

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2010

Thèse N° 136/10

**LES TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL :
ANATOMIE PATHOLOGIQUE ET DIFFICULTES DIAGNOSTIQUES
(A propos de 306 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 09/12/2010

PAR

M. ANDALOUSSI SAAD

Né le 28 septembre 1982 à AL HOCEIMA

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Systeme nerveux central - Examen extemporané - Immunohistochimie
Pathologie

JURY

Mme. AMARTI RIFFI AFAF.....	PRESIDENT ET RAPPORTEUR
Professeur d'Anatomie pathologique	
M. CHAKOUR KHALID.....	} JUGES
Professeur d'Anatomie	
Mme. TIZNITI SIHAM.....	
Professeur de Radiologie	
Mme. SQALLI HOUSSAINI NADIA.....	
Professeur agrégé de Radiologie	

PLAN

LISTE DES ABREVIATIONS	4
INTRODUCTION	6
CLASSIFICATION OMS DES TUMEURS DU SYSTÈME NERVEUX	8
PATIENTS ET METHODES.....	13
RESULTATS	18
DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES	19
A- REPARTITION DES PATIENTS SELON L'AGE	19
1- Répartition des patients entre enfants et adultes	19
2- Répartition des patients par tranche d'âge.....	20
B- REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE	21
C- ORIGINE GEOGRAPHIQUE DES PATIENTS	23
D- REPRESENTATION TOPOGRAPHIQUE DE L'ENSEMBLE DES TUMEURS DE LA SERIE	24
1- Répartition topographique au niveau de l'encéphale.....	25
a- Répartition topographique au niveau supra-tentoriel.....	26
b- Répartition topographique au niveau infra-tentoriel.....	27
2- Répartition topographique au niveau vertébro-médullaire.....	28
E- REPARTITION TOPOGRAPHIQUE DE L'ENSEMBLE DES TUMEURS DE LA SERIE SELON L'AGE DES PATIENTS (ADULTES ET ENFANTS).....	29
1- Répartition topographique des tumeurs cérébrales selon l'âge.....	29
a- Chez l'enfant	29
b- Chez l'adulte	30
2- Répartition topographique des tumeurs supra-tentorielles selon l'âge	31
a- Chez l'adulte	31
b- Chez l'enfant.....	32
3- Répartition topographique des tumeurs infra-tentorielles selon l'âge.....	33
a- Chez l'adulte	33
b- Chez l'enfant.....	34
4- Répartition topographique des tumeurs vertébro-médullaires selon l'âge ...	35
a- Chez l'adulte	35
b- Chez l'enfant.....	36
G- ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE.....	37
1- Tumeurs des éléments neuro-épithéliaux	39

a- Tumeurs astrocytaires	39
b- Les tumeurs épendymaires	44
c- Tumeurs oligodendrogiales.....	46
d- Les tumeurs des gliomes mixtes.....	47
e- Les tumeurs des plexus choroïdes	48
f- Les tumeurs mal différenciées et embryonnaires	48
2- Les tumeurs des nerfs crâniens	51
3- Méningiomes	52
4- Les lymphomes malins non hodgkiniens	54
5- Les plasmocytomes.....	55
5- Les tumeurs mésenchymateuses	56
6- Les tumeurs kystiques	56
a- Kystes arachnoïdiens	56
b- Kystes dermoïdes.....	57
c- Kystes épidermoïdes.....	57
d- Kystes colloïdes	57
7- Les tumeurs de la région sellaire	57
a- Les adénomes hypophysaires.....	57
8- Les tumeurs métastatiques	57
H- CONCORDANCE EXTEMPORANE-HISTOLOGIE	61
I- ETUDE IMMUNOHISTOCHEMIE.....	62
J- CONCORDANCE RADDIOLOGIE-HISTOLOGIE	65
DISCUSSION	66
I- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUE	67
A- FREQUENCE	67
B- REPARTITION SELON L'AGE.....	67
C- REPARTITION SELON LE SEXE.....	68
D- REPARTITION SELON LA TOPOGRAPHIE.....	69
1- Répartition topographique des tumeurs supra-tentorielles	69
2- Répartition topographique des tumeurs infra-tentorielles	70
3- Répartition topographique des tumeurs vertébro-médullaires	70
E- REPARTITION DES TUMEURS PRIMITIVES.....	70
F- REPARTITION DES TUMEURS METASTATIQUES	73
1- Au niveau cérébrales	73

2- Au niveau vertébro-médullaire	74
3- Intérêt de l'immunohistochimie.....	74
II- FIABILITE DE L'EXAMEN EXTEMPORANE.....	77
1- Fiabilité globale	77
2- Fiabilité selon le type histologique	79
III- PROBLEMES DIAGNOSTIQUES POSES PAR LA RADIOLOGIE	80
1- Astrocytomes	80
2- Oligodendrogliomes	84
3- Ependymomes	84
4- Méningiomes.....	86
5- Métastases	87
IV- DIFFICULTES DU DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE	
ET APPORT DE L'IMMUNOHISTOCHIMIE	88
1- Distinction entre tumeur gliale bénigne et réaction gliale	92
2- Distinction entre tumeur bénigne et tumeur maligne	94
a- Astrocytome grade II / grade III	94
b- Oligodendrogliome grade II / grade III (anaplasique).....	99
c- Ependymome grade II / grade III (anaplasique)	105
d- Méningiome grade I / grade III (anaplasique)	107
e- Adénome hypophysaire	111
3- Problème de typage histologique	115
a- Tumeur gliales malignes / autres tumeurs	115
b- Sous-types particuliers de tumeurs gliales.....	119
c- Tumeur embryonnaires et indifférenciées	126
CONCLUSION	132
RESUMES	135
BIBLIOGRAPHIE	139

ABREVIATIONS

CA-125	: carbohydrate antigen-125
CEA	: carcinoembryonic antigen
DNET	: tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique
EGFR	: epidermal growth factor receptor
EMA	: antigène épithélial de membrane
ER	: estrogen receptor protein
ERBB2	: protéine membre de la famille des récepteurs tyrosine kinase
FISH	: hybridation fluorescente in-situ
GCDFP-15	: gross cystic disease fluid protein-15
GFAP	: protéine gliofibrillaire acide
HE	: hémateïne-éosine
Her-2	: human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HES	: hémateïne-éosine-safran
HMB-45	: human Melanoma Black-45
IHC	: immunohistochimie
IRM	: imagerie par résonance magnétique
LCR	: liquide céphalorachidien
MAP2	: microtubule-associated protein 2
NCAM	: neural cell adhesion molecule
NeuN	: neuronal nuclei
NFP	: protéine du neurofilament
NSE	: neuron-specific enolase
OLC	: oligodendroglial-like cells
OMS	: organisation mondiale de la santé
PAS	: periodic-acid-schiff

PCR	: polymerase chain reaction
PLAP	: placental alkaline phosphatase
PNET	: tumeur neuroectodermique primitive
PR	: progesteron receptor protein
PSA	: prostate-specific antigen
PSAP	: prostate alkaline phosphatase
SNC	: système nerveux central
TDM	: tomодensitométrie
TTF-1	: thyroid transcription factor-1
VIM	: vimentine

INTRODUCTION

Les tumeurs du système nerveux central représentent un ensemble hétérogène de maladies de caractérisation complexe et de fréquence variable. On les classe en fonction de leur type histologique mais également en fonction de leur topographie qui conditionne la symptomatologie clinique. Le diagnostic est basé sur l'imagerie et l'histologie.

Le pronostic de ces tumeurs est lié à leur type histologique (origine tissulaire et degré de malignité), à leur localisation (agressivité de la tumeur en terme de développement et conséquences neurologiques) et à leur accessibilité au traitement chirurgical.

L'examen anatomopathologique des tumeurs du système nerveux central est crucial pour la prise en charge des patients. Il repose sur l'examen histopathologique standard après inclusion en paraffine et des techniques complémentaires telles que l'immunohistochimie et la biologie moléculaire dans certains cas.

Le diagnostic histopathologique consiste à déterminer le type de prolifération tumorale et à fournir des éléments pronostiques. La classification de l'OMS 2007 des tumeurs du système nerveux central distingue les tumeurs primitives et secondaires. Parmi les tumeurs primitives, on trouve les tumeurs du tissu neuroépithelial, les tumeurs des méninges, les lymphomes et les néoplasies hématopoïétiques, les tumeurs des cellules germinales et enfin les tumeurs de la région sellaire.

L'examen extemporané en neurochirurgie est de plus en plus demandé par le clinicien en vue d'obtenir des réponses à certain nombre de questions : le prélèvement est-il tumoral ou pas ? Sa nature est-elle bénigne ou maligne ? Quel est son type histologique ?

Nous proposons d'étudier, sur une série rétrospective de 306 cas de tumeurs du système nerveux central colligés au service d'anatomopathologie du CHU Hassan II de Fès entre janvier 2004 et décembre 2009, le profil épidémiologique descriptif de ces tumeurs et les difficultés diagnostiques qu'elles peuvent poser à l'étude histologique.

Classification OMS des tumeurs du système nerveux [1]:

Tumeurs du tissu neuroépithelial

Tumeurs astrocytaires

- Astrocytome pilocytique

 - Astrocytome pilomyxoïde

- Astrocytome à cellules géantes subépendymaires

- Xanthoastrocytome pléomorphe

- Astrocytome diffus

 - Astrocytome fibrillaire

 - Astrocytome gémistocytique

 - Astrocytome protoplasmique

- Astrocytome anaplasique

- Glioblastome

 - Glioblastome à cellules géantes

 - Gliosarcome

- Gliomatosis cerebri

Tumeurs oligodendrogliales

- Oligodendrogliome

- Oligodendrogliome anaplasique

Tumeurs oligoastrocytaires

- Oligoastrocytome

- Oligoastrocytome anaplasique

Tumeurs épendymaires

- Subépendymome

- Ependymome myxopapillaire

- Ependymome

 - Cellulaire

 - Papillaire

 - A cellules nettes

 - Tanycytique

- Ependymome anaplasique

Tumeurs des plexus choroïdes

- Papillome des plexus choroïdes

Papillome atypique des plexus choroïdes

Carcinome des plexus choroïdes

Autres tumeurs neuroépithéliales

Astroblastome

Gliome choroïde du troisième ventricule

Gliome angiocentrique

Tumeurs neuronales et mixtes neuronale-gliales

Gangliocytome dysplasique du cervelet (Lhermitte-Duclos)

Astrocytome/gangliogliome desmoplasique infantile

Tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique

Gangliocytome

Gangliogliome

Gangliogliome anaplasique

Neurocytome central

Neurocytome extraventriculaire

Liponeurocytome cérébelleux

Tumeur glioneuronale papillaire

Tumeur glioneuronale formant des rosettes du quatrième ventricule

Paragangliome

Tumeurs de la région pinéale

Pinéocytome

Tumeur du parenchyme pinéal à différenciation intermédiaire

Pinéoblastome

Tumeur papillaire de la région pineale

Tumeurs embryonnaires

Médulloblastome

Médulloblastome desmoplasique/nodulaire

Médulloblastome à nodularité extensive

Médulloblastome anaplasique

Médulloblastome à grandes cellules

Tumeurs neuroectodermiques primitives du système nerveux central

Neuroblastome du système nerveux central

Ganglioneuroblastome du système nerveux central

Médulloépithéliome

Ependymoblastome

Tumeur tératoïde/rhabdoïde atypique

Tumeurs des nerfs crâniens et spinaux

Schwannome (neurilemmome, neurinome)

Cellulaire

Plexiforme

Mélanotique

Neurofibrome

Plexiforme

Périneuriome

Périneuriome, NOS

Périneuriome maligne

Tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques (MPNST)

MPNST épithélioïde

MPNST avec différenciation mésenchymateuse

MPNST mélanotique

MPNST avec différenciation glandulaire

Tumeurs des méninges

Tumeurs des cellules méningothéliales

Méningiome

Méningothélial

Fibreux (fibroblastique)

Transitionnel (mixte)

Psammomateux

Angiomateux

Micokystique

Sécrétoire

Riche en lymphoplasmocytes

Métaplasique

Chordoïde

A cellules nettes

Atypique

Papillaire

Rhabdoïde

Anaplasique (malin)

Tumeurs mésoenchymateuses

Lipome

Angiolipome

Hibernome

Liposarcome

Tumeur fibreuse solitaire

Fibrosarcome

Histiocytome malin fibreux

Léiomyome

Léiomyosarcome

Rhabdomyome

Rhabdomyosarcome

Chondrome

Chondrosarcome

Ostéome

Ostéosarcome

Hémangiome

Hémangioendothéliome épithélioïde

Hémangiopéricytome

Hémangiopéricytome anaplasique

Angiosarcome

Sarcome de Kaposi

Sarcome d'Ewing

Lésions mélanocytaires primaires

Mélanocytose diffuse

Mélanocytome

Mélanome malin

Mélanomatose méningée

Autres néoplasies liées aux méninges

Hémangioblastome

Lymphomes et néoplasies hématopoïétiques

Lymphomes malins

Plasmocytome

Sarcome granulocytaire

Tumeurs des cellules germinales

Germinome

Carcinome embryonnaire

Tumeur du sac vitellin

Choriocarcinome

Tératome

 Mature

 Immature

 Tératome à transformation maligne

Tumeur mixte des cellules germinales

Tumeurs de la région sellaire

Craniopharyngiome

 Adamantinomateux

 Papillaire

Tumeur à cellules granuleuses

Pituicytome

Oncocytome à cellules fusiformes de l'adénohypophyse

Tumeurs métastatiques

MATERIEL ET METHODES

Notre étude est une analyse rétrospective portant sur l'aspect anatomopathologique des tumeurs du système nerveux central.

Cette étude a concerné toutes les tumeurs du système nerveux central, qu'elles soient bénignes ou malignes, primitives ou secondaires. Les processus infectieux et parasitaires, les malformations vasculaires et la pathologie inflammatoire ont été éliminés ainsi que les cas dont l'étude histologique était réalisée en dehors du laboratoire d'anatomopathologie du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès.

Le diagnostic des tumeurs du système nerveux central est établi par l'analyse histologique des prélèvements tumoraux.

La collecte des données s'est déroulée au sein du service d'anatomopathologie du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès. La période choisie de l'étude rétrospective concernait les années: 2004, 2005, 2006, 2007, 2008 et 2009. L'échantillonnage des malades comportait 306 cas dont les données ont été exploitées sur une fiche d'exploitation (annexe 1).

Les critères d'inclusion dans cette étude ont été :

- la localisation tumorale exclusive au niveau du système nerveux central.
- le diagnostic est confirmé par un examen anatomopathologique réalisé au service d'anatomopathologie du CHU Hassan II de Fès entre janvier 2004 et décembre 2009.

Les données ont été recueillies à partir des dossiers des malades hospitalisés au service de neurochirurgie ou suivis en externe durant les mêmes années.

Le délai entre la réception des prélèvements biopsiques et la délivrance des résultats de l'examen extemporané n'a pas été noté sur les fiches des patients.

L'analyse statistique correspondait à une description de notre échantillon, par la mise en évidence de pourcentages et de moyennes. Les tests statistiques de comparaison utilisés sont le test Chi-2 ou test T de Student. Le logiciel épi-info était utilisé pour cette analyse.

Le but de ce travail est de :

- ü évaluer la fréquence des différents sous types histologiques des tumeurs du système nerveux central au CHU HASSAN II de Fès.
- ü évaluer leur répartition selon la topographie et les différentes tranches d'âge.
- ü décrire leurs aspects anatomo-pathologiques et les difficultés diagnostiques qu'elles peuvent poser.
- ü évaluer l'apport de l'examen extemporané dans ce type de tumeur.
- ü décrire les difficultés posées par l'imagerie pour le diagnostic des types histologiques les plus fréquents dans notre série.

(Annexe 1):

Fiche D'exploitation

LES TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Identité:

Nom / Prénom:

N° d'entrée:

Age:

Origine:

N° d'anapath. :

Sexe:

Adresse:

ATCD :

- Personnelles
- Familiaux

Symptomatologie clinique :

- Date de début:
- Date de consultation :
- Motif de consultation:

ü syndrorme d'HTIC : oui non

ü déficit neurologique : oui non

Type :

ü trouble de conscience: oui non

ü crises épileptiques: oui non

ü douleurs rachidiennes: oui non

Bilan radiologique :

- Radiographie standard du crâne :
- TDM:

ü siège de la tumeur:

ü mensurations :

ü hydrocéphalie:

ü œdème périlésionnel :

ü prise de contraste:

ü autres:

RESULTATS

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

A- REPARTITION DES PATIENTS SELON L'AGE :

306 patients ont été inclus dans l'étude. La moyenne d'âge est de 37,61 ans \pm 19,37 (écart type).

L'âge médian est de 38 ans.

L'âge de nos patients varie entre 12 mois et 82 ans. Nous avons pris la 15ème année comme la limite d'âge entre l'enfant et l'adulte.

1- Répartition des patients entre enfants et adultes :

Tableau 1 : Répartition des patients entre enfants et adultes

	Enfants	Adultes	Total
Nombre de cas	48	258	306
Pourcentage	15,7	84,3	100

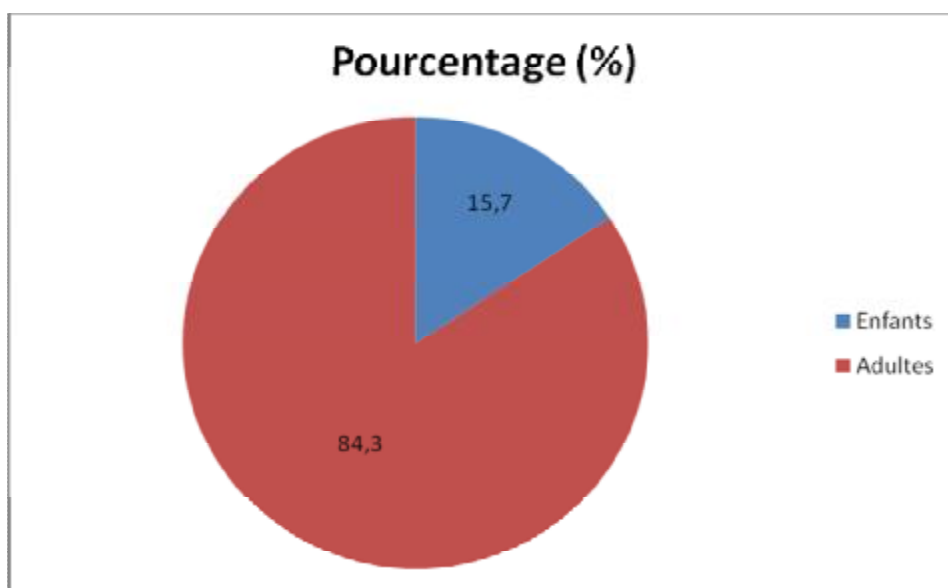


Figure 1 : Répartition des patients entre enfants et adultes

L'adulte est 5 fois plus touché que l'enfant, comme le montre le tableau sus-jacent.

2- Répartition des patients par tranche d'âge :

Tableau 2 : Répartition des patients par tranche d'âge

Age en années	Nombre de cas
1-5	16
6-15	32
16-25	38
26-35	57
36-45	52
46-55	51
56-65	37
66-75	18
76-85	5
Total	306

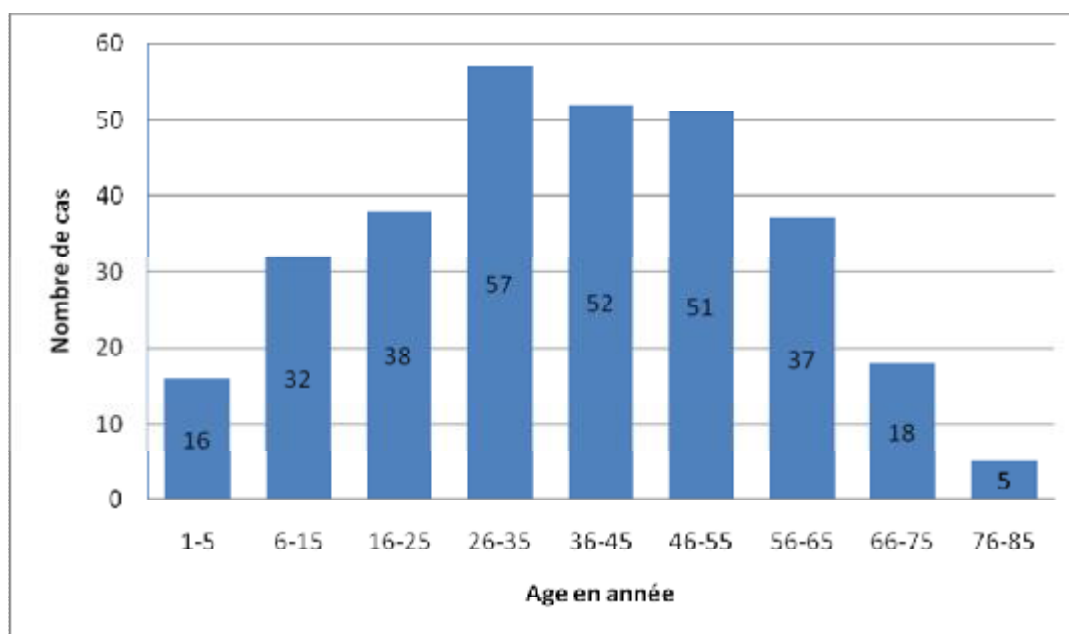


Figure 2 : Répartition des patients par tranche d'âge

Les tumeurs du système nerveux central peuvent survenir à tout âge avec prédominance entre 26 et 55 ans.

B- REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE :

Tableau 3 : Répartition des patients selon le sexe

	Enfants	Adultes	Total	Pourcentage	P
Féminin	17	130	147	48,04	<0,057
Masculin	31	128	159	51,96	
Total	48	258	306	100	

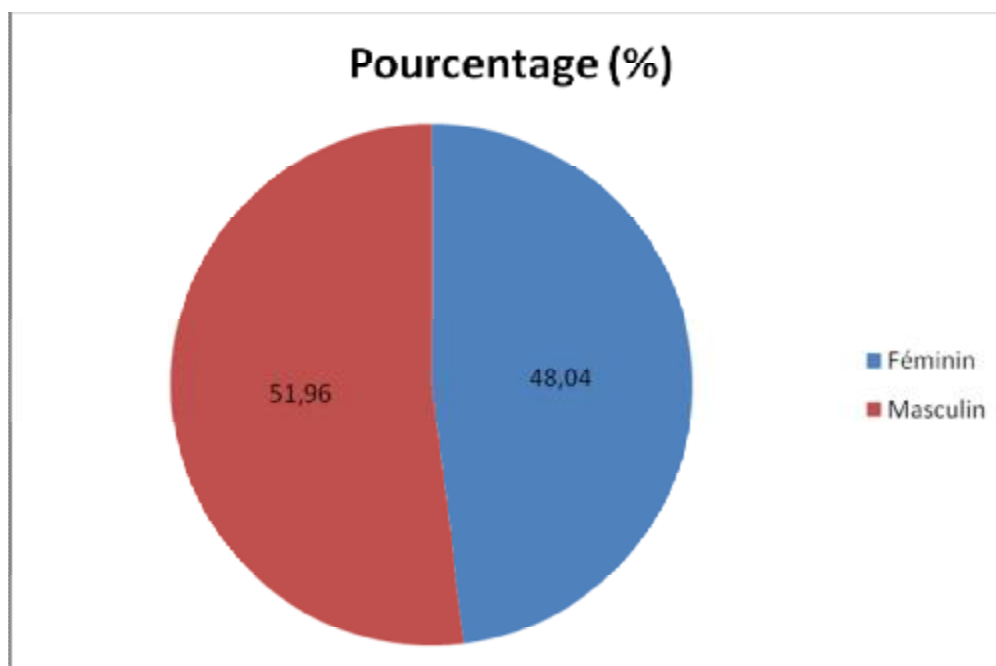


Figure 3 : Répartition des patients selon le sexe

Comme le montre le tableau sus-jacent, il y a une légère prédominance du sexe masculin par rapport au sexe féminin (51,96 versus 48,04).

Tableau 4 : Répartition par tranche d'âge et par sexe.

Age (ans)	Masculin	Féminin	Total
1-5	10	6	16
6-15	21	11	32
16-25	24	14	38
26-35	33	24	57
36-45	20	32	52
46-55	17	34	51
56-65	19	18	37
66-75	11	7	18
76-85	4	1	5
Total	159	147	306

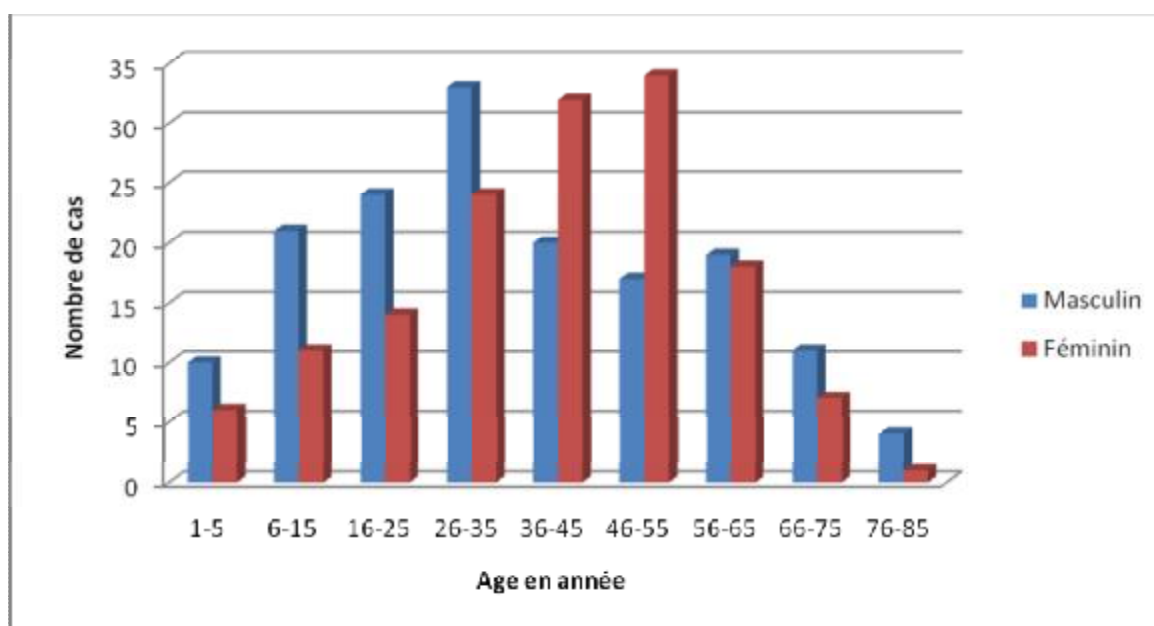


Figure 4 : Répartition par tranche d'âge et par sexe

L'analyse de la répartition par tranche d'âge et par sexe montre qu'il existe une prédominance féminine au cours de certaines décennies (entre 36 et 55 ans). Alors que l'atteinte masculine commence à devenir de plus en plus prononcée chez l'enfant et à partir de 60 ans.

C- ORIGINE GEOGRAPHIQUE DES PATIENTS :

L'origine géographique a été précisée chez 295 patients.

Tableau 5: Répartition des patients selon leur origine géographique

Origine	Nombre de cas	Origine	Nombre De cas
Fès	148	Midelt	2
Taounate	44	Missour	2
Taza	29	Ouazane	1
Sefrou	12	Oued Amlil	1
Hoceima	11	Oujda	1
Guercif	9	Semara	1
Boulmane	7	Sidi Kacem	1
Meknès	6	Tafilalt	1
Nador	6	Tahla	1
Imouzar	3	Tanger	1
Errachidia	2	Taoujtate	1
Ifrane	2	Taourirte	1
Khenifra	2		

La majorité de nos malades viennent de la région Fès-boulmane et Taza-Hoceima-Taounate.

