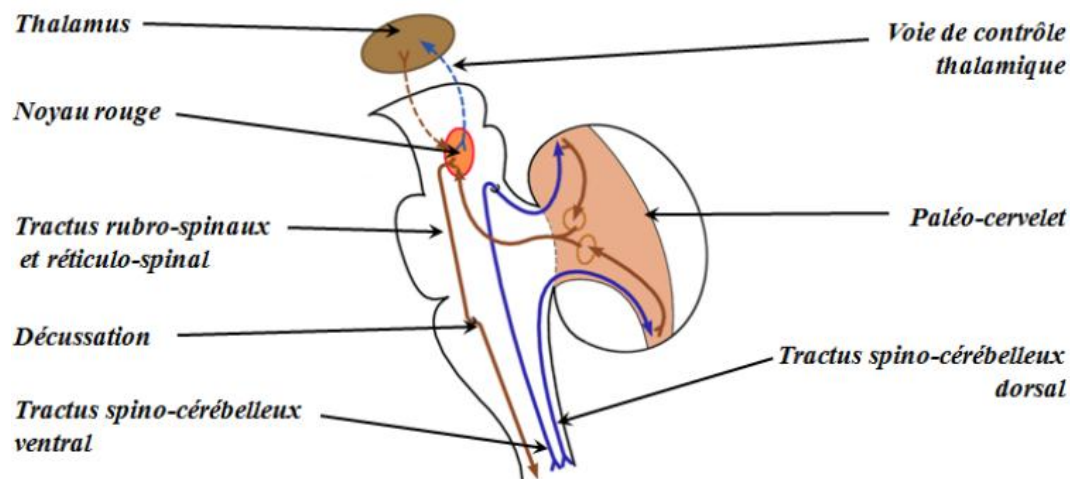


Fig16: Schémas de systématisation du Paleo-cerebellum

C – LE NEO-CEREBELLUM OU LOBE POSTERIEUR

1°) **Les afférences** : celles-ci viennent du cortex cérébral moteur (aires motrice et prémotrice) et du lobe temporal qui relaient dans un premier temps dans les noyaux du pont du même côté (faisceaux fronto-pontin d'Arnold et temporo-pontin de Türk-Meynert). A partir de ces noyaux pontiques, le deuxième neurone gagne le lobe postérieur du cervelet controlatéral par l'intermédiaire des pédoncules cérébelleux moyens. L'afférence est donc croisée pour la plupart. [12].

2°) **Le relais** : un neurone intermédiaire fait le relais entre le cortex cérébelleux de ce lobe postérieur et le noyau cérébelleux profond impliqué dans ce système : le noyau dentelé homolatéral.

3°) **Les efférences** : à partir du noyau dentelé, les efférences sont principalement ascendantes : vers le thalamus controlatéral par le pédoncule cérébelleux supérieur (décussation de Wernekinck). Puis à partir du thalamus un autre relais retourne au cortex moteur réalisant ainsi une boucle cérébro-cérébello-cérébrale de contrôle du mouvement (le cerveau contrôle que la coordination s'effectue correctement). Cervelet et cerveau se contrôlent ainsi mutuellement. [12].

Une petite partie se destine au noyau rouge controlatéral par l'intermédiaire des pédoncules cérébelleux supérieurs. A partir de ce noyau rouge l'efférence croise à nouveau la ligne médiane pour regagner la moelle épinière soit directement, soit indirectement par l'intermédiaire de la réticulée du tronc cérébral, et constitue ainsi deux faisceaux, un faisceau rubro-spinal et un faisceau rubro-réticulo-spinal à destination de la zone de substance grise de la moelle épinière ; correspondant aux muscles fléchisseurs. Il s'agit d'une voie cérébro-cérébello-spinale qui accompagne la voie cortico-spinale volontaire (ou voie pyramidale). [12]. (fig17).

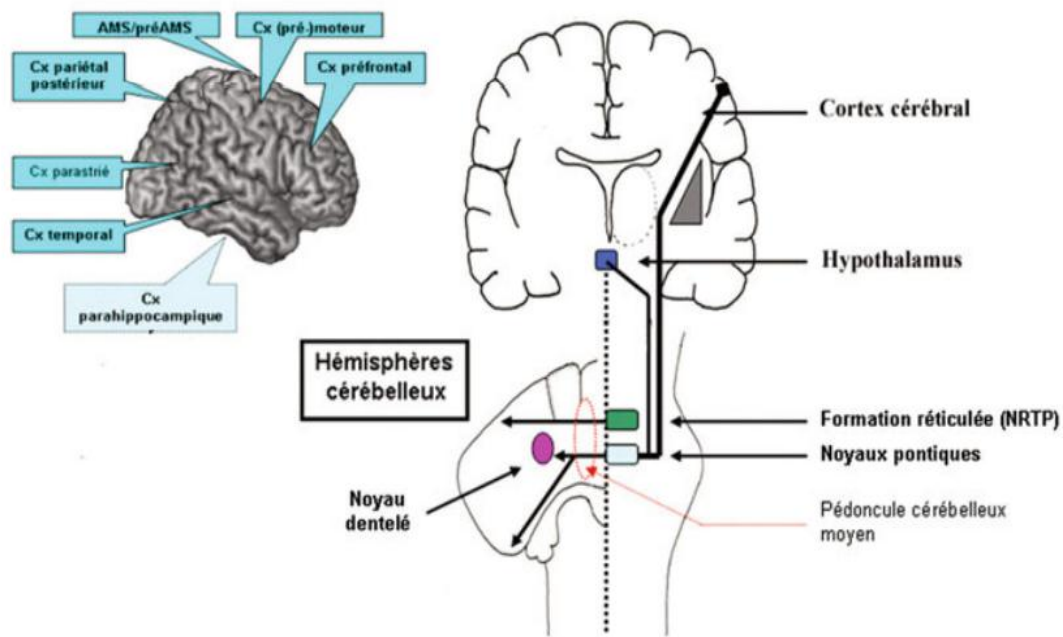


Fig. 17 : Représentation des principales afférences moussues issues des noyaux pontiques et réticulaires au néocervelet.

Le cervelet joue donc un rôle important:

- dans la régulation de l'adaptation posturale par l'archo- et le paleocerebellum dont l'atteinte se traduit par un syndrome cérébelleux « statique »
- dans la régulation des mouvements volontaires des membres par le neocerebellum dont l'atteinte se traduit par un syndrome cérébelleux « cinétique ».

Bien que la voie cortico-ponto-cérébello-dentato-rubro-spinale (cérébro-cérébello-spinale) soit croisée, il faut garder à l'esprit que toutes les voies cérébelleuses sont homolatérales. Ainsi une atteinte du cervelet, quelque soit la structure, donne des signes cliniques du même côté du corps (hémicorps homolatéral). La voie néocérébelleuse provenant du cortex cérébral et transitant par une dérivation constituée par le cervelet est en fait une boucle de contrôle du tonus des groupes musculaires agonistes et antagonistes . [12].

II-5. ASPECT MICROSCOPIQUE DU CERVELET

Une coupe perpendiculaire du cervelet fait apparaître l'écorce grise enveloppant la substance blanche.

L'écorce ou cortex cérébelleux est identique quelle que soit la région du cortex (ce qui diffère de celui du cortex cérébral). Il est subdivisé en trois couches:

- Couche superficielle ou moléculaire : elle renferme les neurones étoilés, les neurones en corbeille ou en panier et les fibres parallèles.
 - Couche moyenne dite couche des cellules de Purkinje, l'unité fonctionnelle du cortex cérébelleux.
 - Couche profonde ou granulaire : elle renferme les cellules granulaires (grains du cervelet), les interneurons de Golgi, les terminaisons des fibres moussues et les axones des fibres grimpantes.
- La substance blanche est constituée par les fibres afférentes et efférentes de l'écorce et qui enveloppe les noyaux profonds intra-cérébelleux. [14].

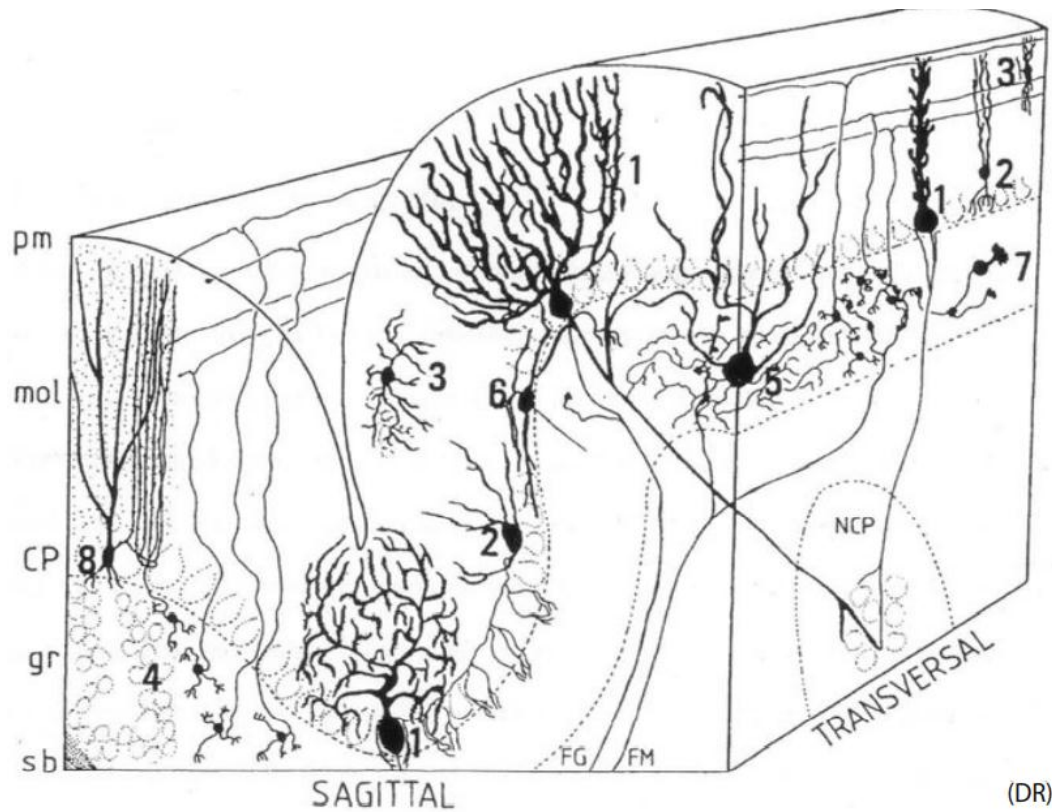


Fig. 18 - Organisation cytoarchitectonique du cervelet. Le cortex cérébelleux situé entre la pie-mère (pm) et la substance blanche (sb), se compose de la couche moléculaire (mol), de la couche des cellules de Purkinje (CP) et de la couche granulaire interne (gr). Il renferme huit types neuronaux distincts : (1) les cellules de Purkinje, (2) les cellules à paniers (basket cell), (3) les cellules stellaires (stellate cell), (4) les cellules granulaires, (5) les cellules de Golgi, (6) les cellules de Lugaro, (7) les cellules à brosse unipolaires (unipolar brush cell), et (8) les cellules en candélabre. Les fibres moussues (FM) et les fibres grimpantes (FG) constituent les deux principales afférences du cortex cérébelleux dont l'unique voie de sortie correspond à l'axone des cellules de Purkinje, lequel se termine sur les noyaux cérébelleux profonds (NCP). Les afférences aminergiques ne sont pas illustrées. Les efférences du cervelet sont exclusivement issues de ces NCP (d'après [6])

II-6. CIRCUITS NEURONAUX ET TRAITEMENTS CEREBELLEUX

Le traitement cérébelleux est parmi les traitements neuronaux le plus complexe mais grossièrement et de façon très simple:

- L'entrée de l'information se fait par les afférences qui arrivent aux noyaux profonds puis montent vers les cellules de Purkinje au niveau du cortex par deux voies: les fibres moussues et grimpantes.
- L'information traitée sort par la seule voie des cellules de Purkinje
- Des interneurons interviennent dans le traitement en réalisant des circuits locaux entre les entrées et la sortie. [14].

Les voies afférentes (du cortex cérébral via les noyaux du pont, du tronc cérébral et de la moelle) sont appelées fibres moussues (en rapport avec l'aspect de leurs terminaisons synaptiques) arrivent au cortex cérébelleux afin que leurs messages se dirigent vers un neurone particulier appelé cellule de Purkinje. [14].

Mais ces voies afférentes ne se dirigent pas directement vers les cellules de Purkinje (elles ne font pas des synapses directes); leurs axones font synapse sur les cellules des grains dans la couche granulaire du cortex cérébelleux. [14].

Les grains du cervelet constituent la catégorie de neurones la plus abondante dans le système nerveux humain. Leurs axones, appelés fibres parallèles montent dans la couche moléculaire du cortex cérébelleux où ils bifurquent émettant des branches en T qui forment des synapses excitatrices (glutamate ou aspartate) avec les épines dendritiques des cellules de Purkinje. [14].

Les cellules de Purkinje se trouvent dans la couche des cellules de Purkinje, elles ont des corps cellulaires géants qui se disposent sur une seule rangée et présentent des arborisations dendritiques très élaborés qui s'étendent dans la couche moléculaire à partir de leurs corps ; ces dendrites se ramifient abondamment dans un seul plan perpendiculaire au trajet des fibres parallèles. Chaque cellule de Purkinje va recueillir les messages afférents d'un grand nombre de fibres parallèles (environ

200 000) et chaque fibre parallèle va faire synapse avec un nombre considérable de cellules de Purkinje (plusieurs dizaines de milliers). [14].

Par ailleurs les cellules de Purkinje reçoivent aussi autres afférences modulatrices directes sur leurs troncs à partir des fibres grimpantes qui proviennent toutes de (l'olive inférieur).

Chaque cellule de Purkinje reçoit de nombreux contacts synaptiques d'une seule fibre grimpante.

Les fibres grimpantes régulent les mouvements en modulant l'efficacité de la connexion entre la chaîne de: fibres moussues–fibre parallèles et les cellules de Purkinje.

Les cellules de Purkinje sont les seules cellules efférentes du cortex cérébelleux. Elles projettent sur les noyaux cérébelleux profonds. Elles sont GABAergiques; inhibitrices.

Les noyaux cérébelleux profonds reçoivent des afférences excitatrices de collatérales des fibres moussues et des fibres grimpantes.

Les projections inhibitrices des cellules de Purkinje servent à structurer la décharge qu'émettent les neurones des noyaux profonds en réponse à ces afférences excitatrices directes de fibres moussues et grimpantes. (fig17) .[14].

L'activité inhibitrice des cellules de Purkinje est elle-même modulée par des afférences inhibitrices de neurones de circuits locaux:

- Les plus puissantes de ces afférences locales sont celles des cellules en corbeille (GABA) qui forment des synapses inhibitrices sur les somas des cellules de Purkinje.
- Autres neurones inhibiteurs des circuits locaux sont les cellules étoilées (taurine) qui reçoivent des afférences des fibres parallèles et forment des synapses inhibitrices sur les dendrites des cellules de Purkinje.

- Autres neurones inhibiteurs appelés cellules de Golgi (GABA) dont leurs corps cellulaires sont situés dans la couche granulaire et leurs dendrites apicaux sont situés dans la couche moléculaire. Ces cellules de Golgi reçoivent des afférences des fibres parallèles et renvoient un feedback inhibiteur vers les grains du cervelet qui sont à l'origine des fibres parallèles. [14].
- Alors, le traitement cérébelleux passe par:

– **L'Activité des noyaux profonds:**

Les collatérales des fibres moussues et des fibres grimpantes provoquent l'activation des neurones des noyaux cérébelleux profonds: c'est une boucle excitatrice dans laquelle des signaux afférents convergent sur les organes de sortie des traitements cérébelleux. Cependant l'information entrante des noyaux cérébelleux est modulée par les influences inhibitrices descendantes des cellules de Purkinje. [14]. (fig19) :

– **L'Activité des cellules de Purkinje:**

Les cellules de Purkinje intègrent les deux grands courants d'afférences des fibres moussues et grimpantes et inversent leur « signe » en répondant à un signal d'entrée excitateur par un signal de sortie inhibiteur.

Les cellules de Purkinje transmettent donc le résultat de calculs réalisés **par une boucle inhibitrice** qui englobent les circuits du cortex cérébelleux comprenant: les cellules de Purkinje elles-mêmes et les interneurons des couches granulaires et moléculaires :

Les cellules de Golgi, les cellules étoilées et les cellules en corbeille contrôlent le flux des informations dans le cortex cérébelleux.

Les cellules de Golgi: forment un circuit rétroactif inhibiteur qui contrôle le gain de transmission entre les grains et les cellules de Purkinje.

Les cellules en corbeilles: exercent une inhibition latérale qui focalise la distribution spatiale des cellules de Purkinje.

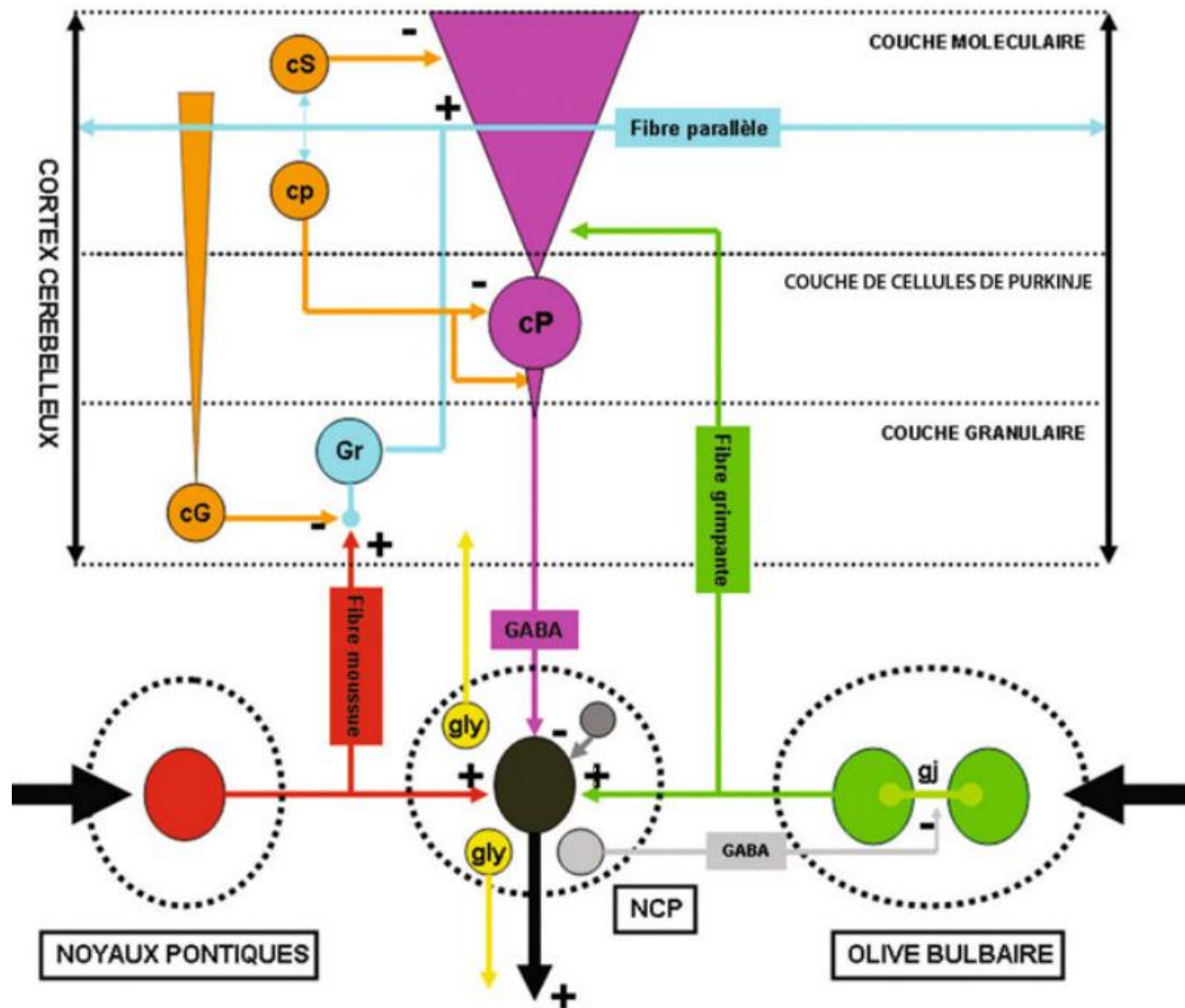


Fig. 19 – Représentation schématique des principaux circuits intracérébelleux. Les fibres moussues issues principalement des noyaux pontiques envoient des collatérales activatrices vers les noyaux cérébelleux profonds (NCP), avant de se terminer, dans la couche granulaire, au contact des grains (Gr) et des cellules de Golgi (cG) formant une structure triadique appelée glomérule. Quoique non figurées ici, les fibres moussues peuvent aussi contacter des cellules à brosse unipolaire au sein du cervelet vestibulaire. Les grains émettent un axone ascendant qui fait synapse sur son trajet avec les cellules de Purkinje avant de se diviser en fibres parallèles au sein de la couche moléculaire. Ces fibres établissent des contacts synaptiques activateurs avec les dendrites des cellules de Purkinje (cP) et les interneurons : cellules à paniers (cp) et cellules stellaires (cS), lesquels, en retour, inhibent les cellules de Purkinje. La fibre grimpante issue des neurones de projections de l'olive bulbaire et couplés entre eux par des jonctions communicantes se termine par une collatérale au sein des noyaux cérébelleux profonds et sur une rangée sagittale de cellules de Purkinje. La cellule de Purkinje intègre les signaux de ces différentes entrées et se projette par un axone GABAergique sur les neurones nucléaires de projections glutamatergiques (en noir) ou nucléo-olivaires GABAergiques (en gris clair) et les interneurons glycinergiques (en jaune), ainsi que GABAergiques locaux (en gris foncé). Certains neurones glycinergiques se rétro-projettent vers le cortex cérébelleux (boucle de rétro-contrôle nucléo-corticale). Les noyaux cérébelleux profonds (dentelé, globuleux et emboliforme, fastigial et vestibulaire latéral) constituent les seules voies de sortie du cervelet.

III– VASCULARISATION DU CEVELET

Trois artères principales assurent la vascularisation du cervelet de chaque côté [13]. (fig. 23):

- l'artère cérébelleuse postéro–inférieure (ACPI ou PICA)
- l'artère cérébelleuse antéro–inférieure (ACAI ou AICA) ou moyenne
- l'artère cérébelleuse supérieure (ACS)
- l'artère cérébelleuse postéro–inférieure (ACPI ou PICA), (en anglais : posterior inferior cerebellar artery, d'où l'acronyme « PICA » souvent utilisé en pratique clinique) : la plus importante collatérale de l'artère vertébrale.[16].
- Origine: naissant du bord latéral de l'artère vertébrale, souvent au niveau du tiers inférieur de l'olive,
- Trajet: sensiblement transversal vers le dehors en formant des sinuosités plus ou moins marquées ; contournant la face latérale de la moelle allongée et atteignant la partie antéro–inférieure du cervelet,
- Terminaison: classiquement par deux branches à destinée cérébelleuse (rameau vermien inférieur et rameau tonsillo–hémisphérique),
- Branches collatérales: nombreuses, pour la moelle allongée et le cervelet .[16].
- l'artère cérébelleuse antéro–inférieure (ACAI ou AICA) ou moyenne ; (en anglais: anterior inferior cerebellar artery, d'où l'acronyme AICA » souvent utilisé en pratique clinique) :

De calibre relativement réduit (la plus petite et la plus variable des trois artères cérébelleuses), [16].

- Origine: artère basilaire (partie initiale),
- Trajet: sensiblement transversal vers le dehors, à peu près parallèlement au-dessus du sillon bulbo-pontin ; variabilité de situation par rapport aux nerfs crâniens et passant : 1°) au-dessous du nerf abducens (VI) chez environ 75 % des individus, ou au-dessus chez 25 % des individus ;

- 2°) puis au-dessus du nerf facial (VII) et du nerf vestibulocochléaire (VIII) chez environ 50 % des individus, ou entre ces deux nerfs chez 50 % des individus;
- 3°) gagnant alors la région du « trigone pontocérébelleux » et arrivant à la face antérieure du cervelet, en passant toujours au-dessous de l'émergence du nerf trijumeau (V) ;
- 4°) et enfin cheminant sensiblement au niveau de la fissure horizontale du cervelet,
- Terminaison: classiquement en deux branches à destinée cérébelleuse (rameau inféro-médial et rameau supérolatéral),
- Branches collatérales :
 - 1°) multiples pour le pont et le cervelet ;
 - 2°) artère labyrinthique (chez environ 80 % des individus), artère de type of terminal accompagnant le nerf vestibulocochléaire (VIII) et vascularisant l'ensemble de l'oreille interne, [16].
- **l'artère cérébelleuse supérieure (ACS)** (en anglais : superior cerebellar artery, d'où l'acronyme « SCA » souvent utilisé en pratique clinique) : la plus importante collatérale de l'artère basilaire et la plus volumineuse des trois artères cérébelleuses,
 - Origine: artère basilaire, juste au-dessous du sillon pontomésencéphalique,
 - Trajet: sensiblement transversal vers le dehors, à peu près parallèle au sillon pontomésencéphalique (et parallèle à l'artère cérébrale postérieure); passant au-dessus de l'émergence du nerf trijumeau (V) et au-dessous du nerf oculomoteur (III) (ce dernier la séparant de l'artère cérébrale postérieure); contournant la face latérale du pont, puis arrivant à sa face postérieure, et gagnant le cervelet,
 - Terminaison : classiquement en deux branches à destinée cérébelleuse (rameau médial et rameau latéral). [15]. (Fig20).

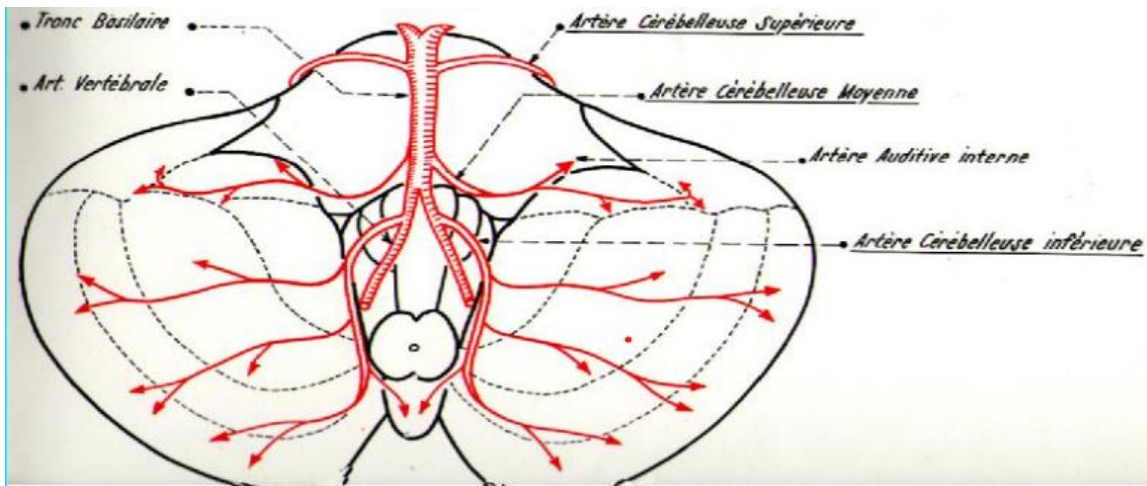
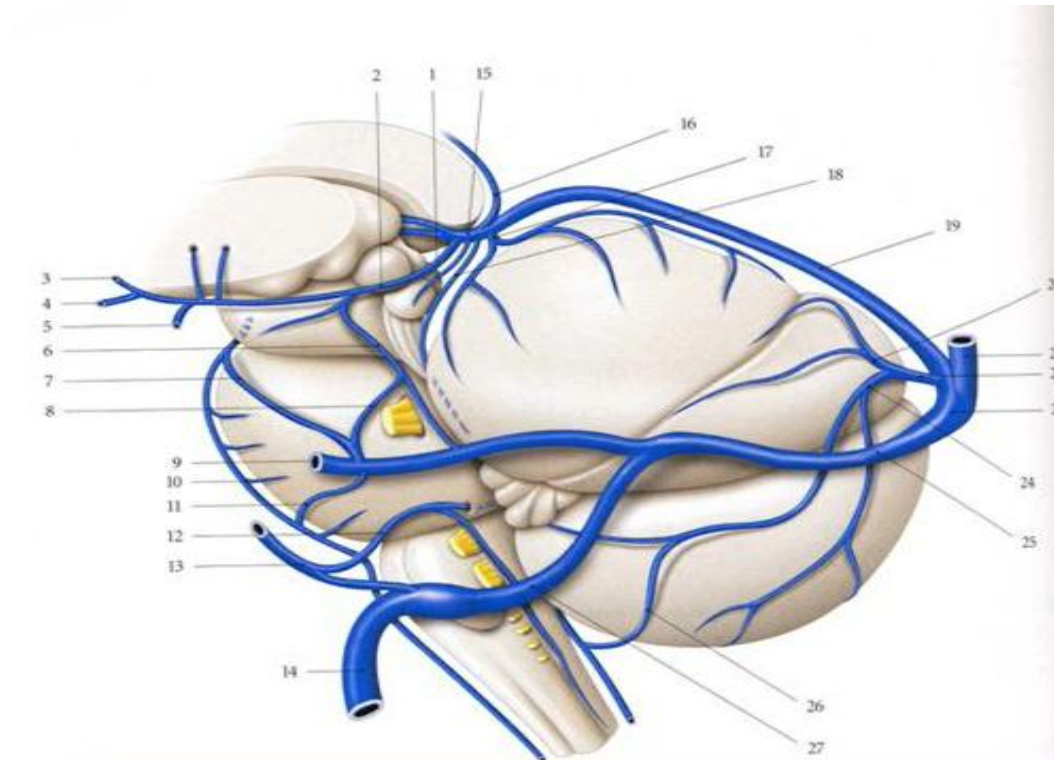


Fig20 : Vascularisation artérielle du cervelet

Le drainage veineux du cervelet s'effectue:

- Le réseau veineux ne se superpose pas à celui des artères.
- Les troncs veineux constitués à partir de la surface du cervelet aboutissent aux sinus duremériens et à la veine de Galien. Ils contribuent ainsi à son amarrage à la tente duremérienne qui le recouvre, ainsi qu'aux réseaux périphériques
- L'aspect général du cervelet permet de décrire deux réseaux principaux, un réseau vermien et un réseau hémisphérique.
- Le réseau vermien est dorsal, il comprend:
 - les veines vermienne antérieures, volumineuses; elles drainent le sang du vermis supérieur et des structures avoisinantes (valvule de Vieussens, pédoncule cérébelleux supérieur et plaque tectale).
 - Elles aboutissent à la veine de Galien.
 - les veines postérieures occupent l'échancrure cérébelleuse, elles naissent du vermis inférieur et des amygdales.
 - Elles se déversent dans le pressoir d'Hérophile (torcular) dans l'extrémité du sinus droit.[16]. (fig21).



Vascularisation veineuse :

- **veine supérieure du vermis (17)**
- **veine inférieure du vermis (22)**
- **veine précentrale du cervelet (18)**

Fig21 : drainage veineux du cervelet

IV- LES ATTEINTES DU CERVELET ET SA SEMIOLOGIE

Le cervelet sert d'interface sensorielle à l'environnement que le système nerveux moteur utilise pour coordonner le mouvement.

Malgré l'importance du cervelet dans le mouvement, son ablation ou son atteinte ne provoque pas de paralysie ou de parésie mais la qualité d'exécution des mouvements est médiocre.

L'atteinte cérébelleuse entraîne une désorganisation dans la chronologie temporelle qui coordonne les mouvements complexes multiarticulaires – multimusculaires (agonistes-antagonistes) intervenant dans les aspects des mouvements : équilibre, posture, marche, précision du geste, parole et fixation visuelle... .

En connaissant les afférences, les efférences et le rôle de chaque division anatomofonctionnelle ; on peut classer les désordres fonctionnels de chaque division :

IV-1- ATTEINTES DU CEREBRO-CERVELET

Le cérébro-cervelet est constitué des régions latérales; il joue un rôle dans l'amélioration de la précision motrice.

Il planifie, initie et guide les mouvements de manière prédictive ; c.-à-d. que le cérébro-cervelet prévoit la vitesse, la force, et la direction d'un mouvement avant que celui-ci ait lieu.

Ainsi la procédure motrice est différente entre prendre une part de gâteau, une chaise ou un objet plus lourd.

Notre connaissance passée (du gâteau et de la chaise) est suffisante pour créer une stratégie motrice appropriée pour chaque objet (mémorisation motrice).

IV-2- ATTEINTES DU SPINO-CERVELET

Le spino-cervelet est constitué de deux parties:

- La partie paramédiane (para-vermienne) du spino-cervelet intervient principalement dans les mouvements des muscles distaux.
- La partie médiane du spino-cervelet (le vermis) intervient dans la motricité des muscles proximales et régule les mouvements oculaires.

Une atteinte du spino-cervelet (les deux parties) perturbe la musculature distale (ataxie cérébelleuse) et la musculature proximale (troubles de l'équilibre) et des troubles dans la régulation des mouvements oculaires.

IV-3- ATTEINTES DU VESTIBULO-CERVELET

Le vestibulo-cervelet est constitué du lobe flocculo-nodulaire.

Grace aux relations étroites qu'il entretient avec le système vestibulaire il régisse l'équilibre et les mouvements des yeux, de la tête et du cou pour compenser les accélérations rotationnelles et linéaires de la tête (la régulation vestibulo-oculaire).

Une lésion du vestibulo-cervelet entraîne des troubles de l'équilibre, de la marche, de la posture et des troubles des mouvements des yeux (nystagmus).

IV-4- SEMIOLOGIE CLINIQUE

Une atteinte du cervelet se traduit par une symptomatologie riche:

- **L'ataxie cérébelleuse:**

L'atteinte du spino-cervelet (surtout des régions para-vermiennes) qui coordonnent la musculature distale (les extrémités) se traduit par une démarche chancelante (qui ressemble à celle de l'ivresse). Les patients ataxiques peuvent compenser relativement se trouble en élargissant leur polygone de sustentation. Un des tests

diagnostiques de l'ataxie cérébelleuse est l'épreuve de la marche en ligne droite en plaçant un pied devant l'autre.

- La dysmétrie:

C'est l'incapacité d'évaluer la distance d'une cible avec précision. Le mouvement destiné à atteindre une cible la dépasse et peut s'accompagner d'oscillations et de tremblements jusqu'à ce que le patient arrive au but.

- L'adiadococinésie:

C'est l'incapacité de faire des mouvements alternatifs rapides, comme des mouvements de pronation-supination avec les mains tapant rapidement sur les cuisses.

- Décomposition des mouvements:

Elle résulte de l'incoordination entre les muscles agonistes et antagonistes ce qui donne un mouvement saccadé (comme les mouvements des « premiers robots! »).

PATIENT ET METHODE

I. Patients

Notre étude porte sur une série de cas d'hémangioblastome cérébelleux de l'adulte (âge \geq 16 ans) ,comportant 06 patients pris en charge au sein du service d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès (03 cas) et du service d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat (03 cas), sur une période de 7 ans, s'étendant du mois de Janvier 2014 au mois de décembre 2020.

II. Méthodes

Il s'agit d'une analyse rétrospective et descriptive; de dossiers médicaux retenus pour notre étude; et qui a été faite suivant l'analyse des différents paramètres anamnestiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs, tout en insistant sur notre propre expérience en comparaison avec les données de la littérature.

1- Critères d'inclusion

Nous avons inclus dans cette série les patients ayant présentés un hémangioblastome cérébelleux opéré à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès ou à l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, avec confirmation histologique.

2- Critères exclusion

Ont été exclus de cette série:

- Dossiers incomplets.
- Malades non opérés.
- Sans confirmation anatomopathologique.

RESULTATS

I. DONNES EPIDEMIOLOGIQUES:

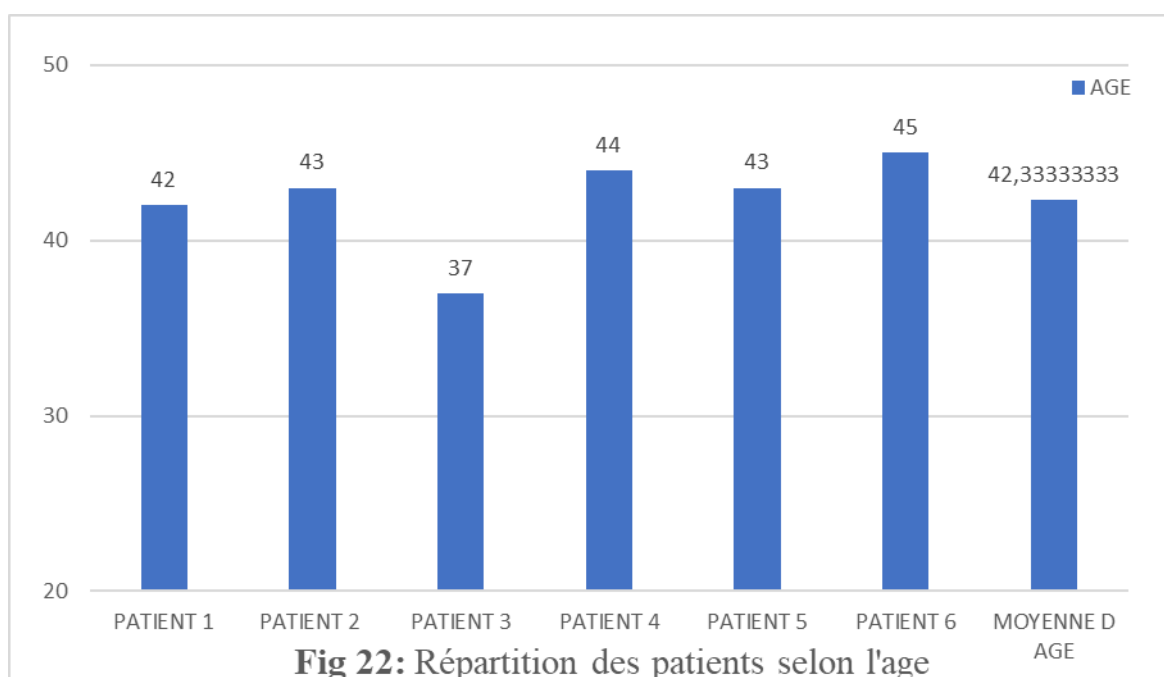
1- FREQUENCE:

Nous avons colligé 06 cas d'hémangioblastome cérébelleux de l'adulte (âge ≥ 16 ans) dont 03 cas sont pris en charge au sein du service d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès et 03 cas au sein du service d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire d'instruction Mohammed V de Rabat, sur une période de 7 ans s'étendant du mois de Janvier 2014 au mois de décembre 2020.

2- AGE:

L'âge de la population étudiée varie entre 17 et 50 ans; la répartition selon la tranche d'âge est représentée dans le diagramme ci-dessous (fig22).

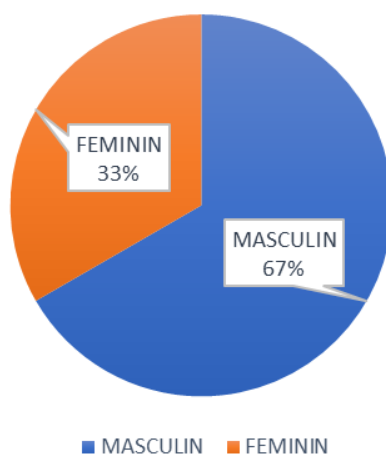
L'âge moyen de nos patients était de 42,33 ans. Cependant la tranche d'âge comprise entre 40 et 50 ans est la plus touchée avec un pourcentage de 83 % .



3- SEXE :

Sur les 06 cas concertés nous avons remarqué une prédominance masculine: 04 patients de notre série étaient de sexe masculin, soit 67% et 02 patientes de sexe féminin, soit 33% avec un sexe-ratio (SR) de 2. (Fig2).

Fig 23: Répartition des patients en fonction du sexe



II.DONNES CLINIQUES:

1.Délai diagnostic:

C'est le temps qui s'écoule entre le début de l'installation des signes cliniques et la date d'hospitalisation. Il est compris entre 3 mois et 18 mois avec une moyenne de 8 mois et demi. La plupart de nos malades ont consulté dans un délai de plus de 3 mois. (Fig :24).

Fig 24: Tableau I: Répartition selon le délai d'admission.

DELAI D'ADMISSION	NOMBRE DE PATIENTS	POURCENTAGE (%)
<3mois	1	16.6 %
3 -6 mois	2	33.3 %
6 -12 mois	2	33.3 %
Plus de 12 mois	1	16.66%

2-Symptomatologie clinique :

2-1-signes fonctionnels :

Les signes fonctionnels les plus souvent rapportés par les patients et les ayant motivés à consulter sont dominés par les vomissements et les céphalées qui sont constatés dans 5 cas soit 83,33 %:

→ *Céphalées*: A prédominance matinale, pulsatiles, occipitales ou en casque, répondant aux traitements antalgiques habituels puis résistant par la suite, ce signe est retrouvé chez 5 patients de notre série, soit 83,33% des cas.

→ *Vomissements*: Sans effort, dit en jet, c'est un signe trompeur qui pose un problème de diagnostic différentiel avec une affection digestive. Il est constaté chez 5 malades de notre étude, ce qui correspond à 83,33 %des cas.

→ *Sensations de vertiges* dans 4 cas, soit 66.66 % des cas.

→ *Les troubles de la marche* sont retrouvés dans 3 cas, soit 50% des cas.

→ Les troubles de l'équilibre sont retrouvés dans 1 cas soit 16,66%.

→ *Signes ophtalmiques et oculomoteurs:*

- une baisse de l'acuité visuelle bilatérale, était retrouvée chez 3 patients, soit 50%, un seul patient a présenté une diplopie bilatérale soit 16,66% ,et un seul patient a présenté un nystagmus vertical pur non influencé par la suppression de la vision. (Soit 16,66 % des cas).

Les signes cliniques sont résumés dans le tableau suivant (fig 25a) :

Fig 25a:Tableau IIa : Signes fonctionnels révélateurs de la tumeur

Signes fonctionnels	Nombre de cas	Pourcentage %
Céphalées	5	83,33%
Vomissements	5	83,33%
Vertiges	4	66.66%
Troubles de la marche	3	50%
Baisse de l'acuité visuelle	3	50%
Diplopie	1	16,66%
Nystagmus	1	16,66%
Troubles de l'équilibre	1	16,66%

2-2-Signes physiques:

a. Syndrome d'hypertension intracrânienne :

Il représente le motif majeur de consultation de nos malades.

Si on observe l'ensemble de la série, 5/6 (83.33%) patients ont présenté une hypertension intracrânienne, confirmée à l'examen du fond d'œil par la mise en évidence d'un œdème papillaire bilatéral. La triade classique du syndrome d'HTIC

(céphalées chroniques occipito-temporales à prédominance matinale, troubles visuels et des vomissements en jet) a été notée chez 3 de nos patients. En revanche, les 2 patients restants avaient un syndrome d'HTIC incomplet surtout dominé par les céphalées.

b. Syndrome cérébelleux:

Il a été noté chez 05 patients de notre étude soit 83,33 % des cas.

- *Syndrome cérébelleux statique:* fait d'ataxie cérébelleuse retrouvé chez 02 patients, soit 33,33 % des cas
- *Syndrome cérébelleux cinétique:* nous avons constaté chez 03 patients une dysmétrie, ce qui correspond à 50 % des malades.

c. Syndrome vestibulaire :

Un seul de nos patients a présenté un syndrome vestibulaire central fait d'un signe de Romberg positif et d'un nystagmus vertical pur non influencé par la suppression de la vision. (Soit 16,66 % des cas).

d. Atteinte des voies pyramidales:

Le syndrome pyramidal n'a été présent chez aucun de nos

e. Atteinte des nerfs crâniens:

- aucun de nos patients n'a présenté d'atteinte de paire
- **Autres manifestations:**
 - un glaucome a été notés chez 01 patients chez qui la découverte de l'hémangioblastome cérébelleux était dans le cadre du suivi de la maladie de VHL.
 - Des troubles de conscience avec somnolence et fatigabilité ont été constatés chez 1 malades (soit 16,66 %).
 - Des crises convulsives ont été notées chez 02 patients, soit 33,33% des cas.
 - Les signes physiques sont résumés dans le tableau suivant (fig 25b) :

Fig 25b :Tableau IIb : Signes physiques révélateurs de la tumeur

Signes fonctionnels	Présence	Nombre de cas	Pourcentage %
Syndrome d'HTIC	+	5	83,33%
Syndrome cérébelleux	+	5	83,33%
Syndrome vestibulaire	+	1	16,66%
Syndrome pyramidal	-	0	-
Atteinte des nerfs craniens	-	0	-
Trouble de conscience	+	1	16,66%
Crises convulsives	+	2	33,33%

III. DONNES PARACLINIQUES:

1. IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE:

Tous nos patients ont été soumis à un examen IRM soit 100 % des cas; dans un intervalle de temps qui varie entre 6 mois et 14 mois a compté de la première consultation.

Cet examen a permis de soulever le diagnostic de l'hémangioblastome cérébelleux dans 100% des cas. La composante solido-kystique était présente dans deux tiers des cas 67%.

2. TOMODENSITOMETRIE CEREBRALE:

Tous les malades de notre série ont bénéficié d'une TDM cérébrale qui a mis en évidence l'hémangiome cérébelleux. Elle a permis de préciser:

2-1 La topographie:

La TDM a permis d'objectiver avec exactitude la localisation de l'hémangioblastome cérébelleux dans tous les cas de notre série.

Les hémisphères cérébelleux représentaient la localisation préférentielle avec 03 cas, soit 50% des cas, 2 hémangioblastomes étaient localisés au niveau du vermis, soit 33,33% des cas et un hémangioblastome était localisés au niveau des tonsilles, soit 16,66% des cas. (fig 26).

Fig26: Tableau III : Topographie des lésions

Localisations	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Hémisphères cérébelleux	3	50%
Vermis	2	33,33%
Tonsilles	1	16,66%

Par ailleurs, l'examen tomodensitométrique a mis en évidence un œdème péritumoral chez tous les patients. Les autres lésions constatées au scanner sont représentées dans le tableau VI. (Fig 27).

Fig27: Tableau IV: lésions tomodensitométriques associées .

Lésions associées	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Hydrocéphalie	3	50%
Œdème péritumoral	6	100%
Kystes péritumoraux	1	16,66%

2-2 La taille tumorale:

La taille de la tumeur a été précisée chez tous les malades.

Nous avons remarqué que la prononciation des symptômes corrélait avec la taille de l'hémangioblastome:

Les tumeurs associées aux symptômes étaient plus grosses et leurs diamètres variaient entre 2,8 et 3,7 cm et leurs volumes entre 4,5 et 6,2 cm³.

La tumeur asymptomatique présente chez le patient ayant la maladie de VHL avait un diamètre de 0,9 cm et son volume était de 0,4 cm³.

2-3 Aspect scanographique :

Les hémangioblastomes cérébelleux présentaient dans deux tiers des cas (4 cas sur 6) une apparence nodulo-kystique Les deux formes à composante liquidienne principale (type 1 et 2) comptent pour 2/3 des cas : l'hémangioblastome macrokystique (50% des cas), est la variété la plus commune dans notre étude.

Les deux formes à composante solide dominante (type 3 et 4) comptent pour 1/3 des cas : l'hémangioblastome solide (type 3) représente 16,66 %. (Voir tableau V: Fig 28)

Fig28: Tableau V: Aspects scanographiques de l'hémangioblastome

Aspect	Nombre de cas
Kystique simple	1
Macrokystique	3
Solide (type 3)	1
Microkystique (type 4)	1

3. Autres bilans:

- Tous les patients ont bénéficié d'un avis pré-anesthésique et d'un examen biologique pré-opératoire qui a compris:
 - Un groupage sanguin.
 - Un bilan d'hémostase.
 - Un bilan hydro-électrolytique.
 - Une numération formule sanguine.
 - Radiographie thoracique
- Sur les 06 malades de notre série 04 ont bénéficié d'une échographie abdominale et d'une TDM abdominale , et un seul patient a bénéficié d'un examen ophtalmologique complet dans le cadre du bilan d'extension. Cependant, le malade suivi pour maladie de VHL présentait une atteinte rénal et rétinienne associée et 02 malades ont présenté une polyglobulie.

IV. TRAITEMENT:

1. Traitement médical:

Sur 06 malades 05 (soit 83.66%) ont reçu un traitement médical symptomatique fondé sur: la prise d'antiémétiques oraux ou injectables contre les nausées et les vomissements, des antalgiques en procédant par paliers associé à une corticothérapie parentérale et diurétique pour lutter contre les signes sévères de l'HTIC et l'œdème péri-tumoral.

2. Traitement chirurgical:

2-1 traitement de l'hydrocéphalie:

Parmi les malades de notre étude 03 patients ont bénéficié en premier d'un geste de dérivation ventriculaire, soit 50% des cas, le geste a consisté en une dérivation ventriculo-péritonéale.

2-2 Exérèse tumorale:

Tous les patients ont été opérés avec confirmation histologique de l'hémangioblastome

a. Position du malade:

Le décubitus ventral était préféré chez la plupart des malades, le décubitus latéral était préconisé chez un seul patient.

b. la voie d'abord:

Elle est guidée par la localisation et l'extension tumorale, dans notre série plusieurs volets ont été utilisés:

- ▲ La voie occipito-cervicale médiane chez 03 patients.
- ▲ Abord de l'angle ponto-cérébelleux chez un malade.
- ▲ Abord rétro mastoïdien droit chez un malade.

c. Type d'exérèse:

05 malades ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse complète. Un malade de notre série a bénéficié d'une exérèse partielle de la tumeur.

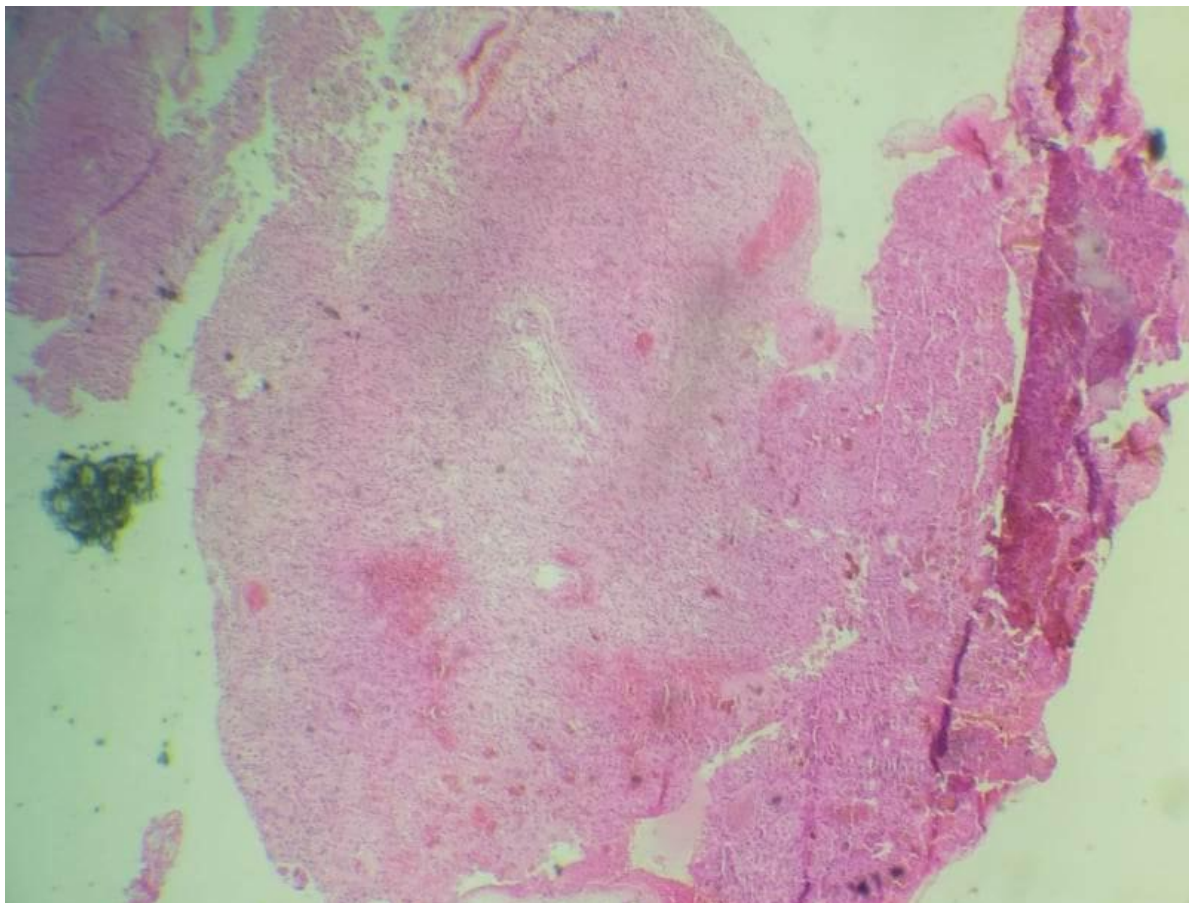
3-3 La radiothérapie conventionnelle

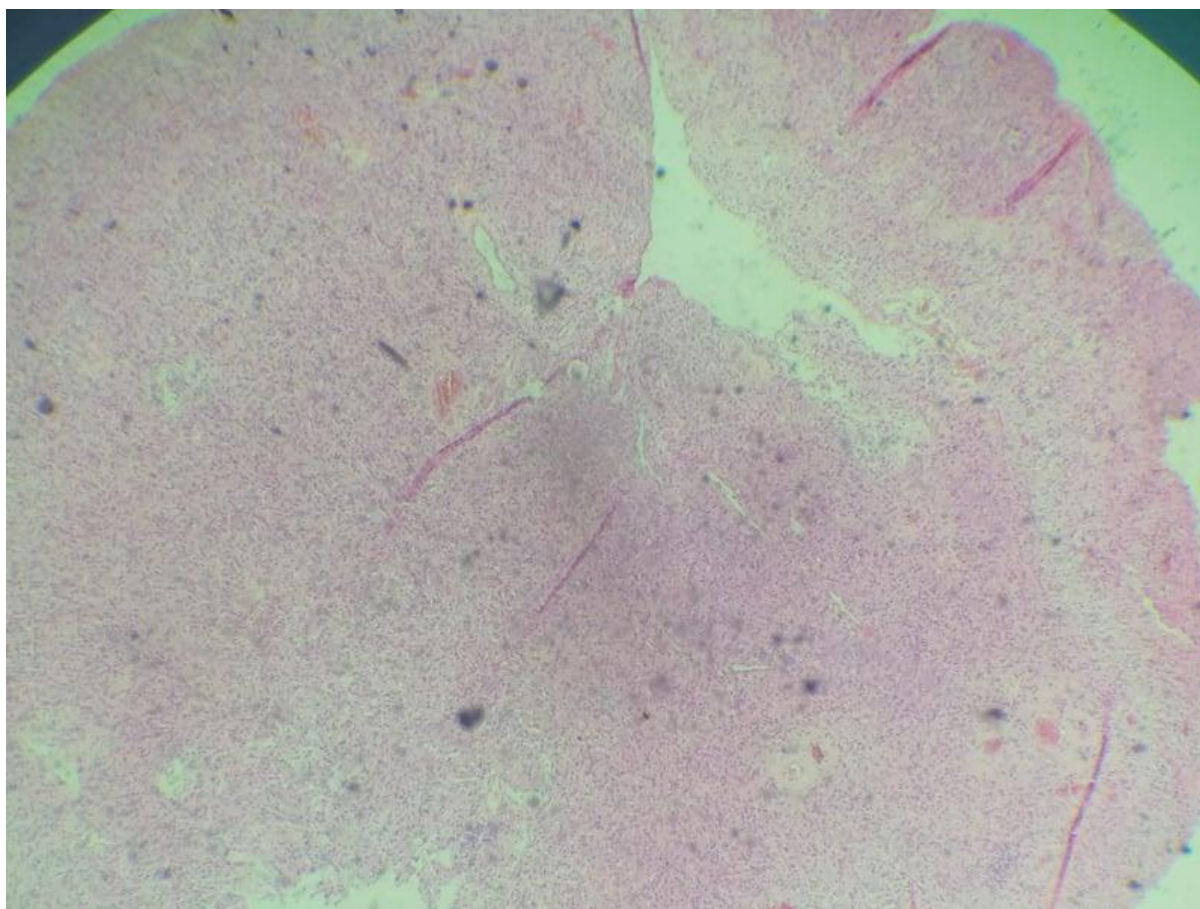
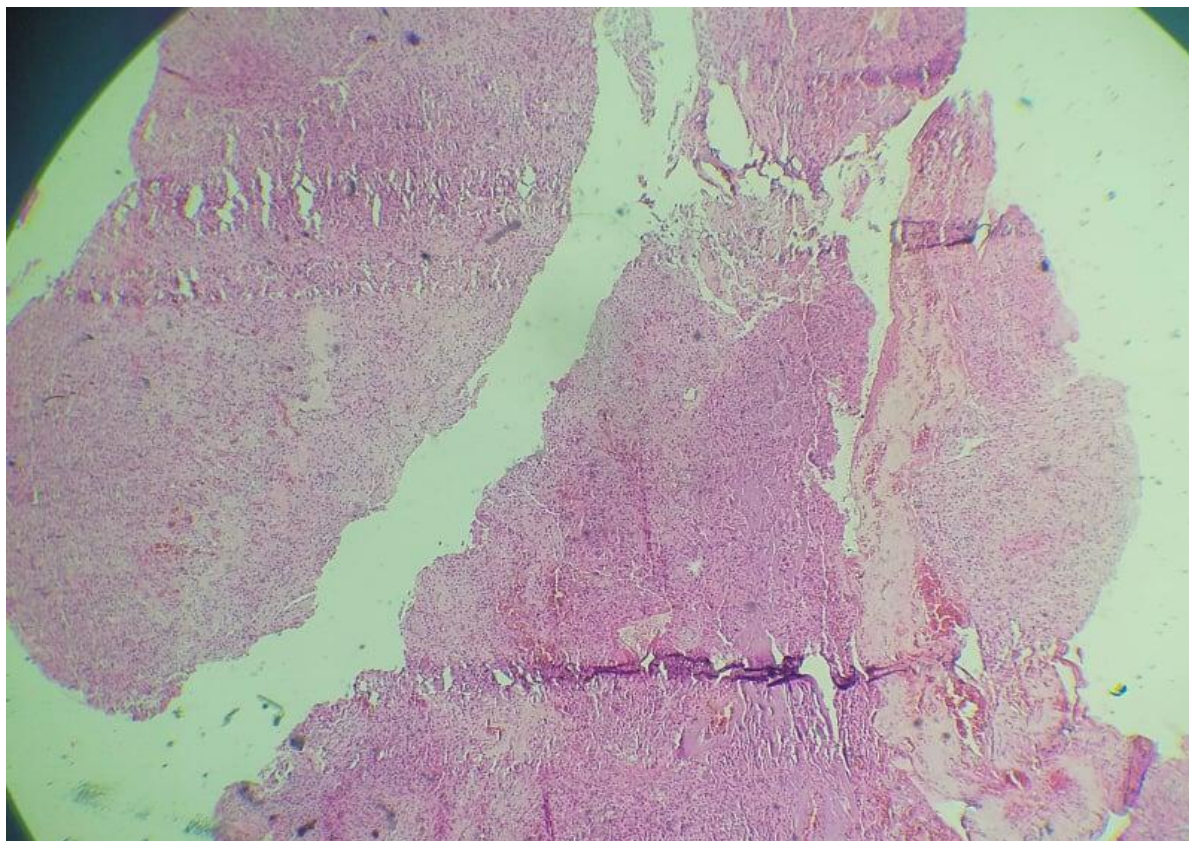
01 seul patient a bénéficié de radiothérapie après chirurgie d'exérèse.