D-REPRESENTATION TOPOGRAPHIQUE DE L'ENSEMBLE DES TUMEURS DE LA SERIE :

Tableau 6: Topographie des tumeurs du système nerveux central

Siège	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Encéphalique	254	83
Vertébro-médullaire	52	17
Total	306	100

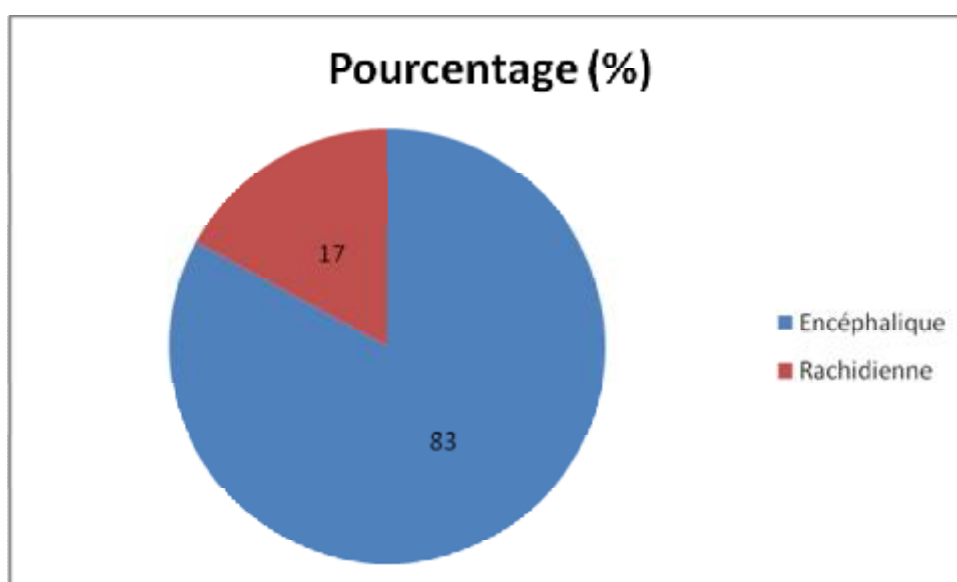


Figure 5 : Topographie des tumeurs du système nerveux central

Dans notre série, on note une prédominance des tumeurs encéphaliques (83%) par rapport à celles vertébro-médullaires (17%).

1- Répartition topographique des tumeurs au niveau de l'encéphale:

Tableau 7: Topographie des tumeurs encéphaliques

Siège	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Supratentoriel	171	67,32
Infratentoriel	83	32,68
Total	254	100

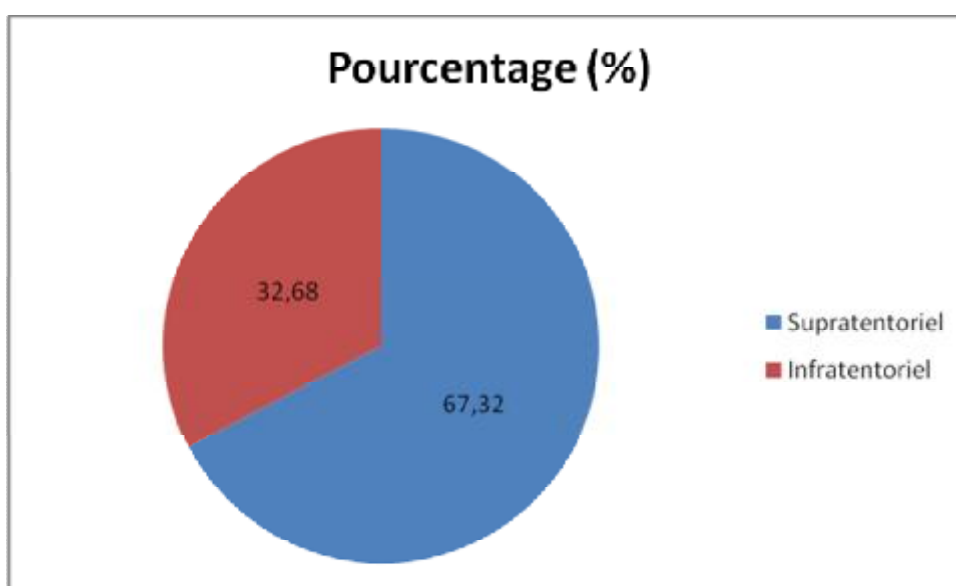


Figure 6: Topographie des tumeurs cérébrales

Nous avons constaté une nette prédominance des tumeurs supratentorielles ($\frac{2}{3}$ des tumeurs cérébrales de la série) par rapport aux celles infratentorielles.

a- Répartition topographique de l'ensemble des tumeurs au niveau supra-tentoriel :

Tableau 8: Répartition topographique des tumeurs au niveau supratentoriel

Siège	Nombre de cas	Pourcentage
Lobes cérébraux	153	89,47
Ventricules (V3, VL)	8	4,68
Selle turcique	7	4,1
Faux du cerveau	2	1,17
Région pinéale	1	0,58
Total	171	100

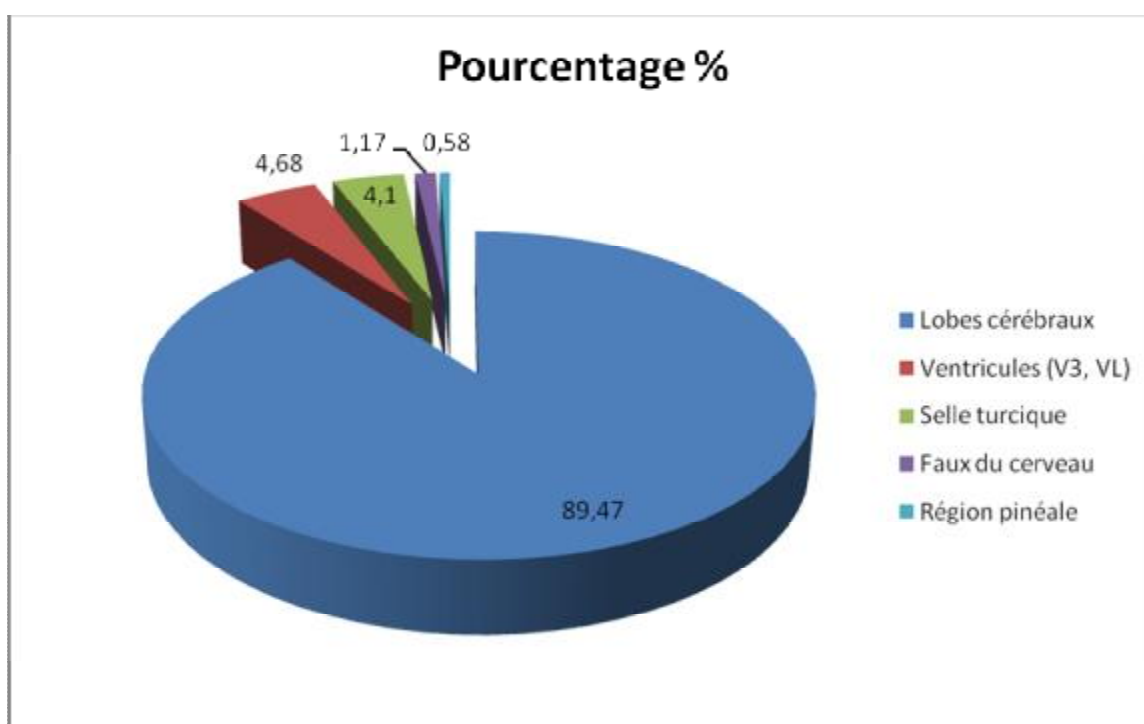


Figure 7: Répartition topographique des tumeurs au niveau supratentoriel

Nous avons noté une nette prédominance de l'atteinte des lobes cérébraux avec 153 cas, soit 89,47% des localisations supratentorielles. Les tumeurs intra-ventriculaires viennent en deuxième position avec 8 cas, soit 4,68%, suivies de celles de la région sellaire et supra-sellaire avec 7 cas, soit 4,1%. Enfin, l'atteinte de la faux du cerveau et de la région pinéale (1 cas).

b- Répartition topographique de l'ensemble des tumeurs au niveau infra-tentoriel:

Tableau 9: Répartition topographique des tumeurs au niveau infra-tentoriel

Siège	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Hémisphères cérébelleux	54	65,06
Vermis et 4ème ventricule	12	14,46
Angles ponto-cérébelleux (APC)	11	13,25
Tronc cérébral	6	7,23
Total	83	100

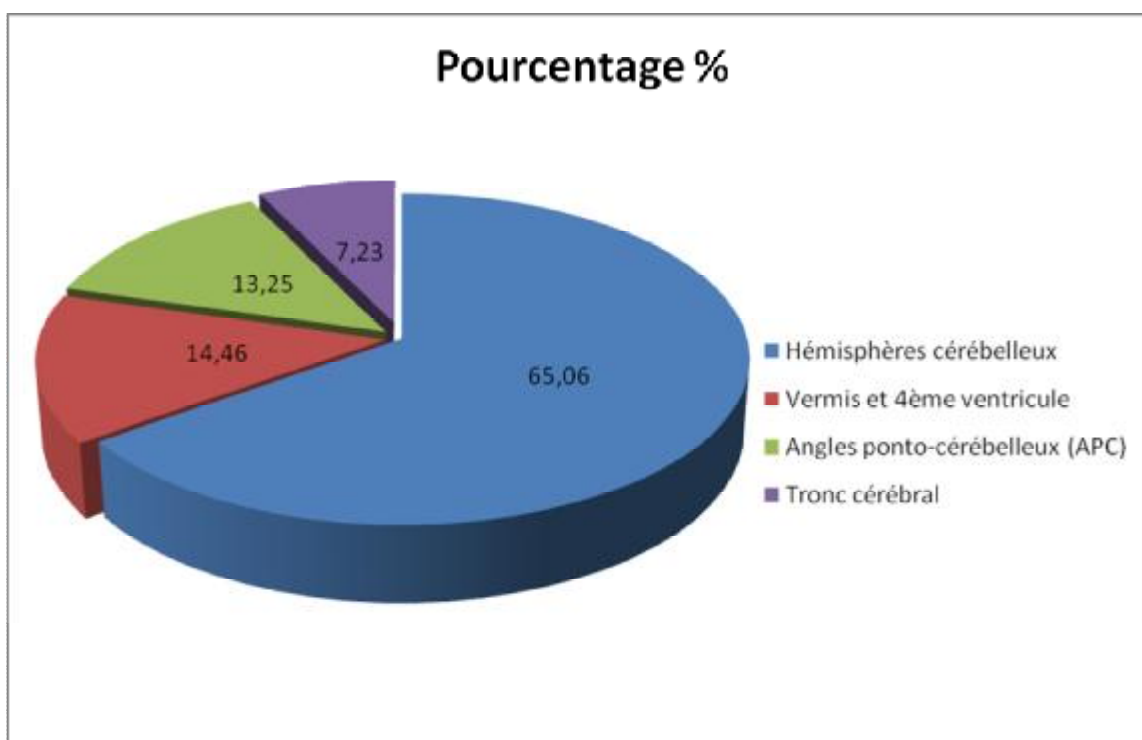


Figure 8: Répartition topographique des tumeurs au niveau infra-tentoriel

Les tumeurs des hémisphères cérébelleux représentent la première localisation au niveau infra-tentoriel avec 54 cas, puis celles du vermis et 4ème ventricule avec 12 cas, et les tumeurs de l'APC avec 11 cas et enfin celles du tronc cérébral avec 6 cas.

2- Répartition topographique des tumeurs au niveau vertébro-médullaire:

Tableau 10: Topographie des tumeurs vertébro-médullaires

Siège	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Intra-médullaire	11	21,15
Intra-dural extra-médullaire	16	30,77
Extra-dural	25	48,08
Total	52	100

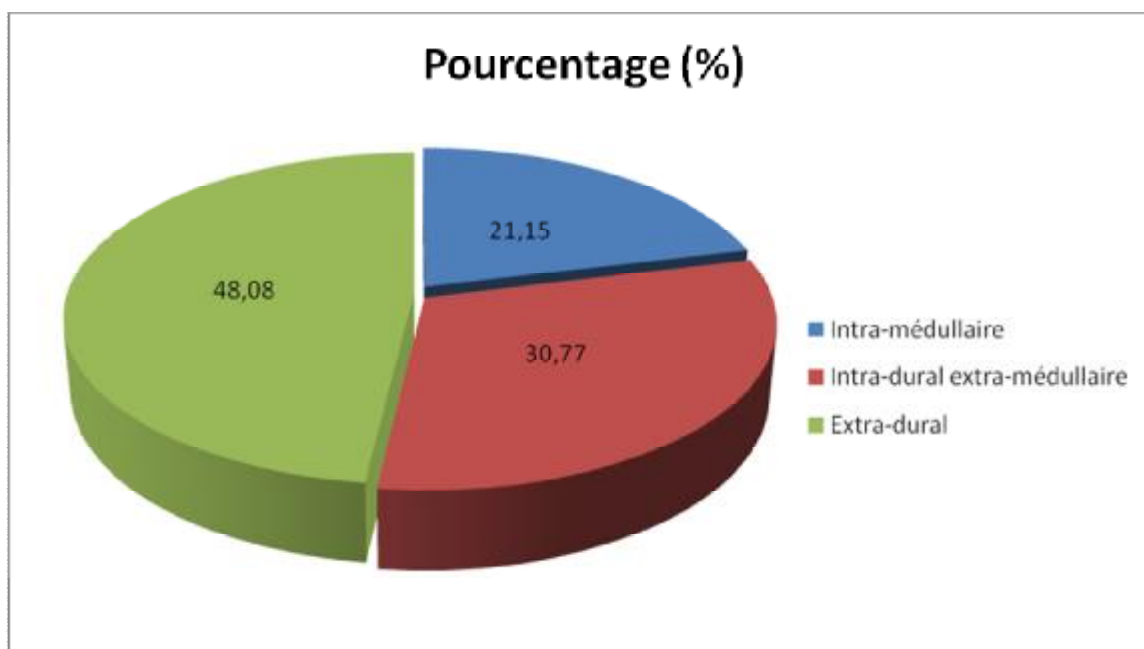


Figure 9: Topographie des tumeurs vertébro-médullaires

Les tumeurs intra-médullaires représentent environ la moitié (48,08%) des tumeurs vertébro-médullaires avec 25 cas, puis celles intra-durales extra-médullaires et extra-durales avec respectivement 30,77% et 48,08%.

E- REPARTITION TOPOGRAPHIQUE DE L'ENSEMBLE DES TUMEURS DE LA SERIE SELON L'AGE DES PATIENTS (ADULTES ET ENFANTS):

Tableau 11: Répartition topographique de l'ensemble des tumeurs de la série

	Enfants	Adultes	Total	Pourcentage (%)
encéphaliques	46	208	254	83
Vertébro-médullaires	2	50	52	17
Total	48	258	306	100

1- Répartition topographique des tumeurs cérébrales selon l'âge:

a- Chez l'enfant:

Tableau 12: Topographie des tumeurs cérébrales chez l'enfant

Siège	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Supratentoriel	16	34,78
Infratentoriel	30	65,22
Total	46	100

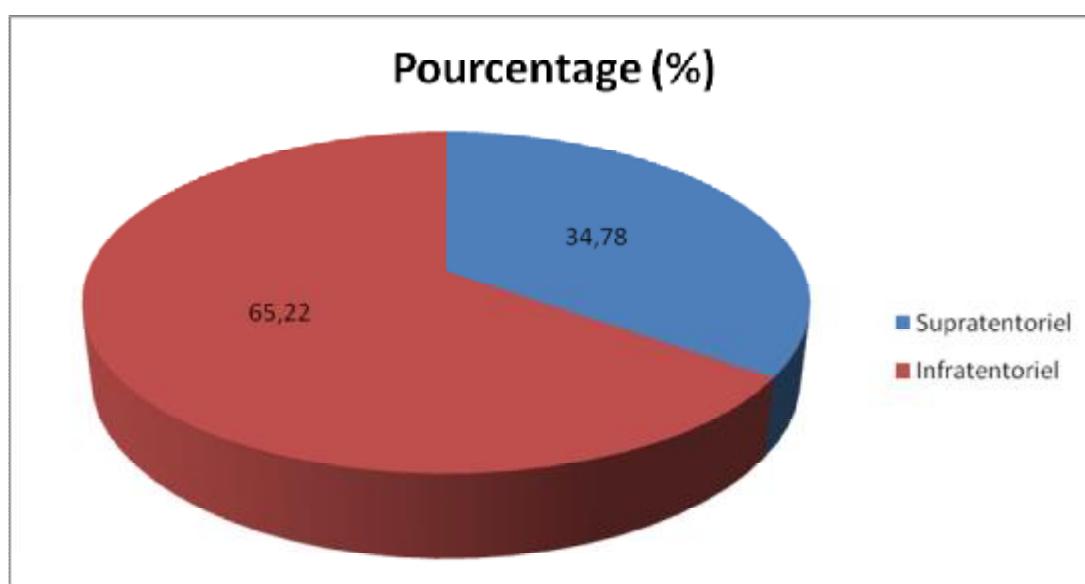


Figure 10: Topographie des tumeurs cérébrales chez l'enfant

Dans notre série, les tumeurs supratentorielles représentent les $\frac{2}{3}$ des tumeurs cérébrales chez l'enfant. Alors que celles infratentorielles ne représentent que $\frac{1}{3}$.

b- Chez l'adulte:

Tableau 13: Topographie des tumeurs cérébrales chez l'adulte

Siège	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Supratentoriel	155	74,52
Infratentoriel	53	25,48
Total	208	100

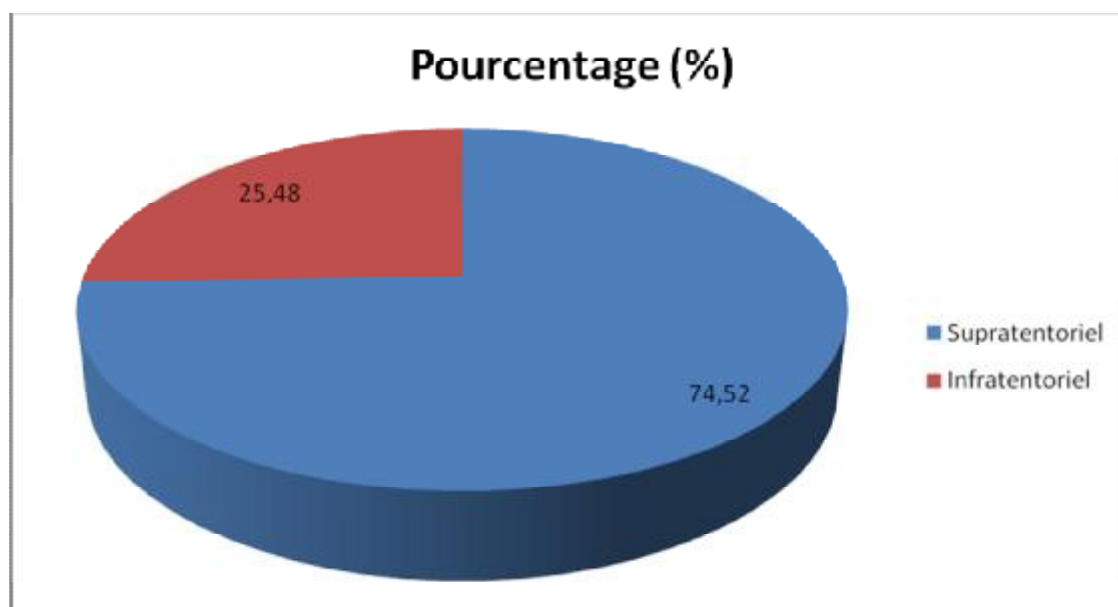


Figure 11: Topographie des tumeurs cérébrales chez l'adulte

Chez l'adulte, la localisation supratentorielle domine nettement celle infratentorielle : $\frac{3}{4}$ contre $\frac{1}{4}$.

2- Répartition topographique des tumeurs supra-tentorielles selon l'âge:

a- Chez l'adulte:

Tableau 14: Topographie des tumeurs supra-tentorielles chez l'adulte

Siège	Nombre de cas	Pourcentage %
Lobes cérébraux	143	92,26
Selle turcique	6	3,87
Ventricules (V3-VL)	3	1,93
Faux du cerveau	2	1,29
Région pinéale	1	0,65
Total	155	100

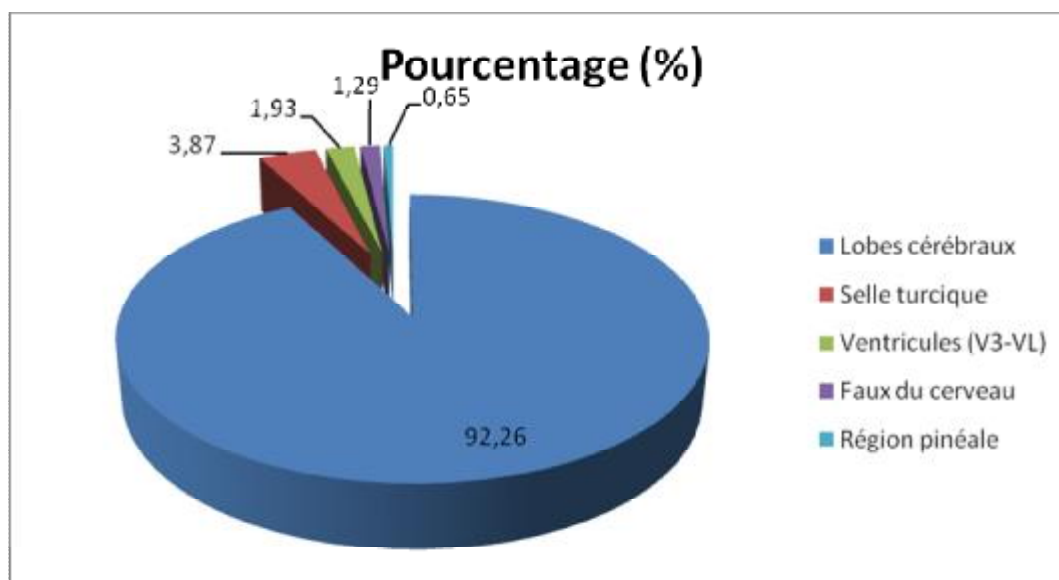


Figure12: Topographie des tumeurs supra-tentorielles chez l'adulte

Nous avons noté que les lobes cérébraux représentent le siège prédominant des tumeurs supratentorielles chez l'adulte avec 143 cas, soit 92,26%. Suivies par les tumeurs de la région sellaire et supra-sellaire avec 6 cas soit 3,87%.

En 3ème position, on retrouve les tumeurs des ventricules (V3-VL) et la faux du cerveau, le reste des localisations étant relativement rares.

b- Chez l'enfant:

Tableau 15: Topographie des tumeurs supra-tentorielles chez l'enfant

Siège	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Lobes cérébraux	10	62,5
Ventricules (V3-VL)	5	31,25
Selle turcique	1	6,25
Total	16	100

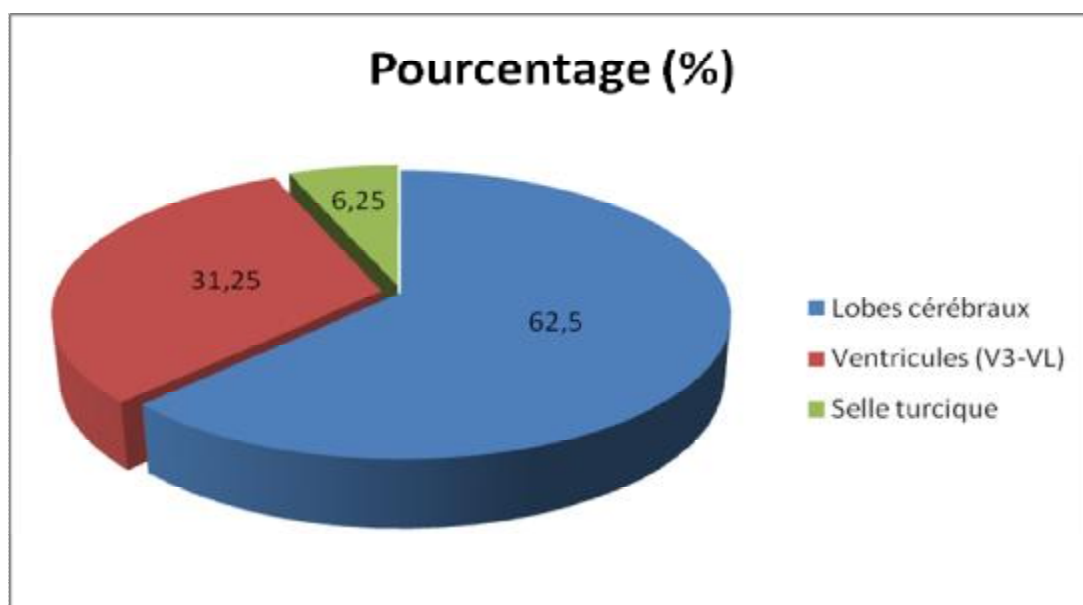


Figure 13: Topographie des tumeurs supra-tentorielles chez l'enfant

Chez l'enfant, l'atteinte des lobes cérébraux avec 10 cas et des ventricules avec 5 cas est prédominante.

3- Répartition topographique des tumeurs infra-tentorielles selon l'âge:

a- Chez l'adulte:

Tableau 16: Topographie des tumeurs infra-tentorielles chez l'adulte

Siège	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Hémisphères cérébelleux	33	62,26
Angles ponto-cérébelleux (APC)	10	18,87
Vermis et 4ème ventricule	6	11,32
Tronc cérébral	4	7,55
Total	53	100

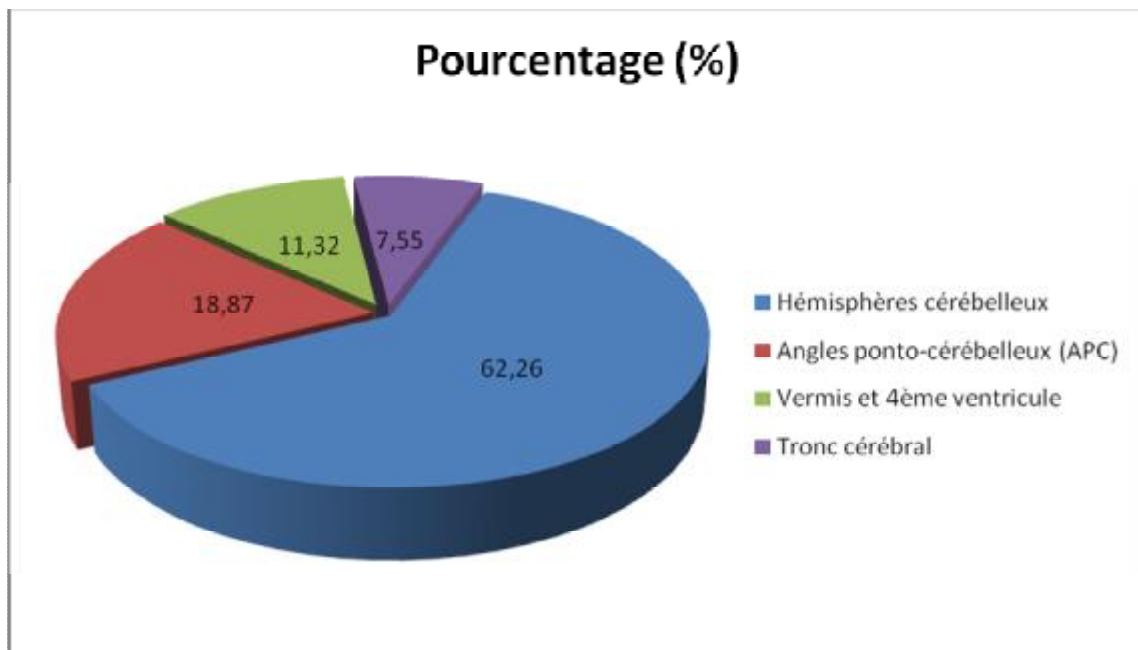


Figure 14: Topographie des tumeurs infra-tentorielles chez l'adulte

Les tumeurs des hémisphères cérébelleux et celles de l'APC (angle ponto-cérébelleux) occupent le sommet des localisations infra-tentorielles de la série chez l'adulte, suivies par les tumeurs du vermis et 4ème V et du tronc cérébral.

b- Chez l'enfant:

Tableau 17: Topographie des tumeurs infra-tentorielles chez l'enfant

Siège	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Hémisphères cérébelleux	21	70
Vermis et 4ème ventricule	6	20
Tronc cérébral	2	6,67
Angles ponto-cérébelleux (APC)	1	3,33
Total	30	100

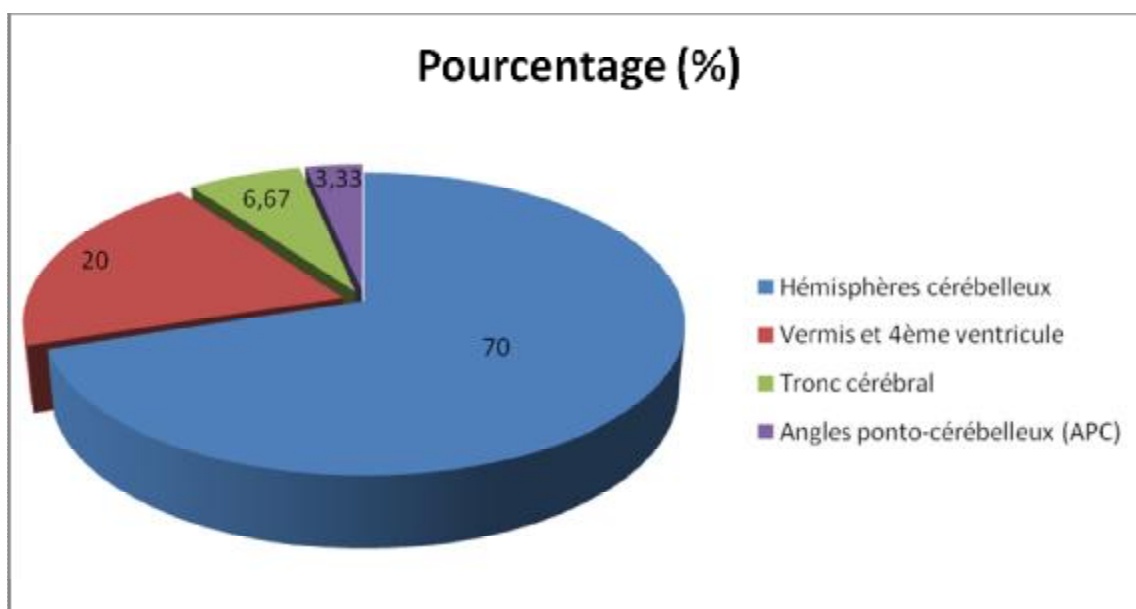


Figure 15: Topographie des tumeurs infra-tentorielles chez l'enfant

Chez l'enfant, l'atteinte des hémisphères cérébelleux (21 cas) et de vermis et 4ème ventricule (6 cas) est prédominante. Puis, les localisations du tronc cérébral et des angles ponto-cérébelleux (APC) sont relativement rares.