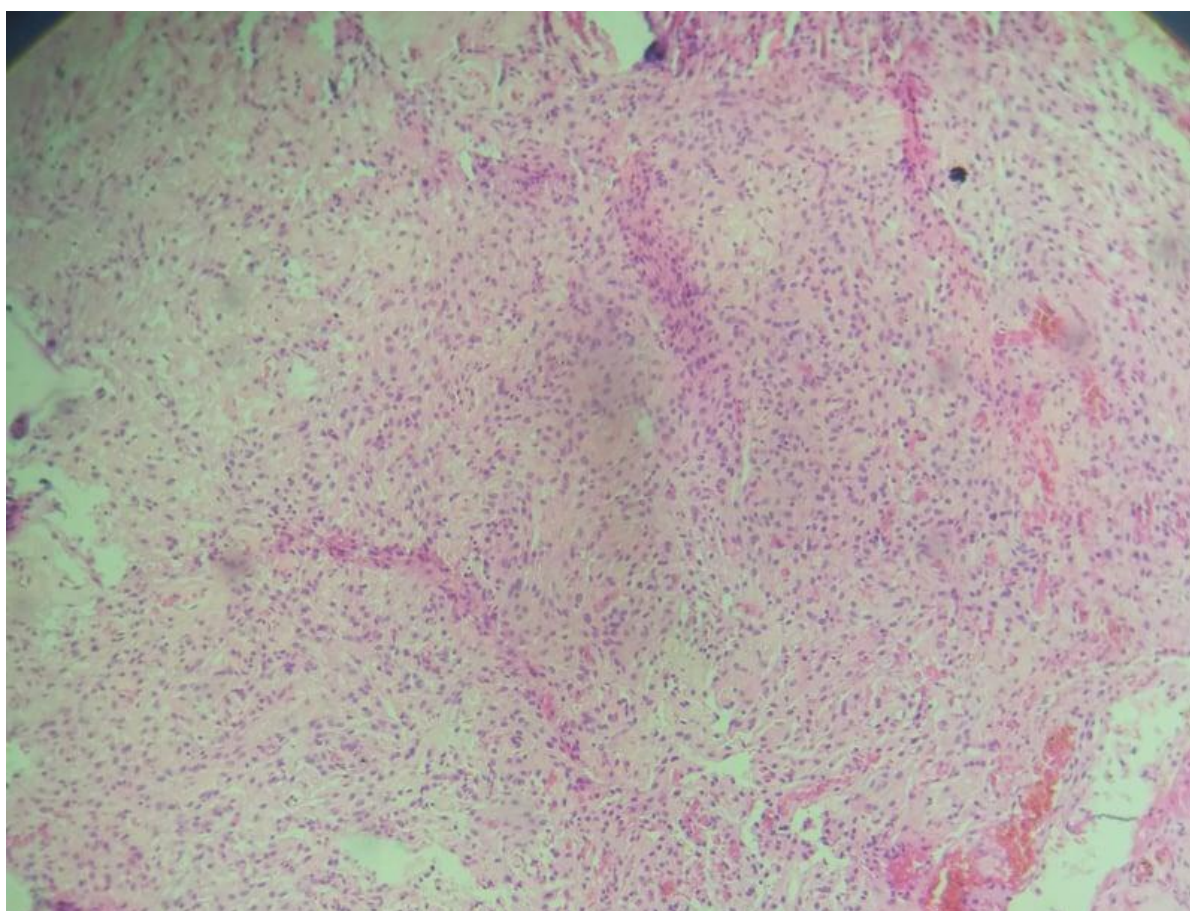
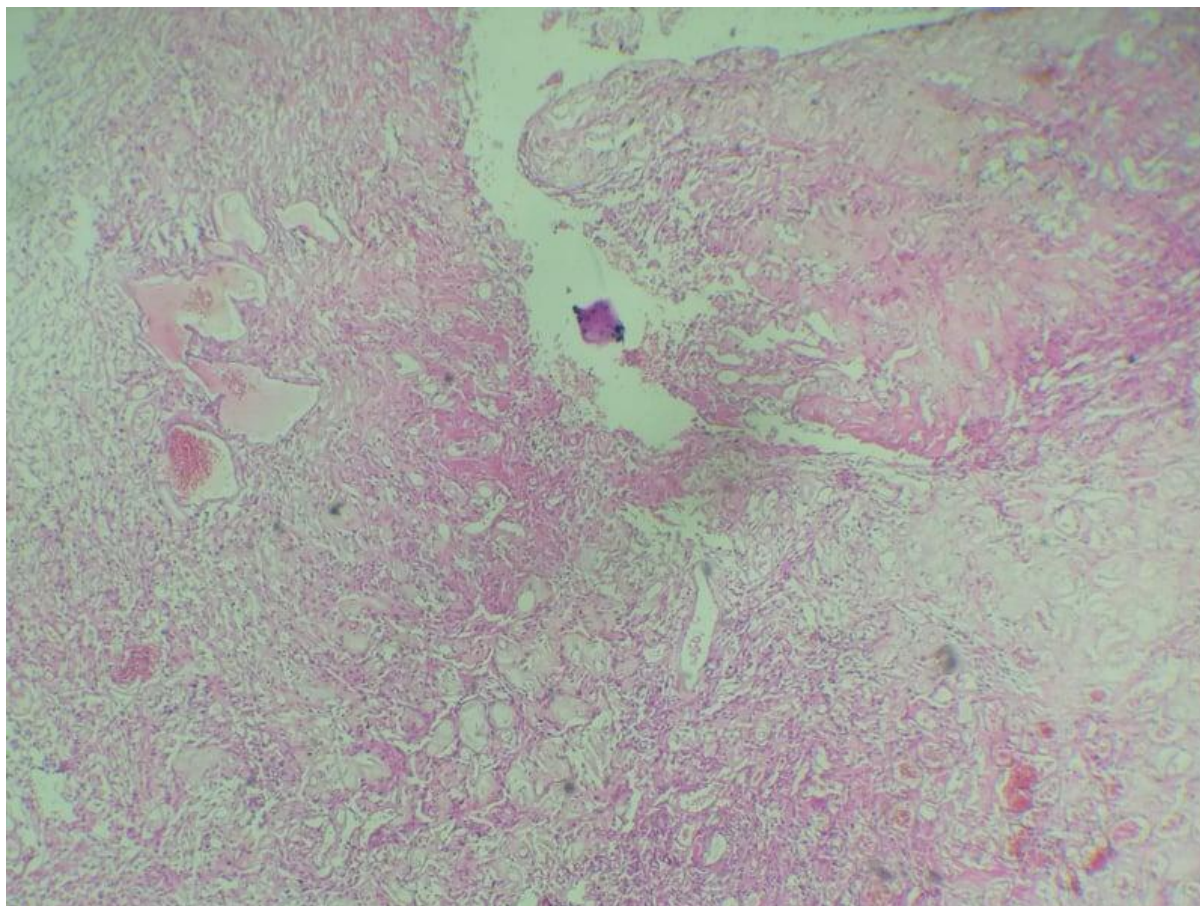
V. ANATOMOPATHOLOGIE:

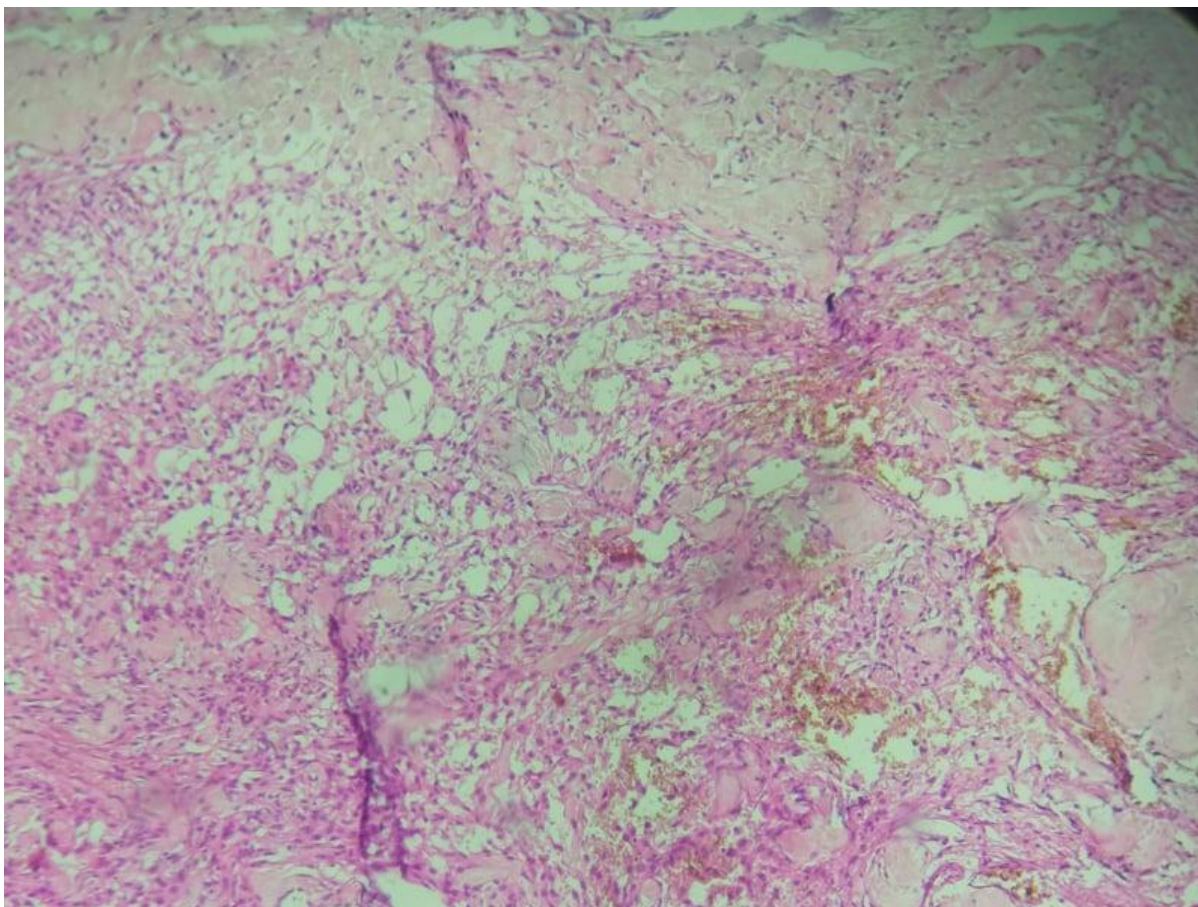
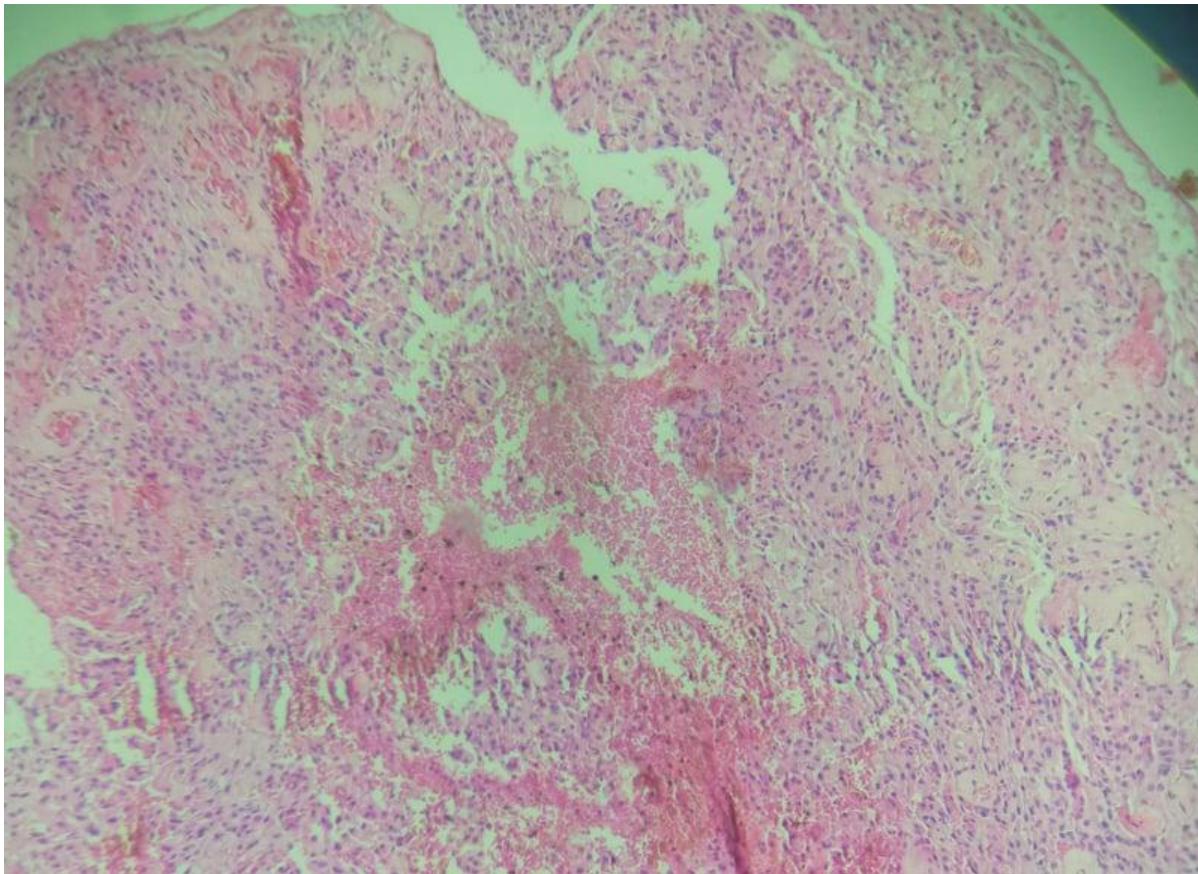
Tous nos patients ont été opérés sur la base d'une confirmation histologique.

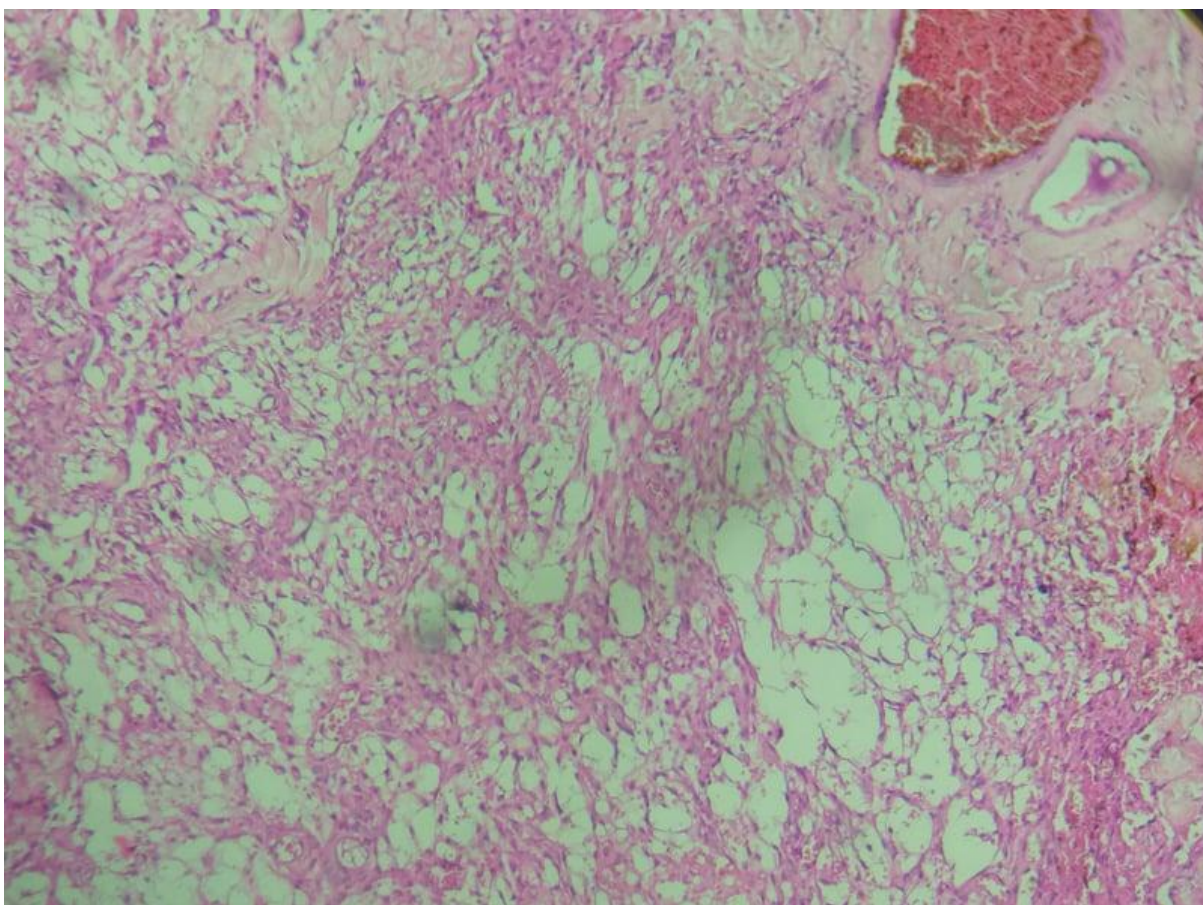
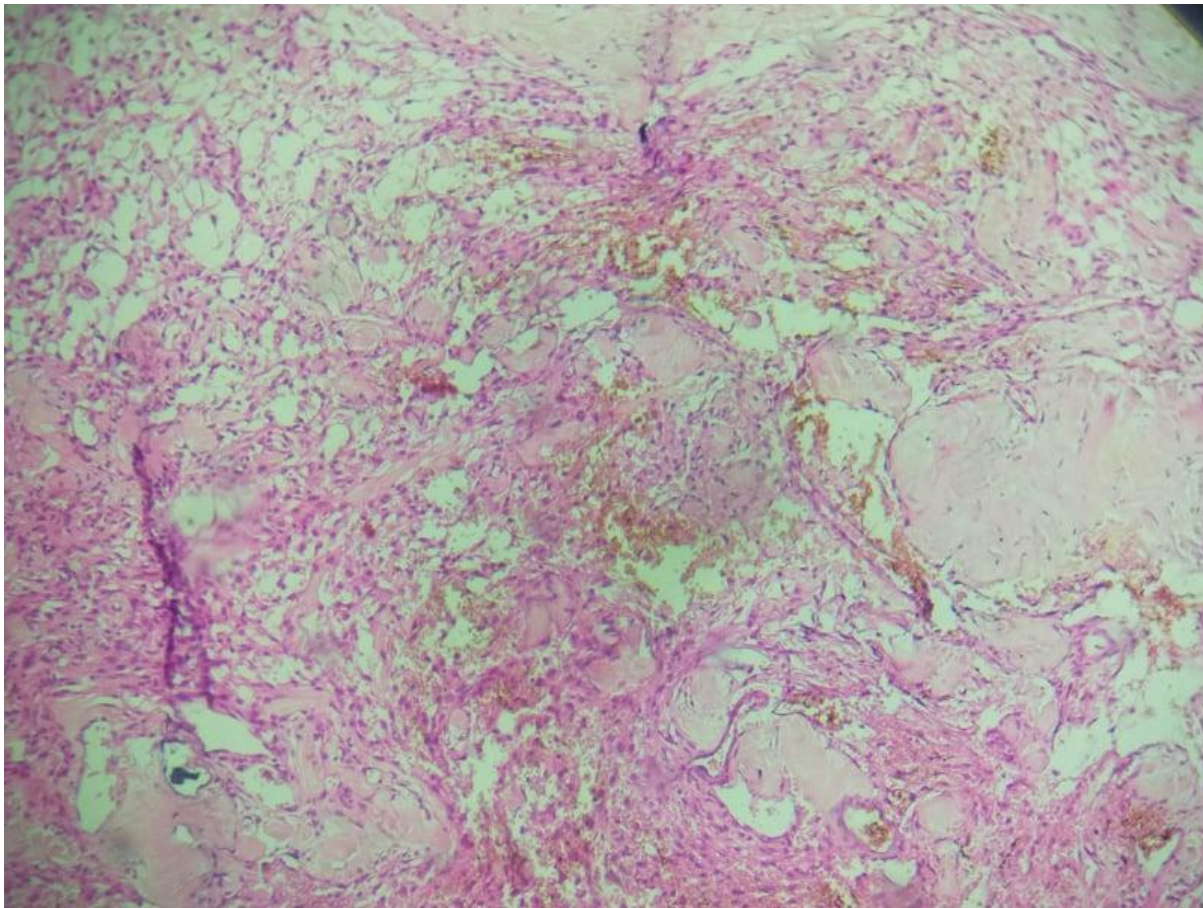
Nous rapportons ici quelques exemples (fig29):

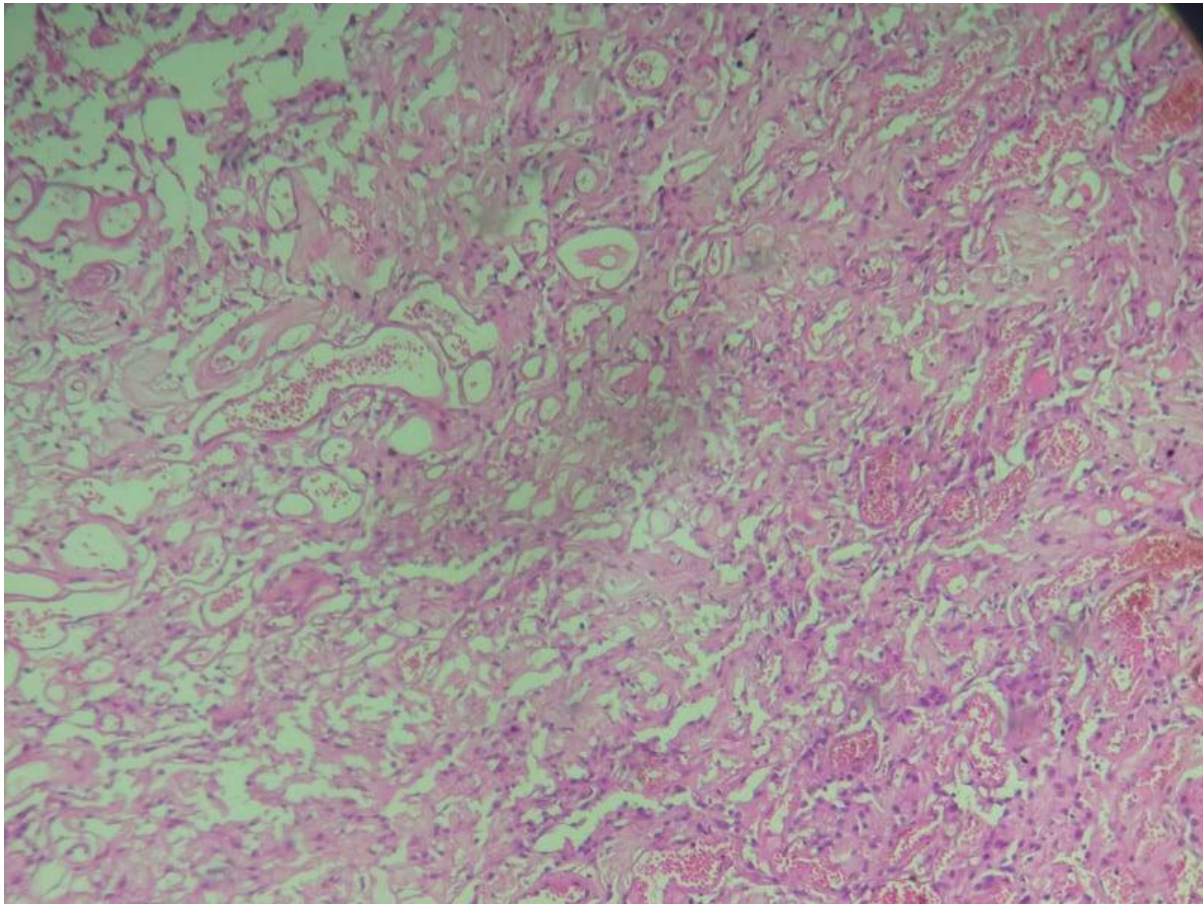


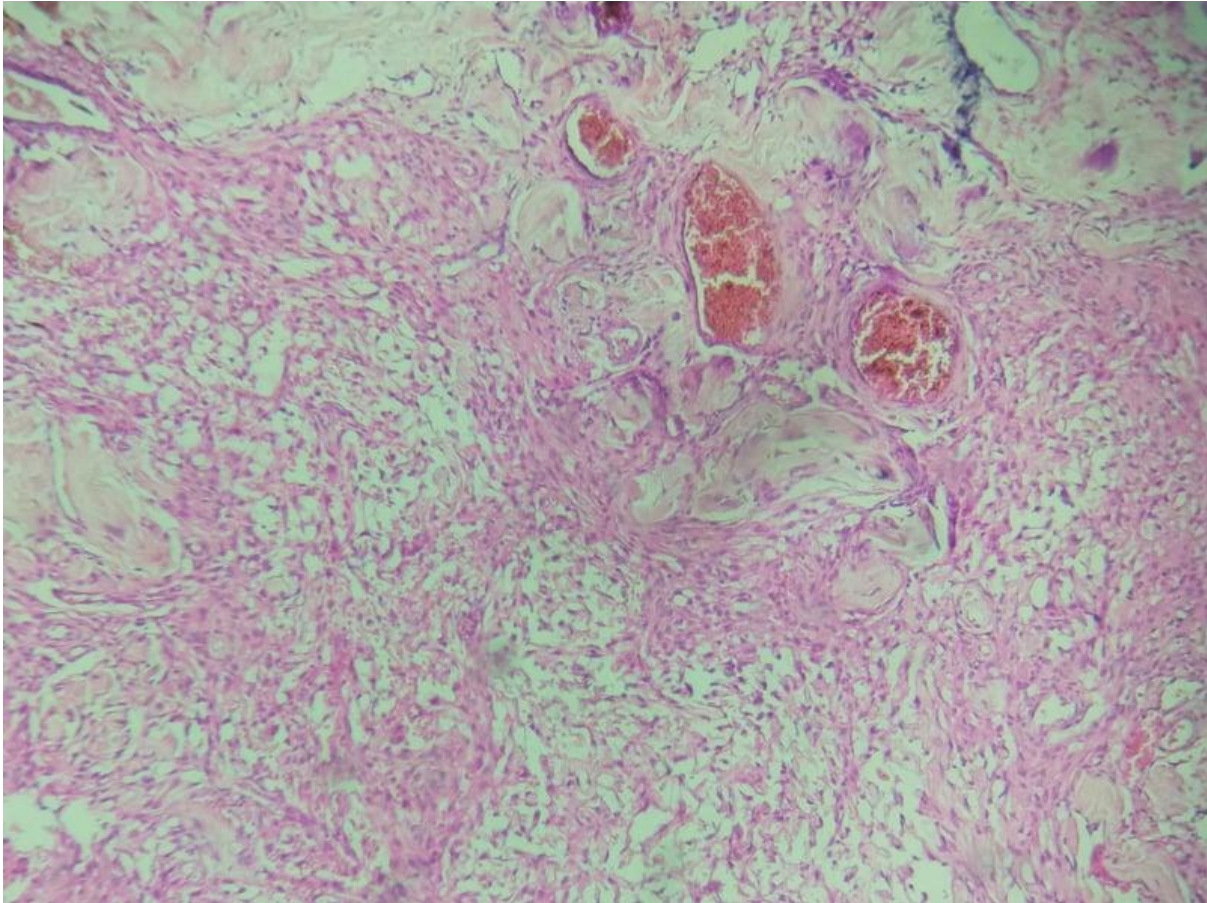












Fig(29) : Différents aspects microscopiques de l'hémangioblastome cérébelleux à plusieurs grossissements montrant une prolifération tumorale bénigne à double contingent vasculaire et stromal comportant de nombreuses cellules xanthélassmées .(photos du service d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire d'instruction de rabat)

VI. EVOLUTION:

1. Evolution précoce:

Les suites opératoires ont été simples chez 04 patients soit 66,66% en revanche des complications postopératoires ont été observées chez 02 patients de notre série soit 33,33% ; les différentes complications sont exposées dans le tableau ci-dessous(fig 30) :

Fig 30: Tableau VI: les complications postopératoires précoces

Types de complications	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Fuite de LCR avec méningite	01	16,66%
Pneumopathie	01	16,66%

2. Evolution à court terme:

Le suivi des malades opérés durant les premiers mois était favorable. Aucun malade n'a présenté une complication infectieuse ou hémorragique.

3. Evolution à long terme:

L'évolution a été favorable pour tous les patients avec une régression nette des signes neurologiques et amélioration de l'état général. Lors du suivi, le scanner cérébral de contrôle a été réalisé dans 04 cas et l'IRM cérébrale dans 02 cas. Le patient suivi pour la VHL a présenté une récurrence tumorale après un recul moyen de 02 ans.

DISCUSSION

I-ÉPIDÉMIOLOGIE

1-FRÉQUENCE ET LOCALISATION

Les hémangioblastomes représentent environ 1,5 à 3 % de tous les néoplasmes du SNC. [17-18].

Ce sont des tumeurs rares responsables d'environ 1 à 2,5 % de toutes les tumeurs intracrâniennes et de 2 à 3 % de toutes les néoplasies intramédullaires. [19-20].

Ils peuvent survenir dans n'importe quelle zone du SNC, mais le lieu de prédilection est la fosse crânienne postérieure, où se trouvent environ 80% des hémangioblastomes. [21-22].

Les hémangioblastomes représentent environ 7 à 12 % des tumeurs de la fosse postérieure et constituent le type de tumeur intraaxiale primaire qui se forme à cet endroit chez l'adulte. [20-21].

La majorité des hémangioblastomes infra-tentoriels (94,3%) est localisée dans le cervelet. Les hémisphères cérébelleux forment la localisation préférentielle où elle représente 93,47% de l'ensemble des hémangioblastomes cérébraux et 7 à 10% des tumeurs de cette région.[23]. Les hémisphères cérébelleux sont 4 fois plus fréquemment atteints que le vermis .[24].

D'autres localisations sous-tentorielles moins fréquentes incluent le tronc cérébral (plancher du 4^e ventricule, partie dorsale du bulbe rachidien et jonction cervico-médullaire) et, rarement, l'angle pontocérébelleux. [22].

Les hémangioblastomes supratentoriels sont très rares qu'ils n'apparaissent que dans environ 1% des cas, et peuvent avoir différentes localisations intracérébrales (lobes cérébraux, corps calleux) ou extracérébrales (hypothalamus, hypophyse). [25-21].

Dans environ 70 à 80 % des cas, les hémangioblastomes cérébelleux se présentent sous la forme d'une lésion solitaire sporadique, sans aucun stigmate supplémentaire d'un syndrome et sans aucun antécédent familial de lésions similaires. Cependant, dans environ 20 à 30 % des cas, ces néoplasmes sont associés à la maladie de von Hippel–Lindau (DVHL), une maladie héréditaire autosomique dominante caractérisée par la présence d'hémangioblastomes fréquents et multiples et d'autres lésions typiques dans plusieurs organes, qui se développent tout au long de vie et, pour cette raison, nécessitent une vigilance continue.

Les résultats d'une étude rétrospective qui a été réalisée à propos des hémangioblastomes intracrâniens sporadiques sur 36 patients, a montré une atteinte des hémisphères cérébelleux prédominante avec 66%, suivie par ordre de fréquence décroissant par le vermis (14%), le quatrième ventricule (11%), les hémisphères cérébraux (5%) et le tronc cérébral (3%). [26].

Dans notre série de 06 cas d'hémangioblastomes du cervelet, associés ou non à une DVHL, Les hémisphères cérébelleux représentaient la localisation préférentielle avec 03 cas, soit 50 % des cas, 02 hémangioblastomes étaient localisés au niveau du vermis, soit 33,33% des cas et un hémangioblastome était localisés au niveau des tonsilles, soit 16,66% des cas.

2-FORMES ET PRESENTATIONS

Il faut noter que les hémangioblastomes cérébelleux peuvent se présenter sous 2 formes :

Dans 70 à 80 % des cas, les hémangioblastomes cérébelleux sont sous forme d'une lésion solitaire sporadique, sans aucun stigmate supplémentaire d'un syndrome et sans aucun antécédent familial de lésions similaires.

Cependant, dans environ 20 à 30 % des cas, ces tumeurs sont associées à la DVHL, une maladie héréditaire autosomique dominante caractérisée par la présence de multiples hémangioblastomes et d'autres lésions dans divers organes, qui se développent tout au long de la vie et qui, pour cette raison, nécessitent une vigilance. [29].

Il est important de ne pas sous-diagnostiquer la DVHL en présence d'un hémangioblastome apparemment sporadique, c'est pourquoi un dépistage clinique systématique et une analyse génétique sont recommandés pour tous les patients qui présentent un diagnostic d'hémangioblastome cérébelleux. [22].

Actuellement, le diagnostic génétique peut être extrêmement utile et précis, en particulier dans les lésions isolées et sans preuve d'antécédents familiaux, permettant une surveillance clinique adéquate, une détection précoce des autres lésions associées et une meilleure approche thérapeutique dans les cas où la mutation responsable de la maladie est présente. [29].

Aucune différence significative n'est évidente entre les hémangioblastomes sporadiques et ceux associés à la DVHL en termes de présentation clinique, d'imagerie et d'histomorphologie. [19].

Dans notre étude 01 patient sur 06 est porteur de la maladie de VHL soit un pourcentage de 16,66% le reste des patients soit 83,66% présentent des hémangiomes cérébelleux sporadiques.

3. AGE ET SEXE:

Les hémangioblastomes cérébelleux sont généralement découverts entre 30 et 65 ans , avec une moyenne d'âge de 34,9 ans lorsqu'ils surviennent de façon sporadique. [19]. Lorsqu'il est associé à la DVHL, le diagnostic a tendance à être posé à un âge plus jeune, généralement vers 20–30 ans. [19–17].

Ces tumeurs affectent généralement les adultes et lorsqu'elles surviennent chez les enfants, elles sont généralement associées à la DVHL. [21].

Il est possible de décrire deux pics d'incidence de ces tumeurs, à savoir dans les troisième et cinquième décennies de la vie, qui reflètent les âges moyens de diagnostic des cas familiaux et des cas sporadiques, respectivement. [27].

Les hémangioblastomes cérébelleux sont d'apparition plus précoce chez la femme que chez l'homme, ils sont légèrement plus fréquents chez les hommes que chez les femmes, avec un rapport de 1,3 à 2:1. [19-27-28].

Dans notre série, l'âge moyen est compris entre 30 et 45 ans (42,33ans) et les hommes sont plus touchés que les femmes avec un sex-ratio de 2 ce qui concorde avec les données de la littérature.

II-ANATOMOPATHOLOGIE:

1-HISTOGENESE. [41].

Jusqu'en 2007, les hémangioblastomes étaient classés par l'OMS comme une entité sous le terme « tumeurs à histogenèse incertaine ». [20–30]. Bien que l'OMS les ait reclassés, en 2007, en tant que « classe de néoplasmes liés aux méninges », son histogenèse demeure un sujet d'incertitude et de controverse. L'exploration de l'origine des hémangioblastomes présente un intérêt pour une meilleure compréhension de leur étiologie, pathologie et diagnostic, mais il est aussi extrêmement important dans la mesure où il permettra l'ouverture de nouveaux horizons quant à son traitement. [17–19].

Depuis près d'un siècle, parallèlement à l'innovation des techniques de recherche, ils ont été a posé plusieurs théories sans, cependant, qu'aucune d'entre elles n'ait été maintenue jusqu'à présent comme une explication indiscutable de l'histogenèse des hémangioblastomes. Les théories plus anciennes étaient progressivement réfutées, mais l'incertitude demeure. [17–31–32–33].

Les cellules endothéliales et les péricytes sont évidemment des cellules vasculaires tandis que les cellules stromales sont interprétées comme la composante néoplasique sous-jacente de la tumeur, car il n'y a pas de type cellulaire similaire dans les tissus humains en développement chez l'adultes. [34–35].

Certaines études ont confirmé que les hémangioblastomes ont la capacité de former des îlots sanguins similaires au processus de vasculogenèse qui se produit chez l'embryon. Ainsi, il a été suggéré que les vaisseaux sanguins normaux et les vaisseaux sanguins de ces tumeurs proviennent d'un précurseur commun, l'hémangioblaste. [17–36–37].

L'hémangioblaste était considéré, jusqu'à très récemment, comme la cellule précurseur néoplasique de l'hémangioblastome et, selon cette hypothèse, l'hémangioblastome aurait origine dans les cellules souches embryonnaires mésodermiques, piégées dans le tissu cérébral. Cependant, l'hémangioblaste correspond à une cellule multipotente, précurseur de cellules uniquement hématopoïétiques, endothéliales et musculaires lisses, n'expliquant pas l'origine des cellules stromales, les véritables composants néoplasiques des hémangioblastomes. [17–38].

On sait que les cellules initiatrices de tumeurs (CIT) sont des cellules présentes de manière caractéristique dans les tumeurs primitives, qui se trouvent au-dessus de la hiérarchie tumorale. Ils ont un potentiel prolifératif exceptionnel, avec des caractéristiques de cellule souche universelle, et un rôle critique dans la différenciation aberrante et établissement de l'hétérogénéité tumorale. [17–39].

L'antigène embryonnaire spécifique de stade 1 (antigène *embryonnaire spécifique au stade-1*, *SSEA1*) est une molécule d'adhésion hydratée de carbone distribué dans le SNC adulte de l'homme et absent dans les cellules souches embryonnaires et dans les tumeurs d'origine embryonnaire. [38–40].

Une sous-population a déjà été identifiée de cellules SSEA1 positives (*SSEA1 +*) correspondant à des cellules souches neurales adultes, qui ont la capacité de fonctionner comme des TIC, *in vitro*, en formant des structures similaires à l'hémangioblastome humain. Dans un hémangioblastome, ni les cellules stromales ni les cellules vasculaires peuvent servir de CIT car les deux sont des cellules relativement stables et matures, avec une croissance lente, qui contraste avec la caractéristique des TIC. [17].

Sur la base de ce qui a été décrit, la théorie la plus récente pour l'histogenèse des hémangioblastomes, proposé en 2011 par Ma et al, et qui préconise que les

hémangioblastomes résultent d'une transformation néoplasique d'un groupe de cellules SSEA1 + dans le tissu neural adulte, correspondant aux cellules souches neurales, qui fonctionnent comme des TIC. Placées dans une niche environnementale spécifique, ces cellules SSEA1 + sont capables de se différencier en cellules stromales et en cellules vasculaires. Au cours de sa prolifération, plusieurs différents marqueurs cellulaires sont exprimés dans des stades cellulaires spécifiques, avec parfois des chevauchements entre eux, et l'expression de certains marqueurs aura implication dans la différenciation cellulaire ultérieure. Ainsi, au cours du processus de prolifération, certaines cellules SSEA1 +, caractérisées par la présence d'un seul gros nucléole, exprimeront le marqueur D2-40 (marqueur cellulaire de la lignée neuronale, exprimé dans les cellules stromales) tandis que d'autres cellules SSEA1 +, caractérisées par 3 ou 4 nucléoles, exprimeront *une leucémie à cellules souches, SCL, brachyurie (Bry) et marqueurs des récepteurs des facteurs de croissance endothélial vasculaire 2 (foetale kinase-1 du foie, Flk-1)*. SCL est un signet mésodermique tandis que Bry et Flk-1 sont également des marqueurs mésodermiques mais spécifiques des hémangioblastes. En même temps que les cellules souches neurales acquièrent le nouveau déterminants antigéniques mentionnés, d'autres sont en train de disparaître, comme SSEA1, et deviennent SSEA1 négatives (SSEA1 -) tout comme les cellules stromales et les cellules vasculaires qui composent l'hémangioblastome. De cette façon, les cellules exprimant D2-40 se différencient dans les cellules stromales, qui maintiennent l'expression des marqueurs neuroectodermiques S100 β , éolase spécifique des neurones (*éolase spécifique des neurones, NSE*) et protéine acide fibrillaire gliale (*protéine acide fibrillaire gliale, GFAP*) et gagnent le marqueur *inhibine- α* (marqueur des cellules stromales). À leur tour, les cellules exprimant Scl, Bry et Flk-1 se différencient en hémangioblastes, par un processus de transformation ou de transition épithéliale-mésenchymateuse. Ce processus est un type de

métaplasie dans laquelle la cellule souche neuronale, d'origine ectodermique, est transdifférenciée en cellules de type mésodermique. Ce type mésodermique comprend l'hémangioblaste, qui peut se différencier en cellules endothéliales, cellules sanguines et cellules musculaires lisses. Bien que l'hémangioblaste soit la cellule précurseur des structures vasculaires de l'embryon et de l'hémangioblastome, il est à noter qu'il n'y a pas de cellules souches embryonnaires dans l'hémangioblastome et que les hémangioblastomes surviennent chez l'adulte. Par conséquent, il est admis que les hémangioblastes présents dans l'hémangioblastome sont des « adultes », dérivés de cellules souches neurales adultes. Toujours selon cette théorie, nous soulignons l'importance de l'existence d'un environnement spécifique qui régule et contrôle l'expression du potentiel néoplasique des cellules souches neurales et qui permet l'initiation, la propagation et la récurrence des hémangioblastomes, ainsi que l'existence de facteurs dérivés de ce microenvironnement qui peut réguler et conserver les cellules tumorales. Pour cet environnement, plusieurs gènes et facteurs qui interagissent favorablement contribuent à la formation de tumeurs, qui restent inconnus jusqu'à présent, et des investigations supplémentaires sont nécessaires à l'avenir. [17-38].

2-MACROSCOPIE

En général, les hémangioblastomes cérébelleux sont bien circonscrits, arrondis et rougeâtre, mais sans vraies capsules ; occasionnellement ils peuvent infiltrer le parenchyme nerveux adjacent. Quel que soit leur emplacement dans le SNC, ils sont généralement en contact avec les leptoméninges et donc plus souvent superficiel que profond. [27-42].

D'un point de vue macroscopique, les hémangioblastomes cérébelleux peuvent être classés en quatre types (fig 2) :

• **Tumeur kystique de type 1 ou simple** : caractérisée par l'existence d'un kyste simple rempli de liquide clair et entouré d'une paroi lisse de gliose réactive. La tumeur est relativement rare, ne représentant qu'environ 5% des cas.

• **Tumeur de type 2 ou macro-kystique** : Est la variété la plus commune et représente environ 60,6% des cas. Il se présente comme un kyste sphérique ou ovoïde, souvent de grande taille (30 à 50 mm de diamètre), rempli d'un liquide xanthochromique. Sur sa paroi lisse, parcourue par de très fins petits vaisseaux, une tumeur murale de teinte rouge-orangée est visible, de taille nettement inférieure à celle du kyste (5 à 15 mm de diamètre). Le kyste tumoral n'a pas de paroi propre; ses limites correspondent à du tissu cérébelleux repoussé de façon centrifuge par le liquide de transsudation produit par le nodule mural. Les deux formes à composante solide dominante constituent un tiers des cas.

• **Type 3 ou tumeur solide** : représente 26,2% de l'ensemble des hémangioblastomes cérébelleux est une tumeur charnue, rouge foncée, grossièrement sphérique, parfois volumineuse (3 à 4 cm de diamètre), sans capsule propre, dont les limites sont également représentées par du tissu cérébelleux refoulé : cette absence de limitation nette a été confirmée par l'étude ultrastructurale . L'apport vasculaire dans cette variété est habituellement très riche. Prise en charge neurochirurgicale de l'hémangioblastome de l'encéphale. Les hémangioblastomes solides peuvent être recouverts par de grosses artères et des veines dilatées et tortueuses leur conférant un aspect angiographique et macroscopique mimant celui d'une malformation artério-veineuse.

• **Tumeur de type 4 ou solide avec de petits kystes internes** : se distingue du type 3 par l'existence de petits kystes intra-tumoraux, d'environ 1 à 5 mm de diamètre, qui contiennent un liquide opaque, grisâtre (protéiné), ainsi que la plus

petite taille du composant solide. Elle correspond à environ 9 % des hémangioblastomes. [2-22-27-42-43].

Dans la fosse postérieure, en particulier au niveau du cervelet, le type 2 prédomine. [22]. les types 3 et 4 sont plus fréquents dans les emplacements de la colonne vertébrale et du tronc cérébral. [22-27-43]. les tumeurs de la fosse postérieure ont tendance à être plus souvent kystiques (70 %) que supratentoriels (20 %).[27].

Certains auteurs pensent que les formes solides et kystiques représentent la même tumeur dans différents stades de développement, les lésions de type 3 et 4 étant des formes de tumeurs de type 2. À leur tour, les formes kystiques de type 1 sont extrêmement rares et, en fait, les tumeurs classées comme purement kystiques souvent ont de petits nodules associés, difficiles à visualiser lorsque l'imagerie n'est pas possible on administre un produit de contraste.[43].

Deux types de kystes, intra-tumoral (dans les tumeurs de type 4) et péri-tumoral (dans les tumeurs type 2), sont typiquement associés aux hémangioblastomes, étant le principal responsable de la morbidité et de la mortalité de ces tumeurs en raison de l'effet de masse qui ils provoquent sur le tissu nerveux adjacent.[27-44].

Après l'analyse macroscopique du liquide qui remplit les kystes, il apparaît qu'en raison du type de kyste, l'aspect est différent : les kystes péri-tumoraux ont tendance à avoir une coloration jaunâtre avec un aspect séreux, tandis que les kystes intra-tumoraux ont tendance à apparaître avec une teinte grisâtre et opaque. [27-44].

Basé sur l'aspect macroscopique du contenu intra-kystique et des résultats incohérents à partir d'études biochimiques anciennes de ce contenu, il a été initialement postulé que le mécanisme de la formation des deux types de kystes a été traité différemment. les kystes intra-tumoraux proviendrait de l'apoptose/nécrose

des cellules qui constituent la partie solide de la tumeur, qui s'est dissous et qui est devenu liquide; la confluence de ces îlots fluides donnerait naissance au kyste intra-tumorale. Les kystes péri-tumoraux, à leur tour, proviendraient de la filtration plasmatique par les vaisseaux sanguins tumoraux. [44-45].

Afin de clarifier l'origine du liquide contenu dans les deux types de kystes, Gläsker et al, en 2006, ont caractérisé la composition biochimique de ce fluide, en analysant le contenu des kystes intra et péri-tumoraux, en les comparant entre eux, avec le sérum et avec le tissu tumoral de l'hémangioblastome. Ces auteurs ont conclu que le contenu des kystes intra-tumoraux et péri-tumoraux avaient une similarité protéique entre eux et avec le plasma sanguin, ayant détecté différents types de protéines, mais tous connus pour être des composants du sérum humain. La présence de protéines supplémentaires, à savoir des composants protéiques des cellules d'hémangioblastome, n'a pas été détectée. Ainsi, le mécanisme de formation du kyste intra et péri-tumoral est similaire, il est donc basé sur la perméabilité vasculaire étendue des vaisseaux sanguins tumoraux, qui permet la filtration du plasma et son stockage entre les espaces interstitiels des tumeurs. [45].

Cependant, bien que le mécanisme général de formation du kyste ainsi que la composition biochimique des deux types de kyste soient similaires, il existe un aspect particulier à la formation du kyste péri-tumoral. La pression interstitielle élevée au sein de la tumeur par rapport à la pression interstitielle inférieure du tissu nerveux adjacent agit comme une force motrice et guide le plasma filtré de l'espace interstitiel de la tumeur vers l'espace interstitiel du tissu qui l'entoure, formant une petite région d'œdème.

Initialement, le tissu nerveux a la capacité d'absorber l'excès de liquide mais, au fil du temps, des modifications des caractéristiques de la tumeur elle-même provoquent une augmentation de la quantité du liquide dans le tissu interstitiel

normal, combinée à des modifications du tissu neural environnant, elles provoquent une réduction de la capacité d'absorber tout ce liquide et, par conséquent, augmente la zone affectée par l'œdème interstitiel. Un kyste péri-tumoral se développe après un certain temps de formation d'œdème, lorsque la capacité d'absorption du tissu péri-tumoral est dépassée par une filtration continue du plasma à travers les vaisseaux sanguins tumoraux. L'œdème, observé autour de la plupart des hémangioblastomes est donc précurseur de la formation de kystes péri-tumoraux. Pathologiquement, il s'agit de cavités pseudokystiques, sans revêtement épithélial identifiable, résultant de la forte perméabilité vasculaire tumorale et de l'accumulation de grandes quantités de plasma filtré, précédée de la formation d'un œdème. Cet œdème n'est pas associé aux tumeurs de type 4, dans lesquelles les kystes sont intratumoraux et de taille beaucoup plus petite. Le réseau vasculaire étant moins développé au centre de la tumeur, la quantité de plasma extravasée dans les espaces interstitiels intratumoraux est plus faible que celle observée en périphérie tumorale, ce qui explique la plus grande taille des kystes péri-tumoraux. [44–45].

La période de latence qui se produit entre l'apparition de l'œdème et la formation de kystes n'est pas prévisible dans les tumeurs individuelles, car elle peut varier de quelques mois à plusieurs années. De plus, les kystes péri-tumoraux peuvent cesser de croître, devenir quiescents et rester asymptomatiques indéfiniment. Lorsque l'œdème se transforme en kyste, il se développe de façon exponentielle tandis que la taille du composant solide associé reste inchangée. [44]. Comme les kystes péri-tumoraux, l'œdème est également responsable de symptômes cliniques dus à l'effet de masse exercé sur les tissus environnants. [45].

Dans notre études les hémangioblastomes cérébelleux présentaient dans deux tiers des cas (4/6cas) une apparence nodulo-kystique. Les deux formes à composante liquidienne principale (type 1 et 2) comptent pour 2/3 des cas : l'hémangioblastome

macrokystique (50% des cas), est la variété la plus commune dans notre étude suivi de l'hémangioblastome kystique (type 1) qui est présent chez 01 malade (16,66 % des cas) . Les deux formes à composante solide dominante (type 3 et 4) comptent pour 1/3 des cas : l'hémangioblastome solide (type 3) représente 16,66 % de même que l'hémangioblastome type 4.les résultats de notre étude s'adaptent aux résultats de la littérature.

3-MICROSCOPIE :

La surface de coupe des hémangioblastomes est normalement rouge, conséquence de la forte vascularisation caractéristique de ces tumeurs, avec de multiples kystes et espaces caverneux. Parfois, cette surface est jaunâtre en raison du dépôt de lipides dans les cellules stromales, une autre caractéristique importante de ce type de tumeur. [27-28].

La caractéristique histologique des hémangioblastomes consiste en la présence d'un réseau capillaire exubérant parmi lesquels se trouvent de nombreuses cellules vacuolées, appelées cellules stromales ou cellules de Zwischenzellen. [27-28].

La partie vasculaire est constituée de nombreux vaisseaux sanguins de structure identique aux capillaires normaux, de formes et de tailles différentes, qui communiquent entre eux. Ces vaisseaux sont tapissés d'une seule couche de cellules endothéliales, recouvertes d'une lame basale, à l'extérieur de laquelle les péricytes sont intimement apposés, en plus petit nombre que les cellules endothéliales. Certains des plus gros vaisseaux sanguins ont une adventice, une lame élastique interne et des cellules musculaires lisses. [31-46-47].

Habituellement, la partie vasculaire est mieux développée à la périphérie de la tumeur. [27].

En raison de sa forte composante vasculaire, les hémorragies intratumorales asymptomatiques sont fréquentes.[28].

Les espaces intervasculaires sont occupés par de nombreuses cellules polymorphes, certaines polygonales et d'autres fusiformes, normalement de grande taille, qui représentent les cellules stromales. Certaines de ces cellules ont un cytoplasme abondant, clair, éosinophile et finement granuleux, mais la plupart contiennent des vacuoles remplies de lipides. Son noyau est généralement petit et situé en périphérie, bien qu'un certain degré de pléomorphisme nucléaire avec atypies et hyperchromie soit parfois observé. L'activité mitotique est faible, ce qui reflète le comportement globalement bénin de ces néoplasmes de grade I, selon l'OMS. [31–46–47].

L'hyperchromie et l'atypie nucléaires, contrairement à une faible activité mitotique, sont un schéma très typique des hémangioblastomes. [22].

La présence de mastocytes dans les espaces intervasculaires est une caractéristique de ces tumeurs, ce qui facilite le diagnostic histologique. [22].

Un réseau abondant de réticuline, contenant parfois des fibres de collagène, est réparti entre les cellules stromales, dans les espaces intervasculaires, servant de support à l'architecture vasculaire. [31–27].

Certains astrocytes se trouvent parfois au bord de la tumeur ou piégés à l'intérieur. [31].

A noter qu'il n'y a pas de capsule entre la tumeur et le tissu nerveux adjacent, la croissance tumorale étant séparée du tissu nerveux par une zone de gliose ou de fibres de Rosenthal. [27].

Brièvement, les hémangioblastomes sont constitués de quatre types cellulaires principaux : *les cellules stromales* (composant néoplasique de la tumeur), *les cellules endothéliales* et *les péricytes* (qui constituent ensemble l'élément vasculaire) et les *mastocytes*. [31–22–28–46–47].

Parfois, il est possible de trouver un petit nombre de « cellules de transition ». Ceux-ci ont des caractéristiques ultrastructurales des cellules stromales et vasculaires, ce qui est conforme à l'explication la plus récente de l'histogenèse des cellules qui composent les hémangioblastomes, qui prône l'existence d'un précurseur commun pour ces trois types cellulaires, qui subit une différenciation progressive dans des types cellulaires.[17-48-38].

La figure 31 montre les différents résultats histologiques des hémangioblastomes cérébelleux. [31].

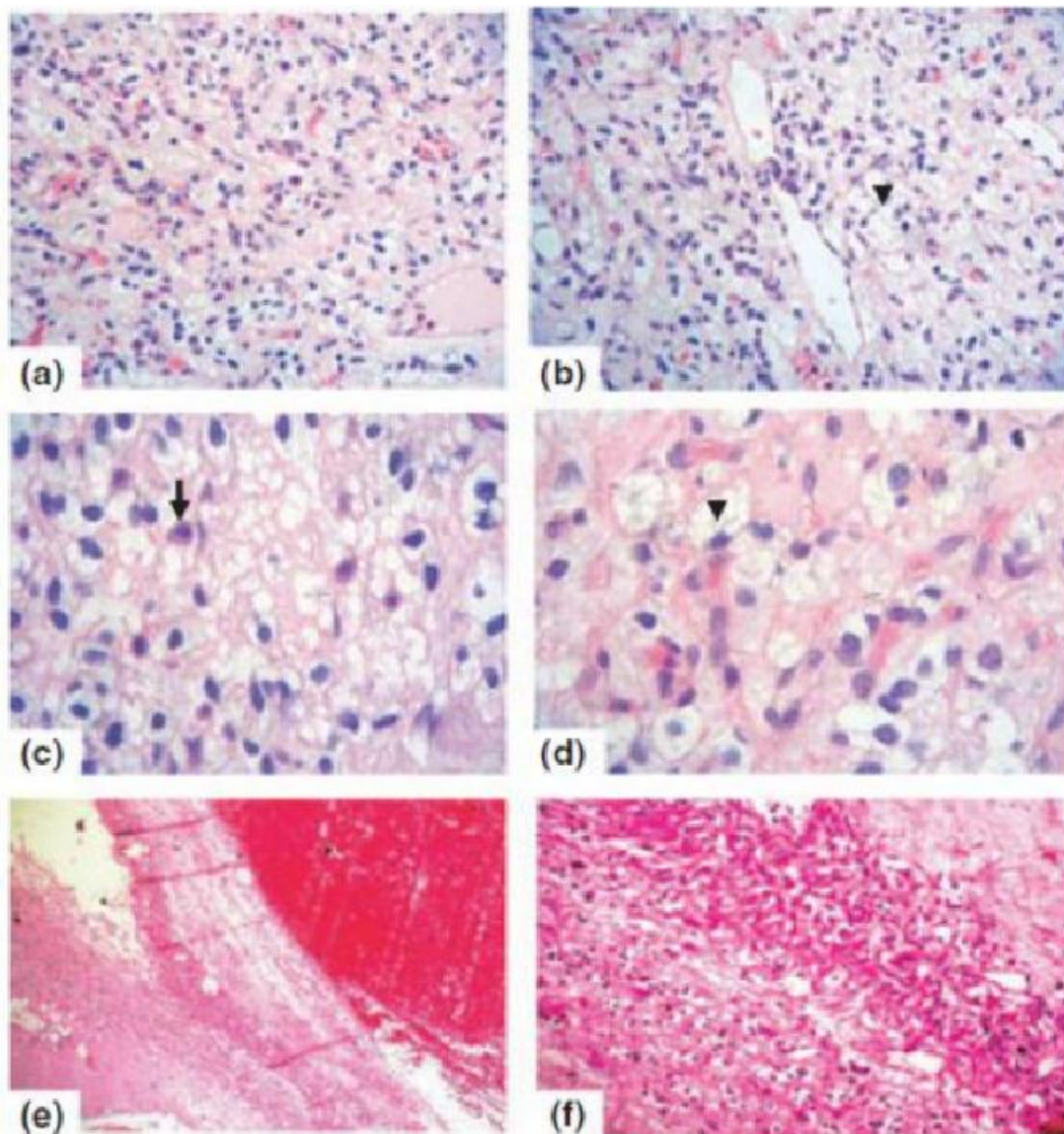


Fig 31: Résultats histologiques d'un hémangioblastome cérébelleux. La tumeur est composée d'espaces vasculaires juxtaposés de différentes tailles, de grandes cellules stromales néoplasiques (têtes de flèches) au cytoplasme rose et mousseux avec des vacuoles, un noyau hyperchromatique et de nombreux mastocytes (flèche). Pas d'atypie, pas de nécrose, pas de calcification et pas de figures mitotiques visibles. (annonce: coloration H&E, x100, x100, x400 et x1000, respectivement). Une marge distincte avec du tissu cérébelleux normal est évidente (ef : coloration H&E, x200 et x400, respectivement) (de Hussein, 2007).17

MICROSCOPIE OPTIQUE

Sur la base de la proportion relative de composant vasculaire et de composant cellulaire observée en microscopie optique, il est possible de distinguer deux variantes histologiques de l'hémangioblastome (Fig32) :

Variante cellulaire, dans lequel les cellules stromales sont les principaux constituants de la tumeur, étant organisées en groupes larges et denses avec peu de tissu de réticuline à l'intérieur.

variante réticulaire, la plus courante, caractérisée par la prévalence de la composante vasculaire autour de laquelle les cellules stromales, dans une proportion relative plus faible, sont uniformément réparties. [20-27-48].