Les tumeurs de l'APC sont plus fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant. Enfin, plus l'âge avance, plus les localisations supra-tentorielles deviennent plus fréquentes.

4- Répartition topographique des tumeurs vertébro-médullaires selon

l'âge:

Dans notre série, les tumeurs vertébro-médullaires chez l'adulte représentent 16,34% de l'ensemble des tumeurs du SNC. Mais, elles sont rarement retrouvées chez l'enfant (0,65%).

a- Chez l'adulte:

La localisation vertébro-médullaire représente 19,38% de l'ensemble des tumeurs du SNC chez l'adulte.

Tableau 18: Topographie des tumeurs vertébro-médullaires chez l'adulte

Siège	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Intra-médullaire	10	20
Intra-dural extra-médullaire	15	30
Extra-dural	25	50
Total	50	100

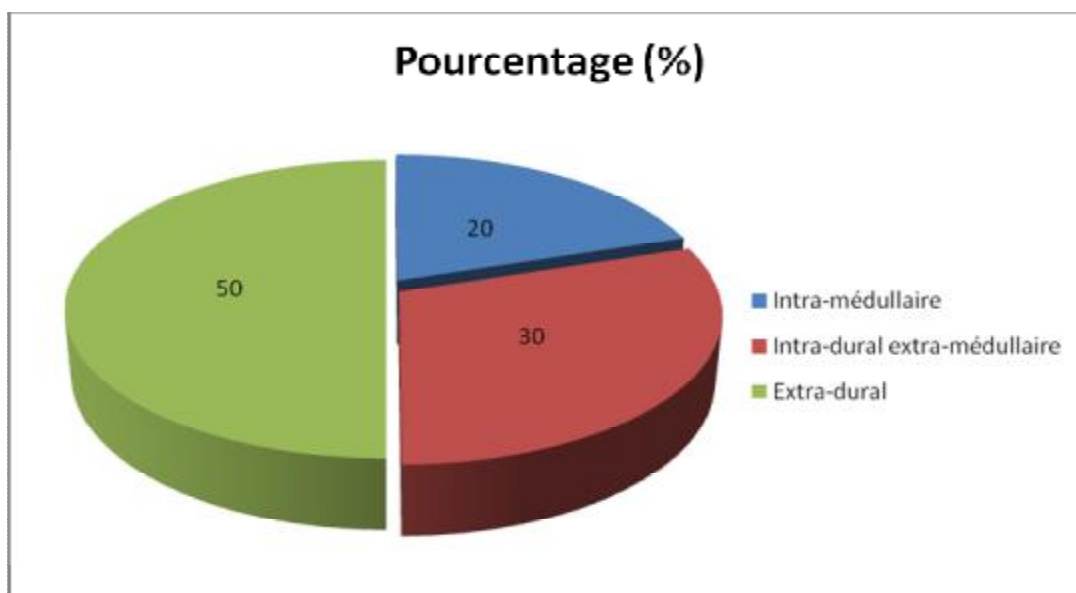


Figure 16: Topographie des tumeurs vertébro-médullaires chez l'adulte

Chez l'adulte, les tumeurs extra-durales représentent la moitié des localisations au niveau vertébro-médullaire avec 25 cas soit 50%, en 2ème position viennent les

tumeurs intra-durales extra-médullaires avec 15 cas soit 30%, puis les tumeurs intra-médullaires avec 10 cas soit 20%.

b- Chez l'enfant:

Tableau 19: Topographie des tumeurs vertébro-médullaires chez l'enfant

Siège	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Intra-médullaire	1	50
Intra-dural extra-médullaire	1	50
Total	2	100

Chez l'enfant, les tumeurs vertébro-médullaires sont rares. Dans notre série, on retrouve uniquement 2 cas, un intra-médullaire et autre intra-dural extra-médullaire, représentant 4,16% des tumeurs du SNC chez l'enfant.

G- ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE:

Tableau 20: Les différents types histologiques et leurs pourcentages

Type histologique	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Astrocytome	78	25,49
Méningiome	76	24,84
Métastase	26	8,50
Médulloblastome	21	6,86
Ependymome	20	6,54
Neurinome	13	4,25
Oligodendrogliome	13	4,25
Kyste arachnoïdien	11	3,59
Hémangioblastome	8	2,61
LMNH	6	1,96
Plasmocytome	5	1,63
Angiolipome	3	0,98
Cavernome	3	0,98
Hémangiopéricytome	3	0,98
Oligoastrocytome	3	0,98
Adénome hypophysaire	2	0,65
DNET	2	0,65
Hémangiome	2	0,65
Kyste dermoïde	2	0,65
PNET	2	0,65
Carcinome du plexus choroïde	1	0,33
Chordome	1	0,33
Kyste colloïde	1	0,33
Kyste épidermoïde	1	0,33
Gangliogliome	1	0,33
Papillome du plexus choroïde	1	0,33
rhabdomyosarcome embryonnaire	1	0,33
Total	306	100

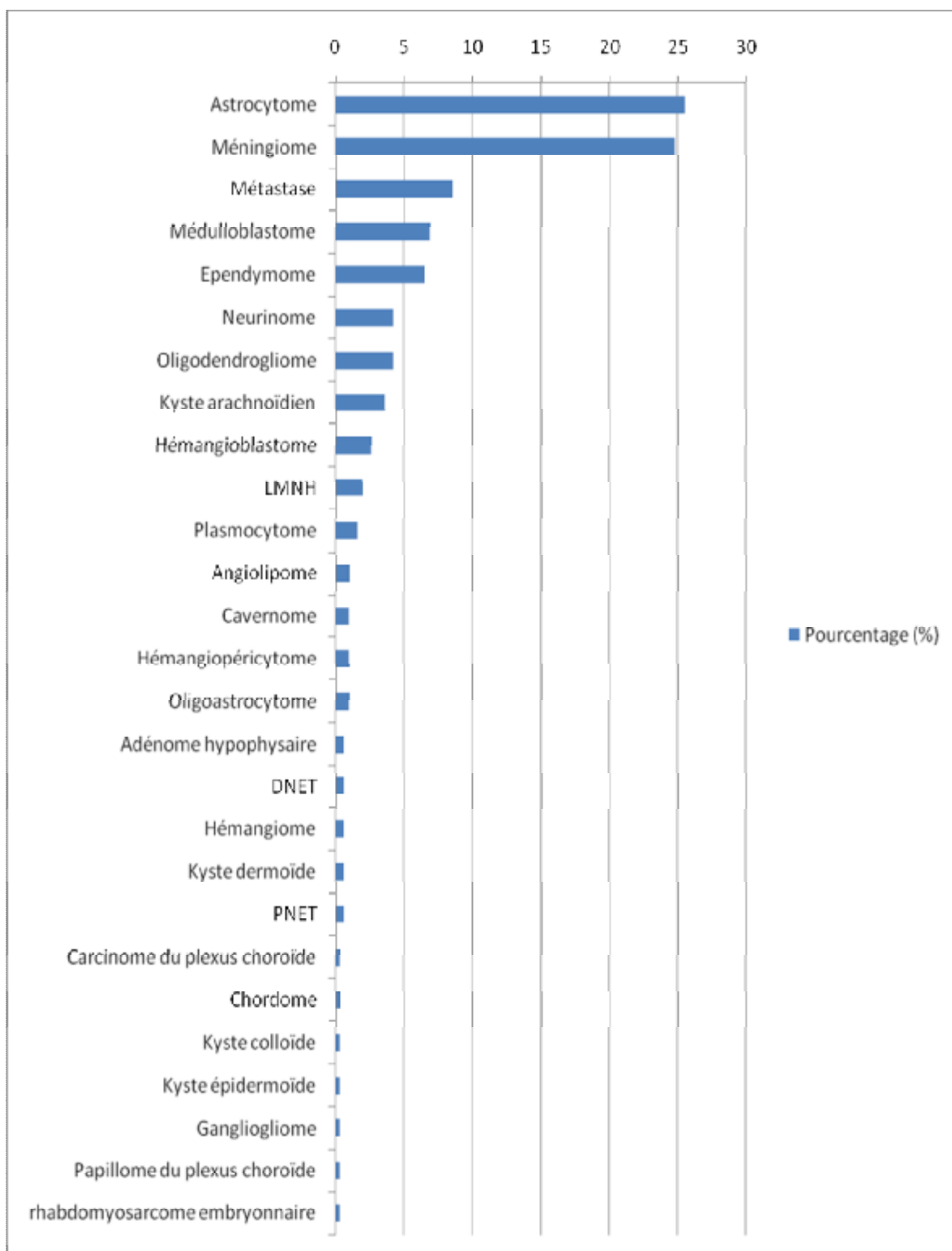


Figure 17: Les différents types histologiques et leurs pourcentages

1- Tumeurs des éléments neuro-épithéliaux:

Les tumeurs neuro-ectodermiques constituent la variante la plus fréquente des tumeurs cérébrales. Dans cette série, nous en avons retrouvé 143 cas confirmés histologiquement, soit 45,98%.

a- Tumeurs astrocytaires:

Dans notre série les tumeurs astrocytaires occupent la 1^{ème} place, suivies par les méningiomes, avec 78 cas, soit 25,48%.

3 cas d'astrocytome ont bénéficié d'une étude immunohistochimique.

Tableau 21: Répartition histologique des tumeurs astrocytaires de la série

Astrocytome	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Grade I	25	32,05
Grade II	7	8,97
Grade III	8	10,26
Grade IV	38	48,72
Total	78	100

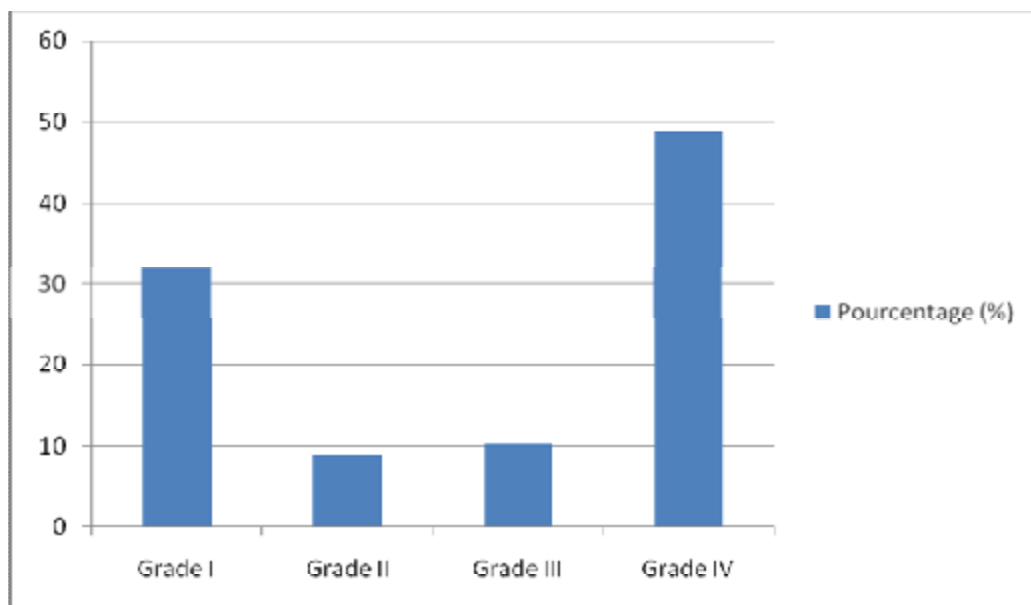


Figure 18: Répartition histologique des tumeurs astrocytaires de la série

Les astrocytomes grade IV et I sont les plus fréquents dans notre série, suivis des grades III et II.

▼ Les astrocytomes grade I et II:

- Fréquence:

Tableau 22: Répartition selon l'âge et le sexe des astrocytomes grade I et II de la série

Age	Masculin	Féminin	Total
1-5	1	3	4
6-15	7	4	11
16-25	6	0	6
26-35	5	1	6
36-45	2	1	3
46-55	1	1	2
56-65	0	0	0
66-75	0	0	0
76-85	0	0	0
Total	22	10	32
Pourcentage %	68,75	31,25	100

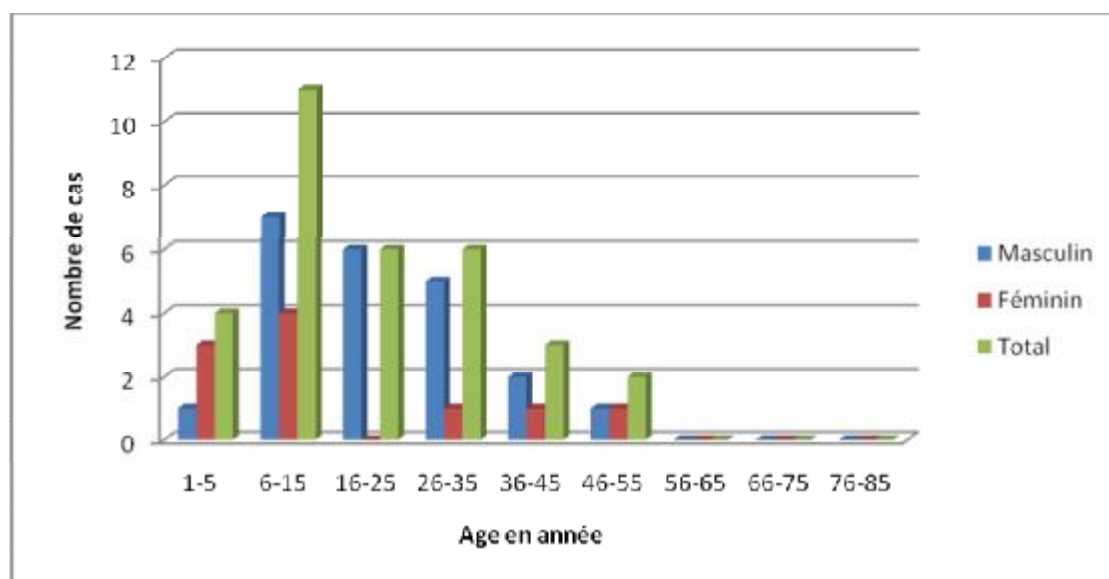


Figure 19: Répartition selon l'âge et le sexe des astrocytomes grade I et II de la série

Dans notre série, le pic de fréquence des astrocytomes de grade I et II se situe au cours des 1ère, 2ème et 3ème décennies.

On note une prédominance du sexe masculin, 22 cas soit 68,75 des astrocytomes grade I et II (femmes 31,25%).

Le sex-ratio est de 2,2.

- Topographie:

La distribution topographique des astrocytomes de notre série montre une prédominance nette des localisations infra-tentorielles (21 cas soit 65,62%) par rapport aux supra-tentorielles (8 cas soit 25%) et vertébro-médullaires (3 cas soit 9,38%).

Tableau 23: Répartition topographique des astrocytomes grade I et II de la série

Siège	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Supra-tentoriel	8	25
Infra-tentoriel	21	65,62
Vertébro-médullaire	3	9,38
Total	32	100

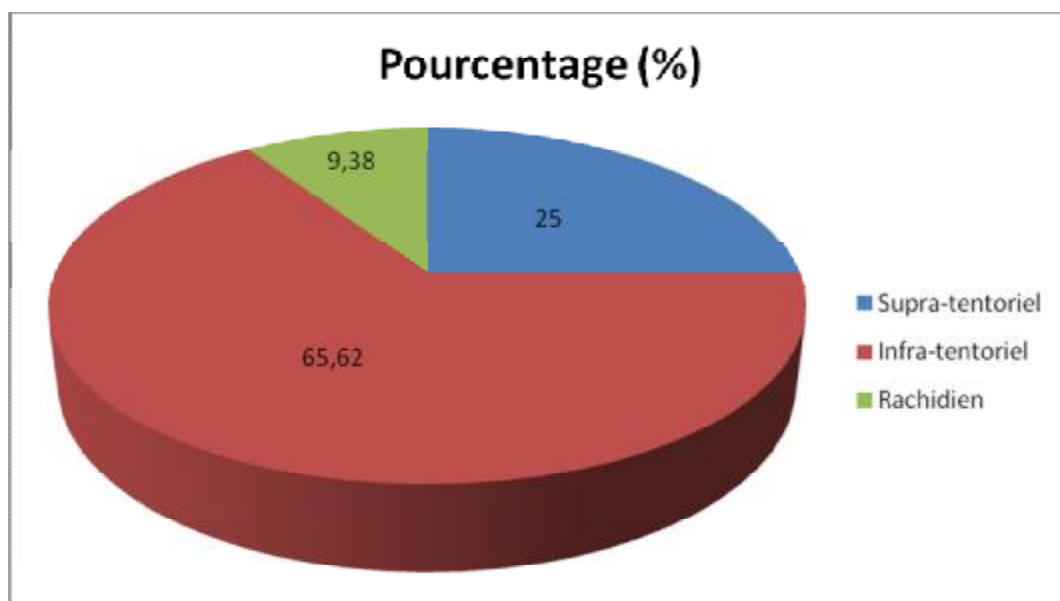


Figure 20: Répartition topographique des astrocytomes grade I et II de la série

▼ Les astrocytomes grade III et IV :

- Fréquence:

Tableau 24: Répartition selon l'âge et le sexe des astrocytomes grade III et IV de la série

Age	Masculin	Féminin	Total
1-5	0	1	1
6-15	2	1	3
16-25	2	1	3
26-35	3	3	6
36-45	4	6	10
46-55	4	6	10
56-65	2	5	7
66-75	3	1	4
76-85	1	1	2
Total	21	25	46
Pourcentage %	45,65	54,35	100

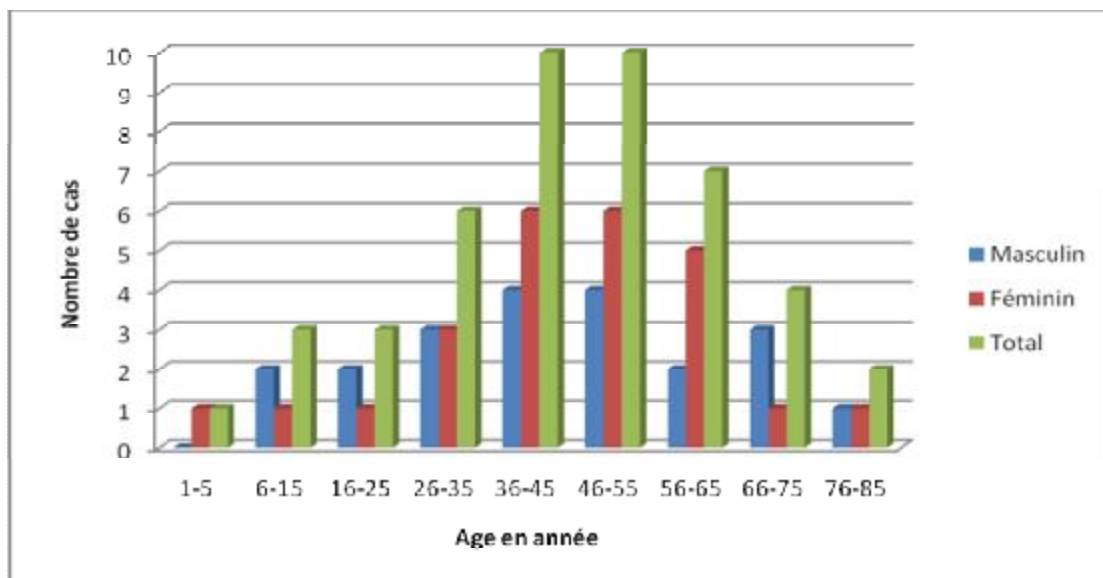


Figure 21: Répartition selon l'âge et le sexe des astrocytomes grade III et IV de la série

Dans notre série, les astrocytomes grade III et IV peuvent survenir à tous les âges avec prédominance entre 26 et 65 ans.

On note une prédominance du sexe féminin 25 cas soit 54,35% contre 21 cas soit 45,65% chez les hommes.

Le sex-ratio est de 0,84.

- Topographie:

La distribution topographique des astrocytomes grade III et IV de notre série montre une prédominance nette des localisations supra-tentorielles (39 cas soit 84,78%) par rapport aux infra-tentorielles (4 cas soit 8,695%) et vertébro-médullaires (3 cas soit 6,53%).

Tableau 25: Répartition topographique des astrocytomes III et IV de la série

Siège	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Supra-tentoriel	39	84,78
Infra-tentoriel	4	8,69
Vertébro-médullaire	3	6,53
Total	46	100

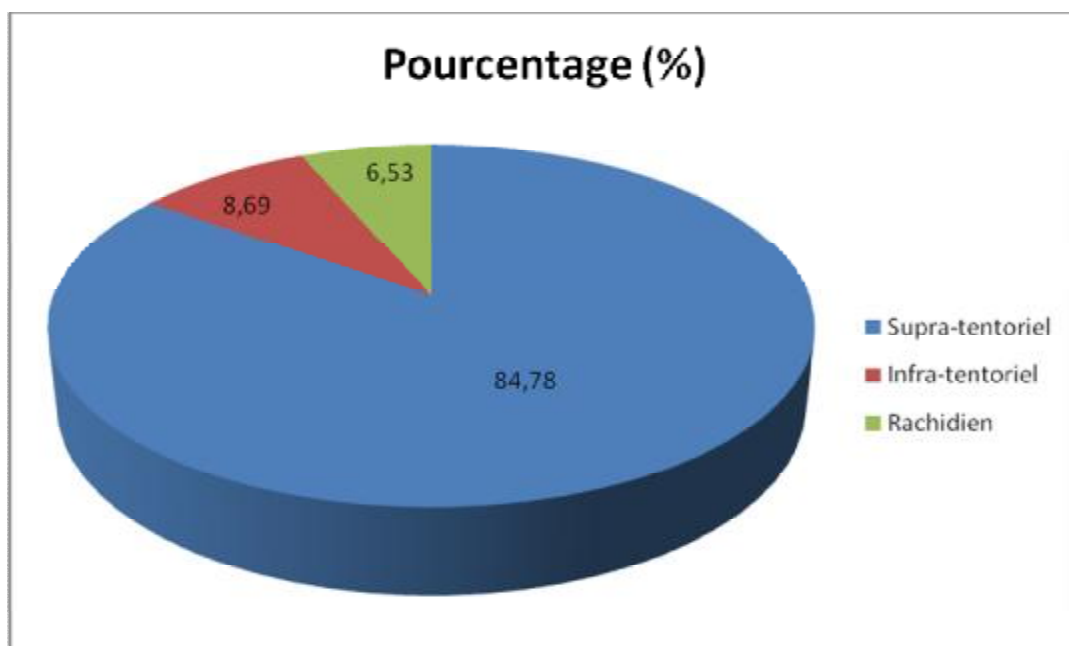


Figure 22: Répartition topographique des astrocytomes III et IV de la série

b- Tumeurs épendymaires :

- Fréquence:

Elles occupent la 6ème place des tumeurs du SNC dans notre série avec 20 cas, soit 6,54%.

4 cas d'épendymome ont bénéficié d'une étude immunohistochimique.

▼ *Les épendymomes bénins :*

- Répartition selon l'âge et le sexe:

Tableau 26: Répartition des épendymomes bénins selon l'âge et le sexe

Age	Masculin	Féminin	Total
1-5	1	0	2
6-15	2	1	4
16-25	2	0	6
26-35	3	4	5
36-45	0	3	3
46-55	0	0	0
56-65	0	0	0
66-75	0	0	0
76-85	0	0	0
Total	8	8	16
Pourcentage %	50	50	100

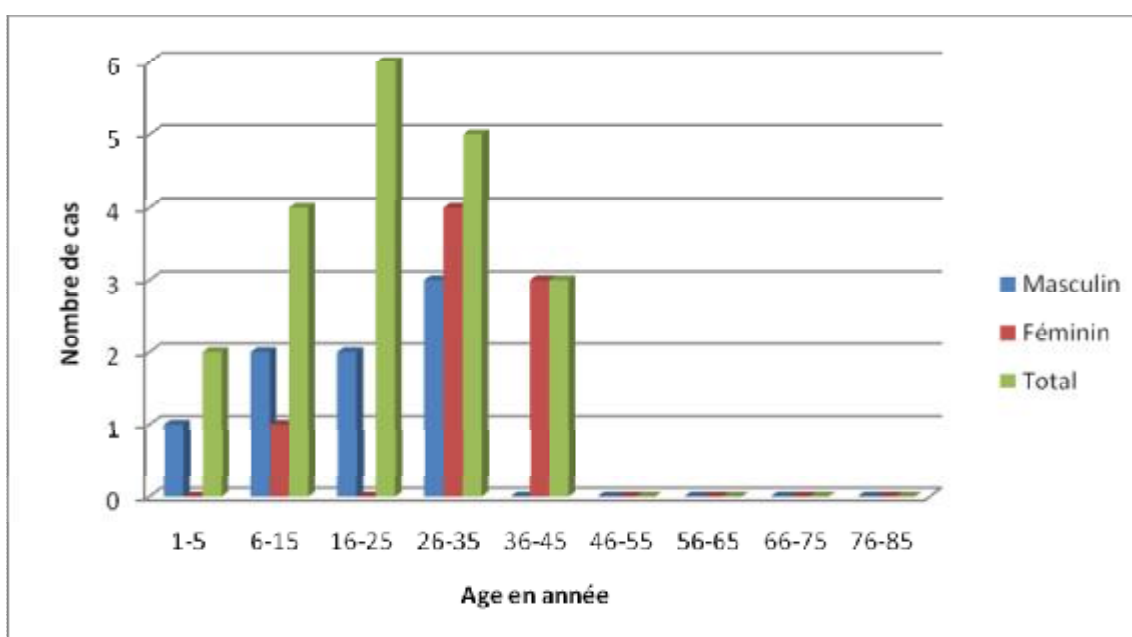


Figure 23: Répartition des épendymomes bénins selon l'âge et le sexe

L'épendymome comme le montre le tableau sus-jacent prédomine chez l'enfant et l'adulte jeune.

Le sex-ratio est de 1,2.

- Topographie:

Les épendymomes siègent préférentiellement en infra-tentoriel (10 cas contre 7 cas en supra-tentoriel et 3 cas au niveau vertébro-médullaire).