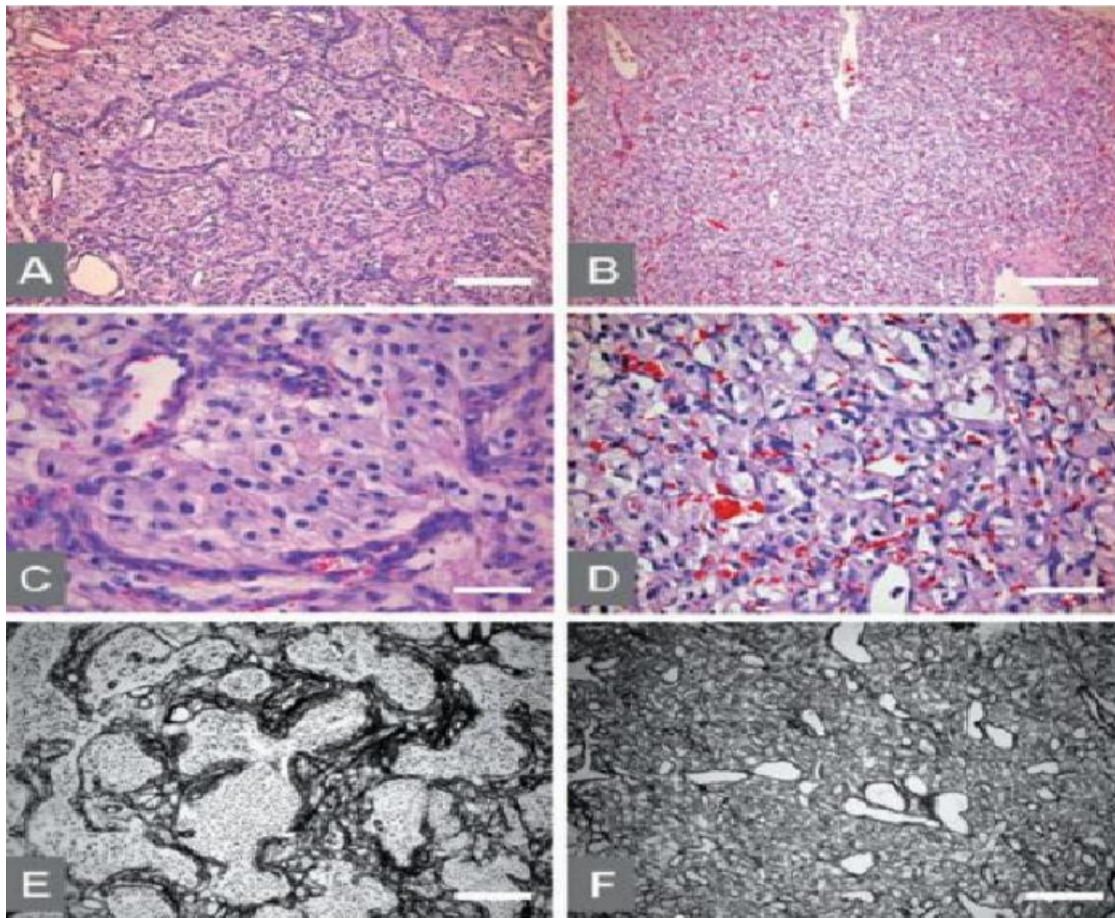


Figure 32 – Variantes cellulaires (A, C et E) et réticulaires (B, D et F) de l'hémangioblastome. Notez la prédominance des groupes cellulaires dans la variante cellulaire (A) par rapport au réseau capillaire abondant dans la variante réticulaire (B). A plus fort grossissement, il est possible de voir le cytoplasme éosinophile finement granuleux ; des groupes de cellules stromales sont normalement recoupés par des proliférations capillaires avec hyperplasie endothéliale (C). En revanche, les cellules stromales occasionnellement présentes dans la variante réticulaire contiennent un cytoplasme vacuolé clair (D). Après l'utilisation de la coloration pour la réticuline, il est vérifié que les groupes de cellules stromales, dans le variant cellulaire, n'ont pas de fibres de réticuline entre eux (E) tandis que dans le variant réticulaire, 2005).48

La distinction entre ces deux aspects morphologiques mérite une attention particulière car ils ont des implications sur le pronostic, ce qui permet d'identifier les patients qui peuvent être plus à risque de récurrence tumorale. La variante cellulaire est associée à une probabilité plus élevée de récurrence car elle a un taux de prolifération plus élevé et, par conséquent, un comportement biologique plus agressif. Il y a donc une contribution, quels que soient le sexe, l'âge et la localisation tumorale, du sous-type histologique dans la probabilité de récurrence.

4- IMMUNO-HISTO-CHIMIE : [2].

Certains marqueurs antigéniques ont été utilisés pour pouvoir résoudre la question posée par les cellules stromales spécifiques de l'hémangioblastome.

- Le facteur VIII (Von Willebrand factor) marque les cellules endothéliales des capillaires tumoraux .
- L'UEAI (ulex europaeus agglutinin) marque les cellules endothéliales des capillaires tumoraux .
- L'EGFR (epidermal growth factor recepteur) marque les cellules stromales .
- VEGF (vascular endothelial growth factor) marque les cellules stromales .
- La NSE (neuron spécifique enolase) marque les cellules stromales.
- Le CD44 marque à la fois les cellules endothéliales et les cellules stromales mais avec un degré plus élevé pour ces dernières .
- La GFAP (glial fibrillary acid protein) marque les cellules astrocytaires avec une faible immunopositivité pour les cellules stromales .
- La Protéine S100 positive dans les prolongements gliaux de la marge tumorale alors qu'elle est négative sur les cellules stromales .

L'étude immuno-histochimie a permis de trouver des marqueurs fiables des cellules endothéliales mais l'identification précise des cellules stromales est difficile compte tenu qu'il n'existe pas de marqueurs spécifiques.

L'utilisation de marqueurs immuno-histochimique n'a pas pu éclaircir l'origine précise et spécifique des cellules stromales mais elle a permis d'affirmer que les cellules endothéliales et stromales ne sont pas identiques sur le plan antigénique. [2]

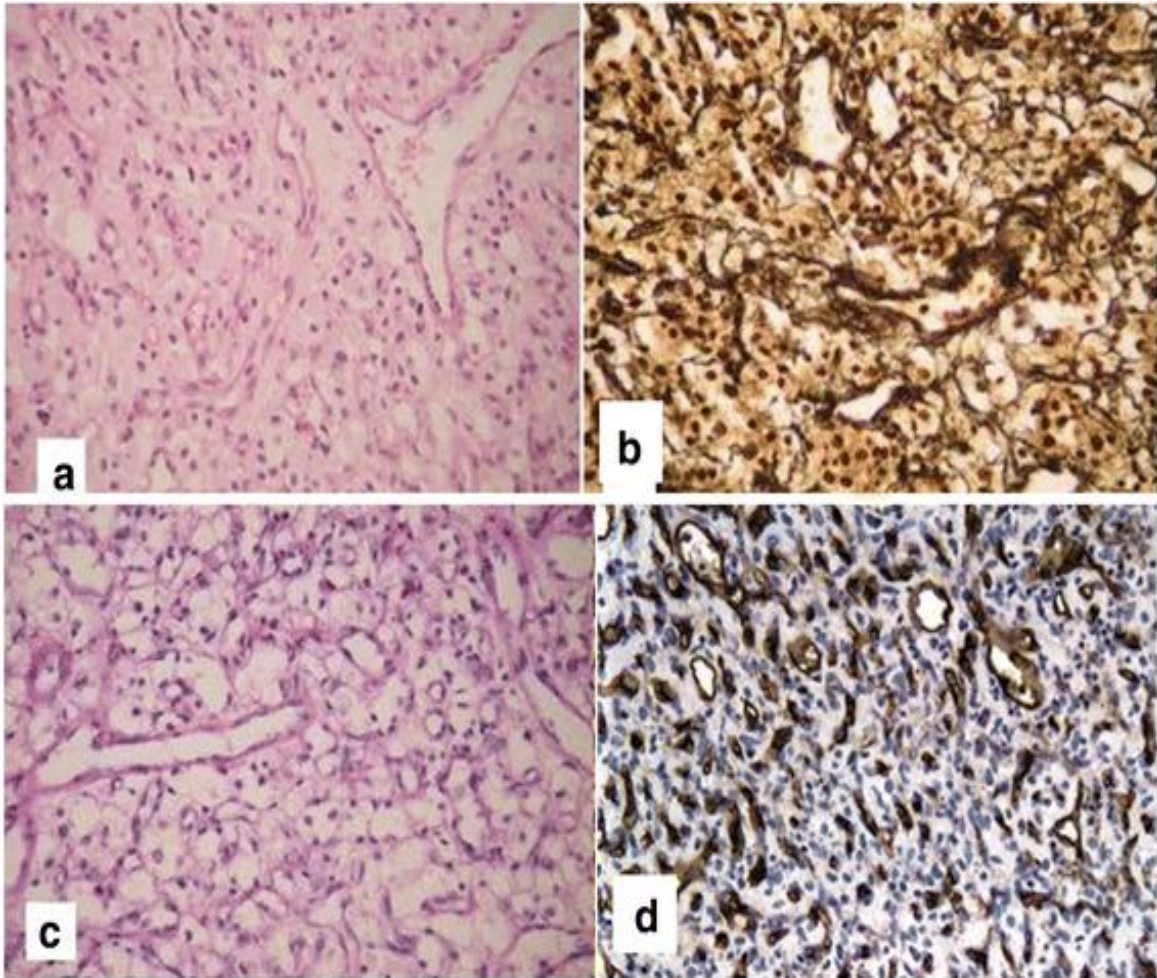


Fig33: *Histopathologie a Double composant, vasculaire et cellulaire (hématoxyline et éosine $\times 100$). b Réseau étendu de réticuline périvasculaire et intercellulaire (Gomori $\times 400$). c Cellules à cytoplasme vacuolé et large dans le nidus (coloration à l'acide périodique-Schiff $\times 400$). d Vaisseaux de différents calibres et parois minces (immunohistochimie avec coloration CD 34)*

L'examen de confirmation immuno-histochimique de tous nos malades a été réalisé au sein du laboratoire d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat ; tous les marqueurs sus-cités étaient positifs.

III. PHATOGENIE:

1-GENERALITES :

La maladie de Von Hippel Lindau a été décrite pour la première fois au début du 2^{ème} siècle ,depuis, l'histoire de l'hémangioblastome était difficilement dissociable de celle de la maladie de Von Hippel Lindau.

En 1864, une première description de la maladie de VHL en association avec un hémangioblastome a été décrite par Collins qui avaient observé des excroissances vasculaires bilatérales dans la rétine de deux frères et sœurs. [49].

En 1904, von Hippel a publié des résultats cliniques d'angiomatose rétinienne chez deux patients, suivie d'analyse histopathologique d'un de ses deux patients en 1911 dévoilant ainsi le caractère familial de la maladie .[50].

Après une analyse détaillée de 16 cas d'autopsie, Lindau a décrit pour la première fois le syndrome VHL après avoir découvert l'association " angioplastique " des tumeurs cérébelleuses avec l'angiomatose rétinienne et les kystes pancréatiques .[51].

Mais c'est surtout en 1928 que Cushing et Bailey vont publier des résultats cliniques et histopathologique classant la «tumeur Lindau", comme étant un hémangioblastome par opposition à d'autres types de néoplasmes vasculaires matures. [52-53].

La maladie de Von Hippel Lindau est une affection congénitale type phacomatose , souvent héréditaire, qui est liée à un désordre du développement embryonnaire. Elle occasionne une dystrophie de l'un, de deux, voire des trois feuillets tissulaires. Cette dystrophie est associée à une forte tendance blastemateuse responsable d un syndrome tumoral caractérisé par l'apparition de tumeurs spécifiques dans des sites topographiques sélectifs. Les patients atteints développent

des hémangioblastomes du SNC surtout cérébelleux, des carcinomes rénaux à cellules claires (RCCC), des phéochromocytomes et des paragangliomes extra-surrénaux, des tumeurs du sac endolymphatique (ELST), des adénomes microkystiques pancréatiques et des tumeurs neuroendocrines pancréatiques. [54–55].

Elle peut être sporadique (mutation de novo) dans 20 % des cas .Mais dans la majorité des cas cette maladie est héréditaire à transmission mendélienne, autosomique dominante, à forte pénétrance et à expressivité variable. Cette pénétrance est égale dans les deux sexes et augmente avec l'âge pour être supérieure à 95% chez les sujets de plus de 60 ans . Cette expressivité est extrêmement variable d'un individu à l'autre, même au sein d'une famille où les formes cliniques peuvent différer.

En fait, il a été mis en évidence cliniquement deux types de maladie de Von Hippel Lindau:

- Le type 1 où il n'y a pas de phéochromocytome.
- Le type 2 où le phéochromocytome est diversement associé aux autres lésions. Cette diversité complexe de présentation pour une maladie rare (La prévalence est estimée à 1/53 000, l'incidence annuelle à la naissance à 1/36 000. Le sex-ratio H-F est de 1 ce qui reflète d'une grande hétérogénéité phénotypique dont l'origine est génétique .[2].

Cliniquement la maladie peut survenir à tout âge (moyenne : 26 ans) et débute habituellement avec des hémangioblastomes rétiens (multiples et bilatéraux dans 50% des cas). Ils sont souvent asymptomatiques mais peuvent provoquer un décollement de la rétine, un œdème maculaire, un glaucome et une perte de vision. Les hémangioblastomes du système nerveux central (SNC) sont révélateurs dans 40% des cas, et sont observés chez 60 à 80% des patients. Ils sont surtout localisés dans le cervelet mais aussi dans le tronc cérébral et la moelle épinière. Ils sont bénins mais

peuvent être symptomatiques par compression des tissus adjacents. Dans le cervelet, ils entraînent généralement une hypertension intracrânienne, des céphalées, des vomissements et une ataxie des membres et du tronc. La formation de kystes rénaux multiples est très fréquente avec un risque très élevé de CCR. Certains phéochromocytomes peuvent être asymptomatiques ou causer une hypertension. Des kystes de l'épididyme, des cystadénomes (60% des hommes) peuvent apparaître, ainsi que des kystes multiples du pancréas (majorité des cas), des ilots tumoraux pancréatiques non sécrétoires ou des tumeurs du sac endolymphatique avec perte de l'audition (10% des cas). Les paragangliomes de la tête et du cou sont rares. L'âge moyen au diagnostic de tumeurs est inférieur à celui des cas .

Le diagnostic se fait en présence d'une seule tumeur caractéristique (de la rétine ou hémangioblastomes du SNC ou CCR) et d'antécédents familiaux. En l'absence de ceux-ci (20% de cas dus à des mutations de novo), plusieurs tumeurs sont requises (ex. 2 hémangioblastomes ou un hémangioblastome et un CCR). La numération formule sanguine, le dosage des catécholamines urinaires, l'analyse d'urine ou la cytologie urinaire peuvent évoquer une polycythémie, un phéochromocytome, une anomalie rénale ou un CCR. Des examens radiologiques permettent de détecter des tumeurs du SNC, un phéochromocytome, des tumeurs du sac endolymphatique, des tumeurs rénales et des kystes rénaux et pancréatiques. [54-55-56-2].

Le diagnostic différentiel inclut néoplasie endocrinienne multiple, neurofibromatose, polykystose rénale, sclérose tubéreuse, syndromes de Birt-Hogg-Dube et phéochromocytome-paragangliome héréditaire associés à des mutations des sous-unités de la succinate déshydrogénase (*SDHB*, *SDHC*, *SDHD*). [54-55-56-2].

Un diagnostic anténatal par analyse moléculaire des cellules du liquide amniotique ou des villosités choriales est proposé si une mutation responsable a déjà été identifiée dans la famille. [54-55-56-2].

La transmission est autosomique dominante. Un conseil génétique devrait être proposé aux patients et aux familles. [54-55-56-2].

Le traitement nécessite une approche multidisciplinaire. La chirurgie est le traitement de choix. La prise en charge nécessite un suivi à vie (ophtalmologique, IRM cérébrale et scanners abdominaux, examens biologiques). Les patients à risque devraient être soumis à un programme de dépistage dès l'enfance, sauf si les examens de génétique moléculaire ont exclu un risque de VHL. [54-55-56-2].

Les CCR sont la première cause de décès, suivi des hémangioblastomes du SNC. L'espérance de vie moyenne est de 50 ans. Un suivi régulier, une détection et une prise en charge rapides des tumeurs réduisent la morbidité et la mortalité. [54-55-56-2].

Avant l'introduction de programmes de dépistage clinique et d'un traitement prophylactique rapide des lésions associées au VHL, Le pronostic dépend de la présence de tumeurs multiples et l'espérance de vie des patients affectés était altérée. La survie médiane était environ 50 ans, l'hémangioblastome du SNC et le carcinome rénal étant les principales causes de décès . De nos jours, l'espérance de vie peut être améliorée par la détection précoce et le traitement de manifestations variées avec l'utilisation de protocoles de surveillance impliquant un suivi régulier des manifestations prévisibles.[41].

Dans notre série d'étude un seul cas été porteur de la maladie de VHL isolée sans notion d'hérédité familiale ; associé à l' hémangioblastome cérébelleux nous avons noté une atteinte rénale et rétinienne.

2. GENETIQUE, BIOLOGIE MOLECULAIRE ET MALADIE DE VHL : .

La maladie de von Hippel–Lindau (VHL) est une affection due à un dysfonctionnement au cours de la transformation du tissu ectodermique embryonnaire. Ce dysfonctionnement est secondaire à des mutations germinales du gène suppresseur de tumeur *VHL* .[57].

Le gène von–Hippel Lindau (gVHL) est un gène anti–oncogène ou suppresseur de tumeur dont la fonction essentielle est d'inhiber la prolifération et la différenciation cellulaires.[58].

Environ 40 à 50 % des hémangioblastomes sporadiques présentent comme une marque génétique la perte de cette fonction, qui joue un rôle essentiel dans le développement des hémangioblastomes, agissant comme un facteur prédisposant ou catalytique dans le processus qui aboutit à la formation des tumeurs.[38–58].

Cependant, selon l'hypothèse la plus récente pour l'histogénèse de ces tumeurs, ainsi qu'après l'analyse des hémangioblastomes associés à la perte de la fonction gVHL, il a été constaté que la perte, en soi, n'est ni une condition suffisante ni un facteur essentiel pour la formation et développement des hémangioblastomes. Ceux-ci sont le résultat d'une interaction de plusieurs gènes et facteurs, non encore découverts, qui construisent un environnement favorable à la prolifération des cellules souches et leur différenciation consécutive en cellules stromales et vasculaires qui composent la tumeur.[38].

Chez les individus atteints de DVHL, toutes leurs cellules somatiques présentent une mutation d'origine germinale, héritée de façon autosomique dominante d'un de leurs parents (hétérozygotie constitutionnelle) bien que, dans 20 % des cas, cette mutation survienne « à nouveau », c'est-à-dire de façon sporadique la mutation germinale est absente dans les cellules somatiques des parents. Par la suite, l'inactivation du deuxième allèle de gVHL est vérifiée, par l'apparition d'une mutation

somatique, avec la perte consécutive de l'hétérozygotie constitutionnelle dans certaines cellules, déclenchant le processus tumoral. Cependant, on ne sait toujours pas si des mutations dans les loci clinique non-VHL sont nécessaires, en plus de l'inactivation du gVHL, pour le développement des hémangioblastomes dans cette maladie.

À leur tour, chez les patients présentant des hémangioblastomes sporadiques associés à une perte de la fonction gVHL, des inactivations somatiques se produisent, par mutation ou hyperméthylation, des deux allèles gVHL, car toutes les cellules de ces individus ont à l'origine deux allèles normaux. [58].

Ainsi, étant donné la nécessité d'un événement unique pour la matérialisation de la susceptibilité néoplasique, les individus qui ont des mutations germinales de gVHL, en association avec DVHL, présenteront très probablement plusieurs tumeurs primaires multifocales à un stade précoce de la vie. D'autre part, pour que les deux inactivations somatiques se produisent dans la même cellule, chez les individus atteints d'hémangioblastomes sporadiques, une période de temps plus longue est nécessaire, car les tumeurs sont généralement uniques et surviennent à des âges plus avancés. [58].

D'après ce qui précède, le gVHL s'inscrit dans la théorie de Knudson, qui préconise l'existence de deux événements d'inactivation génétique pour les deux allèles pour que le gène perde sa fonction; ainsi, gVHL se comporte de manière récessive au niveau cellulaire. . [58–59]. Le gVHL est situé sur le bras court du chromosome 3 (3p25–26). Sa région codante est constituée de trois exons (exon 1: codon 1–113 ; exon 2 : codon 114–154 et exon 3 : codon 155–113), totalisant 639 nucléotides. Elle peut être alternativement transcrite à partir de deux codons d'initiation (codon 1 et 54), codant pour deux protéines complètes qui, d'un point de vue fonctionnel, se comportent de manière similaire, étant génériquement appelée

protéine de von-Hippel Lindau (pVHL): pVHL30, avec 30 kDa et 213 acides aminés, et pVHL19, avec 19 kDa et 160 acides aminés, auquel manque les 53 premiers acides aminés trouvés dans pVHL30. Ces protéines sont largement exprimées dans les tissus fœtaux et adultes. [58–60].

Le pVHL a de multiples fonctions et influence de nombreuses voies cellulaires, de sorte que sa perte aura de nombreux effets pouvant être associés à la formation d'un hémangioblastome. pVHL semble contribuer à la stabilité de l'acide ribonucléique messager (messager de l'acide ribonucléique, ARNm), régulation du cycle cellulaire, apoptose, différenciation cellulaire, formation de collagène IV et de fibronectine qui constituent la matrice extracellulaire. De plus, le domaine du pVHL se lie à un assemblage protéique pour former un complexe dont la fonction est de détruire certaines protéines en se liant au domaine du pVHL du complexe. Certaines de ces protéines sont celles qui régulent la transcription nucléaire des facteurs 1 et 2 inductibles par l'hypoxie (facteur 1 et 2 inductibles par l'hypoxie, HIF-1 et HIF-2). [58–60]. Dans les situations de normoxie et lorsque la fonction pVHL est intacte, les sous-unités α de HIF-1 et HIF-2 se lient au complexe protéique qui contient le pVHL, sont ubiquitinées puis dégradées au niveau du protéosome. (Fig 34).

L'oxygène joue un rôle important en tant que cofacteur pour les deux enzymes prolyl hydroxylases qui modifient la sous-unités de HIF-1 et HIF-2 (hydroxylation des deux résidus proline) à reconnaître par le complexe protéique.

Dans des conditions hypoxiques, où les enzymes prolyl hydroxylase ne sont pas fonctionnelles en raison du manque d'oxygène, ou dans des conditions d'absence ou d'inactivation de pVHL, les sous-unités de HIF-1 et HIF-2 ne se lient pas au domaine β de pVHL de le complexe. Par conséquent, ils ne sont pas détruits, ils traversent la membrane nucléaire et se lient à la sous-unité β respective. Il se forme un complexe dimère qui favorise l'activation et la transcription d'un ensemble de

gènes liés à l'hypoxie et dont les produits protéiques augmentent la disponibilité en oxygène ou permettent une adaptation métabolique à la privation d'oxygène. Certains de ces produits protéiques sont des facteurs de croissance endothéliale vasculaire (facteur de croissance endothélial vasculaire, VEGF), facteur de croissance dérivé des plaquettes β (facteur de croissance dérivé des plaquettes- β , PDGF- β), facteur de croissance transformant α (facteur de croissance transformant- α , TGF- α), érythropoïétine, transporteurs de glucose et enzymes glycolytiques. (Fig34).

Ainsi, la marque génétique des hémangioblastomes est l'inactivation du gVHL, ce qui fait que ces tumeurs expriment constitutivement HIF-1 et HIF-2, perdant la sensibilité à l'oxygène et se comportant comme si des conditions d'hypoxie étaient toujours présentes.[58-60].

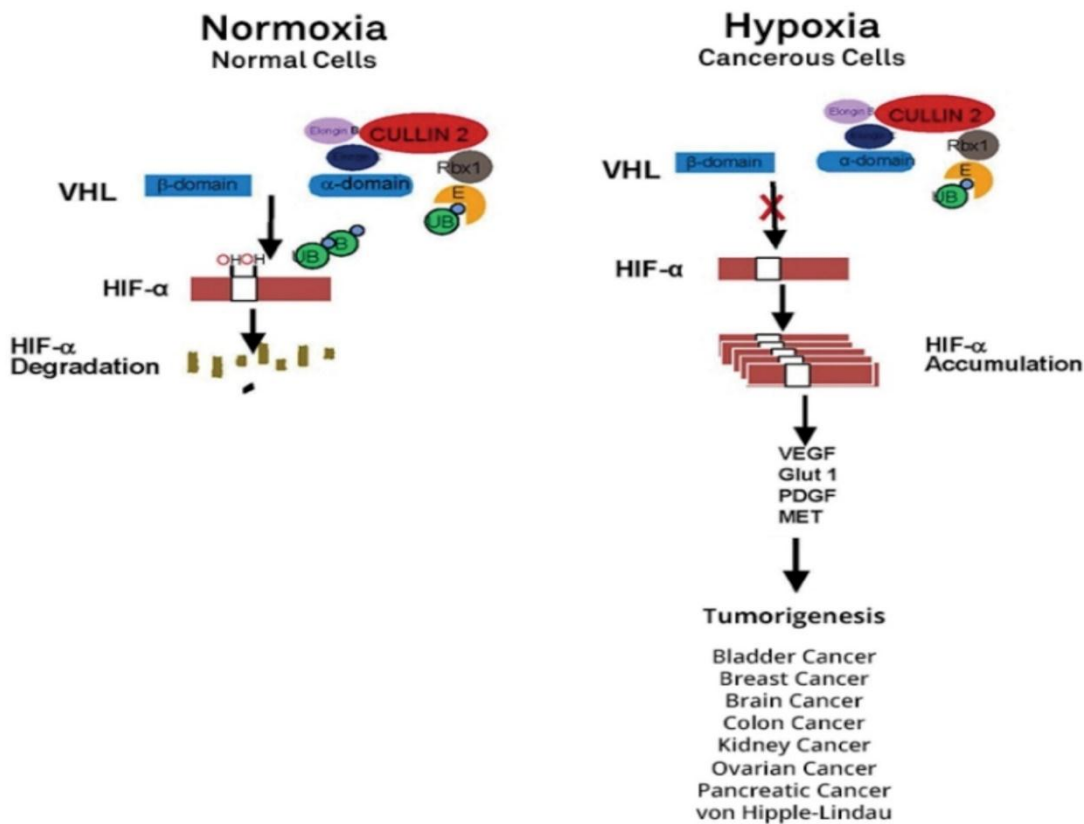


Fig 34 : Diagramme représentant la relation de pVHL avec HIF-1 et HIF-2. Panneau gauche: dans des conditions de normoxie et sans inactivation du gVHL, le pVHL contenu dans un complexe tétramérique, ubiquitine les sous-unités de HIF-1 et 2, les marquant pour la dégradation par les protéosomes. Panneau droit: dans les cellules qui montrent l'inactivation du gVHL, l'absence de pVHL provoque la stabilisation des sous-unités de HIF-1 et 2, qui, à leur tour, activent leurs cibles : VEGF, PDGF-B et TGF-α. Les inhibiteurs de la tyrosine kinase, tels que le sorafenib et le sunitinib, inhibent les récepteurs VEGF et PDGF-B, bloquant certains des effets de l'inactivation du gène VHL

Il convient de noter que des études de divers types ont confirmé que seules les cellules stromales, et non les cellules endothéliales, présentent une perte de pVHL et, par conséquent, sont responsables de la surproduction de HIF et de ses produits géniques cibles.[59–61].

La surproduction de VEGF et PDGF-B est responsable de la formation de tumeurs hautement vascularisées, car VEGF et PDGF-B sont de puissants mitogènes pour les cellules endothéliales et les péricytes, respectivement.[58–61].

Certaines études ont démontré la présence de grandes quantités d'ARNm de VEGF dans les cellules stromales des hémangioblastomes mais pas les cellules endothéliales ; et également la présence de récepteurs VEGF (récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire, VEGFR) soit dans les cellules stromales ou endothéliales de ces tumeurs.

Ces observations nous ont permis de conclure que le VEGF, sécrété par les cellules stromales, agit probablement comme un facteur de croissance autocrine et paracrine en se liant aux récepteurs présents sur les cellules stromales et les cellules endothéliales. En agissant sur les cellules endothéliales, il stimule le processus de néovascularisation mais sa fonction autocrine sur les cellules stromales n'a pas encore été élucidé.[61–62].

Un autre fait important est que les mastocytes présents dans les hémangioblastomes, après leur dégranulation, libère de l'héparine, substance essentielle à l'interaction du VEGF avec ses récepteurs, ce qui peut également contribuer à la prolifération vasculaire abondante observée dans hémangioblastomes.[62].

D'autre part, le VEGF favorise une augmentation de la perméabilité vasculaire tumorale, il est donc également connu sous le nom de facteur de perméabilité vasculaire, conditionnant la formation d'œdème péri-tumoral et de kystes

caractéristiques de ces tumeurs.[11,43]. L'œdème et le contenu kystique résultent d'une extravasation plasmatique, due à une perméabilité exagérée des vaisseaux sanguins tumoraux causée par l'action de la grande quantité de VEGF sécrétée par les cellules stromales sur les cellules endothéliales tumorales.[45].

Un autre mécanisme proposé pour la formation d'œdèmes et de kystes péri-tumoraux implique l'expression d'aquaporines (AQP), des protéines cellulaires transmembranaires sélectivement perméables à l'eau et à de petits solutés non chargés, en raison d'un gradient osmotique. Ces protéines sont impliquées dans divers processus du métabolisme de l'eau et des fluides, et l'isoforme 1 (AQP1) est exprimée dans les cellules endothéliales et dans les cellules stromales des hémangioblastomes, où sa quantité est directement liée au volume kystique. .[63].