Tableau 27: Répartition topographique des épendymomes bénins de la série

Siège	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Supra-tentoriel	6	37,5
Infra-tentoriel	8	50
Vertébro-médullaire	2	12,5
Total	16	100

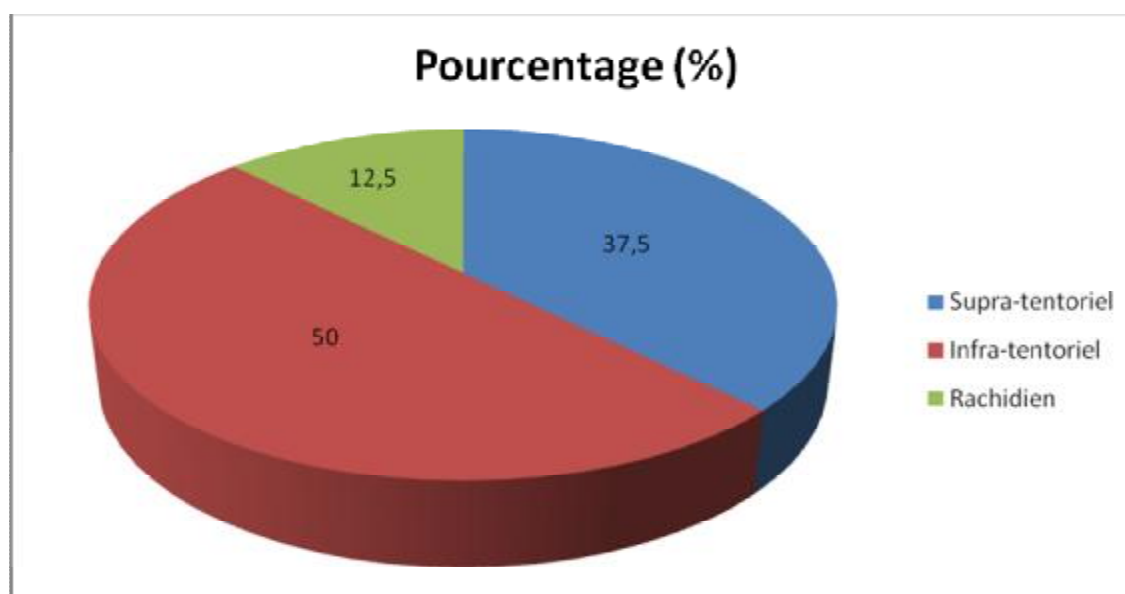


Figure 24: Répartition topographique des épendymomes bénins de la série

✓ Les épendymomes anaplasiques:

Dans notre série, quatre cas d'épendymome anaplasique ont été retrouvés :

- 2 cas chez 2 enfants : un de sexe masculin et l'autre de sexe féminin.
- 2 cas chez 2 adultes de sexe masculin.

Sur le plan topographique, la moitié des cas était localisée au niveau de la FCP. Tandis que les deux cas restants étaient au niveau supra-tentorial et vertébro-médullaire.

c- Les tumeurs oligodendrogliales:

- Fréquence:

Dans notre série, les oligodendrogliomes occupent la 8ème position dans les tumeurs du SNC par 13 cas, soit 4,25%.

✓ Les oligodendrogliomes anaplasiques:

- Répartition selon l'âge et le sexe:

Tableau 28: Répartition selon l'âge et le sexe des oligodendrogliomes

Age	Masculin	Féminin	Total
1-5	0	0	0
6-15	0	0	0
16-25	0	2	2
26-35	1	1	2
36-45	0	0	0
46-55	2	2	4
56-65	0	0	0
66-75	1	1	2
76-85	0	0	0
Total	4	6	10
Pourcentage %	40	60	100

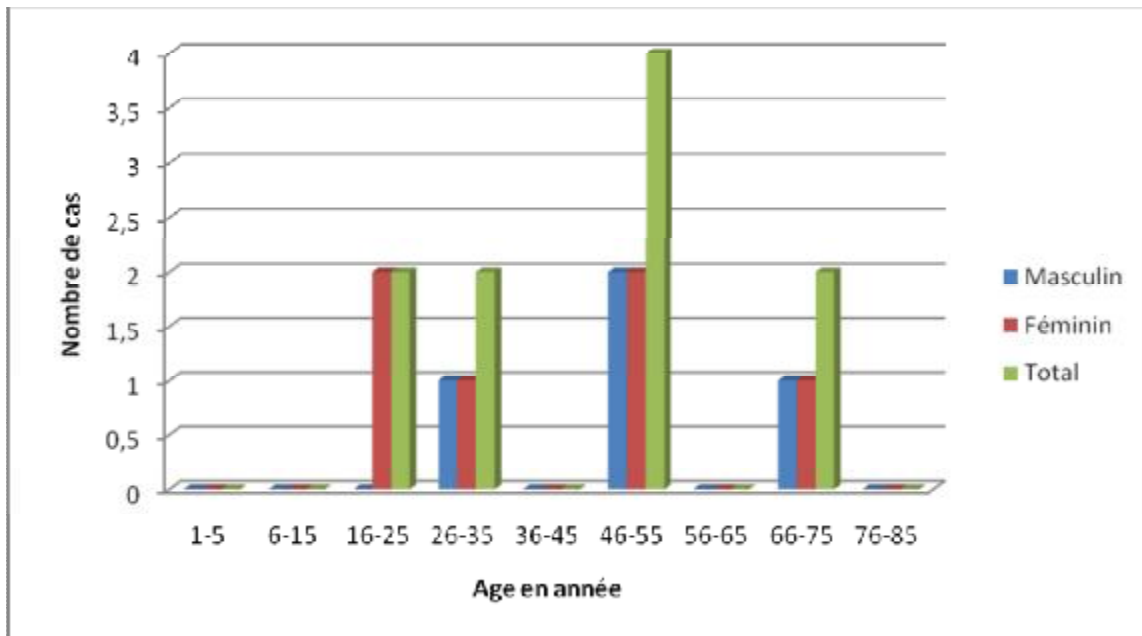


Figure 25: Répartition selon l'âge et le sexe des oligodendrogliomes

L'oligodendrogliome touche surtout l'adulte jeune avec une légère prédominance féminine.

Le sex-ratio est de 1,1.

- Topographie:

Dans notre série, toutes les tumeurs oligodendrogliales anaplasiques sont retrouvées en supra-tentoriel.

▼ Les oligodendrogliomes bénins:

Nous avons constaté trois cas d'épendymomes bénins au niveau du lobe frontal gauche chez trois adultes : deux de sexe féminin et un cas de sexe masculin.

d- Les tumeurs des gliomes mixtes:

▼ Oligoastrocytomes:

- Fréquence:

Dans notre série, il n'y a que 3 cas d'oligoastrocytomes, soit 0,98% de l'ensemble des tumeurs du SNC : deux anaplasiques au niveau cérébral et un autre bénin au niveau de la FCP.

- Age et sexe:

Les 3 cas sont observés chez des adultes: deux de sexe féminin et l'autre de sexe masculin.

✓ Gangliogliome:

Dans notre série, on retrouve un cas de gangliogliome au niveau de la FCP chez un adulte jeune âgé de 27 ans de sexe masculin.

e- Les tumeurs des plexus choroïdes:

- Fréquence:

Dans notre série, il n'y a que deux cas, soit 0,65% de l'ensemble des tumeurs du SNC. Il s'agit de carcinome et de papillome du plexus choroïde.

- Age et sexe:

Ces cas sont observés chez deux enfants de sexe masculin.

- Topographie:

Ils siègent dans le ventricule latéral.

f- Tumeurs mal différenciées et embryonnaires:

✓ Médulloblastome:

- Fréquence:

Les médulloblastomes occupent la 5ème position dans les tumeurs du SNC avec 21 cas, soit 6,86%.

- Répartition selon l'âge et le sexe:

Tableau 29: Répartition selon l'âge et le sexe des médulloblastomes

Age	Masculin	Féminin	Total
1-5	5	2	7
6-15	5	0	5
16-25	3	2	5
26-35	2	1	3
36-45	1	0	1
46-55	0	0	0
56-65	0	0	0
66-75	0	0	0
76-85	0	0	0
Total	16	5	21
Pourcentage %	76,19	23,81	100

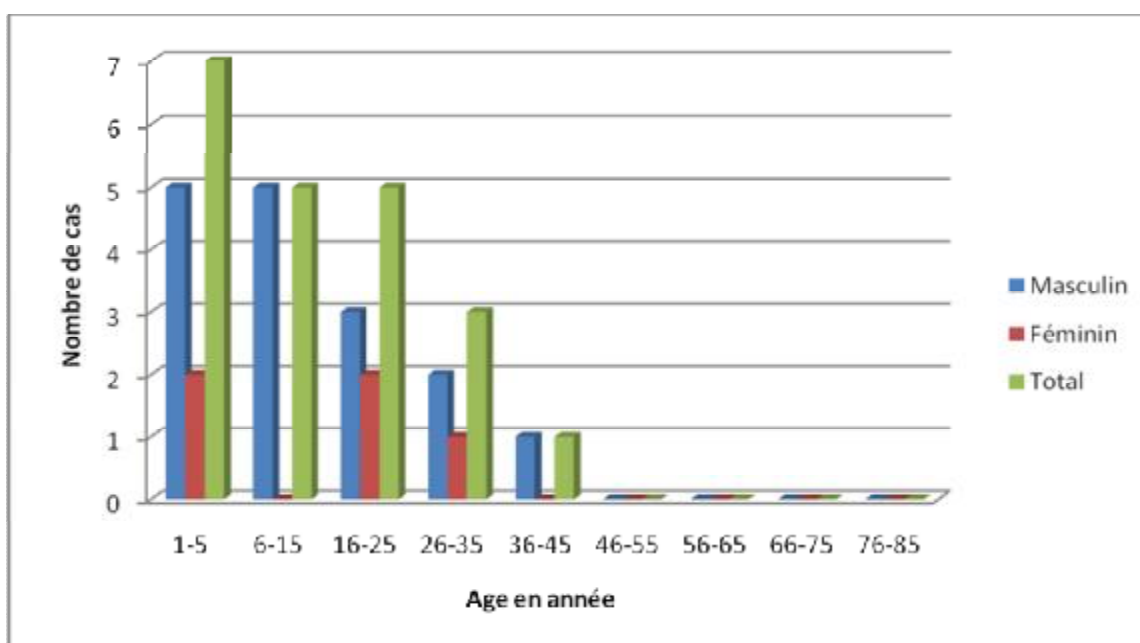


Figure 26: Répartition selon l'âge et le sexe des médulloblastomes

Cette tumeur touche essentiellement l'enfant et l'adulte jeune avec une plus grande fréquence au cours de la 1ère et 2ème décennies.

Le sexe masculin est prédominant, le sex-ratio est 3,2.

- Topographie:

Tous les médulloblastomes de la série siègent au niveau de la FCP.

▼ *PNET (Tumeur neuroectodermique primitive):*

Nous n'avons observé que deux cas de PNET chez deux enfants, de sexe féminin, âgés successivement de 10 et de 15 ans.

Un cas est retrouvé au niveau temporal, l'autre au niveau de la moëlle épinière dorsal.

Une étude immunohistochimique était réalisée chez les deux malades.

▼ *DNET (Tumeur neuroépithéliale dysembryoplastique):*

Notre série contient deux cas de DNET chez deux enfants, de sexe masculin, âgés de 3 et de 15 ans dont le siège est supra-tentorial.

▼ *Rhabdomyosarcome embryonnaire:*

Un seul cas de rhabdomyosarcome embryonnaire a été observé chez un adulte jeune âgé de 23 ans de sexe masculin avec localisation frontale.

▼ *Chordome:*

Egalement, un seul cas de chordome a été observé chez un jeune homme de 32 ans de localisation latéro-sellaire gauche.

▼ *Hémangioblastome:*

- Fréquence:

Dans notre série, nous avons trouvé 8 cas, soit 2,62% de l'ensemble des tumeurs du SNC.

- Répartition selon l'âge et le sexe:

L'hémangioblastome survient surtout chez l'adulte jeune de 26 à 45 ans avec prédominance féminine (62,5%).

- Topographie:

Tous les hémangioblastomes de la série sont localisés au niveau de la FCP.

2- Les tumeurs des nerfs crâniens:

- Fréquence:

Dans notre série, nous avons relevé 13 cas soit 4,25% de l'ensemble des tumeurs du SNC.

- Répartition selon l'âge et le sexe:

Tableau 30: Répartition selon l'âge et le sexe des neurinomes

Age	Masculin	Féminin	Total
1-5	0	0	0
6-15	0	0	0
16-25	2	1	3
26-35	0	0	0
36-45	1	1	2
46-55	3	1	4
56-65	3	1	4
66-75	0	0	0
76-85	0	0	0
Total	9	4	13
Pourcentage %	69,23	30,77	100

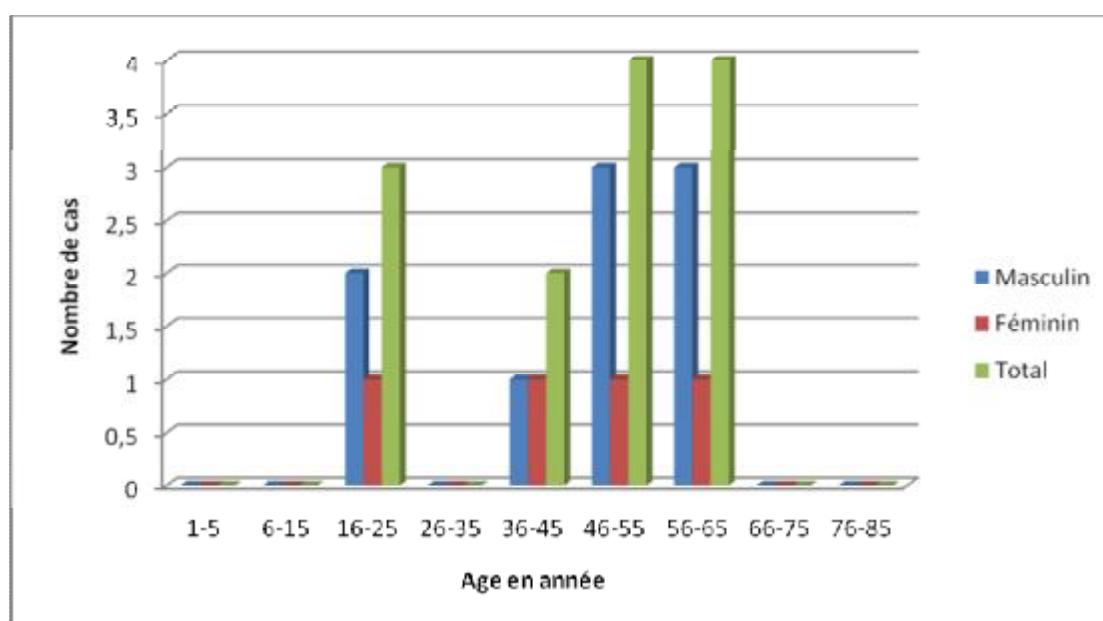


Figure 27: Répartition selon l'âge et le sexe des neurinomes

Les tranches d'âges les plus touchées sont 16-25 ans et 36-65 ans, avec prédominance masculine (le sex-ratio est de 2,25).

- Topographie:
 - 7 cas siègent au niveau de la FCP.
 - 6 cas au niveau vertébro-médullaire.

3- Méningiomes:

- Fréquence:

Elles occupent la deuxième place après les astrocytomes avec 76 cas soit 24,84% de l'ensemble des tumeurs du SNC.

Dans notre série, nous avons trouvé un seul cas de méningiome anaplasique temporo-pariétal gauche chez une femme de 44 ans.

Le reste des méningiomes étaient bénins.

8 cas de méningiome ont bénéficié d'une étude immunohistochimique.

- Répartition selon l'âge et le sexe:

Tableau 31: Répartition selon l'âge et le sexe des méningiomes

Age	Masculin	Féminin	Total
1-5	0	0	0
6-15	0	1	1
16-25	1	3	4
26-35	6	9	15
36-45	5	9	14
46-55	3	19	22
56-65	5	6	11
66-75	4	4	8
76-85	1	0	1
Total	25	51	76
Pourcentage %	32,9	67,1	100

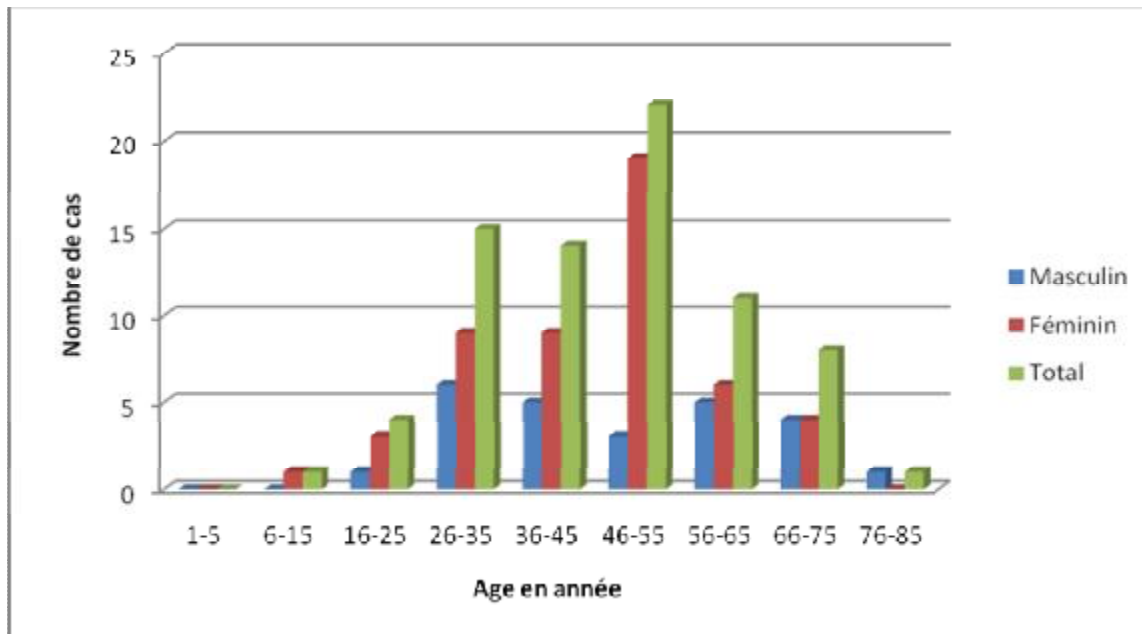


Figure 28: Répartition selon l'âge et le sexe des méningiomes

La répartition selon l'âge des méningiomes montre que cette tumeur survienne à tout âge avec un maximum entre 26 et 65 ans.

Il y a une prédominance du sexe féminin représentant $\frac{2}{3}$ des malades, le sex-ratio est de 0,5.

- Topographie:

Tableau 32: Répartition topographique des méningiomes de la série

Siège	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Supra-tentorial	69	90,79
Infra-tentorial	4	5,26
Vertébro-médullaire	3	3,95
Total	76	100

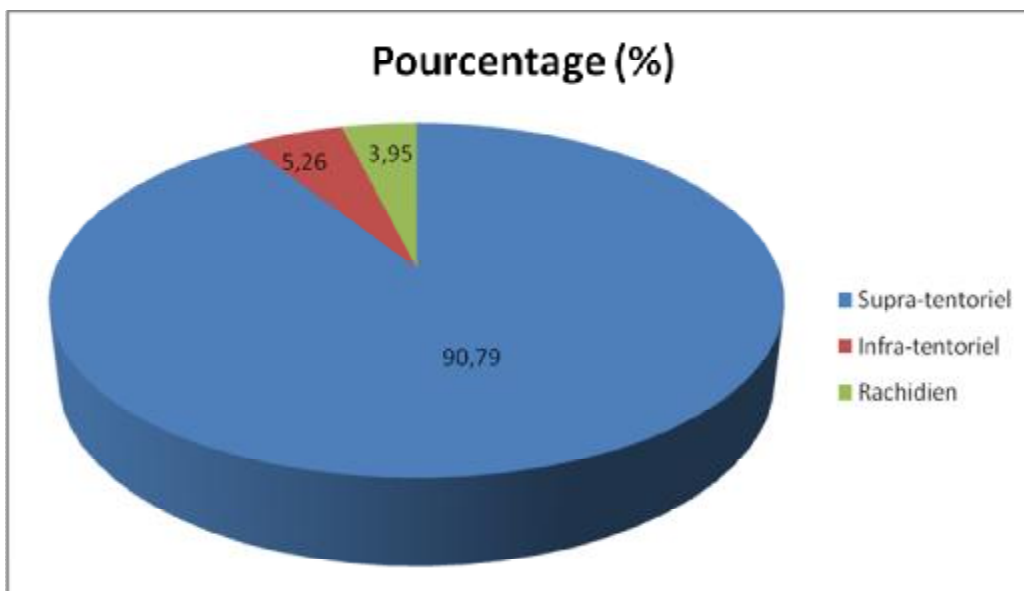


Figure 29: Répartition topographique des méningiomes de la série

On note une nette prédominance supra-tentorielle dans 69 cas, soit 90,79%.

4- Les lymphomes malins non hodgkiniens:

- Fréquence:

Dans notre série, nous comptons 6 cas de lymphomes malins. Ce groupe de tumeurs représente 1,96% de l'ensemble des tumeurs du SNC de la série.

4 malades ont bénéficié de l'immunohistochimie.

- Répartition selon l'âge et le sexe:

On note deux pics de fréquence à 16-25 ans et 56-65 ans avec une prédominance masculine dans notre série. Le sex-ratio est de 2.

- Topographie:

Tableau 33: Répartition topographique des lymphomes de la série

Siège	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Supra-tentoriel	1	16,67
Infra-tentoriel	0	0
Vertébro-médullaire	5	83,33
Total	6	100

Environ 84% des LMNH sont situés au niveau vertébro-médullaire, alors que le reste est au niveau supra-tentoriel.

5- Les plasmocytomes :

- Fréquence:

6 cas de plasmocytomes ont été observés dans notre série, soit 1,63% de l'ensemble des tumeurs du SNC.

- Répartition selon l'âge et le sexe:

Dans notre série, les plasmocytomes surviennent après l'âge de 46 ans avec une nette prédominance masculine. Le sex-ratio est de 4.

- Topographie:
 - 4 cas rachidiens.
 - 1 cas frontal droit.

6- Les tumeurs mésoenchymateuses:

a- Hémangiopéricytome:

Représentées par trois cas, soit 0,98% de l'ensemble des tumeurs du SNC survenant chez deux adultes de sexe masculin et un autre de sexe féminin siégeant au niveau de la région pinéale.

2 cas siègent en supra-tentorial.

1 cas siège au niveau du rachis dorsal.

L'immunohistochimie étaient réalisées chez les 3 malades.

b- Angiolipomes:

Dans notre série, l'angiolipome est présent chez 3 malades de sexe féminin âgées successivement de 19, 44 et 65 ans.

Ils sont tous de siège intra-rachidien.

c- Cavernomes:

Nous avons observé 3 cas de cavernome, soit 0,98% des tumeurs du SNC, chez trois adultes de sexe masculin avec localisation supra-tentorielle.

e- Hémangiomes:

Dans notre série, l'hémangiome est présent chez 2 malades de sexe masculin âgés successivement de 17 et 56 ans.

Les deux cas sont de siège vertébro-médullaire.

6- Les tumeurs kystiques:

a- Kystes archnoïdiens:

- Fréquence:

11 cas notés, soit 3,59% de l'ensemble des tumeurs du SNC.

- Répartition selon l'âge et le sexe:

Tableau 34: Répartition selon l'âge et le sexe des kystes archnoïdiens

Age	Masculin	Féminin	Total
1-5	0	0	0
6-15	1	0	1
16-25	1	1	2
26-35	3	1	4
36-45	1	2	3
46-55	0	0	0
56-65	0	0	0
66-75	0	1	1
76-85	0	0	0
Total	6	5	11
Pourcentage %	54,55	45,45	100

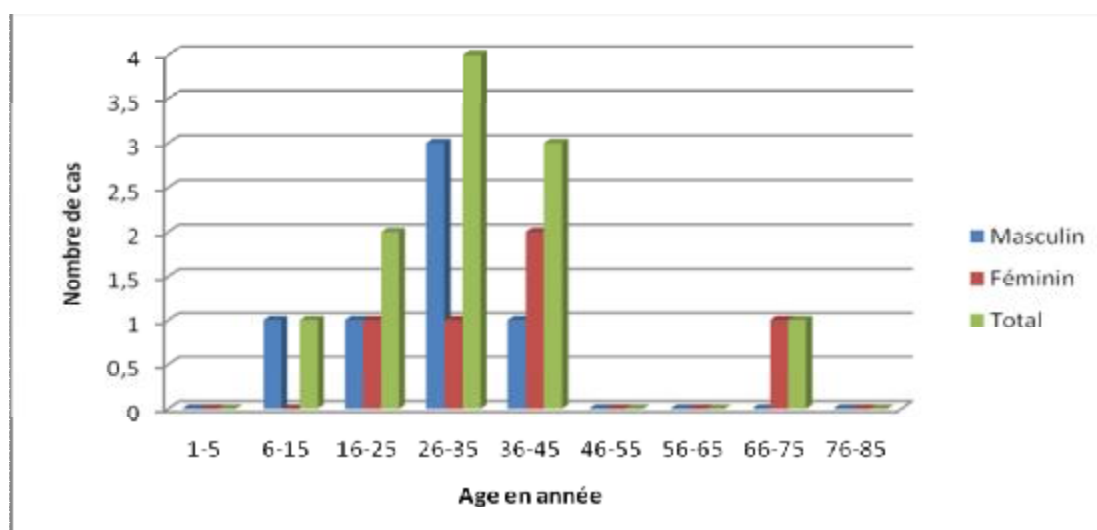


Figure 30: Répartition selon l'âge et le sexe des kystes archnoïdiens

On note une prédominance des kystes archnoïdiens chez le sujet jeune entre 26 et 45 ans.

Les deux sexes sont atteints de façon presque égale. Le sex-ratio est de 1,2.

Topographie:

- $\frac{2}{3}$ des cas (8 patients) siègent au niveau supra-tentorial.
- $\frac{1}{3}$ restant (3 patients) est observé dans la FCP.

b- Kystes dermoïdes:

Cette variété tumorale est représentée par 2 cas soit 0,65% des tumeurs de la série, observée chez 2 adultes masculins.

La localisation vertébro-médullaire est retrouvée dans les deux cas.

c- Kystes épidermoïdes:

Cette tumeur est représentée par 1 cas, soit 0,33% de l'ensemble des tumeurs du SNC, dont le siège est temporal gauche chez une femme de 36 ans.

d- Kystes colloïdes:

Un seul cas de kyste colloïde du lobe temporal droit est observé dans notre série chez un jeune homme de 30ans.

7- Les tumeurs de la région sellaire:

a- Les adénomes hypophysaires:

Dans notre série, nous avons noté 2 cas d'adénome hypophysaire, soit 0,65% de l'ensemble des tumeurs du SNC, chez deux malades de sexe féminin âgées de 10 et de 35 ans.

8- Les tumeurs métastatiques:

- Fréquence:

Dans notre série, les tumeurs métastatiques occupent la quatrième place de l'ensemble des tumeurs du SNC avec 26 cas, soit 8,50%.

10 cas de métastases ont bénéficié d'une étude immunohistochemique.

- Répartition selon l'âge et le sexe:

Tableau 35: Répartition selon l'âge et le sexe des tumeurs métastatiques

Age	Masculin	Féminin	Total
1-5	0	0	0
6-15	0	0	0
16-25	0	0	0
26-35	1	1	2
36-45	5	3	8
46-55	3	4	7
56-65	2	4	6
66-75	0	1	1
76-85	2	0	2
Total	13	13	26
Pourcentage %	50	50	100

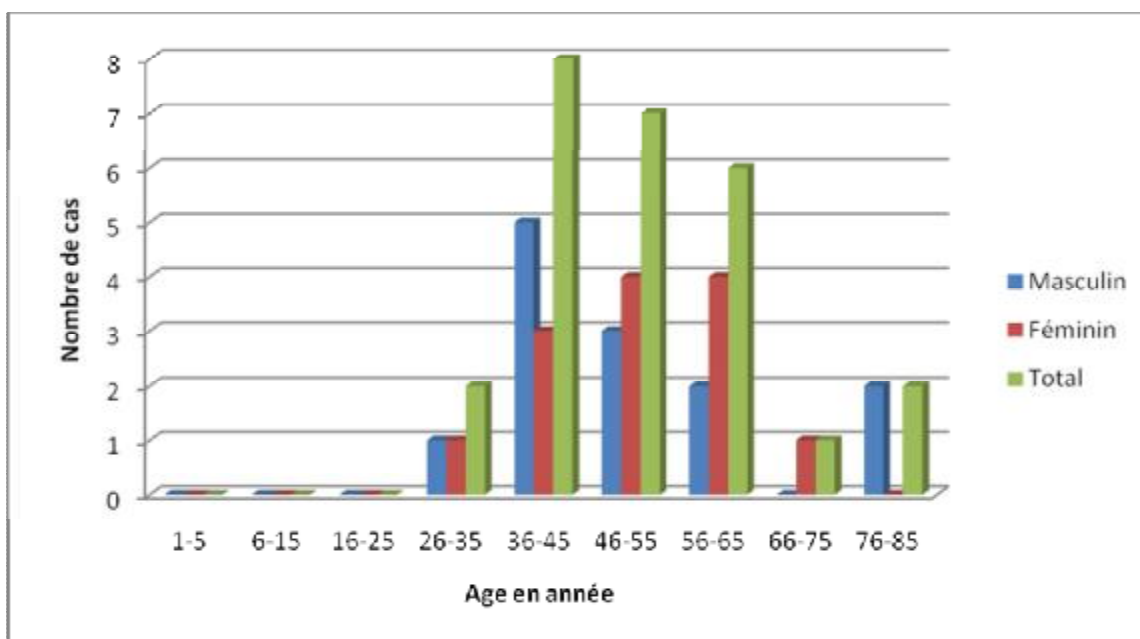


Figure 31 : Répartition selon l'âge et le sexe des tumeurs métastatiques

Dans notre série, les métastases touchent les adultes à partir de l'âge de 26 ans.

Les deux sexes sont atteints de façon égale. Le sex-ratio est de 1.

- Topographie:

Tableau 36: Répartition topographique des tumeurs métastatiques

Siège	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Supra-tentoriel	7	26,92
Infra-tentoriel	3	11,54
Vertébro-médullaire	16	61,54
Total	26	100

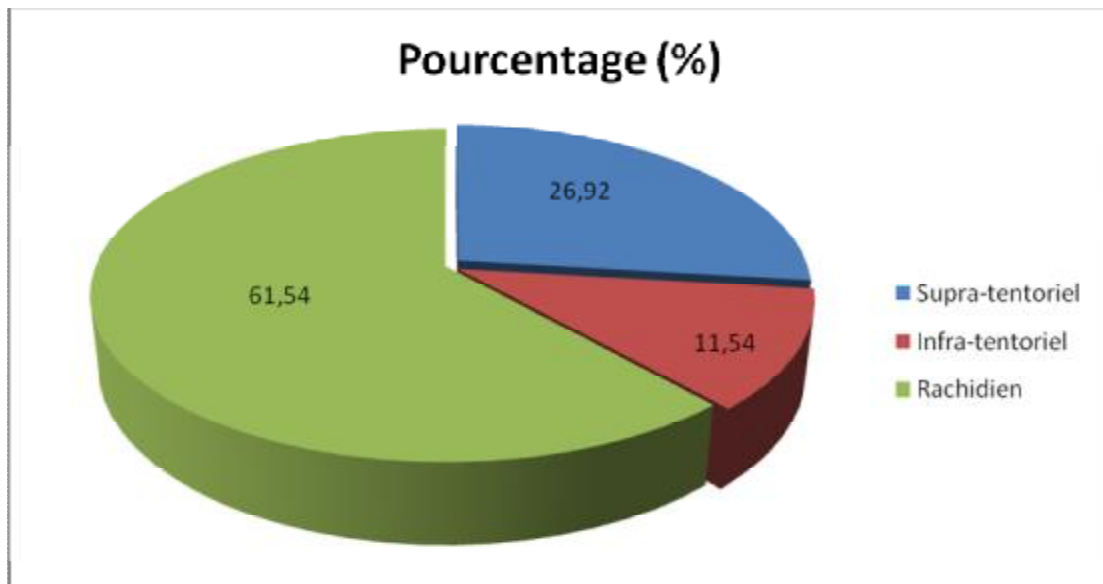


Figure 32: Répartition topographique des tumeurs métastatiques

La plupart des métastases sont vertébro-médullaires (représentant presque un tiers des tumeurs vertébro-médullaires chez l'adulte) avec 16 cas soit 61,54% tandis que 38,46% (10 cas) sont localisés au niveau cérébral.

- Nature du cancer primitif:

Tableau 37 : Nature du cancer primitif

Origine	Nbre de cas	Pourcentage (%)
Thyroïdienne	8	30,77
Broncho-pulmonaire	2	7,69
Cervicale (col utérin)	2	7,69
Mammaire	2	7,69
Naso-pharyngée	2	7,69
Cutanée	1	3,85
Digestive ou ovarienne	1	3,85
Prostatique	1	3,85
Rénale	1	3,85
Inconnue	6	23,07
Total	26	100

Sur 20 cas de métastases du SNC, 6 cas était d'origine inconnue soit 23,07%.

Nous avons noté aussi que l'origine thyroïdienne des métastases est la plus fréquente avec 8 cas.

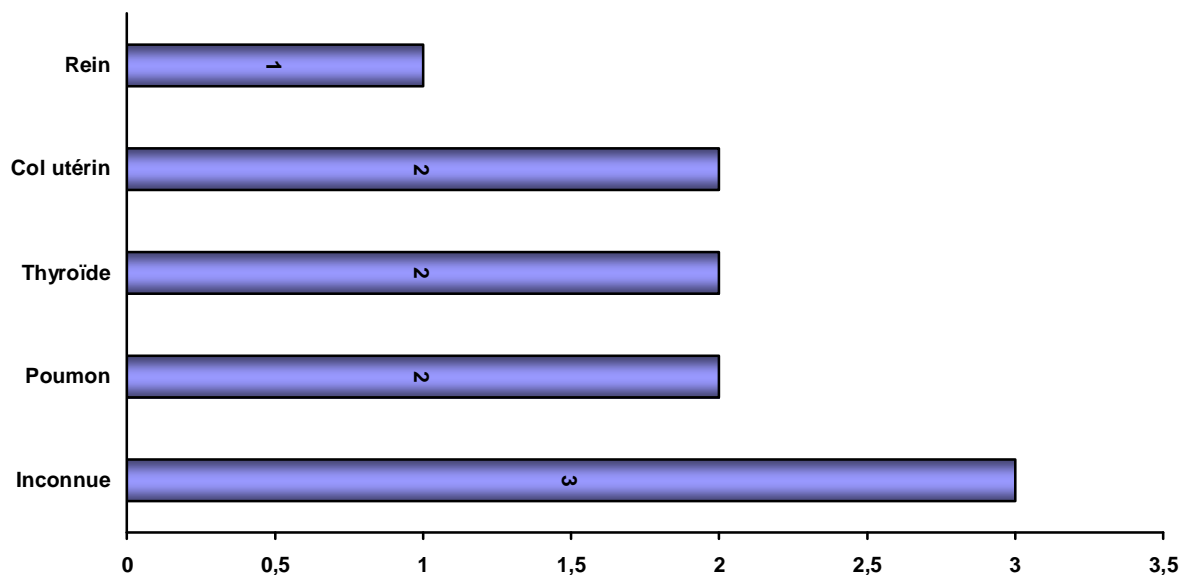


Figure 33: Répartition des tumeurs métastatiques en fonction de leur siège et de leur origine au niveau encéphalique

Au niveau encéphalique, le cancer primitif n'est pas retrouvé dans 3 cas. Alors que l'origine était pulmonaire, thyroïdienne, cervicale (col utérin) et rénale dans le reste des cas.

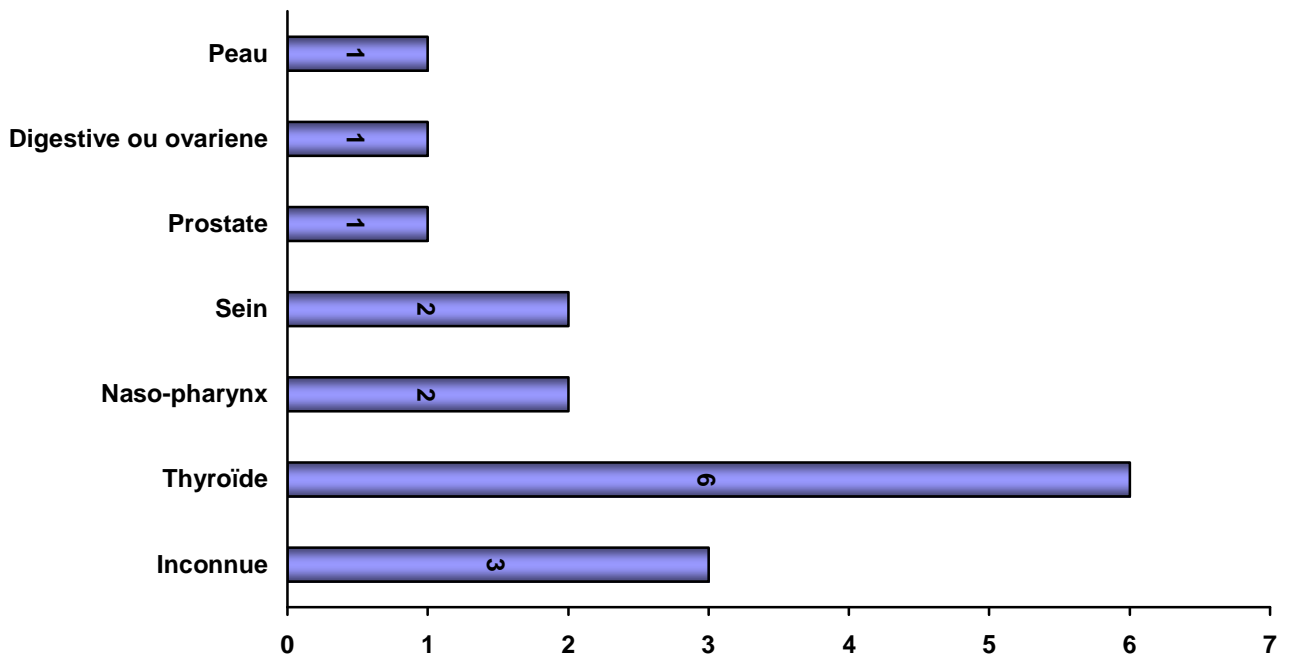


Figure 34: Répartition des tumeurs métastatiques en fonction de leur siège et de leur origine au niveau vertébro-médullaire

Au niveau vertébro-médullaire, les cancers primitifs les plus fréquemment à l'origine de métastases sont le carcinome vésiculaire de la thyroïde (6 cas), suivi par les cancers du naso-pharynx, du sein (2 cas), de la prostate, de la peau et des ovaires ou le tube digestif (1 cas). Alors que le cancer primitif est resté inconnu dans 3 cas.

H- CONCORDANCE EXTEMPORANE-HISTOLOGIE:

Parmi les 306 malades de notre série, l'examen extemporané était réalisé chez 230 personnes représentant 75,13% de l'ensemble des cas.

L'étude histologique a permis de confirmer le résultat de l'examen extemporané chez 187 cas soit 81,4% de l'ensemble des examens réalisés. Tandis que les résultats de 12 cas (5,2%) n'étaient pas concordants (tableau 38).

Chez 31 malades restants (13,4%), l'examen extemporané était réalisé mais leur résultat n'a pas été retrouvé.

Tableau 38: Tableau récapitulatif des cas non concordants

Extemporané	Histologie	Concordance
Astrocytome pilocytique	Hémangioblastome	Non
Glioblastome	Métastase cérébelleuse par processus carcinomateux peu différencié	Non
Absence de lésion tumorale	Hémangioblastome	Non
Ependymome	Astrocytome grade 3	Non
Glioblastome	Ependymome	Non
Glioblastome	Oligodendrogliome sans signe de malignité	Non
Glioblastome	Oligoastrocytome anaplasique grade 3	Non
Schwannome ou gliome de bas grade	Méningiome fibreux	Non
Médulloblastome	Ependymome cellulaire sans signe d'anaplasie	Non
Astrocytome	Glioblastome	Non
Méningiome transitionnel	Xanthoastrocytome polymorphe grade 2	Non
Gliome ou astrocytome de bas grade	Astrocytome grade 3	Non

I- ETUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE:

L'étude immunohistochimique était réalisée chez 43 malades (14%).

Les principaux marqueurs utilisés lors du diagnostic des tumeurs du SNC sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 39: Profil immunohistochimique des tumeurs du SNC

Type histologique	AC positifs (anti-)	AC négatifs (anti-)	Diagnostic différentiel
Méningiome à cellules claires	PS100	kératine(KL1), EMA	Ependymome à cellules claires, T épithéliale (méta)
adénome hypophysaire		Ki67	Recherche de signes de malignité
astrocytome à cellules géantes	PS100, GFAP	Neurofilaments	T neurogliale
astrocytome grade II		Ki67	Astrocytome de grade III
astrocytome grade III	GFAP		Autre tumeur maligne (méta)
Chordome	PAS, PS100, EMA		chondrosarcome
DNET	Synaptophysine, GFAP		Ependymome anaplasique, LMNH
épendymome anaplasique	GFAP	Synaptophysine, neurofilaments	PNET, LMNH
épendymome bénin		Neurofilaments	Médulloblastome /PNET
épendymome cellulaire sans signe d'anaplasie	GFAP	Neurofilaments	PNET/médulloblastome
épendymome papillaire bénin		Cytokératine	Papillome des plexus ????
Glioblastome	GFAP		Métastase
Hémangioblastome		GFAP	Astrocytome de grade II
Hémangiopéricytome		Cytokératine, EMA, PS100	Méningiome, T épithéliale
Hémangiopéricytome	Vimentine	Desmine, CD34	Méningiome, autres t vasculaires
Hémangiopéricytome	Vimentine, actine muscle lisse	CD34	Méningiome, Autres T vasculaires
LMNH	LCA, CD20, Ki67	NSE, CD3, CD10	PNET, phénotypage B ou T
LMNH de haut grade de malignité de phénotype B	CD20, CD3 (rares cellules réactionnelles), Ki67 (70%)	Synaptophysine, chromogranine, GFAP	PNET, phénotypage B ou T
LMNH de phénotype T	LCA	CD 20	Phénotypage B ou T
lymphome B à grandes cellules	LCA, CD20, CD79a, Bcl2	CD10, CD5, CD3, CD23, MUM1, BCL6	Conformation de LMNH, Phénotypage B ou T
Méningiome anaplasique grade III	EMA, GFAP	Cytokératine	Métastase
Méningiome atypique type hémangiopéricytaire		GFAP	Glioblastome
méningiome fibroblastique	EMA, CD138	AML, ALK	T myofibroblastique inflammatoire
Méningiome psammomateux	PS100	Pancytokératine	T épithéliale
Méningiome transitionnel	EMA	PS100	T épithéliale
Méningiome transitionnel	PS100, EMA		T astrocytaire
oligodendrogliome anaplasique	PS100	GFAP, neurofilaments, chromogranine	glioblastome
Papillome des plexus choroides	Cytokératine, EMA	GFAP	T épendymaire

Plasmocytome	CD138	EMA	Confirmation du DC, autres LMNH
PNET	Vimentine	Chromogranine, cytokératine, neurofilaments	LMNH
PNET	GFAP, CD56, neurofilaments	Chromogranine, synaptophysine	LMNH ; astrocytome malin
Rhabdomyosarcome embryonnaire	Myogénine, desmine	LCA, CD99	LMNH , PNET
Métastase par un processus carcinomateux	cytokératine		glioblastome
Métastase cérébrale d'un adéno-Carcinome pulmonaire	CKae1/ae3, EMA, CK7	GFAP, CK20, thyroglobuline, synaptophysine, neurofilament	Glioblastome, recherche du cancer primitif
Métastase cérébrale d'un carcinosarcome	Vimentine, cytokératine	CD34	T vasculaire maligne
Métastase cérébrale d'un processus carcinomateux d'origine cervicale	CK7	CK20	Recherche du cancer Primitif
Métastase cérébrale d'un cancer primitif pulmonaire	Kératine 7	Cytokératine 20, PSA, thyroglobuline	Recherche du primitif
métastase d'un carcinome à cellules claires du rein	Cytokératine, CD10		Recherche du primitif
Métastase médullaire d'un adénocarcinome d'origine digestive ou ovarienne	CK7	CK20	Recherche du primitif
Métastase médullaire d'un carcinome vésiculaire de la thyroïde	Thyroglobuline		Recherche du primitif
Métastase rachidienne d'un adénocarcinome mammaire	Cytokératine		Confirmation de la métastase
Métastase vertébrale d'un adénocarcinome d'origine mammaie	Cytokératine 7, récepteurs ostrogéniques	Cytokératine 20, récepteurs progestatifs	Recherche du primitif

J- CONCORDANCE RADDIOLOGIE - HISTOLOGIE:

Parmi 306 malades de la série, 290 ont bénéficié d'une TDM et/ou IRM. Pour les 16 cas restants :

- le bilan radiologique a été remis à la famille dans 5 cas.
- 11 malades étaient hospitalisés dans des structures hospitalières en dehors du CHU HASSAN II.

L'imagerie n'a pas pu évoquer un diagnostic que chez 164 patients soit 56,55% de l'ensemble des bilans radiologiques retrouvés, car dans les 126 cas restants, la TDM et/ou l'IRM se limitent à une description de la lésion tumorale.

Le diagnostic radiologique et histologique ont été concordants dans 151 cas sur les 164 cas (92,07%) où la TDM et/ou l'IRM ont évoqué un diagnostic. Alors que 13 types histologiques (7,93%) ont été faussement diagnostiqués par l'imagerie.

Tableau 40: concordance radiologie-histologie pour les tumeurs les plus fréquentes de la série:

Type histologique	Pourcentage (%)
Médulloblastome	100
Kyste arachnoïdien	100
Neurinome	100
Méningiome	91
Astrocytome	88
Ependymome	84
Oligodendrogliome	81
Métastase	90

Dans notre série, le problème de diagnostic en imagerie se pose surtout pour :

- les tumeurs astrocytaires confondues avec les métastases, les méningiomes et les schwannomes.
- les épendymomes confondus avec les médulloblastomes et les métastases.

Discussion

I- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES:

A- FREQUENCE:

Les tumeurs du système nerveux central représentent 7 % de l'ensemble des tumeurs diagnostiquées au laboratoire d'anatomie pathologique au centre hospitalier universitaire HASSAN II de Fès entre 2004 et 2009.

Le taux d'incidence annuelle en France entre 1980 et 2005 est de 5,7 pour 100 000 chez les hommes et de 4,2 pour 100 000 chez les femmes (seules les tumeurs invasives du SNC sont prises en considération) [2].

B- REPARTITION DES PATIENTS SELON L'AGE:

L'âge de nos patients varie entre 12 mois (âge minimum) et 82 ans (âge maximum).

La moyenne d'âge est de 37,61 ans \pm 19,37 (écart type).

L'âge médian est de 38 ans.

L'adulte est environ cinq fois plus touché que l'enfant (84,3% / 15,7%). Ces résultats se rapprochent de ceux de la littérature notamment la série d'Arendt et Moller [3]: 19,8% enfants et 80,2% adultes, et celle de Mori K, Kurizaka M [4]: 12,97% enfants et 87,02% adultes.

Dans une analyse rétrospective réalisée à l'Hôpital des spécialités Oto-Neuro-Ophthalmologiques de Rabat [5], l'âge moyen était 36 ans et l'atteinte des enfants était plus importante par rapport aux autres séries (23,02%) parce qu'ils ont pris la 20ème année comme la limite d'âge entre l'enfant et l'adulte.

Tableau41: répartition des patients selon l'âge

	Notre série	Arendt et Moller	Morik et M. Kurizaka	Série de HSONO*
Adulte	84,3%	80,2%	87,02%	76,98%
Enfant	15,7%	19,8%	12,97%	23,02%

* HSONO: l'Hôpital des spécialités Oto-Neuro-Ophthalmologiques de Rabat.

C- REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE:

Montre une légère prédominance masculine par rapport au sexe féminin (51,96% et 48,04%). Ceci a été retrouvé dans la série de Aula [4]: 52,8% masculin et 47,2% féminin.

Dans la série de l'Hôpital des spécialités Oto-Neuro-Ophtalmologiques de Rabat [5], l'atteinte masculine est égale à celle féminine (49,85% contre 50,15%).

Tableau42: répartition des patients selon le sexe

	Notre série	Aula	Série de HSONO*
Masculin	51,96%	52,8%	49,85%
Féminin	48,04%	47,2%	50,15%

* HSONO: l'Hôpital des spécialités Oto-Neuro-Ophtalmologiques de Rabat.

L'analyse de la répartition par tranche d'âge et par sexe de l'ensemble des tumeurs de la série, montre qu'au cours de certaines décennies (36 à 55 ans), l'atteinte féminine dépasse celle masculine. Ceci peut s'expliquer par le fait que c'est au cours de cette période qu'on observe certaines variétés histologiques qui touchent la femme plus que l'homme (les méningiomes et les adénomes...). Par contre, l'atteinte masculine est plus fréquente chez l'enfant où les astrocytomes et les médulloblastomes dominent. A partir de 60 ans, les neurinomes et les LMNH prédominent chez l'homme.

D- DREPARTITION SELON LA TOPOGRAPHIE:

La répartition topographique de l'ensemble des tumeurs de la série montre une nette prédominance des localisations intracrâniennes avec 254 cas (83%) par rapport à l'atteinte vertébro-médullaire avec 52 cas (17%).

Ce résultat rejoint les données des séries de l'Hôpital des spécialités Oto-Neuro-Ophtalmologiques [5] et du Service de Neurochirurgie de l'Hôpital des spécialités CHU Ibn Sina de Rabat [6] (tableau).

Tableau43: topographie des tumeurs du SNC:

Siège	Série de HSONO* 2001 (2374 cas)	Série du S.NCH** 1996 (903 cas)	Notre série
Supratentorial	66%	64%	56%
Infratentorial	16%	21%	27%
Vertébro-médullaire	18%	15%	17%

* HSONO: l'Hôpital des spécialités Oto-Neuro-Ophtalmologiques de Rabat.

** S.NCH: Service de Neurochirurgie Hôpital des spécialités CHU Ibn Sina de Rabat.

Au niveau intracrânien, la localisation supra-tentorial représente 56% de l'ensemble des tumeurs du SNC de notre série. Ce chiffre est inférieur à celui observé dans la littérature.

Ce résultat peut être expliqué par le biais de recrutement vu que la résection des adénomes hypophysaires et la biopsie stéréotaxique n'étaient pas encore réalisées entre 2004 et 2008.

1- Répartition topographique des tumeurs supratentorielles:

Kelley [7] remarque la prédominance de l'atteinte des lobes cérébraux estimée à 65,5%. Dans notre étude, elle est de 89,47%.

Tableau 44: comparaison de l'atteinte des lobes cérébraux entre les différentes séries

	Notre série	Kelley	Série de HSONO*
Lobes cérébraux	89,47%	65,5%	64,3%

* HSONO: l'Hôpital des spécialités Oto-Neuro-Ophtalmologiques de Rabat.

2- Répartition topographique des tumeurs infratentorielles:

Dans notre série, l'atteinte des hémisphères cérébelleux est prédominante, elle est estimée à 65,06% des cas. Alors que dans la série de Kelley [7], elle représente 50% des cas.

3- Répartition topographique des tumeurs vertébro-médullaires:

On dispose de 52 cas de localisations vertébro-médullaires répartis en 2 chez l'enfant et 50 chez l'adulte.

Chez l'adulte : l'atteinte extra-durale représente la moitié des cas (50%). Ce pourcentage élevé s'explique par la fréquence des métastases à cet âge. Au niveau intra-dural, on observe une prédominance des tumeurs extra-médullaires représentant 30% des tumeurs vertébro-médullaires et dominées par les neurinomes et les méningiomes. Le reste siège au niveau intra-médullaire (20%).

Chez l'enfant : contrairement à l'adulte, les tumeurs vertébro-médullaires sont exclusivement de localisation intra-durale avec autant de tumeurs intra-médullaires qu'extra-médullaires.

E- REPARTITION DES TUMEURS PRIMITIVES:

L'étude des différents types histologiques et leurs pourcentages montre que les tumeurs des éléments neuro-épithéliaux représentent le groupe le plus fréquent avec un pourcentage de 45,98% de l'ensemble des tumeurs du système nerveux central de notre série et 51,07% de l'ensemble des tumeurs primitives. Parmi ces tumeurs neuro-épithéliaux, on retrouve les tumeurs astrocytaires (astrocytomes I, II, III et

glioblastomes): 78 cas, soit 25,49% de l'ensemble des tumeurs de SNC. Puis les méningiomes avec 76 cas (24,84%) et les métastases avec 26 cas (8,50%).

Comme le montre le tableau n°45, les pourcentages des principales variétés histologiques de la série (excepté l'adénome hypophysaire) se situent pour la plupart dans l'intervalle observé par les grandes séries de la littérature.

Tableau 45: Fréquences des principales variétés histologiques de notre série et celles des grandes séries de la littérature

Histologie	Pourcentage dans chaque étude				
	Notre série (n : 306)	Zulch [8] (n : 4000)	Janisch [9] (n : 1710)	Cushing [10]	Série HSONO* [5] (n : 2374)
Astrocytome bénin	10,46	14,2	24,1	15,9	12
Astrocytome malin	15,03	13,3	28	10,3	17,2
Méningiome	24,84	18,1	19,3	13,4	17,7
Métastase	8,50	4,1	-	4	9,1
Adénome	0,65	7,1	4,5	17,8	7,5
Neurinome	4,25	7,5	5	8,7	6,4
Médulloblastome	6,86	4	4,3	4,3	4,3
Kyste épidermoïde	0,33	1,6	-	0,7	-
Lymphome	1,96	-	-	-	-
Ependymome	6,54	4,6	3,5	1,3	3,8
Oligodendrogliome	4,25	4,6	1,4	2,7	1,8

* HSONO : l'Hôpital des spécialités Oto-Neuro-Ophtalmologiques de Rabat

La distribution des principales variétés histologiques selon l'âge (toutes localisations condondues), montre la prédominance des astrocytomes 41,66 %, des médulloblastomes 27,08% et des épendymomes 10,4% chez l'enfant. Alors que chez l'adulte, les méningiomes sont en tête (29,45 %) suivis des astrocytomes 22,09 % et des métastases 10,07%. Le tableau n°46 montre que les résultats de notre série se rapprochent nettement de ceux de K. Saleman et Shop [10] sauf dans les cas suivants:

- chez l'enfant, on observe une augmentation de la fréquence des astrocytomes, des épendymomes et des adénomes hypophysaires par apport à la série de Shop.
- chez l'adulte, à l'exception des médulloblastomes et des métastases dont les fréquences sont concordantes, on note une différence entre les chiffres de notre série et ceux rapporté par la série de K. Saleman surtout en cas de méningiome, d'épendymome et oligodendrogliome ayant une fréquence plus élevée par apport à la littérature. Tandis que le contraire est observé dans les astrocytomes et les adénomes hypophysaires.

Tableau 46: Fréquences des principales variétés histologiques chez l'enfant et l'adulte de notre série et celles de Saleman et Shop.

Histologie	Enfants		Adultes	
	Notre série	Shop	Notre série	Saleman
Astrocytomes (Tous types)	41,66%	32,1%	22,09%	46,9%
Méningiomes	2,08%	2,8%	29,45%	13,4%
Médulloblastomes	27,08%	19,4%	3,48%	3,3%
Ependymomes	10,4%	5,5%	5,42%	2,5%
Oligodendrogliomes	-	2,8%	5,04%	1,9%
Adénomes hypophysaires	2,08%	0,5%	0,38%	8,7%
Métastases	-	0,5%	10,07%	10,6%

F- REPARTITION DES TUMEURS METASTATIQUES:

Les tumeurs varient dans leur tendance à métastaser au système nerveux central [11,12].

1- Au niveau cérébral:

Dans la littérature, l'incidence annuelle des métastases cérébrales (11 pour 100000 hab/an) est probablement sous estimée. Les autopsies révèlent que 25% des décès par cancer sont dus à des métastases du SNC [13,14].