Le TGF- α est un membre de la famille des facteurs de croissance épidermique qui régule la prolifération, la migration et la différenciation cellulaires. La surexpression du TGF- α entraîne une transformation néoplasique des cellules, son action étant médiée par l'activation du récepteur du facteur de croissance épidermique (Récepteur du facteur de croissance épidermique, EGFR). Les cellules stromales des hémangioblastomes présentent l'expression du TGF- α et de l'EGFR, qui jouent probablement un rôle dans la croissance des hémangioblastomes, via une stimulation autocrine ou justacrine (contact-dépendante) des cellules stromales.[61-64].

La figure 36 décrit le processus par lequel l'inactivation du pVHL contribue à la formation et à la croissance des tumeurs.[41].

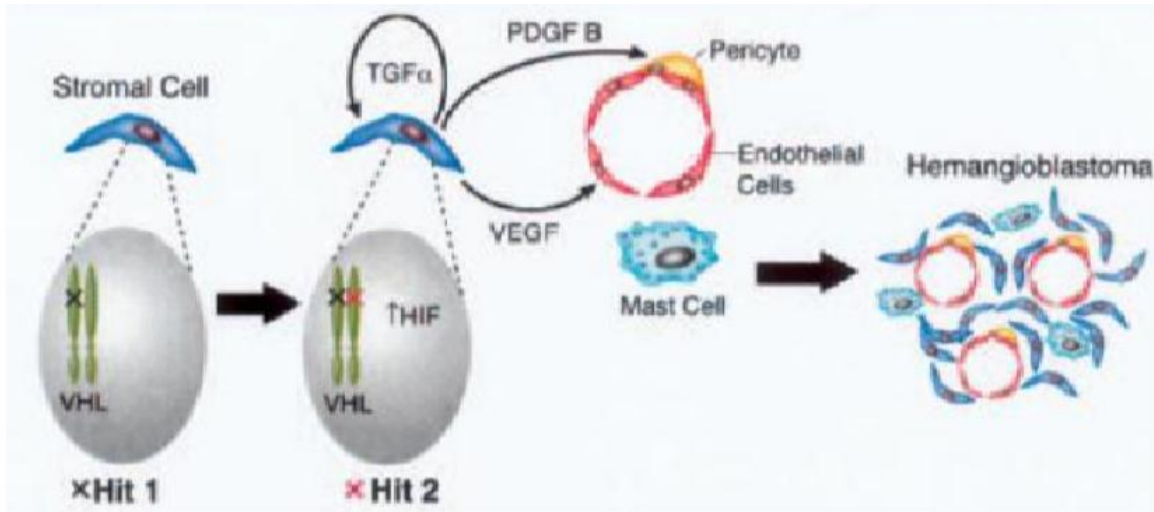


Fig 34 :Influence de l'inactivation du gVHL sur la formation et la croissance des hémangioblastomes. Dans les hémangioblastomes, l'inactivation biallélique du gVHL dans les cellules stromales stabilise HIF-1 et 2, conduisant à une surproduction des protéines qu'ils régulent, telles que VEGF et PDGF-B, qui stimulent la croissance des cellules endothéliales et des péricytes, respectivement, et TGF - α , qui agit comme un facteur de croissance autocrine pour les cellules stromales (de Kim & Kaelin, 2004).

En plus de l'effet sur la régulation de HIF-1 et 2, les cellules dépourvues de pVHL perdent leur capacité à sortir du cycle cellulaire, se multipliant indéfiniment, ce qui contribue grandement à la croissance tumorale. [61].

À l'avenir, il sera peut-être possible de traiter les hémangioblastomes en utilisant des agents qui bloquent HIF-1 et 2 ou leurs cibles. Un nombre considérable d'agents qui inhibent le PDGFB, VEGF et TGF- α sont en cours d'essais précliniques et cliniques. Ces agents agissent en empêchant la liaison de ces facteurs de croissance à leurs récepteurs et, par conséquent, en bloquant leur effet au niveau des cellules cibles.[61].

Récemment, l'expression d'une protéine, la galectine-3, dans les cellules stromales et endothéliales de l'hémangioblastome a été découverte. La galectine-3 est une molécule proangiogénique qui joue un rôle important dans la prolifération

endothéliale vasculaire, par l'induction de la chimiotaxie et la facilitation de la mobilité des cellules endothéliales au cours de la phase initiale de formation des vaisseaux, ce qui est peut-être une étape essentielle dans le développement des hémangioblastomes. Il intervient également dans divers processus biologiques tels que la croissance cellulaire, l'adhésion cellulaire, la régulation du cycle cellulaire, la transformation néoplasique et les métastases.[20].

Dans les hémangioblastomes sporadiques qui n'ont pas la mutation du gène VHL, d'autres facteurs contribuent à la croissance tumorale, bien que le processus sous-jacent n'ait pas été complètement élucidé.

La croissance tumorale donne probablement lieu à des signes d'hypoxie et, par conséquent, à l'activation des facteurs de transcription HIF-1 et 2, ainsi que des gènes qu'ils régulent.³⁸ De plus, la prolifération cellulaire rapide nécessite des besoins élevés en protéines qui peuvent entraîner des changements spécifiques dans la dynamique et la composition nucléaires, y compris une surproduction de ribosomes ainsi que des changements dans leur structure. Ces changements peuvent contribuer à la transformation néoplasique par interaction dans l'équilibre de la traduction des protéines, ce qui peut finalement altérer la synthèse des protéines qui jouent un rôle important dans la genèse tumoral.[17].

IV – DIAGNOSTIC CLINIQUE:

Le tableau clinique des hémangioblastomes cérébelleux dépend de la localisation tumorale, et des complications pouvant être associées à l'effet de masse sur les structures adjacentes. Cet effet compressif est conditionné par la croissance de la tumeur elle-même, la formation et l'expansion du kyste péri-tumoral, ainsi que l'œdème environnant.

Le kyste péri-tumoral occupe un volume considérable, environ 4 à 12 fois le volume du nodule mural associé; dans le cervelet. Il est présent dans environ 70 % des tumeurs cérébelleuses symptomatiques et dans seulement 5 à 10 % des hémangioblastomes asymptomatiques.[58].

La durée moyenne des symptômes associés à l'hémangioblastome cérébelleux jusqu'au diagnostic est d'environ 6 à 10 mois.[27]. Outre la grossesse, un traumatisme crânien peut induire une poussée évolutive de la maladie et en anticiper la révélation. [24].

Les signes révélateurs sont caractérisés par l'importance des signes d'hypertension intracrânienne et sont présents lors du diagnostic dans près de 100% des cas. Ces derniers sont provoqués soit par l'effet de masse exercé par la tumeur, les kystes péri-tumoraux et l'œdème associé, soit par le blocage des voies circulatoires du liquide céphalo-rachidien. (LCR) en raison d'une obstruction du quatrième ventricule. [22-42].

Cette dernière situation peut évoluer soudainement vers l'apparition d'une hydrocéphalie obstructive avec décompensation clinique rapide nécessitant une intervention neurochirurgicale immédiate. [22-27-65].

Les céphalées sont le symptôme farre des hémangioblastomes cérébelleux, elles sont présentes dans 95% des cas. Suivies par les nausées, vomissements, vertiges, étourdissements, diplopie, nystagmus, ataxie et troubles de la marche. Ces signes ne sont pas systématiquement toujours présents au même temps. [21-28].

L'examen neurologique de ces patients peut être normal ou montrer des signes caractéristiques d'un syndrome cérébelleux ou vermien, beaucoup plus rarement un syndrome pyramidal ou des signes d'atteinte des dernières paires crâniennes:

- La compression du nerf VIII par un hémangioblastome cérébelleux faisant saillie dans la citerne ponto-cérébelleuse peut donner lieu à des troubles auditifs. l'incidence des troubles auditifs dus aux hémangioblastomes cérébelleux est estimé à moins de 5 %.[66].
- Au fond d'oeil, un oedème papillaire est fréquemment présent. [24].

Dans de rares cas, les hémangioblastomes peuvent se présenter par une hémorragie intraparenchymateuse ou sous-arachnoïdienne spontanée, ce qui peut poser un écueil diagnostique.[67].

Dans notre étude, la symptomatologie clinique d'appel était très variée mais dominée essentiellement par les céphalées et les vomissement avec un pourcentage de (83,33%)suivis par le vertige (66.66%) puis des troubles de la marche (50 %) baisse de l'aquité visuelle (50%), les troubles de l'équilibre et la diplopie. Ont été fortement retrouvé aussi un syndrome d'HTIC (83,33%), et syndrome cérébelleux (83,33%). Par ailleurs le syndrome vestibulaire était moins fréquent (16,66%) et le syndrome pyramidal et l'atteinte des paires crâniennes était quasiment absents chez nos patients .Des signes de maladie de VHL ont été noté chez 01 patients chez qui la découverte de hémangioblastome était dans le cadre du suivie de la maladie.Les résultats de notre études convergent avec les retrouvées de la littérature .

V – DIAGNOSTIC PARACLINIQUE

1-Hémogramme

Parmi les tumeurs du SNC les hémangioblastomes sont l'unique associés à une polyglobulie. Elle est présente dans 9 à 20 % des hémangioblastomes intracrâniens mais pas dans les lésions de la colonne vertébrale. [27].

Reconnue pour la première fois en 1943 par Carpenter et al, la polyglobulie associée aux hémangioblastomes cérébelleux vient en deuxième position après celle associée au cancer du rein elle survient dans environ 20 % des hémangioblastomes cérébelleux.[22-58-68].

Plusieurs études réalisées, ont démontré non seulement la présence de taux élevés d'érythropoïétine dans le liquide des kystes tumoraux et la présence d'ARNm d'érythropoïétine dans les cellules stromales tumorales mais aussi la disparition constante de la polyglobulie après l'ablation chirurgicale de la tumeur. Ainsi, il était clair que l'hémangioblastome est le producteur d'érythropoïétine responsable de la polyglobulie secondaire observée en association avec ces tumeurs. [68].

Cette polyglobulie est marquée par une forte prédominance masculine (8 :1) expliquée par des variations d'activité de stimulation érythroïde, des différences hormonales, des réserves de fer plus faibles chez les femmes, et d'autres facteurs possibles. [68].

A la lumière des connaissances actuelles, Il s'agirait d'une polyglobulie secondaire, intéressant le chiffre des globules rouges avec une augmentation parallèle de l'hématocrite, du taux d'hémoglobine et de la masse sanguine, avec érythroblastose médullaire; les numérations leucocytaire et plaquettaire sont normales sans présence de splénomégalie.

Cette polyglobulie paranéoplasique est secondaire à la surproduction d'érythropoïétine par la tumeur à la suite de la perte de la fonction pVHL dans les cellules stromales. Ainsi, même dans des conditions de normoxie, il existe une production constitutivement augmentée de HIF-1 et HIF-2 et des produits des gènes qu'ils régulent, parmi lesquels l'érythropoïétine. [61].

Étant donné que la récurrence tumorale après résection chirurgicale est associée à la réapparition de la polyglobulie, une numération formule sanguine altérée peut être un signe précoce de récurrence tumorale. [69].

Pour nos cas personnels, 02 patients ont présenté une polyglobulie en préopératoire, disparue en post chirurgie.

2-Imagerie:

2-1-Généralité :

la tomographie (TDM), la résonance magnétique (IRM), angiographie et l'échographie forment les examens de diagnostic de l'hémangioblastome cérébelleux.[27].

Toutefois, l'IRM avec contraste au gadolinium reste la modalité de choix pour le diagnostic précoce et le suivi des hémangioblastomes du SNC, car elle offre la meilleure définition anatomique des lésions.

Avant la généralisation de l'IRM, la tomographie avec injection de contraste était l'examen d'imagerie le plus fréquemment réalisé. Cependant, les artefacts causés par les os pétreux et vertébraux, ainsi que leur sensibilité plus faible par rapport à l'IRM de contraste, ont limité son utilisation et, actuellement, son indication est limitée aux patients ayant une contre-indication à la réalisation de l'IRM, à savoir ceux utilisant des clips ferromagnétiques placés en chirurgie réalisée avant 1987.[42].

En général, en comparant les sensibilités des images obtenues par scanner et par IRM, on peut affirmer ce qui suit:

- L'IRM est supérieure à la TDM sans contraste pour détecter les composants vasculaires de la tumeur;
- La TDM avec contraste a la même sensibilité que l'IRM sans contraste mais est inférieure à l'IRM avec contraste au gadolinium.
- La sensibilité de l'IRM, en particulier dans la détection de petits nodules tumoraux « cliniquement muets » et dans l'individualisation de la composante tumorale solide des kystes et de l'œdème environnant, augmente avec l'utilisation du contraste au gadolinium.
- Par conséquent, l'utilisation d'un contraste de gadolinium (IV) par voie intraveineuse est obligatoire dans l'évaluation des hémangioblastomes. [21–27–70].

Pendant plusieurs années, l'angiographie a été considérée comme la première modalité diagnostique et constitue encore aujourd'hui une exigence préopératoire chez de nombreux patients. [70–71].

L'échographie peut être utilisée en peropératoire comme composant d'appoint pendant le traitement chirurgical des tumeurs.[27].

De la même manière que les hémangioblastomes cérébelleux peuvent être classés macroscopiquement en types 1 à 4, radiologiquement cette distinction est également faite. .[43].

Il est à noter que le diagnostic définitif d'hémangioblastome cérébelleux ne peut être établi que par une analyse histopathologique après exérèse chirurgicale de la tumeur.

Les résultats des tests diagnostiques complémentaires, bien que suggestifs, ne sont pas pathognomoniques.[72].

2-2-Tomodensitométrie

La TDM permet de cibler l'existence d'une formation tumorale responsable de nombreuses manifestations cliniques , souvent associée à un œdème peritumoral important ,ainsi que la présence d' un effet de masse de gravité proportionnelle à la taille de cet oedème , mais aussi l'existence d'une hydrocéphalie, communément responsable de nombreuses manifestations cliniques de ce type de tumeur.Elle sera donc utile à la fois pour déterminer l'aspect scannographique de la tumeur,et pour objectiver avec exactitude la localisation de l'hémangioblastome au niveau du cervelet .Sur les images tomodensitométriques, la tumeur apparaît comme une lésion bien circonscrite, solide ou kystique, dont la densité dépend de ses composantes. Ainsi les différents aspects scannographiques de l'hémangioblastome apparaissent sur la TDM comme suit :

le kyste tumoral des hémangioblastomes macrokystiques apparaît spontanément hypodense aux contours réguliers, une ligne hyperdense cernant la cavité kystique peut être observée après injection de produit de contraste.[2].

Le nodule mural est isodense avant injection iodée ; après injection, il apparaît hyperdense vis à vis du tissu cérébelleux et isodense avec les sinus veineux voire plus dense qu'eux. Ce nodule est habituellement localisé au niveau de la partie du kyste située au contact d'une surface leptoméningée.

Les tumeurs solides (types 3 et 4) sont isodenses ou légèrement hyperdenses avant et très fortement hyperdenses après injection. Occasionnellement, des vaisseaux vascularisant la tumeur peuvent être visualisés après 3 injection sous l'aspect de structures linéaires hyperdenses.[73].

Quant au siège des hémangioblastomes cérébelleux une étude rétrospective a été réalisée à propos des hémangioblastomes intracrâniens sporadiques sur 36 patients, et a montré une atteinte des hémisphères cérébelleux prédominante avec

66%, suivie par ordre de fréquence décroissant par le vermis (14%), le quatrième ventricule (11%), les hémisphères cérébraux (5%) et le tronc cérébral (3%).[26].

Des résultats faussement négatifs sont trouvés chez les patients avec de petits nodules tumoraux (< 5mm), situé principalement dans la fosse postérieure, qui peut être masquée par les artefacts causés par la pyramide pétreuse. Ainsi, en raison de sa faible sensibilité, plus tard, une IRM est généralement réalisée pour mieux caractériser la lésion. Les résultats faux positifs sont rares. [21–27–70].

Tous les malades de notre série ont bénéficié d'une TDM cérébrale. Le type 2 (macrokystique) était prédominant, retrouvé chez 03 malades (50% des cas) , l'œdème pérítumoral était présent chez tous les patients soit 100 % et l'hydrocéphalie était retrouvée chez 03 malades, soit 50% des cas , 50% des hémangioblastomes étaient localisés au niveau des hémisphères cérébelleux(3 cas), 02 hémangioblastomes étaient localisés au niveau du vermis, soit 33,33% des cas et un hémangioblastome était localisés au niveau des tonsilles , soit 16,66% des cas ce qui va en faveur des résultats de la littérature .

2-3- Imagerie par résonance magnétique :

L'IRM est extrêmement sensible et spécifique dans le diagnostic d'hémangioblastome du cervelet, en particulier lorsqu'il est associé à une injection intraveineuse de contraste de gadolinium, L'IRM de contraste est actuellement l'examen clé pour le diagnostic et le suivi de ces lésions .

Sur imagerie d'IRM l'hémangioblastome cérébelleux se présente souvent sous forme d'une lésion kystique bien délimitée avec un nodule mural très vascularisé, (fig36) Cependant, ils peuvent se présenter sous forme de masses solides(fig37) hautement vascularisées, avec ou sans composants kystiques centraux, ou sous forme de composants kystiques sans signe de tumeur solide (extrêmement rare).Selon ces différents schémas morphologiques, il a été postulé que le développement de composantes kystiques (intratumorales ou pérítumorales) fait partie de l'histoire

naturelle des tumeurs initialement solides. Sur la base d'études IRM de suivi, la transition de tumeurs solides à des tumeurs kystiques avec un petit nodule mural a été rapportée. [22–27–70–42].

A l'IRM, la présentation de la composante kystique de la tumeur dépend de la concentration en protéines du contenu kystique ainsi que de la présence d'hémorragie en son sein. La composante kystique peut être iso-intense par rapport au LCR dans les images obtenues dans toutes les séquences, bien qu'elle soit plus fréquemment présentée comme légèrement hyperintense par rapport au LCR dans les séquences pondérées en T1 et T2, dans les études pré- et pondérées en T2 après administration de contraste au gadolinium IV; il n'y a pas de captation de gadolinium par le kyste (fig 38). Comme mentionné préalablement, les hémangioblastomes kystiques sont souvent associés à une zone d'œdème environnant. Cet œdème périlésionnel se présente avec un hyposignal sur les séquences pondérées en T1 et avec un hypersignal sur les séquences pondérées en T2.^{50,53}). [70–74].

La composante solide apparaît en hyposignal sur les séquences T1 et en hypersignal sur les séquences T2, avec un renforcement homogène du signal après administration de contraste.⁷³ Parfois, le signal du composant solide dans les séquences T1 peut être hétérogène, avec des zones de signal accru dans la partie solide. Ces régions représentent les lipides à l'intérieur des cellules stromales ou la méthémoglobine provenant des hémorragies intratumorales fréquentes dans ce type de tumeur. [70].

Communément (60 à 69 % des cas), des structures tubulaires en serpent sont observées, internes ou périphériques à la composante solide de la tumeur, avec des « vides de signal », des « vides d'écoulement » ou « vides vasculaire », qui représentent les vaisseaux sanguins dilatés, afférents et efférents. La présence d'un kyste avec un nodule mural entouré de « vides de signal » est caractéristique des hémangioblastomes. [21–70–74]. (Fig 39).

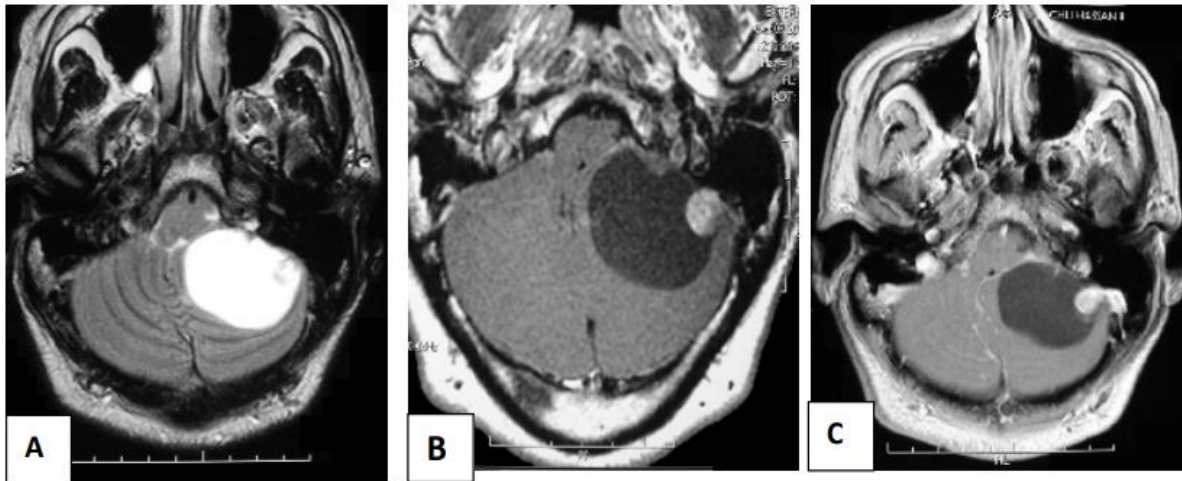


Fig36 : A : IRM, en coupe axiale T2 B : IRM coupe axiale FLAIR, C : IRM coupe axiale T1 après injection de gadolinium. Montrant un hémangioblastome siégeant au niveau de l'hémisphère cérébelleux gauche à double composante : kystique à paroi nette et fine ;et solide faite d'un nodule mural fortement rehaussé après injection .

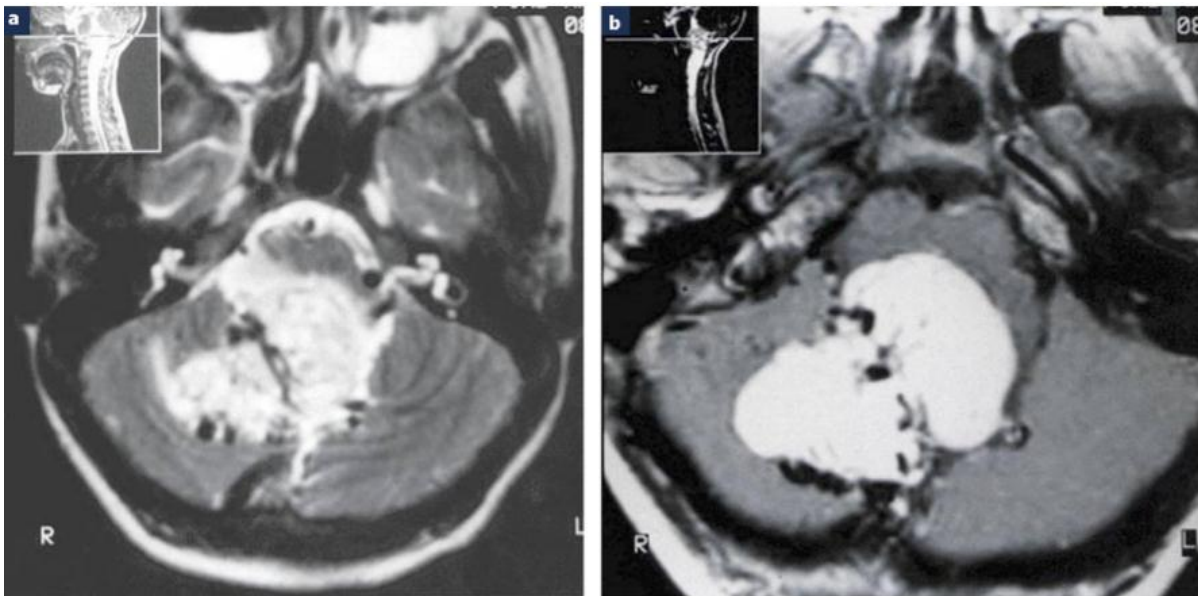


Fig37 : IRM cérébrale en coupes axiales T2 (a) et T1 injectée (b) : masse cérébelleuse hémisphérique droite et vermienne hyperintense hétérogène en T2 associée à des images en asignal (vaisseaux), avec forte prise de contraste paramagnétique : hémangioblastome charnu.

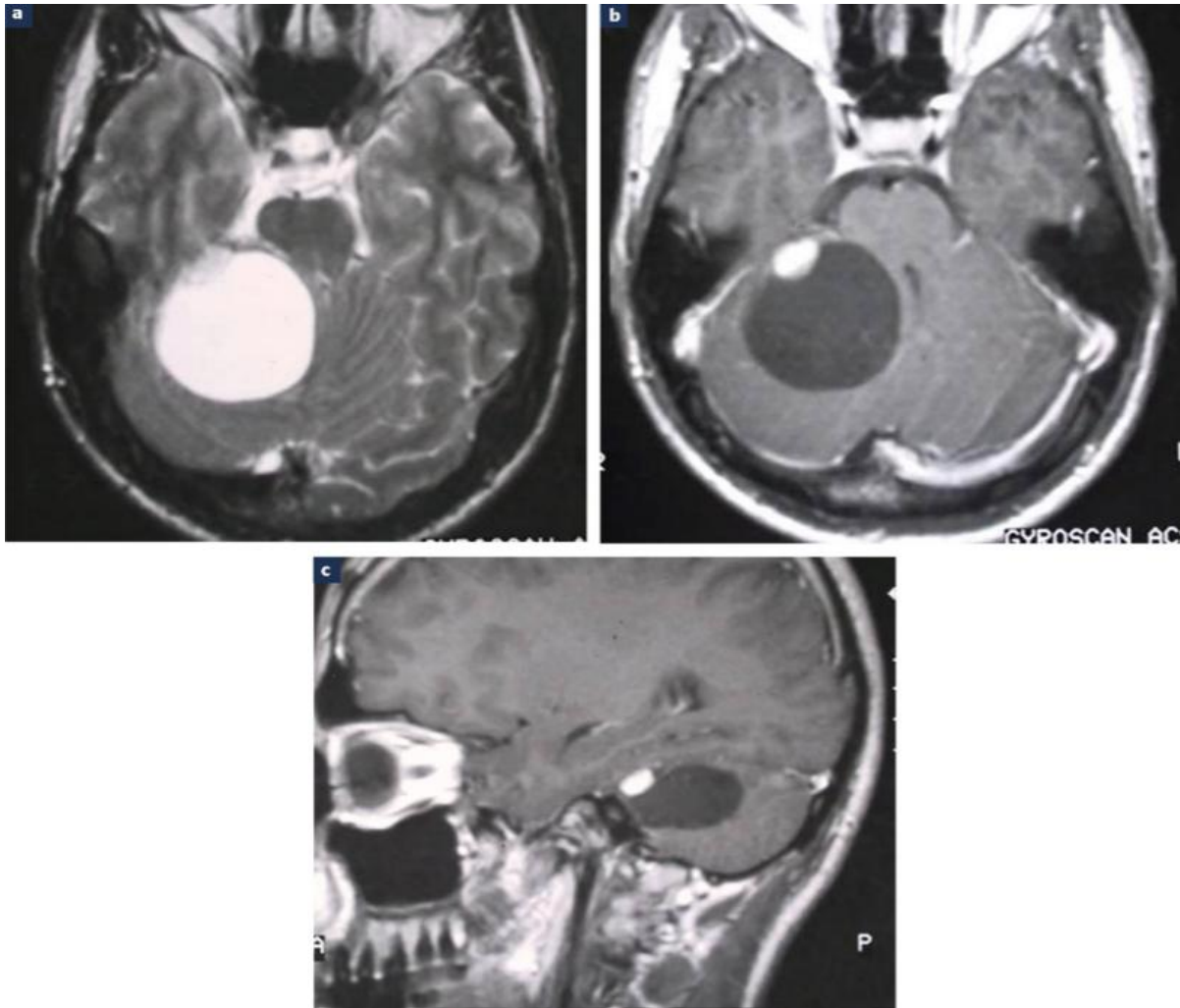


Fig38 : IRM cérébrale en coupes axiale T2 (a), axiale T1 injectée (b) et sagittale (c) : lésion kystique cérébelleuse droite hypo-intense en T1, hyperintense en T2, avec nodule mural de signal intermédiaire T1 fortement rehaussé par le produit de contraste : hémangioblastome kystique.

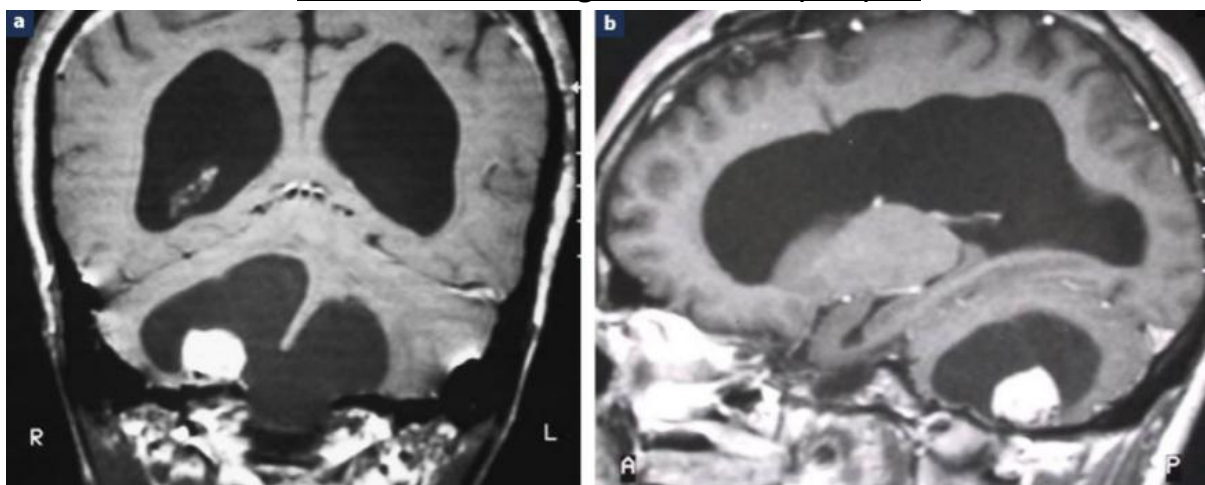


Fig 39: IRM cérébrale en coupes coronale (a) et sagittale T1 injectée (b) : forme hémangioblastome kystique bilobulé prolabé dans le trou occipital, avec nodule mural .