Dans notre série, les métastases cérébrales représentent 4,8% de l'ensemble des tumeurs cérébrales diagnostiquées chez l'adulte. Ce chiffre reste loin des données de la littérature qui estime leur fréquence à 20% de l'ensemble des tumeurs intracrâniennes [15].

Cette discordance est expliquée par l'absence d'étude histologique chez beaucoup de malades hospitalisés en neurochirurgie, dont le diagnostic de métastase était confirmé par les données d'imagerie et la connaissance du cancer primitif, mais n'ont pas subi une intervention chirurgicale et donc ils étaient exclus de notre étude.

Dans la littérature, les origines primitives retrouvées sont : les cancers broncho-pulmonaires surtout à petites cellules et l'adénocarcinome (35%), les cancers du sein (17%), les cancers du tube digestif (6%), les cancers du rein (5%), le mélanome malin (6%) qui a une grande encéphalophilie. Rarement, il s'agit d'un cancer prostatique ou utérin. L'origine reste indéterminée dans 15 à 20% des cas [16].

Ces résultats sont proches de notre série :

- origine broncho-pulmonaire (20%).
- origine cervicale (col utérin) (20%).
- origine thyroïdienne (20%).
- origine rénale (10%).
- origine inconnue (30%).

2- Au niveau vertébro-médullaire:

Il s'agit de la plus fréquente des tumeurs du rachis (70% des cas). En effet le squelette axial est la troisième plus fréquente localisation métastatique après le poumon et le foie. Tous les segments du rachis peuvent être touchés avec une prédilection pour les corps vertébraux. Les métastases spinales sont rares, le plus souvent il s'agit d'une extension secondaire d'une métastase au sein de la colonne vertébrale. La fréquence des métastases vertébrales au cours de l'évolution tumorale variant suivant la tumeur primitive de 10 à 70%. La lésion métastatique peut apparaître chez un malade porteur d'un cancer connu, ou révéler un cancer occulte [17,18,19].

Les localisations primitives les plus fréquemment rencontrées sont : le sein et le poumon d'abord puis la prostate et le rein, plus rarement : la thyroïde, le tube digestif et les hémopathies malignes [20,21].

Dans notre série, les métastases représentent 64% de l'ensemble des tumeurs vertébro-médullaires. L'origine primitive était : thyroïde (37,5%), sein (12,5%), nasopharynx (12,5%), prostate (6,25%), peau (6,25%), ovaire ou estomac (6,25%), et inconnue dans 18,75% des cas.

3- Intérêt de l'immunohistochimie:

Dans de nombreux cas, une métastase cérébrale peut être la première manifestation d'une tumeur maligne primitive inconnue. Bien que l'étude clinique et radiologique permet de déterminer l'origine primitive d'une tumeur métastatique, l'immunohistochimie est une technique utile et parfois moins coûteuse pour guider l'oncologue à réduire le champ de recherche.

Un grand nombre d'anticorps est actuellement disponible pour l'identification d'une tumeur métastatique et son origine inconnue. Mais, certains principes de base doivent être appliqués au cours de cette recherche pour minimiser les coûts. Plusieurs algorithmes immunohistochimiques sont assemblés de la pratique quotidienne et utiles

aux neuropathologistes. Dans notre routine, une première étape dans l'évaluation de ces lésions est de déterminer si la métastase s'inscrit dans le groupe des tumeurs à petites cellules ou à grandes cellules polygonales. Dans la première catégorie, le diagnostic différentiel comprend les lymphomes à petites cellules, les leucémies, et le carcinome pulmonaire à petites cellules chez les adultes; le neuroblastome, le sarcome d'Ewing, et rhabdomyosarcome embryonnaire chez les enfants. Dans la catégorie des tumeurs à grandes cellules métastatiques, les carcinomes, les lymphomes non-hodgkinien à grandes cellules et les mélanomes sont les premiers diagnostics à évoquer chez l'adulte, alors que les tumeurs des cellules germinales doivent être envisagées chez l'enfant. Par conséquent, Une séquence d'anticorps dirigés contre des filaments intermédiaires, des enzymes, des antigènes spécifiques, et des récepteurs est ensuite utilisée (tableau 47) [22,23].

Tableau 47: Évaluation immunohistochimique des métastases du SNC d'origine inconnue

Première ligne de Anticorps	Deuxième ligne d'anticorps	Origine primitive
Cytokératine (pan-cocktail)	GCDFP-15, ER/PR, Her-2	Sein, poumon ou thyroïde.
	TTF-1, Thyroglobuline PSA/PSAP PLAP CA-125 CEA VIM, EMA	Thyroïde Prostate Tumeurs germinales Carcinome ovarienne Rein, thyroïde, corticosurréalome Carcinome
	Chromogranine, synaptophysine	Carcinome neuroendocrine.
LCA (CD45)	Marqueur B : CD20, CD79a, 4KB5. Marqueur T : CD3, CD5, CD43, CD45RO CD15 (Leu M1)	Lymphome B Lymphome T Lymphome anaplasique à grandes cellules
Protéine S-100	HMB-45, Melan A	Mélanome

GCDFP-15: gross cystic disease fluid protein-15. ER: estrogen receptor protein. PR: progesteron receptor protein. Her-2: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2. TTF-1: thyroid transcription factor-1. PSA: prostate-specific antigen. PSAP: prostate alkaline phosphatase. PLAP: placental alkaline phosphatase. CA-125: carbohydrate antigen-125. CEA: carcinoembryonic antigen. VIM: vimentine. EMA: epithelial membrane antigen. HMB-45: Human Melanoma Black-45.

Dans notre série, le diagnostic des tumeurs secondaires était erroné dans un seul cas. Il s'agit d'un carcinome peu différencié où l'aspect à l'examen extemporané était évocateur d'un glioblastome. D'ailleurs, dans de nombreux cas, le diagnostic définitif n'a pu être établi qu'après une étude immuno-histochimique par un marquage par l'anticorps anti-GFAP (Glial Fibrillary Acid Protein) et les anti-cytokératines.

II-FIABILITE DE L'EXAMEN EXTEMPORANE:

1- Fiabilité globale:

La plupart des travaux se rapportent aux tumeurs intracrâniennes seules ou à une technique chirurgicale particulière (biopsie stéréotaxique ou craniotomie). Cependant, puisque les tumeurs intracrâniennes et particulièrement les gliomes représentent l'essentiel des lésions du système nerveux central, nous estimons que les différences dues au biais de recrutement doivent être minimales.

Tableau 48: étude comparative de pourcentage d'erreur et de diagnostic exact dans différentes séries

	Kujas [24]	Firlik [25]	Roessler et al. [26]	Régragui et al. [27]	Richard [28]	Notre série
Année	1980	1999	2002	2003	2007	2009
Nbre de cas	1000	536	4100	1315	2156	230
% d'exact	75 %	75 %	95 %	87,6%	97,3 %	81,4%
% d'erreur	25 %	25 %	5 %	12,4%	2,7 %	18,6%

La fiabilité de l'examen extemporané dans notre série est donc comparable aux données de la littérature, même si elle reste globalement inférieure. Ceci peut être expliqué par le caractère non spécialisé de notre laboratoire en neuropathologie et par le nombre moins important des malades recrutés. On peut également incriminer la qualité technique de l'extemporane surtout au cours des premières années d'exercice.

Il est à noter qu'elle se rapproche plus des larges séries que de séries plus restreintes probablement du fait de la plus grande variabilité des types histologiques rencontrés et d'une plus grande significativité des résultats.

Lorsqu'on évalue le pourcentage d'erreur quand une tumeur est considérée de nature maligne à l'examen extemporané, il est de 3,2%. Alors que lorsqu'elle est considérée comme bénigne, ce pourcentage n'est que de 2,9%.

Le pourcentage d'erreur global concernant la concordance Bénignité/Malignité est estimé à 3,04%.

Tableau 49: concordance bénignité ou malignité de la tumeur

Tumeur	Nombre	Réponses concordante à l'extemporané	Réponses non concordantes à l'extemporané
Bénigne en définitive	127 63,8%	123 96,85%	4 3,15%
Maligne en définitive	72 36,2%	69 95,84%	3 4,16%
Total	199 100%	192 96,48%	7 3,52%

2- Fiabilité selon le type histologique:

Tableau 50: Etude comparative avec les séries de la littérature selon chaque type de tumeur [24,29]

Tumeur	Kopp 500 cas	Kopp % exact	Kujas 1000 cas	Kujas % exact	Notre série 230 cas	Notre série % exact
Méningiome	56	82,1	187	91	50	98
Neurinome	39	94,8	100	95	12	100
T. neuro-épithéliales	204	78,5	350	50	106	93,4
Adénome hypophysaire	8	100	66	100	2	100
Kystes	4	100	30	83	5	100
Hémangioblastome	4	100	10	95	8	75
Tumeurs mésenchymateuses	51	68,6	47	79	8	100
Tumeurs germinales	7	100	-	-	-	-
Métastases	49	51,5	101	95	14	92,9

La comparaison de nos données avec celles des séries de la littérature montre que certaines tumeurs sont de diagnostic aisé et pose peu de difficultés à l'examen extemporané. Il s'agit surtout des adénomes hypophysaires, des neurinomes, des méningiomes et des kystes.

Pour les autres tumeurs, en particulier neuro-épithéliales et les hémangioblastomes, les erreurs diagnostiques lors de l'examen extemporané peuvent être dues aux polymorphismes inhérents à chaque type de tumeurs, et à la gliose qui les entoure et qui peut être diagnostiquée comme un astrocytome bénin. La fréquence particulière de ces hémangioblastomes dans notre série (8 cas/230) peut également expliquer la diminution de la fiabilité globale de l'examen extemporané

Ainsi, une discordance entre les résultats de l'examen extemporané et les données de l'imagerie doit inciter le chirurgien à multiplier les prélèvements pour avoir un diagnostic plus adéquat. Ceci est d'autant plus indispensable que l'on connaît l'hétérogénéité des tumeurs du système nerveux central et de la possible association d'une gliose périphérique qui ferait porter à tort le diagnostic de lésion bénigne.

III-PROBLEMES DIAGNOSTIQUES POSES PAR LA RADIOLOGIE:

Indispensables au diagnostic, l'IRM et la TDM renseignent sur l'aspect anatomique des lésions, leurs localisations, leurs rapports avec les tissus voisins et leur retentissement loco- régional. Ces explorations participent au pronostic et guident le chirurgien pour la biopsie (vers l'endroit ayant la plus forte probabilité d'être le contingent tumoral du grade le plus élevé) et la chirurgie. Elles sont également indispensables au radiothérapeute pour définir le volume à irradier.

Il faut noter que l'objectif de notre étude n'est pas d'analyser la concordance entre les résultats des données radiologiques d'une part et celles histologiques d'autre part ou de discuter la place de la tomodensitométrie et de l'imagerie par résonance magnétique dans la détection des tumeurs du système nerveux central pouvant être un objet d'étude prospective. Mais nous allons essayer de mettre le point sur les problèmes diagnostiques posés par les types histologiques les plus fréquents dans notre série: les astrocytomes, les épendymomes, les oligodendrogliomes, les méningiomes et les métastases.

1) Astrocytomes: [30,31]

L'aspect radiologique est différent suivant le grade histologique:

► *l'astrocytome pilocytique (grade I):*

La présentation classique est lésion kystique de taille importante avec bourgeon charnu fortement rehaussé. La portion charnue n'est pas visible au cours d'une

angiographie. Les kystes peuvent être entourés d'un fin rehaussement après injection de gadolinium.

Les principaux diagnostics différentiels sont:

- La tumeur kystique avec bourgeon charnu tumoral : l'hémangioblastome peut présenter des caractéristiques identiques, mais il s'agit d'une tumeur de l'adulte et exceptionnelle à l'étage sus-tentorial. Le gangliogliome desmoplastique se présente volontiers sous la forme d'une tumeur hémisphérique mixte, charnue et kystique chez l'enfant. Une métastase peut également se présenter sous la forme d'une lésion charnue avec une composante kystique.
- La lésion fortement rehaussée homogène : c'est également le profil du lymphome. Il est plus fréquent chez l'adulte, volontiers multifocal et sans composante kystique.

► Astrocytome diffus (grade II):

En scanographie, la lésion apparaît bien limitée, homogène, hypo- ou isodense au parenchyme cérébral. Des calcifications ou une composante kystique sont parfois visibles.

En IRM, la lésion est en hyposignal T1 et hypersignal T2.

La prise de contraste est inhabituelle : lorsqu'elle existe, elle est très minime et doit, de principe, évoquer une transformation anaplasique.

Les principaux diagnostics différentiels sont l'oligodendrogliome de bas grade, le gangliogliome et la DNET.

► Astrocytome anaplasique (grade III):

En scanner, l'astrocytome grade III se présente comme une masse hypodense centrée sur la substance blanche avec des extensions au cortex, mal délimitée.

En IRM, la lésion est en hyposignal T1 et hypersignal T2, parfois hétérogène (hémorragie, composante kystique).

On décrit une prise de contraste hétérogène, souvent annulaire plurifocale.

Le diagnostic différentiel s'envisage avec :

- les astrocytomes de bas grade qui typiquement ne sont pas rehaussés en contraste.
- le glioblastome qui, dans 95% des cas, présente de la nécrose et des zones hémorragiques, un œdème extensif et une prise de contraste en anneau.
- l'oligodendrogliome anaplasique, avec son siège cortical, est plus volontiers hétérogène (kystes, calcifications).
- l'ischémie: une lésion de distribution vasculaire, bien limitée avec prise de contraste.
- l'encéphalite herpétique, avec cliniquement un début brutal, s'accompagne en général de lésions hémorragiques et d'un rehaussement en contraste.

► Glioblastome (grade IV):

En scanner, le glioblastome apparaît hypodense, hétérogène, aux contours irréguliers, entouré d'une couronne solide hypo- ou isodense hétérogène avec un effet de masse important. Après injection, le rehaussement est hétérogène, en anneau irrégulier.

En IRM, le glioblastome présente un signal hétérogène, des contours irréguliers et une prise de contraste en général marquée, hétérogène, nodulaire ou plus spécifiquement annulaire. La lésion est en hyposignal T1 et hypersignal T2. Il existe souvent un hypersignal T2 périlésionnel, correspondant à un envahissement du parenchyme par des cellules tumorales, associé à un œdème. Le caractère multifocal d'une lésion nécrotico-hémorragique est très en faveur du diagnostic de glioblastome.

Pour le diagnostic différentiel, on discute:

- un abcès qui présente un rehaussement en couronne plus fin et une couronne d'hyposignal T2.

- il semble difficile de pouvoir distinguer une tumeur astrocytaire de grade IV d'un grade III dont les prises de contraste sont plus discrètes sans zone de nécrose, bien que le caractère multifocal et la prise de contraste annulaire soient en faveur du glioblastome.
- une malformation artérioveineuse sous forme de multiples zones vides de signal avec peu d'effet de masse.
- des métastases qui sont en général multiples, siégeant à la jonction cortico-sous-corticale.
- lorsque la lésion est de taille importante, la distinction avec un méningiome peut être difficile.



Figure 35: Glioblastome temporal gauche: TDM cérébrale en coupes axiales après injection de produit de contraste montrant une lésion ovale à centre hypodense et à contours internes irréguliers rehaussée de façon annulaire après contraste et entourée de plage hypodense avec effet de masse sur le ventricule homolatéral.

2) Oligodendrogliomes: [30,32]

Le scanner permet de bien visualiser la composante calcifiée de la lésion, qui apparaît iso- ou hypodense pour le reste du tissu tumoral. Lorsqu'elles existent, les calcifications sont typiquement gyriformes (suivent les contours sous-corticaux des sillons). Elles se rencontrent dans les lésions de grade II et III.

En IRM, l'oligodendrogliome est en hyposignal T1 et hypersignal T2, bien limité et associé à un minime œdème périlésionnel. Il peut exister un aspect hétérogène secondaire à un remaniement hémorragique ou en rapport avec la composante kystique.

Le rehaussement après injection, présent dans 50 % des cas, ne peut pas être utilisé comme un critère de différenciation entre les grades II et III.

De point de vue radiologique, le diagnostic différentiel se pose avec l'oligoastrocytome, l'astrocytome en général et avec le gangliogliome et la DNET surtout si la localisation est temporale.

Dans sa forme anaplasique, l'oligodendrogliome apparaît plus hétérogène en raison de sa dégénérescence kystique, de plages nécrotiques et de remaniements hémorragiques. Il existe une prise de contraste hétérogène.

Pour le diagnostic différentiel, on évoquera l'astrocytome de grade III, le glioblastome et le gangliogliome anaplasique.

3) Ependymomes:

La plupart des épendymomes se développent à l'intérieur d'une cavité ventriculaire. Ils ont tendance à essaimer par la voie du LCR.

En TDM : l'aspect est celui d'une masse intraventriculaire bien limitée, hypodense hétérogène, parfois hémorragique, se rehaussant le plus souvent après injection, de façon hétérogène. L'œdème périphérique est faible et les calcifications sont possibles.

En IRM : ils sont hypo-intenses T1, hyperintenses T2, souvent hétérogènes, kystiques, hémorragiques, et se rehaussent après injection de façon inconstante. Ils ont

tendance à épouser la forme du ventricule et à s'insinuer dans les voies de communications du LCR. Les formes anaplasiques présentent un œdème périphérique plus important, des limites peu nettes et un rehaussement hétérogène. L'imagerie est peu spécifique quant au grade de ces tumeurs [33,34,35].

Les formes parenchymateuses sont impossibles à différencier d'un gliome de haut grade ou d'une métastase unique. Alors que si la tumeur siège dans le IVème ventricule, le principal diagnostic différentiel est le papillome des plexus choroïdes. En imagerie, les arguments du diagnostic reposent surtout sur le mode de rehaussement qui est très marqué et homogène dans le cas du papillome, mais dans l'épendymome le rehaussement est moins intense et surtout beaucoup plus hétérogène avec un aspect microkystique [36,37,38].

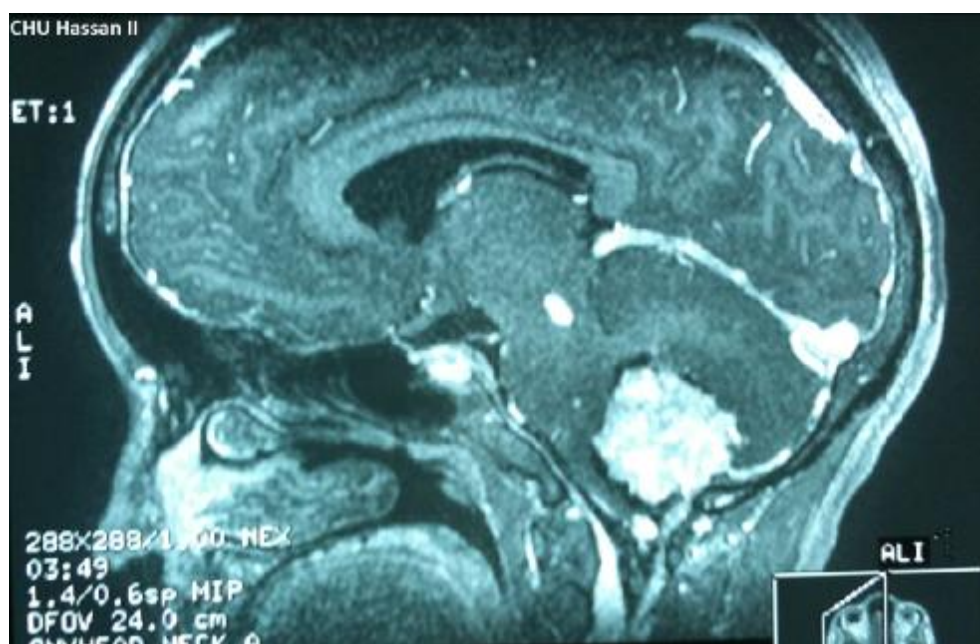


Figure 36: épendymome. IRM en séquences pondérées T1 après injection de gadolinium en coupe sagittale montrant un processus tissulaire développé au sein du 4ème ventricule rehaussé de façon intense et hétérogène après injection de gadolinium.

4) Méningiomes: [39,40]

En TDM, les méningiomes sont classiquement iso- ou discrètement hyperdenses de façon homogène au parenchyme adjacent, avec souvent des calcifications. La prise de contraste est généralement intense et homogène. Le scanner permet de visualiser l'envahissement osseux, le plus souvent sous la forme d'une hyperostose.

L'IRM est l'imagerie de référence. Elle précise les limites exactes de la lésion et ses rapports avec les structures vasculo-nerveuses adjacentes : le méningiome apparaît habituellement iso-intense de façon homogène par rapport au parenchyme en T1, devenant hyperintense de manière généralement homogène après injection de gadolinium. La large base d'implantation dureale oriente vers le caractère extra-axial de la lésion.

Les principaux diagnostics différentiels à envisager sont l'hémangiopéricytome, les tumeurs gliales de topographie périphérique, la métastase méningée, le tuberculome en situation périphérique et l'ostéosarcome (pour la forme envahissant l'ensemble de la voûte crânienne).

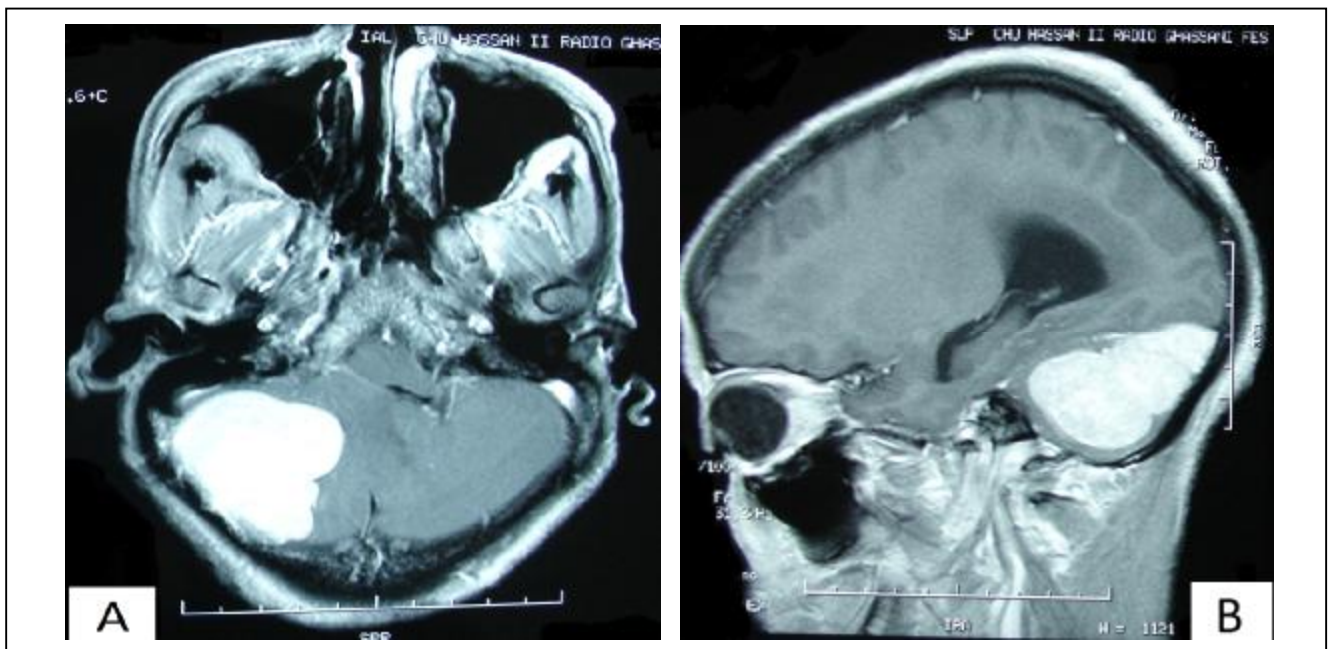


Figure 37: méningiome. IRM en séquences pondérées T1 après injection de gadolinium en coupes axiale (A) et sagittale (B) montrant un processus extra-axial à large base d'implantation prenant le contraste de manière intense et homogène.

5) Métastases: [33,35,40,41,42]

Les lésions sont souvent multiples et se localisent dans n'importe quelle partie du cerveau, le plus souvent au niveau de la jonction cortico-médullaire. L'IRM avec injection est actuellement la meilleure méthode de détection précoce.

En TDM: les métastases ont une densité identique ou légèrement inférieure à celle du parenchyme cérébral. En l'absence de signes indirects (réaction œdémateuse, compression ventriculaire et des espaces sous-arachnoïdiens), elles ne sont habituellement pas visibles sur un scanner sans injection de produit de contraste. Elles sont hyperdenses lorsqu'elles sont le siège de phénomènes hémorragiques ou de calcifications et en cas de tumeurs hypervasculaires. Le rehaussement après injection de produit de contraste est intense et divers aspects sont observés: prise de contraste punctiforme, nodulaire ou en anneau irrégulier en cas de métastases nécrosées. Les lésions de petite taille peuvent passer inaperçues en TDM.

En IRM: ces lésions sont iso-intenses en T1, discrètement hyperintenses en T2, silhouettées par un œdème périphérique très hyperintense mais inconstant. Elles se rehaussent constamment après injection de produit de contraste, de façon nodulaire ou en anneau irrégulier.

Les principaux diagnostics différentiels à évoquer sont :

- si la lésion est unique : un abcès présente un aspect similaire avec un processus expansif prenant le contraste de façon annulaire et entouré d'une réaction œdémateuse. Les signes suivants sont utiles, mais non formels pour distinguer les deux types de lésions : la paroi prenant le contraste est habituellement plus fine et régulière en cas d'abcès ; en T2, les parois de l'abcès sont relativement hypointenses.

Un granulome (tuberculose, sarcoïdose) peut se traduire par une prise de contraste nodulaire, à limites en général moins nettes que celles d'une métastase. Les calcifications sont plus fréquentes surtout après une longue évolution.

Un gliome malin (astrocytome anaplasique, glioblastome, oligodendrogliome grade III) a une forte tendance à infiltrer le parenchyme et sa topographie est habituellement plus profonde. De plus, la prise de contraste est plus arrondie et plus régulière en cas de métastase.

Un hématome au stade subaigu se distingue d'une métastase hémorragique par un aspect plus homogène, un effet de masse et œdème moins importants.

Un cavernome a un signal mixte, il ne présente pas de caractère expansif et n'est pas entouré d'œdème sauf en cas de saignement récent.

Si la lésion est unique, corticale et méningée : le diagnostic différentiel se pose avec le méningiome.

- en cas de métastases multiples, les caractéristiques précédemment décrites sont utiles au diagnostic différentiel avec des abcès à germes banals, les lésions parasitaires et les gliomes multifocaux.

IV- DIFFICULTES DU DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE ET APPORT DE L'IMMUNOHISTOCHEMIE:

- Généralités:

Le diagnostic définitif des tumeurs du SNC s'effectue sur des prélèvements fixés (en général au formol zinc), inclus en paraffine et colorés à l'hématéine-éosine avec un examen en microscopie optique. Le but de l'examen anatomopathologique est d'identifier le processus tumoral (classification histologique) et de fournir des éléments pronostiques (grading) en se référant à la classification internationalement reconnue : OMS 2007. Dans le domaine des tumeurs gliales, la classification de l'hôpital Sainte-Anne pourra être donnée en option. La coloration standard est l'hématéine-éosine (HE) ou l'hématéine-éosine-safran (HES). Elle doit être de bonne qualité, de même que les coupes. D'autres colorations dites spéciales pourront dans certains cas être utilisées en

complément. Par exemple, la réticuline souligne une trame riche dans les médulloblastomes desmoplasiques. Elle est monocellulaire dans les hémangiopéricytomes. Elle est également abondante et parfois monocellulaire dans les xanthoastrocytomes pléiomorphes. Un PAS (periodic-acid-Schiff) ou un bleu alcian peuvent être réalisés pour visualiser respectivement une accumulation de glycogène comme dans les méningiomes à cellules claires ou de mucines dans les épendymomes myxopapillaires.

Les données récentes de la littérature confirment de plus en plus le rôle prépondérant de l'imagerie dans la différenciation entre les tumeurs malignes et les tumeurs bénignes, certains auteurs proposent même d'inclure les données d'imagerie dans le grading histologique de ces tumeurs (Daumas-Duport 2000 [43]) et de façon presque aussi déterminante que les classiques critères cyto-morphologiques de grading.

De plus en plus souvent des techniques immunohistochimiques sont effectuées en complément dans le but de mettre en évidence des antigènes ayant un intérêt diagnostique ou pronostique. Plusieurs anticorps sont couramment utilisés à visée diagnostique en neuropathologie (tableau 51). La protéine gliofibrillaire acide (GFAP) est présente dans les astrocytomes et les épendymomes essentiellement. L'antigène épithélial de membrane (EMA) est exprimé par les méningiomes et les épendymomes. Les marqueurs neuronaux : synaptophysine, neurofilament, chromogranine sont exprimés dans les tumeurs neuronales et glioneuronales. Enfin d'autres marqueurs : épithéliaux (pankératine et sous-types de cytokératines), mélaniques (HMB45, mélan A) ou lymphoïdes seront réalisés pour le diagnostic différentiel avec une métastase par un carcinome, un mélanome ou un lymphome.

Certains marqueurs pourront être utilisés à visée pronostique, notamment une évaluation de la fraction de prolifération avec l'anticorps anti-MIB1. D'autres marqueurs tels que les anticorps anti-P53 ou EGFR (epidermal growth factor receptor) pourront être

utilisés à des fins de recherche, leur valeur pronostique restant à ce jour controversée (tableau 51).

L'ensemble des procédures anatomopathologiques nécessaires au diagnostic a été rassemblé dans des SOR (standards, options et recommandations) résumés dans le tableau 52. [44]

Tableau 51: Principaux anticorps utilisés en neuropathologie tumorale

Tumeurs primitives	
<i>1- AC à visée diagnostique (anti-)</i>	<i>Tumeurs positives</i>
GFAP : protéine gliofibrillaire	Gliomes (astrocytaires), épendymomes
NF : neurofilaments	T. glioneuronales (gangliogliome)
Synaptophysine : vésicules synaptiques	T. glioneuronales (neurocytome)
Chromogranine : vésicules à coeur dense	T. glioneuronales (paragangliomes)
EMA : antigène épithélial de membrane	épendymomes, médulloblastomes,
Vimentine : filament intermédiaire ubiquitaire	méningiomes, gliomes
PS 100 : protéine S100	gliomes, méningiomes, schwannomes
CD45 : antigène leucocytaire commun	Lymphomes
L26, CD20 : marqueur B	lymphomes B
CD30, CD3 : marqueur T	lymphomes T
<i>2- AC à visée pronostique (anti-)</i>	
MIB 1, anti-Ki67 : marqueur de prolifération	
P53 : gène suppresseur, accumulation de la protéine si mutation	
EGFR : epidermal growth factor receptor : gène amplifié dans les GBM	
Tumeurs secondaires	
EMA, Kératine	tumeurs épithéliales
PS100, HMB45	Mélanomes
Cytokératines 7; 20; 5,6. TTF1	site d'origine de la tumeur primitive

Tableau 52: Standards, options et recommandations pour le diagnostic histologique

Standards
<ul style="list-style-type: none"> • Techniques : obtention d'un fragment représentatif de la lésion smears (étalements) fixation et inclusion en paraffine • Classification et grading histopronostique (OMS 2000)
Options
<ul style="list-style-type: none"> • Techniques : IHC (à visée diagnostique ou pronostique) • Classification et grading selon d'autres classifications (ex : Daumas-Duport et al. 2000)
Recommandations
<ul style="list-style-type: none"> • Techniques : conditionnement pour microscopie électronique, cytogénétique, congélation • Corrélations anatomocliniques avant tout traitement • Relecture des lames par un comité d'experts pour les cas difficiles

Dans notre série, toutes les techniques qui figurent sur les recommandations et standards sont disponibles en routine. Actuellement, même les techniques de pointe comme la FISH (hybridation fluorescente in-situ) et la PCR (Polymerase Chain Reaction)-séquençage sont possibles soit dans le cadre de diagnostic (oligodendrogliome anaplasique) ou de recherche (anomalies moléculaires et réponse aux thérapeutiques).

Les tumeurs du système nerveux central posent en routine de nombreux problèmes de diagnostic anatomopathologique.

Nous allons aborder successivement les problèmes suivants :

- 1- Distinction entre tumeur gliale bénigne et réaction gliale.
- 2- Distinction entre tumeur bénigne et tumeur maligne.
- 3- Typage histologique.

1- Distinction entre tumeur gliale bénigne et réaction gliale:

Toute lésion au sein du système nerveux (tels que les accidents vasculaires cérébraux, les traumatismes, la croissance d'une tumeur, ou les maladies neurodégénératives) s'accompagne d'une prolifération des cellules gliales, mais essentiellement d'astrocytes, au niveau du site de lésion. Ce phénomène, connu sous le nom de gliose réactionnelle ou encore cicatrice gliale, a pour but de préserver ou de restituer l'homéostasie du cerveau. L'activation des astrocytes se traduit par un élargissement et une augmentation du volume du noyau, qui devient excentrique, accompagnés d'une accumulation de chromatine (association de protéines histones et d'ADN) avec un cytoplasme éosinophile. Les astrocytes ainsi activés entourent le site de lésion pour former une sorte de cicatrice: la cicatrice gliale. Elle est constituée de prolongements entremêlés d'astrocytes, reliés les uns aux autres par des jonctions serrées formant ainsi un véritable tissu cicatriciel ferme et dense [4].

La gliose réactionnelle est accompagnée d'une réaction inflammatoire et d'une réponse immunitaire. Aussi, elle peut devenir dangereuse dans la mesure où les astrocytes activés produisent des cytokines pro-inflammatoires, des radicaux libres ainsi que des dérivés de l'acide arachidonique entraînant des effets neurotoxiques.

Il est parfois difficile de différencier gliose réactionnelle et astrocytome de bas grade lors de l'examen extemporané surtout dans la forme infiltrante du fait de l'induction d'une gliose astrocytaire immunoréactive avec un anticorps anti-gliofilament (GFAP) de la même façon que les cellules tumorales [45].

Dans la gliose réactionnelle, les astrocytes réactifs sont rarement tous dans le même stade d'activité à un moment donné. De sorte que l'observation révèle des mélanges d'astrocytes : certains à noyau volumineux, d'autres avec des quantités variables de cytoplasme, le plus souvent sur un fond un peu raréfié. Alors que dans l'astrocytome bénin, presque tous les noyaux semblent identiques, et le fond est au moins de densité normale, ou montre une augmentation du nombre de processus

cellulaires et des changements microkystiques peuvent être présents, mais encore une fois la plupart des cellules se ressemblent l'une à l'autre [46].

L'astrocytome pilocytique est un gliome qui se développe essentiellement chez l'enfant, siège préférentiellement au niveau du cervelet, bien limité et bénin (en absence de transformation anaplasique qui demeure exceptionnelle) et son traitement repose sur l'exérèse chirurgicale exclusive le plus souvent. Il existe différents sous-types histologiques. La forme classique ou biphasique associe une composante cellulaire fusiforme à longs prolongements cytoplasmiques dits «piloïdes» riche en fibres de Rosenthal et une composante microkystique où les cellules apparaissent plus rondes. La première composante exprime fortement la GFAP au contraire de la seconde. De rares mitoses, d'occasionnelles atypies cytonucléaires, une prolifération vasculaire ne sont pas synonymes de malignité [47].

Bien que les fibres de Rosenthal soient utiles au diagnostic, leur présence n'est pas requise parce qu'elles ne sont ni spécifiques de l'astrocytome pilocytique ni indicatif de la néoplasie. Mais elles sont très fréquemment observées dans la gliose réactionnelle chronique et sont souvent retrouvées dans les gangliogliomes [48].

A contrario, les artefacts induits par la congélation sur les coupes définitives, comme le pléomorphisme et l'hyperchromatisme nucléaires, peuvent être piégeants et faire évoquer à tort un astrocytome [49].

Donc, il est important de faire cette distinction entre astrocytome de bas grade et lésions non tumorales puisqu'elle permet de proposer immédiatement un traitement corticoïde ou antibiotique adéquat et d'éviter une chirurgie agressive ou inutile.

Dans notre série, un seul cas d'hémangioblastome a été répondu gliose réactionnelle lors de l'examen extemporané.

2- Distinction entre tumeur bénigne et tumeur maligne:

a) Astrocytome grade II / grade III:

La caractéristique majeure des astrocytomes diffus de grade II est l'infiltration diffuse du parenchyme cérébral. Les limites de ces tumeurs sont difficiles à définir et aucun plan de clivage n'est observé par le chirurgien. Microscopiquement, l'astrocytome diffus de grade II est constitué d'astrocytes bien différenciés agencés au sein d'une matrice fibrillaire. La cellularité est plus élevée que celle du parenchyme cérébral normal et des atypies cellulaires et nucléaires discrètes sont observées. L'activité mitotique est faible ou absente, l'endothélium des vaisseaux n'est pas hyperplasié et la nécrose est absente (table 53). Trois variants histologiques sont classiquement décrits : fibrillaire, protoplasmique et gémistocytique. Ils se définissent en fonction du type cellulaire prédominant. Le variant fibrillaire est le plus fréquent ; il se compose de cellules comportant des prolongements cytoplasmiques multipolaires formant une matrice fibrillaire riche et il y a souvent des foyers microkystiques contenant du mucus. Le variant protoplasmique est rare et moins bien défini. Il se compose de cellules de petite taille, de forme étoilée, comportant des prolongements cytoplasmiques courts et agencés dans une matrice lâche microkystique. Le sous-type d'astrocytome gémistocytique a une importance dans la mesure où ce gliome a une tendance plus marquée à la progression vers un degré tumoral plus élevé. Il est associé à un comportement tumoral plus agressif et à une transformation anaplasique plus rapide mais il est gradé selon les mêmes critères que les autres astrocytomes [50,51].

Les astrocytomes anaplasiques représentent 10% des astrocytomes et 7,6% de l'ensemble des gliomes. L'âge moyen de diagnostic est de 45 ans. Les localisations tumorales correspondent à celles des astrocytomes diffus de grade II touchant préférentiellement les hémisphères cérébraux. Similairement aux astrocytomes diffus de grade II, ces tumeurs se caractérisent par une infiltration diffuse du parenchyme cérébral. Elles s'en différencient par une cellularité augmentée, des atypies cytologiques

majorées et une activité mitotique élevée, l'indice de prolifération (MIB- 1/KI-67 LI) atteignant 5 à 10%. Les vaisseaux de ces tumeurs peuvent être caractérisés par une hyperplasie endothéliale mais la nécrose est toujours absente. Les astrocytomes anaplasiques représentent un stade intermédiaire de progression vers le glioblastome. Ces tumeurs se caractérisent par un taux de survie à 5 ans de 29%. La durée moyenne de progression en glioblastome est de 2 ans [52,53,54,55,56].

Le glioblastome représente 69% des astrocytomes et 52% des gliomes. Il se rencontre le plus souvent chez l'adulte et se localise préférentiellement au niveau des hémisphères cérébraux. Son pic d'incidence varie de 45 à 75 ans. 10% des glioblastomes se développent à partir d'un astrocytome diffus de grade II qui se transforme. Il s'agit des glioblastomes secondaires en opposition aux glioblastomes primaires ou «de novo». Ces derniers, qui représentent la majorité des glioblastomes, se manifestent chez des patients plus âgés. Morphologiquement, les glioblastomes primaires et secondaires sont identiques. Ce sont des tumeurs invasives, mal délimitées à l'imagerie, caractérisées par un centre nécrotique et une prise de contraste en cocarde. Microscopiquement, ils sont hétérogènes, richement cellularisés et composés d'astrocytes pléomorphes peu différenciés. Les atypies cellulaires sont marquées et les mitoses sont nombreuses. Ces tumeurs se caractérisent toujours par une hyperplasie endothéliale de type pseudoglomérulaire et la présence de foyers de nécrose. L'activité proliférative des glioblastomes est marquée, caractérisée par un MIB1/ KI67 LI de 15 à 20% [52,53,57,58,59].

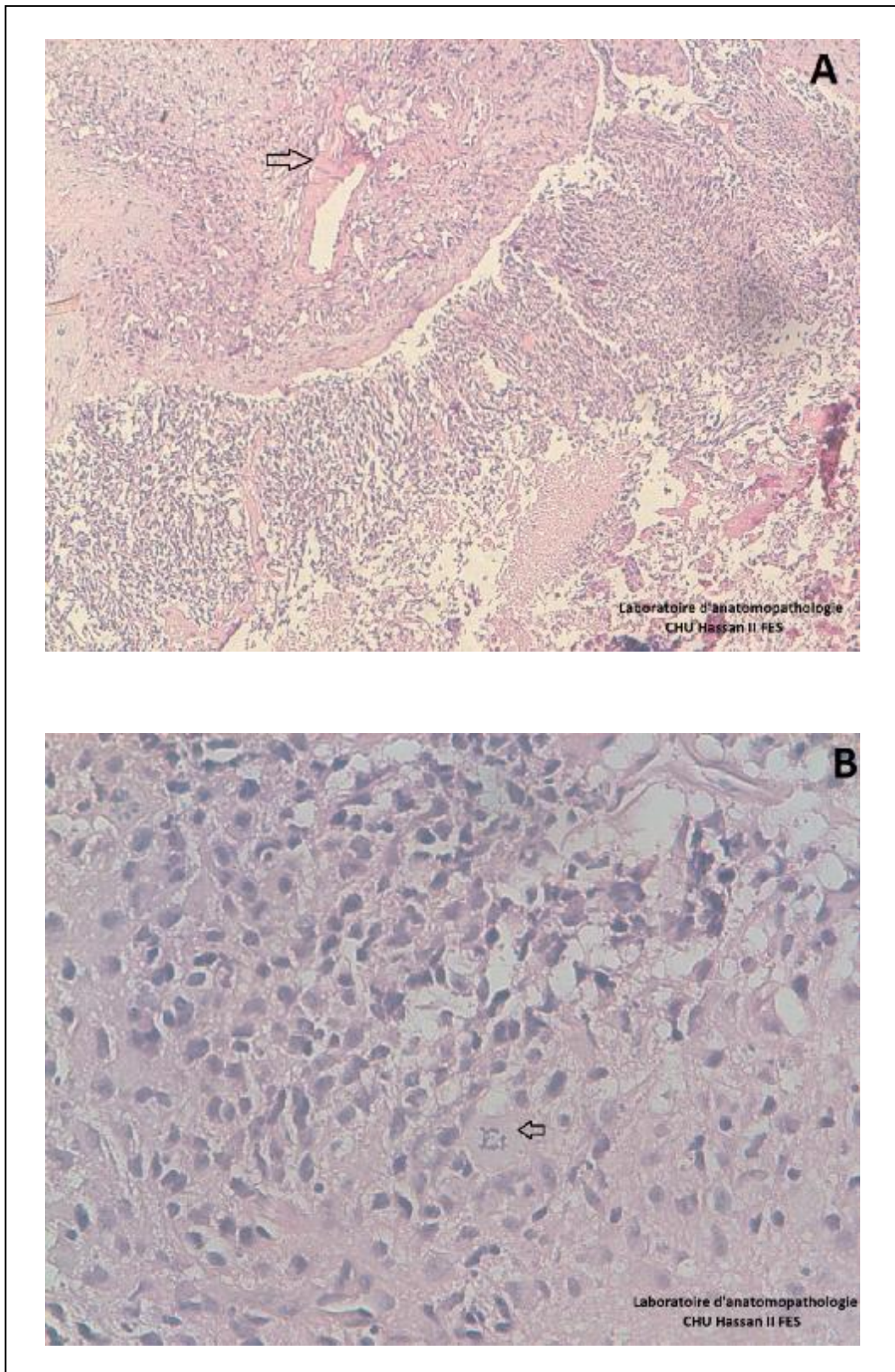


Figure 38: Glioblastome.

- A- (HES× 100) Prolifération tumorale de densité cellulaire élevée se disposant sur un fond fibrillaire. On note la prolifération endothélicapillaire (flèche noire).
- B- (HES× 400) Polymorphisme cellulaire avec mitose (flèche noire).

La survie moyenne des patients porteurs d'un glioblastome est faible (le taux de survie à 5 ans estimé à 3,4%). L'âge constitue le facteur pronostic le plus significatif, une survie plus longue étant observée chez les patients de moins de 50 ans. L'indice de prolifération déterminée par le MIB1/ KI67 LI n'est pas considéré comme un marqueur pronostic indépendant chez les patients porteurs d'un glioblastome [53,56,58,60].

Certains glioblastomes renferment un nombre important de cellules de grande taille parfois multinucléées avec des cytoplasmes surchargés en lipides. Ces tumeurs doivent être distinguées des xantoastrocytomes pléomorphes. Le diagnostic des xantoastrocytomes pléomorphes doit être évoqué si la tumeur est superficielle chez un adulte jeune a fortiori s'il existe des remaniements inflammatoires, des corps granuleux et une trame réticulinique marquée [61].

Des structures épithéliales adénoïdes d'aspect glandulaire ou encore épidermoïde, exprimant les kératines peuvent être rarement observées dans les glioblastomes. Le diagnostic différentiel se pose alors avec une métastase par un carcinome. La positivité focale de la GFAP permet de faire le diagnostic.

Le diagnostic de gliome de haut grade se heurte donc à deux difficultés (3 cas dans notre série): la tumeur est-elle d'origine astrogliale ou oligodendrogliale, voire épendymogliale ? La zone de haut grade, grade IV, appartient-elle à une tumeur maligne d'emblée «glioblastome de novo», ou au contraire à un «glioblastome secondaire», tumeur de bas grade ayant évolué progressivement vers l'anaplasie grade III ?

Sur les seules données neuropathologiques, ce diagnostic différentiel peut devenir très «expert dépendant». La nature gliale (astrogliale et oligodendrogliale) est facilement confirmée par l'immunohistologie avec les anticorps antiprotéine gliale fibrillaire acide (GFAP), le haut degré de malignité sur les critères classiques : mitoses, polymorphisme nucléaire, nécrose et prolifération endothéliale. Cependant, si, sur les échantillons examinés, il n'y a pas de zones de tissu tumoral bien différencié, «de bas grade», il est impossible d'esquisser l'histoire naturelle de la lésion: transformation

secondaire anaplasique ou lésion primitive de novo? Ni de suggérer dans le premier cas le type cellulaire transformé, astrocyte ou oligodendrocyte. Le diagnostic différentiel entre lésion de haut grade infiltrant le parenchyme sain versus gliome de bas grade présentant une zone de transformation anaplasique doit souvent avoir recours à des arguments ne relevant pas du seul examen histologique, qu'ils soient cliniques ou radiologiques [62,63].

Tableau 53: Astrocytomes « diffus » : classification de l'OMS

	Différenciation	Densité cellulaire	Atypies Nucléaires	Activité mitotique	Nécrose	Prolifération vasculaire
Astrocytomes diffus Grade II - fibrillaires - gémistocytiques - protoplasmiques (rares)	haut degré de différenciation	modérée	Occasionnelles	absente ou 1 mitose	absente	Absente
Astrocytomes anaplasiques Grade III	anaplasie focale ou dispersée	augmentée diffusément ou focalement	Présentes	présente	absente	Absente
Glioblastomes Grade IV	Faible	Elevée	Marquées	marquée	présente	Présente

Particularités:

Le diagnostic neuropathologique des gliomes peut présenter certaines difficultés pour de nombreuses raisons. Citons par exemple l'examen de petites biopsies tumorales obtenues par stéréotaxie, pas toujours représentatives, ou le diagnostic et la gradation des gliomes mixtes. Il peut être extrêmement difficile de faire la distinction entre un oligoastrocytome anaplasique (grade III, répondant à la chimiothérapie) et un glioblastome polymorphe (grade IV, au pronostic très défavorable).

D'autre part, des publications récentes font état du manque de reproductibilité de la classification histologique et du grading des gliomes de l'OMS. Mittler et al. [65] ont montré à partir de prélèvements biopsiques (stéréotaxie) qu'il existait 43%, 64% et 38%

de discordance pour respectivement le diagnostic d'astrocytome de grade II, de grade III et de grade IV (glioblastome). Au-delà de la spécialisation ou non du pathologiste, plusieurs raisons sont évoquées: l'intrication du parenchyme cérébral normal, la longue liste des paramètres histologiques à apprécier et leur caractère contradictoire, la subjectivité de certains critères non définis quantitativement, par exemple la densité cellulaire ou une «franche» anaplasie, une activité mitotique «élevée». Une autre difficulté réside dans l'identification d'une composante oligodendrocytaire dans un gliome. À l'heure actuelle, il n'existe pas de marqueur immunohistochimique de l'oligodendrocyte tumoral utilisable en routine sur des prélèvements fixés, et l'identification de ces tumeurs repose sur la morphologie et la FISH qui montre une codélétion 1p19q dans près de deux tiers des oligodendrogliomes anaplasiques [64,66,67,68,69].

b) Oligodendrogliome grade II / grade III (anaplasique):

En ce qui concerne les oligodendrogliomes, la classification de l'OMS distingue le grade II et le grade III ou oligodendrogliome anaplasique (tableau 54). Les oligodendrogliomes sont composés de cellules tumorales arrondies à noyau régulier et à cytoplasme clair. La densité cellulaire souvent élevée, la taille homogène des cellules, leur disposition régulière et la faible abondance du stroma donnent un aspect classique en "nid d'abeille" à l'ensemble de la coupe. Ils comportent généralement des zones microkystiques et des calcifications. Leur vascularisation est représentée par un réseau dense de capillaires fins et branchés. Des atypies cytonucléaires marquées et d'occasionnelles mitoses restent compatibles avec un grade II (l'index de prolifération Ki67 est bas, dans la plupart des cas inférieur à 5%). En revanche, une activité mitotique significative, une prolifération endothéliocapillaire marquée ainsi qu'une nécrose notable indiquent une progression vers un grade III [70].

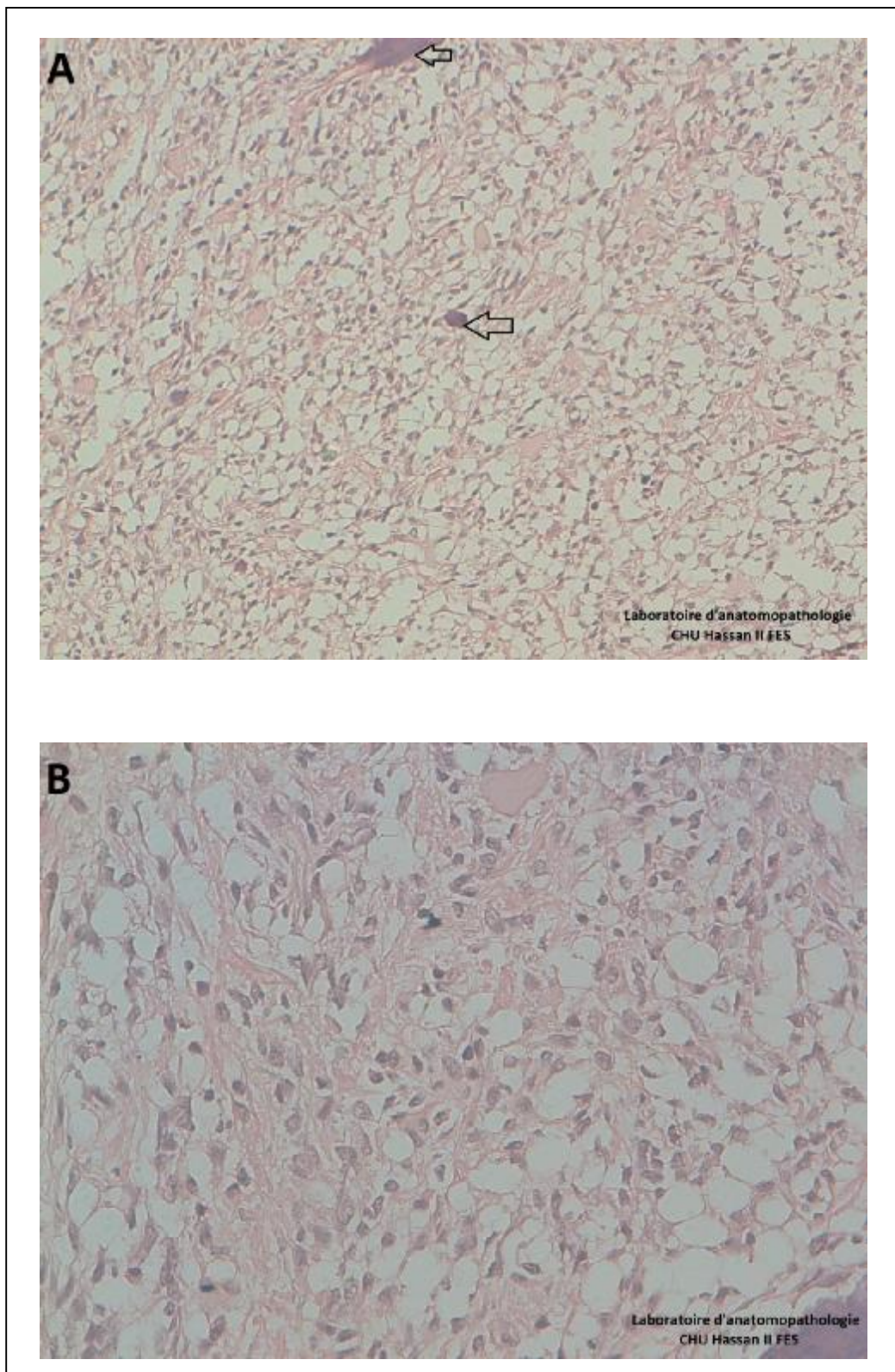


Figure 39: oligodendrogliome: aspect caractéristique en " nid d'abeille " composé de cellules tumorales de taille homogène, à noyau régulier et à cytoplasme clair. Les calcifications sont fréquentes (flèche).

A: HES × 100.

B: HES × 400.

Grâce à l'étude de biopsies stéréotaxiques en corrélation avec l'imagerie, Daumas-Duport et al. ont tout d'abord défini la structure spatiale des gliomes, schématisée sur la figure 40. Deux composantes peuvent être observées dans les gliomes:

- «le tissu tumoral solide»: celui-ci n'est formé que de cellules tumorales avec microangiogenèse se traduisant à l'imagerie par une prise de contraste;
- «les cellules tumorales isolées»: au sein de cette composante, le parenchyme est morphologiquement et fonctionnellement intact et il n'existe pas de vaisseaux néoformés. Il n'y a pas de prise de contraste mais du fait de l'œdème fréquemment associé, on observe une hypodensité au scanner et à l'IRM un hyposignal en T1 et un hypersignal en T2;
- les astrocytomes pilocytiques sont composés uniquement de tissu tumoral. Les glioblastomes comportent du tissu tumoral et des cellules tumorales isolées. Les oligodendrogliomes et oligoastrocytomes peuvent également présenter une structure mixte mais sont le plus souvent, au début de leur évolution, composés de cellules tumorales isolées.



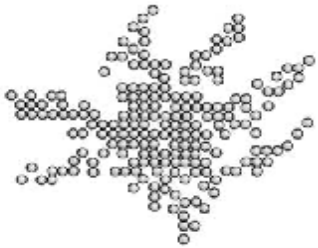
Structure spatiale	Tissu tumoral (TT)	Tissu tumoral (TT) et cellules tumorales isolées	Cellules tumorales isolées
			
Aspect à l'IRM	Prise de gadolinium	Prise de gadolinium (TT uniquement)	Pas de prise de gadolinium hypo-intense en T1 hypo-intense en T2
Principaux types tumoraux	Astrocytome pilocytique	Glioblastome Oligodendrogliome et oligoastrocytome	Oligodendrogliome et oligoastrocytome

Figure 40: Structure spatiale des gliomes, corrélation avec l'imagerie et correspondance avec les principales catégories de gliomes (d'après Daumas-Duport et al.).

Grâce à ces données, en 1997 Daumas-Duport et al. proposent de nouveaux éléments pour la classification histologique des gliomes ainsi qu'un nouveau grading pour les oligodendrogliomes. Une nouvelle catégorie d'oligodendrogliomes, représentée par des cellules tumorales isolées qui infiltrent la substance blanche et le cortex, a été définie. On y observe l'intrication des oligodendrocytes tumoraux avec les astrocytes normaux ou réactionnels de la substance blanche d'où une confusion possible avec l'astrocytome fibrillaire (de grade II) ou avec un astrocytome anaplasique (grade III) en présence d'une activité mitotique significative [71,72,73].