Des résultats faussement négatifs peuvent survenir avec de petites lésions (< 5 mm) et avec un retard d'imagerie dû à un rehaussement précoce des lésions après administration de produit de contraste. Les faux positifs sont rares. [70].

Les images IRM pondérées en diffusion peuvent être utilisées pour différencier le tissu tumoral solide de l'œdème et des kystes environnants. L'œdème et les kystes ont un signal plus faible que le parenchyme cérébral normal sur les images de diffusion et ont un coefficient de diffusion apparent (*coefficient de diffusion apparent, ADC*) beaucoup plus grand. À leur tour, les zones de rehaussement tumoral sont iso-intenses ou ont un signal élevé. Le degré de cellularité tumorale est corrélé à l'ADC : les tumeurs à haute cellularité présentent une réduction significative de l'ADC et une nette augmentation du signal sur les images de diffusion. [75].

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'une IRM, ce qui a permis de soulever le diagnostic de l'hémangioblastome cérébelleux dans 100% des cas. L'aspect pathologique prédominant était une double composante kystique et solide présente dans deux tiers des cas, ce qui va dans le sens des résultats et des données de la littérature.

2-4-Angiographie :

Entre 1951 et 1953, certains auteurs ont disputé l'intérêt de l'angiographie dans le diagnostic des hémangioblastomes, ils ont constaté que la composante solide hypervascularisée de la tumeur était visualisée dans la plupart des cas et constituait la seule portion visible à l'angiographie dans les tumeurs kystiques [76]. L'angiographie va alors être détrônée par l'IRM qui possède une excellente résolution spatiale ainsi qu'une sensibilité équivalente grâce à l'injection de Gadolinium. Mais celle-ci reste plus avantageuse dans la détection des petits nodules tissulaires de taille (< 5 mm) pouvant échapper à l'IRM, voir même indispensable pour les hémangioblastomes cérébelleux infracentimétriques. [77-78].

l'angiographie permettra également :

- D'analyser des vaisseaux nourriciers de la lésion et le repérage des vaisseaux normaux .[79].
- De prendre en charge endovasculaire permettant par l'embolisation, la dévascularisation tumorale dans un but de stabilisation des lésions inopérables ou en préopératoire direct pour diminuer les pertes sanguines dans les hémangioblastomes assez volumineux .[24, 80].
- De préciser la distribution des lésions et de leur vascularisation afin d'adopter un abord opératoire idéal.

Sur le plan angiographique, les hémangioblastomes cérébelleux se présentent de manière caractéristique avec :

L'aspect angiographique des hémangioblastomes cérébelleux est typique : Dès les premiers temps de l'angiographie, il y'a apparition d'une flaque de produit de contraste, inhomogène, s'élargissant lors des temps ultérieurs devenant plus homogène et de tonalité maximale aux temps capillaro-veineux. Il existe un remplissage capillaire et un drainage veineux précoce sans avoir de signification péjorative. Si la tumeur se situe dans un kyste, celui-ci apparaît comme un espace clair par suite du refoulement des vaisseaux. En cas de nodule comportant une petite plage de nécrose centrale, celle-ci se présente comme une petite zone avasculaire au sein du nodule. [2].

Différents modèles angiographiques sont décrits et permettent de distinguer trois principaux schémas:

- Nodules hypervascularisés, avec un rehaussement précoce intense et prolongé, un aspect homogène ou marbré, et des vaisseaux sanguins tumoraux irréguliers ;

- Les tumeurs plus grosses sont associées à une ou plusieurs artères nourricières et veines de drainage dilatées et peuvent être visibles shunt artérioveineux;
- Les kystes, lorsqu'ils sont présents, sont interprétés comme des zones avasculaires qui produisent un déplacement vasculaire.

L'angiographie est la méthode de choix pour la détection et la description des composants vasculaires de la tumeur ainsi que pour la caractérisation des lésions petites et multiples. Cependant, la TDM et l'IRM sont toutes deux supérieures en termes de délimitation de la portion kystique des tumeurs et de sa relation avec le nodule hypervascularisé. [70-71-74-20-81-25].

Aucun malade de notre série n'a bénéficié d'une angiographie en préopératoire.

2-5-Ultrason :

L'échographie en niveaux de gris a été une méthode utile dans l'évaluation peropératoire des hémangioblastomes cérébelleux car elle permet de raccourcir et de simplifier la procédure chirurgicale. La plupart des hémangioblastomes apparaissent comme des structures hyperéchogènes par rapport au tissu neural adjacent. L'utilisation des ultrasons est limitée dans les lésions cérébrales. [70].

L'échographie complétée par le Doppler couleur est très importante chez les patients qui présentent des lésions isoéchogènes avec le tissu nerveux adjacent, car elle montre une zone de vascularisation accrue constituée par un enchevêtrement de vaisseaux sanguins. Cette technique montre également des zones sans flux, qui correspondent à la composante kystique de la tumeur. [70].

Aucun malade de notre série n'a bénéficié d'une échographie en préopératoire.

2-6-Bilan d'extension :

L'hémangioblastome cérébelleux peut être sporadique ou rentrer dans le cadre d'une pathologie familiale, d'où le risque d'une dissémination du processus tumoral. ce fait impose un bilan lésionnel :

- En cas d'hémangioblastomatose, l'exérèse d'une tumeur peut causer une poussée évolutive d'une ou de plusieurs autres localisations connues ou quiescentes. [24]. Ce phénomène, décrit également dans la neurofibromatose, reste de pathogénie inconnue. Ce risque potentiel doit être évoqué lors de décision thérapeutique.
- Cependant un bilan lésionnel devrait être envisagé préférentiellement avant tout geste chirurgical. La fréquence des situations imposant une thérapeutique d'urgence (admission de patients en situation d'hypertension intracrânienne aiguë) le reporte souvent à la phase post-thérapeutique [82].
- Ce bilan type doit être clinique, biologique et faire appel aux différentes techniques d'imagerie (voir tableau VII: Bilan d'évaluation de la maladie

-INTERROGATOIRE	→	Enquête génétique (+++)
-BILAN GENERAL		
* Examen neurologique		
* Examen somatique		
* Hémogramme		
-BILAN ORIENTÉ (Recherche des localisations autres que la localisation révélatrice) :		
<ul style="list-style-type: none"> > Dépistage des hémangioblastomes rétiniens <ul style="list-style-type: none"> • Examen au FO (périphérie rétinienne) • Angiographie rétinienne en cas de doute > Evaluation des hémangioblastomes encéphaliques <ul style="list-style-type: none"> • IRM • Angiographie > Dépistage des hémangioblastomes intra-rachidiens : IRM > Dépistage du phéochromocytome (+++) <ul style="list-style-type: none"> • Critères cliniques • Dosages biologique : Catécholamines et VMA (urine de 24 h), Epinéphrine et nor-épinéphrine plasmatiques • Scintigraphie à la méta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) > Dépistage des autres localisations viscérales : <ul style="list-style-type: none"> • Echographie abdominale • En cas de doute ou aspect pathologique : TDM abdominale avec injection • Si doute sur une tumeur charnue (rein) : Artériographie 		

fig: Bilan d'évaluation de la maladie

- Vue le grand risque d'accident vasculaire sévère et parfois létal survenant au moment d'une induction anesthésique ou d'un geste chirurgical, voire d'une simple perfusion de produit de contraste iodé, la recherche d'un phéochromocytome chez un patient affecté d'hémangioblastome cérébelleux constitue la toute première priorité [83]. Ce bilan lésionnel permettra de reconnaître les différentes formes de la maladie : hémangioblastome "solitaire", hémangioblastomatose sur un seul site, hémangioblastomatose bi- ou pluri-centrique, hémangioblastomatose rétinienne uni- ou bilatérale, lésions viscérales, maladie familiale ou forme en apparence sporadique [84].
- Sur les 06 malades de notre série 04 ont bénéficié d'une échographie abdominale et d'une TDM abdominale dans le cadre du bilan d'extension.

3- Diagnostic différentiel :

Les lésions à considérer dans le diagnostic différentiel des hémangioblastomes du cervelet comprennent :

1. **les métastases de carcinome rénal à cellules claires (CCR) :** spécialement les lésions de bas grade ; la CCR peut difficilement être distinguée des cellules stromales des hémangioblastomes cérébelleux par la seule analyse histologique. La nécrose, l'atypie et la mitose sont évidentes en microscopie dans les métastases du RCC mais sont absentes dans les hémangioblastomes cerebelleux. Cependant, certaines de ces métastases peuvent également ne pas révéler ces modifications, ce qui rend la distinction extrêmement difficile au niveau histologique. Ainsi, une étude immunohistochimique est presque toujours nécessaire pour différencier les métastases du CCR et la tumeur primaire du cervelet. Les cellules épithéliales CCR sont positives pour la cytokératine, la vimentine, le CD10 et l'antigène de membrane épithéliale, tandis que les cellules stromales d'hémangioblastome cérébelleux sont

négatives pour ces marqueurs, bien qu'elles soient positives pour la NSE et la inhibine. [27-81].

2. **les hémangiopéricytomes** : Les hémangioblastomes peuvent être différenciés histologiquement des hémangiopéricytomes par la présence, dans ces derniers, de groupes de cellules mitotiquement actives avec une hypercellularité uniforme. Les cellules d'hémangiopéricytome sont homogènes, ont un cytoplasme abondant, un noyau ovale, un petit nucléole et un pléomorphisme modéré, et un schéma vasculaire ramifié typique décrit par les cellules endothéliales. Les cellules ont tendance à se gonfler dans la lumière vasculaire sans toutefois perturber l'endothélium vasculaire. [27].
3. **Les astrocytomes pilocytiques** sont généralement des lésions de bas grade. La présence de kystes macroscopiques est assez fréquente dans ces lésions, au niveau du cervelet, étant souvent responsable des résultats faussement positifs obtenus en imagerie TDM et IRM pour les hémangioblastomes cérébelleux. Comme les hémangioblastomes, ce type d'astrocytome se présente sous la forme d'un kyste avec un nodule mural solide. [27-70-81]. Contrairement aux hémangioblastomes cérébelleux, l'examen histologique des nodules muraux des astrocytomes pilocytiques révèle une hypercellularité des cellules gliales, qui correspond aux astrocytes néoplasiques.¹ Bien que les aspects histologiques sont assez distinctes, l'examen cytologique du contenu kystique peut fournir des informations diagnostiques importantes, surtout si l'échantillon histologique est clairsemé ou a été endommagé. [27-81].

VI-TRAITEMENT

1-Traitement préopératoire :

Il s'agit d'une prise en charge permettant l'optimisation des conditions de l'intervention du neurochirurgien tout en stabilisant les patients en mauvais état général et en agissant sur les effets de l'hydrocéphalie.

Ce traitement consiste à:

- lutter contre l'HTIC.
- assurer une ventilation optimale (car l'hypercapnie aggrave l'HTIC).
- poser une bonne voie veineuse.
- traiter la fièvre par les antipyrétiques (car l'hyperthermie aggrave l'HTIC).
- rétablir un bon équilibre hydro-électrolytique.
- démarrer un traitement antiépileptique (en cas de crise comitiale).
- mettre en route un traitement anti-oedémateux (corticoïdes, mannitol, diurétiques) selon les cas.

Dans notre série de cas ,sur 06 malades 05 (soit 83.66%) ont reçu un traitement médical symptomatique fondé sur : la prise d'antiémétiques oraux ou injectables contre les nausées et les vomissements, des antalgiques en procédant par paliers associé à une corticothérapie parentérale et diurétique pour lutter contre les signes sévères de l'HTIC et l'œdème péri-tumoral.

2-Traitement chirurgicale

2-1 Traitement de l'hydrocéphalie [85-86-2] :

La fréquence d'une hydrocéphalie associée (60 à 80 % des cas) pousse à discuter au préalable l'opportunité d'une dérivation liquidienne, qu'elle soit externe ou interne. Cependant, cette dérivation préopératoire ne doit pas être systématique.

Un traitement corticoïde anti-oedémateux peut parfois être suffisant pour attendre le moment de l'intervention sur la fosse postérieure. [87].

Il existe différents types de dérivation utilisés qui jouent le même rôle que celui d'éviter les complications de l'HTIC, de diminuer le taux de mortalité opératoire et de pouvoir compléter le bilan préopératoire dans des conditions de sécurité optimale.

Les indications du drainage liquidien sont schématiquement représentées par [88] :

- une hydrocéphalie très marquée et d'évolution aiguë.
- une hydrocéphalie symptomatique décompensée avec présence des troubles de conscience.
- La technique de dérivation du LCR peut consister à :
 - effectuer une ventriculo-cisternostomie endoscopique, qui a pour but de réaliser un orifice sur la paroi du 3^{ème} ventricule permettant de contourner l'obstacle et de rétablir une bonne circulation du LCR.
- Drainer le LCR en dehors du système nerveux central vers un site doté d'un pouvoir de résorption (péritoine, oreillette droite), à l'aide d'un système de drainage composé de cathéter et d'un système de valve (dérivation ventriculo-péritonéale (DVP) ou ventriculo-atriale (DVA)). [89].
- Placer un système de dérivation ventriculaire externe (DVE) de façon temporaire, en préopératoire ou per-opératoire. Le cathéter ventriculaire est généralement implanté au niveau de la corne frontale du ventricule latéral droit et raccordé à un réservoir de recueil du LCR dont la hauteur de fixation détermine la pression de drainage du LCR.

Si une dérivation interne par valve a été placée en premier lieu, elle pourra être enlevée secondairement dans la mesure du possible durant le premier mois suivant la chirurgie d'exérèse. Il est aussi à noter que la dérivation ventriculaire interne peut se

complicuer d'une migration du cathéter, de septicémie et de méningites bactériennes. Certains auteurs préconisent l'utilisation d'une dérivation externe, non dénuée de risque infectieux [90], sachant que ce risque important de complications infectieuses peut être diminué par le respect du caractère clos du drainage, la tunnellation du système et le retrait précoce [91].

Parmi les malades de notre étude 03 patients ont bénéficié en premier d'un geste de dérivation ventriculaire, soit 33,33% des cas, le geste a consisté en une dérivation ventriculo-péritonéale.

2-2chirurgie d'exérèse tumorale : [42].

La résection chirurgicale de la tumeur, la microchirurgie, est considérée comme le traitement de choix et doit être proposée à tous les patients symptomatiques qui ne présentent pas de risque chirurgical capable de dépasser le bénéfice potentiel de l'intervention.[92-93].

La position du nodule tumoral par rapport aux structures neurales adjacentes reste un facteur de risque chirurgical. .[94]. Ainsi, pour choisir le meilleur abord chirurgical de la tumeur, il est essentiel de prendre en compte la position de la masse tumorale, la présence ou non d'une composante kystique et sa taille, l'existence d'une hydrocéphalie associée ou d'un œdème environnant, ainsi que l'éloquence des structures voisines neurales et vasculaires.[95].

La chirurgie d'exérèse tumorale peut s'accompagner, si nécessaire, d'une embolisation vasculaire du composant solide de la tumeur, en préopératoire, afin de réduire les saignements au cours de l'intervention chirurgicale.[92-93]. Lorsqu'on pense à une embolisation préopératoire, la réalisation d'une étude angiographique préalable dans tous les cas est extrêmement importante ;elle permet de sélectionner les tumeurs qui bénéficieront de l'exérèse en fonction de leur taille,localisation et vascularisation.[71].

Concernant les hémangioblastomes cérébelleux de type macrokystiques entraînant une forte hyperpression, il serait idéal de réaliser une ponction transdurale du kyste et l'aspiration d'une partie du contenu liquidien au moyen d'une aiguille fine guidée par les données de l'imagerie avant l'ouverture durale, ce qui permet une détente progressive du cervelet et évite une décompression brutale de la fosse postérieure au moment de l'ouverture [2].

Celle-ci effectuée, l'exploration peut permettre de visualiser parfois d'emblée le nodule tumoral sous-pial : ses vaisseaux nourriciers sont aisément contrôlés puis le nodule et sa paroi kystique qui est alors examinée. Si la tumeur murale n'est pas directement visible en surface, la cavité kystique est abordée par une courte corticotomie cérébelleuse ; l'examen de la paroi du kyste permet de reconnaître alors la tumeur murale qui est excisée. Dans les deux cas, le plan de dissection doit déborder d'au moins 5 mm les limites apparentes du nodule en emportant une collerette de tissu cérébelleux péritumoral. Si une fois le nodule mural excisé l'examen attentif sous fort grossissement de la paroi kystique ne montre pas d'autre image tumorale, l'excision de la paroi du kyste n'est pas nécessaire. Par contre, si aucun nodule mural n'est découvert en dépit d'une exploration attentive sous fort grossissement (type 1), l'excision de la paroi kystique doit être effectuée. Dans les formes denses (types 3 et 4), l'analyse de l'angiogramme préopératoire est d'un particulier intérêt. L'excision doit être réalisée avec méthode, avec un contrôle puis une section première de proche en proche des pédicules artériels suivie de celle des veines de drainage. Le plan de dissection doit rester à une courte distance de la surface tumorale ce qui permet de repérer et contrôler aisément les vaisseaux et de circonscrire progressivement la tumeur du tissu cérébelleux de voisinage, parallèlement aux progrès du contrôle vasculaire. L'hémangioblastome cérébelleux doit pouvoir être retiré en masse au terme de cette dissection. Il est très fortement

déconseillé de tenter une section tumorale pour effectuer une réduction de la masse. Une hémorragie massive difficilement contrôlable est la sanction de toute effraction tumorale survenant avant que la tumeur n'ait été déconnectée de ses principaux apports artériels .[2].

L'acide 5-aminolévulinique (acide 5-aminolévulinique, 5-ALA) est un marqueur de fluorescence couramment utilisé dans certaines chirurgies d'exérèse tumorale afin de permettre une identification immédiate et en temps réel de l'infiltration tumorale ou de la présence de cellules tumorales résiduelles. Cette action peropératoire est d'une importance particulière car la persistance d'une petite quantité de cellules tumorales peut entraîner une récurrence tumorale. La chirurgie n'est donc curative que si la tumeur est complètement excisée, car il s'agit de tumeurs bénignes non invasives. L'objectif principal de la chirurgie est la résection tumorale tout en préservant autant que possible le tissu nerveux adjacent.[92].

Les résultats à long terme du traitement chirurgical des hémangioblastomes cérébelleux sont généralement favorables. Les progrès des méthodes d'imagerie, l'amélioration des techniques de microchirurgie, l'embolisation préopératoire et les progrès des soins intensifs ont significativement contribué à la réduction de la morbidité et de la mortalité associées à la chirurgie d'exérèse tumorale. La mortalité postopératoire est de 7 à 10 %, étant plus élevée lorsque la tumeur est située dans le tronc cérébral que lorsqu'elle est dans le cervelet.[92-22].

Dans notre série étudiée 05 malades ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse complète. Un malade de notre série a bénéficié d'une exérèse partielle de la tumeur ce qui a réduit le taux de rechute.

3-La radiochirurgie stéréotaxique :

La radiochirurgie stéréotaxique, est une procédure neurochirurgicale en conditions stéréotaxiques, avec cadre invasif, où des faisceaux étroits de rayonnements ionisants, délivrés en une séance unique et à dose élevée permettent d'induire un effet radiologique sur un volume cible prédéterminé, sans ouverture de la boîte crânienne, et en minimisant le risque de dommages aux structures cérébrales adjacentes.[2].

Elle peut être utilisée avec :

- un cyclotron : particules lourdes chargées.
- un accélérateur linéaire d'électrons : rayonnement X d'énergie entre 4 et 8 MV
- un " Gamma-Knife " : rayonnements gamma issus de multiples sources de Cobalt 60 radioactif .[2].

C'est une alternative non invasive à la chirurgie pour le traitement des petits hémangioblastomes cérébelleux non associés aux kystes péri-tumoraux ou siégeant dans les zones éloquentes ou inopérables. Cette méthode réduit la composante solide de la tumeur mais n'empêche pas la formation de kystes, ce qui peut nécessiter une intervention chirurgicale ultérieure pour son enlèvement ou évacuations répétées de celui-ci. Il est donc inférieur à un traitement chirurgical réussi. [22-29-92-93-2].

La radiochirurgie stéréotaxique est réservée alors pour les hémangioblastomes cérébelleux quiescents ou des localisations inextirpables [96].

Parmi les patients étudiés dans notre série aucun malade n'a bénéficié de radiochirurgie stéréotaxique .

4-La radiothérapie conventionnelle :

La radiothérapie conventionnelle doit également être envisagée en cas de tumeur inopérables. [72] , elle peut également être utilisé en postopératoire pour améliorer le pronostic du patient et réduire l'incidence des récives lorsque la tumeur n'a pas été complètement excisée, ce qui est plus susceptible de se produire dans les tumeurs solides ou celles survenant dans les tonsilles. [97].

Il est vrai que les hémangioblastomes cérébelleux de type solide sont mieux tolérés que les kystiques, et l'apparition des symptômes annonce souvent le développement et la croissance du kyste péritumoral. [43].

Les hémangioblastomes ont généralement des périodes alternées de croissance tumorale et de stabilisation, tendant à augmenter de taille très lentement. En particulier, les lésions solides peuvent rester stables en taille et rester asymptomatiques pendant de nombreuses années. [27].

La décision de la nécessité d'une intervention chirurgicale est basée sur la présence de signes et symptômes neurologiques causés soit par la croissance de la partie solide de la tumeur, soit par l'augmentation du volume du kyste, qui sont attribués à sa localisation anatomique. Cependant, des lésions asymptomatiques sont parfois retrouvées, principalement en association avec la DVHL. Dans cette situation, ni l'apparition d'un œdème autour de l'hémangioblastome ni la formation ou la croissance d'un kyste péritumoral ne doivent être utilisées comme un indicateur fiable du traitement chirurgical d'un patient asymptomatique, car la période de latence entre l'apparition de l'œdème et la formation d'un kyste symptomatique est imprévisible. Cette observation est particulièrement importante dans le contexte de la DVHL, où le jugement clinique est crucial pour éviter une chirurgie inutile tout au long de la vie de ces patients. En cas de lésions asymptomatiques, il faut toujours opter pour une IRM fréquente (à 1 an d'intervalle) ainsi qu'un suivi clinique du patient à intervalles réguliers afin de surveiller le comportement tumoral. [42].

01 seul patient a bénéficié de radiothérapie après chirurgie d'exérèse.(patient atteind de VDHL)

5-La thérapie anti-angiogénique :

La thérapie anti-angiogénique des tumeurs a été décrite récemment, mais le futur traitement des hémangioblastomes dépend encore d'une meilleure compréhension de leurs bases génétiques et moléculaires. Après avoir parfaitement compris les facteurs spécifiques de la hémangioblastomes responsables de leur formation et de leur croissance, peut-être que le traitement non chirurgical devient la meilleure option, avec des taux de réussite élevés et un faible risque de complications. [25].

Parmis les patients étudiés dans notre série aucun malade n'a bénéficié de la thérapie anti-angiogénique.

VII-PRONOSTIC

Les individus ont un très bon pronostic après résection chirurgicale complète en absence de facteur de mauvais pronostic. [27].

Dans le relevé des cas français effectué en 1983, la mortalité post-opératoire après exérèse complète d'une localisation cérébelleuse unique restait élevée (16,3%) ; elle augmentait avec l'âge et était plus importante de façon significative dans les types 3 et 4, que dans le type 2 [2].

Ainsi, dans les formes les plus favorables (lésion cérébelleuse unifocale isolée en apparence sporadique), le taux de sujets indemnes de toute lésion lors de la surveillance post-opératoire après exérèse complète, est de 62% à 5 ans dans la série de la SFNC. Par contre, il n'était plus que de 50% à 10 ans ; aucun des 7 patients encore suivis à 21 ans n'était indemne, du fait des récurrences et/ou de la révélation de nouvelles localisations.

Cependant, bien qu'il s'agisse de tumeurs bénignes, elles présentent des taux de récurrence allant jusqu'à 27 % après l'excision chirurgicale et la récurrence tumorale est, dans une certaine mesure, associée à une excision chirurgicale incomplète ceci élève le taux de mortalité globale à 35,1%. Ce taux, environ deux fois supérieur à la mortalité immédiate, est lié aux récurrences et à la gravité des réinterventions [2].

En general les facteurs clinicopathologiques, positivement corrélés à la récurrence tumorale après exérèse chirurgicale sont cités comme suit :

- •Jeune âge (< 30 ans au diagnostic)
- Diagnostic DVHL
- Présence de tumeurs multicentriques dans le reste du SNC au moment du diagnostic initial
- Tumeurs avec de basses fréquences de formation kystique
- tumeurs solides

- Faible proportion de cellules stromales contenant des lipides
- Sous-type histologique (25 % dans le sous-type cellulaire vs 8 % dans le sous-type réticulaire) [27–98–99].

La grossesse accélère le taux de croissance des hémangioblastomes, y compris une augmentation de la composante kystique, accélérant leur présentation symptomatique. Parfois, ce changement dans la tumeur peut entraîner des complications dramatiques pour la mère et le fœtus. Les raisons possibles de cette croissance rapide comprennent l'engorgement vasculaire dû à l'augmentation du volume sanguin maternel ou influences hormonales sur le tissu tumoral. Ainsi, chaque fois qu'une femme en âge de procréer est diagnostiquée avec un hémangioblastome ou subit une intervention chirurgicale pour l'enlever, il est important de le suivre tout au long de la grossesse en réalisant des tests d'imagerie afin de reconnaître précocement une récurrence tumorale ou la croissance d'un hémangioblastome préexistant. [42].

Pris ensemble, ces résultats clinicopathologiques peuvent être utilisés pour prédire la probabilité de récurrence des hémangioblastomes et ainsi, diminuer le taux de mortalité aider à l'identification des patients nécessitant un suivi plus long et éventuellement des thérapies adjuvantes. (L'intervalle sans symptômes jusqu'à la survenue d'une rechute est, en moyenne, de 5 ans.)

Dans notre études , Le pronostic a été favorable pour tous les patients avec une régression nette des signes neurologiques et amélioration de l'état général.

VIII–SURVEILLANCE

Les suggestions fondées sur des preuves pour le suivi après l'ablation chirurgicale des hémangioblastomes du cervelet ne sont pas retrouvés dans la littérature. Cependant, les modalités de suivi devraient être fondées sur les indications cliniques et sur le type histologique de l'hémangioblastome cérébelleux :

Dans le cas d'hémangioblastome sporadique certains auteurs suggèrent cependant de réaliser une IRM de control pour vérifier l'affaissement du kyste et l'absence de tumeur résiduelle impliqué à 6 et 12–24 mois après une chirurgie excisionnelle . [72].

Dans les formes familiales la surveillance des malades porteurs ou opérés pour un hémangioblastome cerebelleux nécessitera des bilans lésionnels réguliers ;toutefois Il ne faut pas méconnaître en effet –chez ce type – le retentissement psychologique parfois très sévère dont souffrent notamment ses patients due au potentiel évolutif imprévisible mais souvent redoutable de leur maladie. La surveillance doit être minutieuse et comporte une surveillance clinique et paraclinique :

a. clinique : examen clinique ,neurologique et somatique,examen ophtalmologique.

b. paraclinique :faisant appel aux différentes techniques d'imagerie.

IRM et surveillance post-opératoire :

L'IRM grâce à sa résolution de contraste élevée et ses possibilités d'imagerie dans différents plans, permet une meilleure différenciation entre les séquelles post opératoires des récidives tumorales .

En effet, l'IRM est non seulement capable de bien visualiser tous les aspects post-opératoires, mais aussi de dépister d'éventuelles complications (hématome donnant un hypersignal caractéristique en T1 et en T2). Son intérêt devient

fondamental lorsqu' il s'agit grâce à l'injection de Gadolinium, de faire le diagnostic des récurrences tumorales.

Toute prise de Gadolinium sur des contrôles post-opératoires tardifs est suspecte de récurrence. Toutefois, en période post-opératoire précoce, il peut être difficile de faire la part des choses vu les phénomènes inflammatoires cicatriciels. Dans le cas de la maladie de Von Hippel Lindau, une surveillance régulière est nécessaire comportant une IRM de contrôle à rythme annuelle [4], un examen clinique, un examen ophtalmologique avec fond d'oeil, un dosage des catécholamines urinaire, une TDM abdominale, sans oublier un interrogatoire sur l'histoire familiale pour dépister une éventuelle lésion incluse dans la maladie de VHL [15, 78, 79, 100].

Il y a deux types de récurrences d'hémangioblastomes de l'encéphale :

- une repousse locale après ablation incomplète du nodule mural kystique ou des nodules solides.
- des tumeurs déjà présentes mais trop petites pour avoir été localisées.
- Le nombre de récurrences connues dans la littérature est plutôt faible et atteint seulement 9%. Ces récurrences peuvent également intéresser le reste du névraxe et les organes abdominaux [27].

Dans notre étude lors du suivi, le scanner cérébral de contrôle a été réalisé dans 04 cas et l'IRM cérébrale dans 02 cas. Le patient suivi pour la VHL a présenté une récurrence tumorale après un recul moyen de 02 ans. Ce qui va dans le sens des résultats de la littérature.

CONCLUSION

L'hémangioblastome cérébelleux est une tumeur bénigne de croissance lente d'origine vasculaire, classée grade I, selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Bien qu'elle soit rare nous avons pu recensé 06 cas d' hémangioblastomes cérébelleux dont 03 cas sont pris en charge au sein du service d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknes et 03 cas au sein de l'hopitale militaire d'instruction mohamed V , de Rabat et qui ont fait l'objet de notre études .

La tumeur a touché majoritairement les patients à leurs 4 eme decenie , la forme sporadique était prédominante chez nos malades , Cliniquement la maladie se révélait par des céphalées et des vomissements évoluant vers l'instalation d'un syndrome d'HTIC et d'un syndrome cérébelleux. L IRM – bien qu' elle soit l'examen de choix du diagnostic de l' hémangioblastome cérébelleux vue sa senbilité elevée –a permis en association à la TDM de relever les caractéristiques de la tumeur (siège, taille, volume, nombre localisation de la portion kystique de la tumeur, ses relations avec le nodule mural de même que ses répercussions sur les cavités ventriculaires)et de mettre en évidence la présence d' une hydrocephalie.Un examen histologique est obligatoire pour la confirmation du diagnostic. La thérapeutique de l'hémangioblastome cérébelleux est basée sur la résection chirurgicale aussi complète que possible de la tumeur , une radiothérapie si la tumeur est inéxtirpable , associée enfin a une dérivation de l'hydrocephalie si présente.

les modalités de suivi et de surveillance sont fondées sur la clinique et l'imagerie basée sur l'IRM qui pourra déceler une éventuelle récidence compliquée ou non par une dilatation ventriculaire. Enfin, chez les personnes avec antécédents familiaux de la maladie de Von Hippel Lindau, il ne sera pas abusif de faire un examen ophtalmoscopique et une IRM cérébrale de manière périodique.

RESUME

Notre étude est une analyse rétrospective de 06 cas d'hémangioblastomes cérébelleux pris en charge au sein du service d'anatomie pathologique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknes (03cas) et de l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V de Rabat (03 cas) sur une période de 7 ans, s'étendant du mois de Janvier 2014 au mois de décembre 2020.

Les hémangioblastomes (HBs) sont des néoplasmes rares de grade I de l'OMS d'histogenèse incertaine, représentant 2 % des tumeurs primitives du système nerveux central l' hémangioblastome cérébelleux représente 93,47% de l'ensemble des hémangioblastomes cérébraux et 7 à 10% des tumeurs de la fosse cérébrale postérieure . il survient plus fréquemment chez l'adulte jeune d'âge moyen de 42,33 ans avec une prédominance masculine (SR=2).Ils sont généralement sporadiques (83,33 %) mais peuvent aussi être découvert dans le cadre d'une phacomatose (17 %), la maladie de von Hippel–Lindau (VHL) affection génétique à transmission autosomique dominante. . La symptomatologie clinique est dominée par l'hypertension intracrânienne présente chez la totalité des malades, associée à un syndrome cérébelleux dans 83,33 % des cas. La localisation au niveau des hémisphères cérébelleux était la plus fréquente (50 % des cas), suivie par le vermis (33,33%) et les tonsilles(16,66 %). Tous les malades de notre série ont bénéficié d'une IRM et TDM cérébrale qui a révélé un oedème péritumorale chez la totalité des patients associé à une hydrocéphalie dans 50% des cas. Le diagnostic de certitude repose sur l'examen histologique du matériel prélevé lors de l'intervention chirurgicale Le type 2 (macrokystique) était prédominant et, retrouvé chez 50% des cas. La chirurgie d'exérèse tumorale est la base du traitement des hémangioblastomes cérébelleux elle était complète chez 83,66% des cas avec dérivation des hydrocéphalies .Un seul malade a bénéficié d'une radiothérapie post chirurgicale.la

mortalité opératoire et post opératoire était nulle, le suivi des malades était fondé sur l'examen clinique et radiologique (IRM) ainsi qu'un examen ophtalmologique complet chez le patient présentant la VHLD qui d'ailleurs était le seul à avoir présenté une récurrence tumorale après un recul de 02 ans.

ABSTRACT

Our study is a retrospective analysis of 6 cerebellar hemangioblastomas cases taken charge of in the pathological anatomy department of the Moulay Ismail military hospital of Meknes and the Mohamed V Military Training Hospital of Rabat between January 2014 and December 2020.

Hemangioblastomas (HBs) are rare neoplasms of the 1st rank in the WHO of uncertain histogenesis, representing 2% of primary central nervous system tumors. Cerebellar hemangioblastoma represents 93.47% of all cerebral hemangioblastomas and 7 to 10 % of posterior fossa tumors. It occurs more frequently in young adults of average age of 42.33 years with a male predominance (SR = 2). They are generally sporadic (83.33%) but can also be discovered in the context of phacomatosis (17%), the von Hippel–Lindau disease (VHL) genetic disorder with autosomal dominant inheritance. The clinical symptomatology is dominated by intracranial hypertension present in all patients, associated with cerebellar syndrome in 83.33% of cases. The localization in the cerebellar hemispheres was the most frequent (50% of cases), followed by vermis (33.33%) and tonsils (16.66%). All the patients in our series underwent a brain MRI and CT scan which revealed peritumoral oedema in all patients associated with hydrocephaly in 50% of cases.

The certainty diagnosis is based on the histological examination of the material taken during the surgery. Type 2 (macrocytic) was predominant and was found in 50% of cases. Tumor resection surgery is the basis of treatment for cerebellar hemangioblastomas, it was complete in all cases with hydrocephalus derivation. One patient received adjuvant treatment. There has been no operative and postoperative mortality cases, the follow-up of patients was based on clinical and radiological examination (MRI) as well as a funduscopic examination in the patient with VHLD who, moreover, was the only one to have presented a tumor recurrence after 2 years.

ملخص :

دراستنا عبارة عن تحليل بأثر رجعي لـ 06 حالات من ورم أرومي وعائي وعلاج مرضى المخيخ في قسم التشريح المرضي بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس ومستشفى التعليم العسكري محمد الخامس بالرباط خلال السبع سنوات الممتدة بين يناير 2014 وديسمبر 2020.

الأورام الأرومية الوعائية (HBS) هي أورام نادرة من الدرجة الأولى حسب منظمة الصحة العالمية الناتجة عن تكون نسيج غير مفسر ، وهو ما يمثل 2% من أورام الجهاز العصبي الأولية . يمثل الورم الأرومي الوعائي المخيخي المركزي 93.47% من إجمالي الحالات الورم أرومي وعائي وعائي دماغي و7-10% من أورام الحفرة الدماغية . يحدث بشكل متكرر عند الشباب بمتوسط عمر 42.33 سنوات مع غلبة عند الذكور (SR = 2) وهو بشكل عام معزول (83.33%) ولكن يمكن أيضًا اكتشافها في سياق الالتهاب (17%) ، مرض فون هيل لينداو (VHL) اضطراب وراثي العامل الوراثي المسيطر . الأعراض السريرية يهيمن عليها يوجد ارتفاع ضغط الدم داخل الجمجمة عند جميع المرضى ذوي ورم أرومي وعائي المخيخي في 83.33% من الحالات. يتواجد في أغلب الحالات على مستوى نصفي الكرة المخيخية (50% من الحالات) ، تليها الدودة المخيخية (33.33%) واللوزتين المخيخية (16.66%). استفاد جميع المرضى في سلسلتنا من التصوير بالرنين المغناطيسي والتصوير المقطعي المحوسب للدماغ والذي أظهر الودمة الصفاقية بشكل عام عند مرضى الاستسقاء الدماغية في 50% من الحالات. تشخيص اليقين يعتمد على الفحص النسيجي للمادة المأخوذة أثناء العملية النوع الجراحي 2 (الكيس الكبير) كان سائدًا ووجد في 50% من الحالات .جراحة استئصال الورم هي أساس علاج الأورام الأرومية الوعائية وقد كانت جراحة كاملة في جميع الحالات مع مشتق مع شفت استسقاء الرأس. لم يتلق أي مريض علاجًا مساعدًا جراحي وما بعد الوفاة كانت العملية لا شيء ، واستندت متابعة المريض إلى الفحص السريري و الأشعة (MRI) وكذلك استفاد من تشخيص العين الدقيق بالنسبة للمريض المصاب بـ VHLD الذي علاوة على ذلك ، كان الشخص الوحيد الذي تعرض لتكرار الورم بعد متابعة لمدة عامين.

BIBLIOGRAPHIE

- 1-Epari S, Bhatkar R, Moyaidi A, Shetty P, Gupta T, Kane S, Jalali R. Spectre histomorphologique et caractérisation immunohistochimique des hémangioblastomes : une entité d'histogenèse peu claire. Indian J Pathol Microbiol 2014;57:542-8
- 2-Dr. Yassine ROKNI. Prise en charge neurochirurgicale de l'hémangioblastome de l'encéphale. Expérience du service de Neurochirurgie CHU Med VI 2013 .
- 3- Epidemiology, treatment and follow-up of central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease J. Sankaredja a , B. Brac b , L. Thines a, * ,b , M. Baroncini a , F. Zairi a , C. Cardot-Bauters c , J.-P.
- 5- Hartmut P. H. Neumann, M.D., Hans R. Eggert, M.D., Klaus Weigel, M.D., Hartmut Friedburg, M.D., Otmar D. Wiestler, M.D., And Peter Schollmeyer, M.D. J Neurosurg 70:24-30, 1989 Hemangioblastomas of the central nervous system A 10-year study with special reference to von Hippel-Lindau syndrome
- 4- Gelabert González .these hémangioblastome de la fosse posterieur . M.Neurologie. 2007 décembre; 22 (10): 853-9. »
- 6- YS Kim et Eric Jonasch et Ian E. McCutcheon Traitement au pazopanib pour les hémangioblastomes cérébelleux à von Hippel-Maladie de Lindau .Betty 29 février 2012
- 7-Samai, N., Adjabi, D., Alimi, S., Martani, M., Fadla, H., & Bouaziz, M. (2017). Les hémangioblastomes sporadiques de la fosse cérébrale postérieure (à propos de 14 cas et revue de la littérature). Neurochirurgie, 63(1), 33-34.
- 8- Orhan Arslan. Neuroanatomical basis of clinical neurology (Parthenon publishing group), 2001.
- 9- Susan Standring. The anatomical basis of clinical practice. Gray's anatomy, 39th Ed (Elsevier), 2008
- 10- Warren H. Lewis, Henry GRAY. Anatomy of the human body. Gray's anatomy 20th éd. 2000.

- 11– Dr. Khaled MAAREF ; Pr. Slah–Eddine GHANNOUCHI NEUROANATOMIE
2011–2012 TOME II le cervelet . Laboratoire d'Anatomie et
d'Organogénèse Année Universitaire 2011–2012. Faculté de Médecine Ibn El
Jazzar–Sousse
- 12–LE CERVELET . cour d'anatomie faculté de medecine et de pharmacie de
marrakech.[www.anatomie-fmpm.uca.ma/wp-
content/uploads/2020/06/Cervelet.pdf](http://www.anatomie-fmpm.uca.ma/wp-content/uploads/2020/06/Cervelet.pdf)
- 13– Mario Manto et Christophe Habas. Le cervelet. De l'anatomie et la physiologie à
la clinique humaine
- 14– Dr F. Senouci. Physiologie du cervelet. Faculte de medecine d'oran deuxieme
annee medecine–physiologie service de neurophysiologie et d'exploration
fonctionnelle du systeme nerveux
- 15– Elsevier Masson SAS .Neuroanatomie descriptive © 2019. chapitre 6
Vascularisation du tronc cérébral et du cervelet
- 16– Dr Zenasni. le cervelet morphologie service d'anatomie normale chu oran annee
universitaire 2013 – 2014
- 17–M a D, Zhu W, Zhang M, Ding X, Xu F, Hua W, Tang X, Zhu J, Mao Y, Zhou L.
Identification of tumorigenic cells and implication of their aberrant differentiation
in human hemangioblastomas. *Cancer Biol Ther.* 2011;12(8):727–36
- 18–Ma D, Zhang M, Chen L, Tang Q, Tang X, Mao Y, Zhou L. Hemangioblastomas
might derive from neoplastic transformation of neural stem cells/progenitors in
the specific niche. *Carcinogenesis.* 2011;32(1):102–9.
- 19–Padhi S, Saranji R, Challa S, Bussary P, Panigrahi MK, Purohit AK. A 10–year
retrospective study of hemangioblastomas of the central nervous system with
reference to von–Hippel Lindau (VHL) disease. *J Clin Neurosci.* 2011;18(7):939–
44.

- 20–Al–Salam S, Al–Salam M, Al Ashari M. Galectin–3: a novel protein in cerebellar hemangioblastoma. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(5):1753–61.
- 21–Muñoz IC, Caballero NCE. Tumores de fosa posterior en pacientes pediátricos y su correlación clínica, radiológica y anatomopatológica. *An Radiol Mex.* 2010;4:185–205
- 22–Richard S, Campello C, Taillandier L, Parker F, Resche F. Haemangioblastoma of the central nervous system in von Hippel–Lindau disease. *J Intern Med.* 1998;243(6):547–53
- 23–Resche F, Chabannes J, Combelles G, Djindjian M, Fischer G, Hassoun J, Hurth M, et al . Les hémangioblastomes infra–tentoriels *Neurochirurgie* 1985 ; 31: 91–149
- 24–Resche F. Les angioréticulomes–hémangioblastomes– du névraxe. Thèse Méd Nantes 1971 ; 875: 1–147.
- 25–Liu Y, Qiu XS, Wang EH. Sporadic hemangioblastoma of the kidney: a rare renal tumor. *Diagn Pathol.* 2012;7:49.
- 26–. Le Reste p .j, L.Riffaud. Hemangioblastome intracrâniens sporadiques: une étude rétrospective. *Neurochirurgie* 2010 ; 56 :563
- 27– Hussein MR. Central nervous system capillary haemangioblastoma: the pathologist`'s viewpoint. *Int J Exp Pathol.* 2007;88(5):311–24.
- 28– Gasparetto EL, Faoro LN, Reis Filho JS, Torres LFB. Hemangioblastomas: clinical, epidemiological and pathological findings in 14 cases. *Arq Neuropsiquiatr.* 2000;58(2A):310–4.
- 29–joaquim AF, Santos MJ, Tedeschi H. Surgical management of intramedullary hemangioblastomas. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67(2A):284–9.
- 30–leihues P, Louis DN, Scheithauer BW, Rorke LB, Reifenberger G, Burger PC, Cavenee WK. The WHO classification of tumours of the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002;61(3):215–25.

- 31- Chaudhry AP, Montes M, Cohn GA. Ultrastructure of cerebellar hemangioblastoma. *Cancer*. 1978;42(4):1834-50.
- 32- Ding XH, Zhou LF, Tan Y, Zhao YZ, Zhu JJ. Histologic and histogenetic investigations of intracranial hemangioblastomas. *Surg Neurol*. 2007;67(3):239-45.
- 33-Ishizawa K, Komori T, Hirose T. Stromal cells in hemangioblastoma: neuroectodermal differentiation and morphological similarities to ependymoma. *Pathol Int*. 2005;55(7):377-85.
- 34- Gläsker S, Li J, Xia JB, Okamoto H, Zeng W, Lonser RR, Zhuang Z, Oldfield EH, Vortmeyer AO. Hemangioblastomas share protein expression with embryonal hemangioblast progenitor cell. *Cancer Res*. 2006;66(8):4167-72.
- 35- Vortmeyer AO, Gnarr JR, Emmert-Buck MR, Katz D, Linehan WM, Oldfield EH, Zhuang Z. Von Hippel-Lindau gene deletion detected in the stromal cell component of a cerebellar hemangioblastoma - A propósito de um caso clínico hemangioblastoma associated with von Hippel-Lindau disease. *Hum Pathol*. 1997;28(5):540-3.
- 36- Huber TL, Kouskoff V, Fehling HJ, Palis J, Keller G. Haemangioblast commitment is initiated in the primitive streak of the mouse embryo. *Nature*. 2004;432(7017):625-30
- 37- Lu SJ, Feng Q, Caballero S, Chen Y, Moore MA, Grant MB, Lanza R. Generation of functional hemangioblasts from human embryonic stem cells. *Nat Methods*. 2007;4(6):501-9.
- 38- Ma D, Zhang M, Chen L, Tang Q, Tang X, Mao Y, Zhou L. Hemangioblastomas might derive from neoplastic transformation of neural stem cells/progenitors in the specific niche. *Carcinogenesis*. 2011;32(1):102-9.

- 39– Zhou BB, Zhang H, Damelin M, Geles KG, Grindley JC, Dirks PB. Tumor-initiating cells: challenges and opportunities for anticancer drug discovery. *Nat Rev Drug Discov.* 2009;8(10):806–23.
- 40–Panchision DM, Chen HL, Pistollato F, Papini D, Ni HT, Hawley TS. Optimized flow cytometric analysis of central nervous system tissue reveals novel functional relationships among cells expressing CD133, CD15 and CD24. *Stem Cells.* 2007;25(6):1560–70.
- 41–Hemangioblastoma A propósito de um caso clínico Ana Margarida Lopes dos Santos Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Medicina (ciclo de estudos integrado) Orientadora: Prof.^a Doutora Maria Luíza Constante Rosado Covilhã, maio de 2014
- 42– San Pedro JR, Rodríguez FA, Níguez BF, Sánchez JF, López–Guerrero AL, Murcia MF, Vilar AM. Massive hemorrhage in hemangioblastomas. *Neurosurg Rev.* 2010;33(1):11–26.
- 43– Slater A, Moore NR, Huson SM. The natural history of cerebellar hemangioblastoma in von HippelLindau Disease. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(8):1570–4
- 44– Lonser RR, Vortmeyer AO, Butman, JA, Gläsker S, Finn MA, Ammerman JM, Merrill MJ, Edwards NA, Zhuang Z, Oldfield EH. Edema is a precursor to central nervous system peritumoral cyst formation. *Ann Neurol.* 2005;58(3):392–9
- 45– Gläsker S, Vortmeyer AO, Lonser RR, Lubensky IA, Okamoto H, Xia JB, Li J, Milne E, Kowalak JÁ, Oldfield EH, Zhuang Z. Proteomic analysis of hemangioblastoma cyst fluid. *Cancer Biol Ther.* 2006;5(5):549–53.
- 46– Kawamura J, Garcia JH, Kamijyo Y. Cerebellar hemangioblastoma: histogenesis of stroma cells. *Cancer.* 1973;31(6):1528–40.

- 47- Spence AM, Rubinstein LJ. Cerebellar capillary hemangioblastoma: its histogenesis studied by organ culture and electron microscopy. *Cancer*. 1975;35(2):326-41.
- 48- Hasselblatt M, Jeibmann A, Gerss J, Behrens C, Rama B, Wassmann H, Paulus W. Cellular and reticular variants of hemangioblastoma revisited: a clinicopathologic study of 88 cases. *Neuropathol App Neurobiol*. 2005;31(6):618-22.
- 49- Collins ET (1894) Intra-ocular growths (two cases, brother and sister, with peculiar vascular new growth, probably retinal, affecting both eyes). *Trans Ophthalmol Soc UK* 14:141-149.
- 50-von Hippel E (1911) Die anatomische Grundlage der von mir beschriebenen sehr seltenen Erkrankung der Netzhaut. *Albrecht Von Graefes Arch F Ophth* 79:350-377].
- 51-Lindau A (1926) Studien uber Kleinhirnzysten. Bau, Pathogenese und Beziehung zur Angiomatosis retinae. *Acta Path et Microbiol Scand Suppl* 1:1-126]
- 52-. Cushing H, Bailey P (1928) Hemangiomas of cerebellum and retina (Lindau's disease). *Arch Ophthalmol* 57:447-463]
- 53- Cushing H, Bailey P (1928) Tumors arising from the bloodvessels of the brain: angiomatous malformations and hemangioblastomas. Springfield, Illinois]
- 54- Lonser RR, Glenn GM, Walther M et al (2003) von Hippel- Lindau disease. *Lancet* 361(9374):2059-2067].
- 55-CHU- B- C; TERAÉ- S; HIDA-K; FURUKAWA-M; ABE- S; MIYASAKA-K et al. MR findings in spinal hemangioblastoma: correlation with symptoms and with angiographic and surgical findings *AJNR- Am- JNeuroradiol*. 2001 Jan; 22 (1): 206- 17].
- 56- Pr Eamonn MAHER – Avril 2012
- 57- MALADIE DE VON HIPPEL-LINDAU : PROGRÈS GÉNÉTIQUES ET CLINIQUES RÉCENTS. 21/03/08 journal of neuroradiology

- 58–Gouveia S, Ribeiro C, Paiva S, Carneiro M. Von Hippel–Lindau disease: from pathogenesis to treatment. *Rev Port Endocrinol Diabetes Metab.* 2012;7(2):28–35.
- 59– Lee JY, Dong SM, Park WS, Yoo NJ, Kim CS, Jang JJ, Chi Jg, Zbar B, Lubensky IA, Linehan WM, Vortmeyer AO, Zhuang Z. Loss of heterozygosity and somatic mutations of the VHL tumor suppressor gene in sporadic cerebellar hemangioblastomas. *Cancer Res.* 1998;58(3):504–8
- 60– Maher ER, Neumann HP, Richard S. Von Hippel–Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(6):617–23.
- 61– Kim WY, Kaelin WG. Role of VHL gene mutation in human cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(24): 4991–5004.
- 62– Hatva E, Böhling T, Jääskeläinen J, Persico MG, Haltia M, Alitalo K. Vascular growth factors and receptors in capillary hemangioblastomas and hemangiopericytomas. *Am J Pathol.* 1996;148(3):763–75.
- 63– Longatti P, Basaldella L, Orvieto E, Dei Tos AP, Martinuzzi A. Aquaporin 1 expression in cystic hemangioblastomas. *Neurosci Lett.* 2006;392(3):178–80.
- 64– Reifenberger G, Reifenberger J, Bilzer T, Wechsler W, Collins VP. Coexpression of transforming growth factor- α and epidermal growth factor receptor in capillary hemangioblastoma of the central nervous system. *Am J Pathol.* 1995;147(2):245–50
- 65– Lonser RR, Vortmeyer AO, Butman JA et al (2005) Edema is a precursor to central nervous system peritumoral cyst formation. *Ann Neurol* 58:392–399
- 66– Shively SB, Beltaifa S, Gehrs B et al (2008) Protracted haemangioblastic proliferation and differentiation in von Hippel– Lindau disease. *J Pathol* 216(4):514–520
- 67– Glasker S, van Velthoven V (2005) Risk of hemorrhage in hemangioblastomas of the central nervous system. *Neurosurgery* 57(1):71–76

- 68– Trimble M, Caro J, Talalla A, Brain M. Secondary erythrocytosis due to a cerebellar hemangioblastoma: demonstration of erythropoietin mRNA in the tumor. *Blood*. 1991;78(3):599–601.
- 69– So CC, Ho LC. Polycythemia secondary to cerebellar hemangioblastoma. *Am J Hematol*. 2002;71(4):346–7.
- 70– . Urena RJ. Brain imaging in Hemangioblastoma [internet, medscape reference]. [Updated 2013 Nov 25; cited 2014 Jan]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/340994-overview#showall>
- 71– Takeuchi S, Tanaka R, Fujii Y, Abe H, Ito Y, Surgical treatment of hemangioblastomas with presurgical endovascular embolization. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2001;41(5):246–51.
- 72– Bamps S, Calenbergh FV, De Vleeschouwer S, Loon JV, Sciot R, Legius E, Goffin J. What the neurosurgeon should know about hemangioblastoma, both sporadic and in von Hippel–Lindau disease: a literature review. *Surg Neurol Int*. 2013;4:145.
- 73– agannathan J, Lonser RR, Smith R, DeV–room HL, Oldfield EH. Surgical management of cerebellar hemangioblastomas in patients with von HippelLindau disease. *J Neurosurg*. 2008; 108(2) : 210–22.
- 74– Khan AN. Imaging in von Hippel–Lindau syndrome. [internet, medscape reference]. [Updated: 2013 Jul 16; cited 2014 Jan]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/385704-overview#showall>
- 75–Quadery FA, Okamoto K. Diffusion–weighted MRI of haemangioblastomas and other cerebellar tumours. *Neuroradiology*. 2003;45(4):212–9.
- 76–Wolpert SM. The neuroradiology of hemangioblastomas of the cerebellum. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1970;110(1):56–66.
- 77– ESKRIDGE JM; MCAULIFFE W et al. Preoperative endovascular embolization of craniospinal Hemangioblastomas. *Am. J. Neuroradiol*. 1996; 17: 525– 531

- 78- RIMMELIN A., GANGI A., KLINFERT A., TAVERNE F., DIETMANN JL. Imagerie des hémangioblastomes du système nerveux central. Feuillet de radiologie 1994; 34: 482- 492.
- 79- ROONPRAPUNT CHANLAND, M-D, PH-D, V. MICHELLE SILVERA , AVI SETTON, DIANA FREED, et al. Surgical Management of Isolated Hemangioblastomas of the spinal cord. Neurosurgery 2002 August; 49 (2): ??
- 80- Chauveau D, Duvic C, Chrétien Y, Paraf F, Droz D, Melki P, ,et al. Renal involvement in Von Hippel Lindau disease. Kidney Int 1996 ; 50 : 944-51.
- 81-Lallu S, Naran S, Palmer D, Bethwaite P. Cyst fluid cytology of cerebellar hemangioblastoma: a case report. Diagn Cytopathol. 2008;36(5):341-3.
- 82- Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al. von Hippel-Lindau disease. Lancet. 2003; 361(9374) : 2059-67.
- 83- Gläsker S, Li J, Xia JB, Okamoto H, Zeng W, Lonser RR, Zhuang Z. Oldfield EH, Vortmeyer AO. Hemangioblastomas share protein expression with embryonal hemangioblast progenitor cell. Cancer Res. 2006;66(8):4167-72.
- 84- Aldape KD, Plate KH, Vortmeyer AO, Zagzag D, Neumann HPH. Haemangioblastoma. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, eds. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer (IARC); 2007;184-86.
- 85- Fournier D, Pasco-Papon, Menei P, Mercier P, Guy G. Tumeurs intraventriculaires. EMC, Neurologie 1997; 17: 1-14.
- 86- Woodward ER, Wall K, Forsyth J, Macdonald F, Maher ER. VHL mutation analysis in patients with VHL mutation analysis in patients with isolated central nervous system haemangioblastoma. Brain 2007; 130 (pt 3): 836-42.
- 87- Ohh M, Yauch RL, Lonergan KM, et al. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein is required for proper assembly of an extracellular fibronectin matrix. Mol Cell. 1998; 1 (7): 959-68.

- 88– Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, Patronas NJ, Linehan WM, von Zbar B. Hippel–Lindau disease : genetic, clinical, and imaging features. *Radiology* 1995; 194 (3): 629–42
- 89– Melmon KL, Rosen SW. Lindau's disease. *Am J Med.* 1964; 36: 595–617.
- 90– Wanebo JE, Lonser RR, Glenn GM, Oldfield EH. The natural history of hemangioblastomas of the central nervous system in patients with von Hippel–Lindau disease. *J Neurosurg.* 2003; 98 (1): 82–94.
- 91– Lonser RR, Weil RJ, Wanebo JE, DeVroom HL, Oldfield EH. Surgical management of spinal cord hemangioblastomas in patients with von HippelLindau disease. *J Neurosurg.* 2003; 98(1): 106–16
- 92– Slavin KV. Hemangioblastoma treatment & management. [internet, medscape reference]. [Updated: 2013 Jul 12; cited 2014 Jan]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/250670-treatment#showall>
- 93– . Niemelä M, Mäenpää H, Salven P, Summanem P, Poussa K, Laatikainen L, Jääskeläinen J, Joensu H. Interferon α -2a therapy in 18 hemangioblastomas. *Clin Cancer Res.* 2001;7(3):510–6
- 94– Novak Z. Endoscopic cure of cerebellar hemangioblastoma. *Bratisl Lek Listy.* 2004;105(1):8–10.
- 95– . Slavin KV. Hemangioblastoma. [internet, medscape reference]. [Updated: 2013 Jul 12; cited 2014 Jan]. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/250670overview#showall>
- 96– awahar A, Kondziolka D, Garces YI, Flickinger JC, Pollock BE, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for hemangioblastomas of the brain. *Acta Neurochir (Wien)* 2000; 142: 641–4.
- 97– Sung DI, Chang CH, Harisiadis L. Cerebellar hemangioblastomas. *Cancer.* 1982;49(3):553– 5.

- 98- Hayashi S, Takeda N, Komura E. Symptomatic cerebellar hemorrhage from recurrent hemangioblastoma during delivery. Case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50(12):1105-7
- 99- . Mills SA, Oh MC, Rutkowski MJ, Sughrue ME, Barani IJ, Parsa AT. Supratentorial hemangioblastomas: clinical features, prognosis, and predictive value of location for von Hippel-Lindau disease. *Neuro Oncol*. 2012;14(8):1097-104.
- 100- SERRADELL A. POU Phacomatoses. EMC 17163-B-10.

أطروحة رقم 21 / 332

سنة 2021

الورم الأرومي الوعائي المخيخي عند البالغ

تجربة قسم علم التشريح المرضي بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس
(بصدد 06 حالات)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/12/22

من طرف

السيدة رنيا أبشير

المزداة في 18/05/1995 بصفرو

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الورم الأرومي الوعائي المخيخي - معزول - مرض فون هيبيل لاندو - الفحص النسيجي - جراحة استئصال الورم

اللجنة

الرئيس	السيد عمر بولهرود أستاذ مبرز في علم جراحة الأعصاب
المشرف	السيد محمد سيناء أستاذ مبرز في علم التشريح المرضي
الأعضاء	السيد عزيز بازين أستاذ مبرز في علم الأنكولوجيا الطبية
	السيد توفيق أفريشة أستاذ مبرز في علم الأشعة
	السيد عكاشة نعمة أستاذ مبرز في علم جراحة الأعصاب