Les caractéristiques nucléaires des cellules tumorales oligodendrocytaires sont très importantes pour leur identification: les oligodendrocytes tumoraux comportent des noyaux arrondis avec une membrane nucléaire nette et des amas chromatinien.

En effet, le grading des oligodendrogliomes de l'hôpital Sainte-Anne repose sur deux critères, l'hyperplasie des cellules endothéliales et la prise de contraste en imagerie. On distingue deux grades de malignité :

- le grade A caractérisé par l'absence d'hyperplasie endothéliale et de prise de contraste (survie médiane de 11 ans).
- le grade B qui comporte une hyperplasie endothéliale et/ou une prise de contraste (survie médiane de 3,5 ans).

La forme purement infiltrante des oligodendrogliomes correspond au grade A, tandis que les oligodendrogliomes de structure mixte sont généralement de grade B [72].

Les principaux diagnostics différentiels des oligodendrogliomes sont proposés dans le tableau 55.

Tableau 54: Oligodendrogliomes et gliomes mixtes: classification de l'OMS

	Différenciation	Densité cellulaire	Atypies Nucléaires	Activité mitotique	Nécrose	Prolifération vasculaire
Oligodendrogliome Grade II	Bien différencié	Modérée	Possiblement marquées	Absente ou Occasionnelle	Absente ou peu conséquente	Non proéminente
Oligoastrocytome Grade II	Bien différencié	Faible ou modérée	Possiblement marquées	Absente ou faible	Absente	Absente
Oligodendrogliome anaplasique Grade III	Anaplasie focale ou diffuse	Eventuellement augmentée	Eventuellement marquées	Eventuellement forte	Possible	Possible
Oligoastrocytome anaplasique Grade III	Anaplasie diffuse	Eventuellement forte	Eventuellement présentes	Eventuellement forte	Possible	Possible

Tableau 55: Diagnostics différentiels des oligodendrogliomes

Diagnostics différentiels des oligodendrogliomes
Astrocytome infiltrant
Astrocytome pilocytique
Épendymome à cellules claires et cellulaire
Neurocytome
DNET
Méningiome à cellules claires

Le diagnostic différentiel de l'oligodendrogliome comprend à la fois des lésions réactionnelles et des lésions néoplasiques. Parmi les premières, l'oligodendrogliome doit être distingué des processus riches en macrophages tels que les maladies démyélinisantes ou l'infarctus cérébral. En outre, l'augmentation du nombre des oligodendrocytes ne doit pas être confondue avec l'oligodendrogliome [74].

Plusieurs lésions néoplasiques peuvent imiter l'oligodendrogliome comme l'épendymome à cellules claires, le neurocytome et DNET (tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique). Ces entités partagent avec l'oligodendrogliome la présence de cellules néoplasiques ayant un noyau uniforme et arrondi et un cytoplasme clair,

collectivement appelées OLC (oligodendroglial-like cells); ces cellules peuvent être facilement différenciées sur la base de leurs caractéristiques ultrastructurales. Dans le cadre de diagnostic de routine, l'immunomarquage par des marqueurs neuronaux, en particulier la synaptophysine, permet généralement de distinguer le neurocytome de l'oligodendrogliome. L'épendymome à cellules claires montre souvent des rosettes périvasculaires ainsi qu'une immunoréactivité pour EMA en anneau, qui permet de le distinguer des oligodendrogliomes [28,75,76].

L'astrocytome pilocytique peut parfois mimer l'oligodendrogliome. Cependant, au moins des foyers pilocytiques classiques sont habituellement présents. Le méningiome à cellules claires est un diagnostic différentiel rare, qui peut être facilement distingué par l'abondance de positivité PAS et une immunoréactivité pour EMA. Le carcinome métastatique à cellules claires se distingue de l'oligodendrogliome par ses limites nettes et une immunoréactivité pour les cytokératines et EMA.

Il n'existe pas de marqueur immunohistochimique disponible qui permet la reconnaissance spécifique et sensible de cellules tumorales oligodendrogliales, point qui ne facilite pas la distinction entre cette population cellulaire et les autres populations possiblement impliquées dans des processus expansifs ayant des présentations cliniques, radiologiques et évolutives apparemment proches (astrocytomes, éléments neuronaux). L'oligodendrogliome partage, avec nombreuses autres tumeurs neuroectodermiques, l'expression de la protéine S-100 et la HNK1 carbohydrate epitope (anti-leu7, CD57) [77,78,79].

Dans notre série, un cas d'oligodendrogliome sans signe d'anaplasie était diagnostiqué comme glioblastome.

L'immunoréactivité pour γ -énolase est aussi fréquente. En effet, les oligodendrocytes expriment indubitablement la GFAP durant leur maturation, mais pourraient le faire à nouveau lors des modifications métaboliques accompagnant leur transformation néoplasique. Qu'elle soit attribuable à ce dernier processus, à une gliose

réactionnelle ou à une population néoplasique astrocytaire associée à la prolifération oligodendrogliale, l'expression de GFAP n'a pas de valeur pronostique identifiée à ce jour. La vimentine est souvent exprimée dans l'oligodendrogliome de bas grade, mais plus souvent dans l'oligodendrogliome anaplasique. Les cytokératines sont absentes. Certains anticorps tels que AE1/AE3 peuvent provoquer une réaction croisée avec d'autres protéines des filaments intermédiaires, y compris GFAP, et donc donner des colorations faux-positives [80,81,82,83,84,85,86,87,88,89].

c) Ependymome grade II / grade III (anaplasique):

Les épendymomes appartiennent à la catégorie des tumeurs neuroépithéliales et sont constitués de cellules épendymaires. Ce sont des tumeurs rares, qui représentent approximativement 3% des tumeurs du SNC. Dans notre série, ils représentent 6,5%. Les épendymomes se rencontrent surtout chez l'enfant et l'adolescent, mais peuvent parfaitement se voir chez l'adulte. Il s'agit de tumeurs bien limitées du parenchyme adjacent contrairement aux gliomes infiltrants. Généralement, ils sont bien différenciés, à densité cellulaire modérée à l'histologie avec des cellules relativement monomorphes. Leur diagnostic repose sur la mise en évidence de pseudorosettes périvasculaires (résultant de l'amarrage des cellules tumorales autour d'un vaisseau et observées dans la plupart des épendymomes) et de rosettes épendymaires vraies (caractérisées par des cellules tumorales agencées autour d'une lumière). Ces rosettes sont plus spécifiques que les pseudorosettes mais sont moins fréquemment observées, facilement identifiables dans les formes de bas grade, plus rares dans les formes de haut grade. Des rares mitoses et des foyers nécrotiques sont parfaitement compatibles avec le diagnostic d'épendymome à faible degré de malignité (degré II). Ils présentent souvent aussi des images régressives sous forme de dégénérescence myxoïde, d'hémorragies tumorales et de calcifications [88,89].

Bien que les épendymomes soient en règle des tumeurs circonscrites, histologiquement bénignes, il peut exister des épendymomes anaplasiques qui se caractérisent par la présence d'une activité mitotique «significative», d'un pléiomorphisme nucléaire, d'une haute densité cellulaire, de nécrose, de vaisseaux proliférants et d'une perte de la différenciation. Ces foyers peuvent n'intéresser qu'une partie de la prolifération ce qui explique que seul l'examen de la totalité des prélèvements peut affirmer définitivement le caractère bénin ou anaplasique d'un épendymome.

Par ailleurs, en absence de rosettes, l'aspect en coupes congelées peut parfaitement simuler un astrocytome.

Le diagnostic différentiel peut être également fait avec un papillome du plexus choroïde ou une métastase d'un adénocarcinome papillaire dans les épendymomes papillaires. Mais dans ce cas, les cellules tumorales ne disposent pas de large positivité de GFAP.

L'épendymome à cellules claires, d'allure oligodendrogliale, doit être distingué de l'oligodendrogliome, du neurocytome central, du carcinome à cellules claires et de l'hémangioblastome. Les rosettes épendymaires et périvasculaires, l'immunoréactivité de la GFAP et de l'EMA et les études ultrastructurales peuvent être utiles dans ce diagnostic différentiel.

A noter l'existence d'un sous-type histologique d'épendymomes dits "cellulaires" où la densité cellulaire est élevée sans les autres critères permettant de retenir formellement la malignité. L'évolution de ces tumeurs est mal définie mais semble plus se rapprocher des formes bénignes. L'épendymome cellulaire peut être confondu avec un épendymome anaplasique, un paragangliome ou un oligodendrogliome.

Tableau 56: Sous-types histologiques des épendymomes et diagnostics différentiels

Sous-types histologiques	Diagnostics différentiels
Épendymome cellulaire	<ul style="list-style-type: none"> •Paragangliome •Oligodendrogliome
Épendymome papillaire	<ul style="list-style-type: none"> •Tumeur des plexus choroïdes •Méningiome papillaire •Métastase d'un adénocarcinome papillaire •Tumeur du sac endolymphatique
Épendymome à cellules claires	<ul style="list-style-type: none"> •Neurocytome •Oligodendrogliome •Métastase d'un adénocarcinome à cellules claires (rein) •Hémangioblastome
Épendymome tanicytique	<ul style="list-style-type: none"> •Astrocytome pilocytique

Dans notre série, deux cas d'épendymome étaient faussement diagnostiqués lors de l'examen extemporané dont le résultat était glioblastome et médulloblastome.

d) Méningiome grade I / grade III (anaplasique):

En dehors des tumeurs neuroépithéliales, les tumeurs primitives les plus fréquentes du SNC sont les méningiomes. Ce sont des tumeurs de croissance lente développées à partir des cellules arachnoïdiennes. L'OMS définit trois grades histologiques: le grade I d'évolution bénigne, le grade II ou atypique dont l'évolution sera émaillée de récives et le grade III ou anaplasique d'évolution maligne. Le grade II se définit par l'augmentation de l'activité mitotique (plus de 4 mitoses pour 10 champs à fort grossissement) et/ou trois au moins des cinq critères suivant: augmentation de la densité cellulaire, foyers de cellules indifférenciées à haut rapport nucléocytoplasmique,

nucléoles marqués, perte d'architecture et nécrose. Les méningiomes anaplasiques ou grade III se caractérisent par des signes francs de malignité: atypies cytonucléaires et forte activité mitotique. L'invasion du parenchyme cérébral n'est pas synonyme de malignité mais elle est corrélée à une probabilité accrue de récurrence identique à celle des méningiomes atypiques [90].

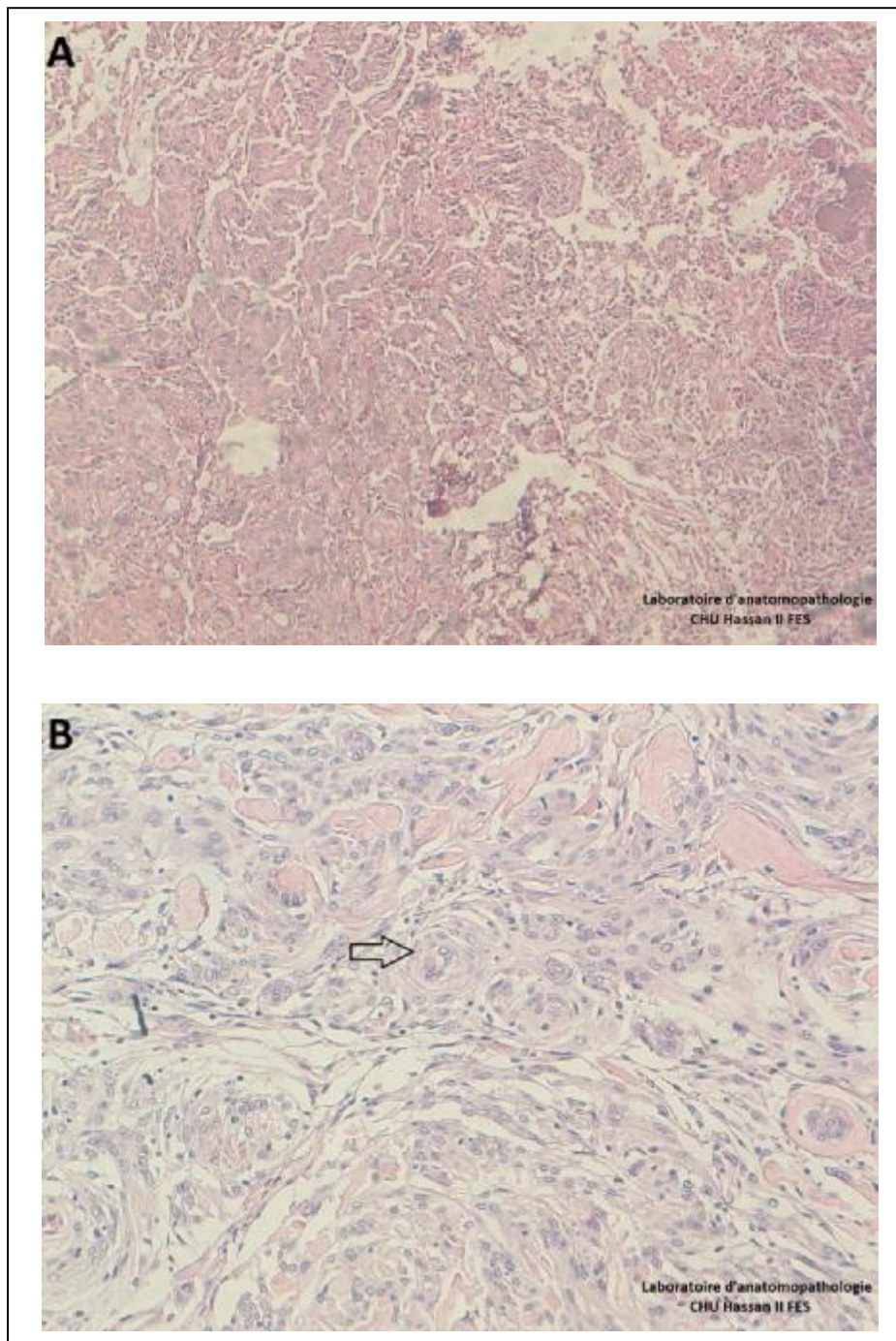


Figure 41: méningiome: prolifération tumorale disposée en faisceaux avec enroulements cellulaires caractéristiques (flèche noire).

A: HES x 100.

B: HES x 400.

Le diagnostic du méningiome est le plus souvent déjà évoqué sur les données de l'imagerie qui montre une tumeur extra-axiale de siège variable, bien limitée et fortement rehaussée par le produit de contraste. L'aspect per-opératoire est également très évocateur devant une tumeur adhérente aux méninges, blanchâtre et de consistance élastique. Devant ces éléments, l'examen extemporané affirme le diagnostic dans la quasi-totalité des cas. Cependant au niveau de l'angle ponto-cérébelleux ou le rachis, le diagnostic différentiel peut être difficile avec un schwannome en l'absence d'aspects spécifiques de l'un ou l'autre tumeur [91,92,93].

La distinction entre un méningiome, une tumeur des gaines des nerfs périphériques (un seul cas dans notre série) et une autre prolifération à cellules fusiformes peut être difficile sur les coupes à congélation en particulier en cas de prélèvement tissulaire limité ou en cas de tissu déformé par les artéfacts ou par la cautérisation. Fréquemment, les méningiomes et les schwannomes sont bénins, et formés de cellules fusiformes, de vaisseaux à paroi épaisse, de collagène abondant et de «Whorls» périvasculaires. Ayant un grand intérêt diagnostique, ces «Whorls» ou «tourbillons cellulaires» sont des cellules qui s'enroulent les unes sur les autres et qui sont assez hyalinisés en leur centre et calcifiés; ils prennent alors le nom de «psammomes».

Bien que les schwannomes se caractérisent classiquement par des atypies dégénératives, les méningiomes peuvent parfois montrer un pléomorphisme nucléaire. En outre, certains méningiomes manquent de «psammomes» qui sont typiquement utiles pour faire le diagnostic. En histologie, les schwannomes sont faits de cellules fusiformes agencées en faisceaux avec disposition palissadique des noyaux (type A d'Antoni). Ces zones alternent avec des zones plus lâches (type B d'Antoni) dans lesquelles on visualise des cellules inflammatoires (lymphocytes et histiocytes spumeux). Les cellules tumorales expriment de façon diffuse la protéine S-100. Parfois, l'aspect classique du schwannome n'est pas évident sur le tissu prélevé. Les artéfacts de

congélation peuvent aussi induire des modifications au niveau des méningiomes et imiter ainsi le modèle Antoni B d'un schwannome [94,95].

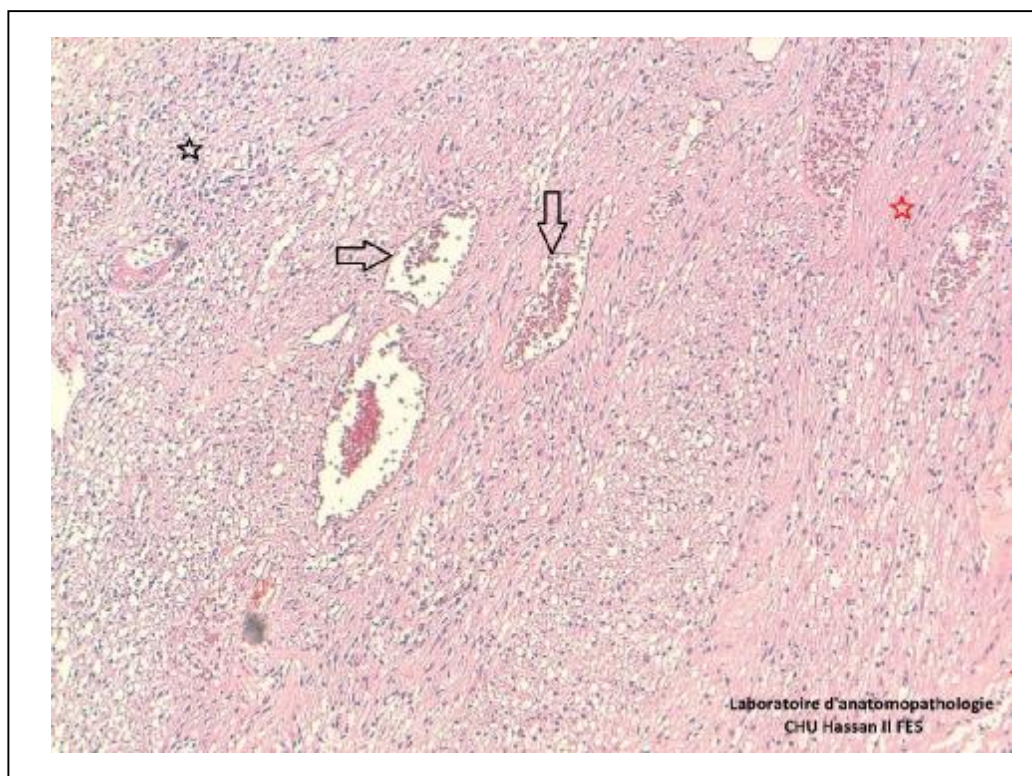


Figure 42: Schwannome (HES x100): prolifération tumorale faite de cellules fusiformes agencées en faisceaux avec alternance de zones denses type A d'Antoni (étoile noire) et de zones lâches type B d'Antoni (étoile rouge). On note une vascularisation abondante avec des parois hyalinisées (flèche noire).

Si les renseignements radiologiques (tumeur extra-axiale) ne sont pas disponibles, le diagnostic d'astrocytome malin peut être évoqué devant un méningiome méningothéliomateux en l'absence d'enroulement et en présence d'atypies cytologiques. Alors que dans le méningiome angiomateux, le diagnostic différentiel, comprenant les malformations vasculaires et hémangioblastome, dépend de l'importance des vaisseaux sanguins et de la présence de cellules tumorales non méningothéliales [64].

Les hémangiopéricytomes méningés sont des tumeurs rares du système nerveux central, ayant un pronostic plus péjoratif que les méningiomes avec lesquels ils ont été longtemps confondus.

Les hémangiopéricytomes méningés se distinguent des méningiomes par l'absence des marqueurs épithéliaux (cytokératine KL1, antigène épithélial de membrane EMA, E-cadhérine) et de NCAM (Neural Cell Adhesion Molecule), l'absence d'expression significative des récepteurs hormonaux ainsi que par la positivité bien qu'inconstante du CD34 et de l' α smooth-actin.

Le diagnostic différentiel avec un méningiome anaplasique est plus difficile en raison de la perte d'expression des marqueurs épithéliaux et de la E-cadhérine. Dans ce cas, la recherche de l'expression de NCAM (Neural Cell Adhesion Molecule) peut être utile. Elle persiste pour les méningiomes anaplasiques, intense dans les méningiomes fibroblastiques et absente dans les hémangiopéricytomes [96,97].

e) Adénome hypophysaire:

Représente la majorité des tumeurs hypophysaires [98].

Il pose des problèmes d'interprétation s'il déborde la loge hypophysaire.

Le tissu adénomateux est habituellement bien limité à l'intérieur du lobe antérieur; mais il n'existe pas de formation conjonctive de type capsulaire isolant l'adénome du tissu normal avoisinant. L'organisation histologique des adénomes hypophysaires est variable. On peut parler :

- d'adénomes de type diffus, les cellules étant disposées sans ordre, sans réaliser des cordons individualisés;
- d'adénomes de type cordonal avec des aspects de cordons non orientés, plus ou moins larges, mais rappelant l'architecture cellulaire du parenchyme antéhypophysaire normal.

L'activité mitotique est généralement peu visible. Des zones de nécrose peuvent exister. Dans ce parenchyme pathologique remanié, on rencontre fréquemment des macrophages, et parfois des cristaux de cholestérol [99,100,101].

L'immunohistochimie est utilisée de façon systématique en microscopie optique et fait partie intégrante du diagnostic des adénomes hypophysaires et de la classification. Outre les hormones hypophysaires ont propre, d'autres tests immunohistochimiques peuvent être pratiqués: classiques comme l'antisynaptophysine et l'anti-NSE (Neuron-Specific Enolase) qui sont positifs dans tous les types et signant l'origine neuroectodermique, ou des filaments intermédiaires présents dans les cellules épithéliales, comme les anticytokératines de bas poids moléculaire (dans la plupart des types), ou le marquage par l'antichromogranine (les chromogranines sont produites par différents types de cellules endocrines, neuroendocrines et neurones) [102].

Le tableau 57 résume la classification de l'OMS de 2004 [103].

Tableau 57: classification OMS des adénomes hypophysaires

Classification fonctionnelle	Classification Clinique	Classification histologie/immunohistochimie
Hyperfonctionnement	Adénome somatotrope	<p>GH pur:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>densely granulated</i> : marquage cytoplasmique ± diffuse. - <i>parcely granulated</i> : marquage rare, corps fibreux, cytokératine de faible PM. <p>Mammosomatotrope: colocalisation hormonale</p> <p><i>Acidophilic stem cell</i> : PRL>GH</p> <p>CK: faible PM</p> <p>Mitochondries géantes</p> <p>Mixte somatoprolactinique: 2 types cellulaires</p>
	Adénome à prolactine	<ul style="list-style-type: none"> - <i>densely granulated</i> : marquage cytoplasmique - <i>parcely granulated</i> : marquage golgien
	Adénome corticotrope	-filaments de cytokératine périnucléaires et sous-membranaires.
	Adénome thyrotrope	-lysosomes, immunomarquage variable : sous unité α , TSH β , TSH totale.
	Adénome gonadodrope	-marquage hétérogène, FSH β , LH β , sous unité α .
	Adénome multiples/doubles	-n'importe quelle combinaison, principalement PRL/GH, PRL/TSH, PRL/GH/TSH, ACTH rarement en cause.
Non fonctionnel	<i>Null cell adenoma</i>	-absence d'immunoréactivité aux différentes hormones hypophysaires, absence de facteurs de transcription.

Les cellules épithéliales peuvent être difficiles à distinguer de celles d'un oligodendrogliome, de certains épendymomes, voire d'un plasmocytome. A l'inverse, reconnaître un microadénome du tissu hypophysaire normal demande parfois une grande expérience [104].

Le problème de la malignité ou l'agressivité des adénomes hypophysaires est crucial car les véritables "carcinomes" hypophysaires sont exceptionnels et ne peuvent être retenus qu'en cas de survenue d'une métastase. Par ordre de fréquence décroissante, les métastases sont d'origine corticotrope, prolactinique et somatotrope. Il s'agit de tumeurs cliniquement et biologiquement fonctionnelles et l'étude immunohistochimique de la tumeur secondaire se révèle positive à l'anticorps correspondant. Les critères habituellement retenus comme critères de pronostic défavorable ne peuvent être appliqués aux adénomes, comme l'angiogenèse, le pléomorphisme cellulaire ou les atypies nucléaires. Cependant, de nombreux adénomes hypophysaires sont agressifs, récidivants et infiltrants. Un index mitotique élevé, des remaniements nécrotiques et un marquage de prolifération par le Ki-67 très supérieur à 5% ne sont que des indices d'une agressivité biologique.

Deux points semblent devoir être retenus comme suspects d'un processus anaplasique :

- la transformation d'un macroadénome primitivement non fonctionnel en un adénome fonctionnel.
- un échappement secondaire à la thérapeutique et la concordance de plusieurs données (Ki-67, p53, invasion durale) [105,106].

3- Problème de typage histologique:

a- Tumeur gliales malignes / autres tumeurs:

► Lymphome cérébral primitif:

Les lymphomes cérébraux primitifs se définissent comme des lymphomes non hodgkiniens se développant dans le cerveau, éventuellement dans les méninges et l'œil en absence de toute autre localisation systémique. Ils représentent 1 % des lymphomes non hodgkiniens et 5 % de l'ensemble des tumeurs cérébrales. L'existence d'une immunodépression est un facteur favorisant clairement établi, qu'elle soit d'origine congénitale ou acquise (sida, patients transplantés sous immunosuppresseurs, maladies de système). Leur incidence a considérablement augmenté ces deux dernières décennies. Dans notre série, aucun cas d'immunodépression n'a été rapporté [107,108,109].

Le diagnostic est le plus souvent fait par la biopsie stéréotaxique, plus rarement la biopsie chirurgicale. Les lymphomes cérébraux primitives sont en fait relativement homogènes, la très grande majorité d'entre eux correspondant à des lymphomes diffus à grandes cellules B selon la classification de l'OMS [110,111,112].

Au cours de l'intervention, la réalisation d'un examen extemporané (par coupe au cryostat et/ou étalement cytologique) permet souvent de suspecter le diagnostic de lymphome par la présence de nombreuses cellules rondes, monomorphes ayant des caractéristiques cytologiques de centroblastes ou d'immunoblastes. Cependant, il est parfois difficile de le distinguer d'autres tumeurs cérébrales à cellules rondes (oligodendrogliome ou PNET).

Seule l'étude histologique après fixation et inclusion en paraffine permet le diagnostic définitif et la classification du lymphome. Trois types d'infiltration tumorale, parfois associés sur la même biopsie, peuvent être rencontrés :

- une destruction du parenchyme cérébral par une prolifération tumorale en nappes (au centre de la prolifération);

- une localisation périvasculaire des cellules tumorales dans les espaces de Virchow-Robin correspondant à une extension de l'espace sous-arachnoïdien périvasculaire, entourant les artères perforantes, pénétrant dans le parenchyme cérébral et formant des cavités virtuelles, les cellules tumorales CD20+ étant parfois associées à de nombreux petits lymphocytes T réactionnels (cette disposition considérée comme évocatrice du diagnostic est le plus souvent rencontrée en périphérie de la prolifération tumorale). Cet aspect en agencement périvasculaire est difficile à apprécier sur une biopsie limitée ou si la croissance tumorale est confluyente.
- une infiltration du neuropile (plages de substance grise situées entre les corps cellulaires neuronaux, les corps cellulaires gliaux et les capillaires sanguins) par des cellules tumorales isolées respectant le parenchyme cérébral [113].

Les lymphomes diffus à grandes cellules B représentent plus de 80% des lymphomes cérébraux primitifs. Ils sont caractérisés par une majorité de centroblastes (noyau arrondi de grande taille, deux à trois petits nucléoles accolés à la membrane nucléaire, cytoplasme étroit), auxquels s'associent des immunoblastes (caractérisés par un volumineux nucléole central) et des cellules parfois plus difficiles à classer. L'immunohistochimie confirme le phénotype B des cellules tumorales (CD20+, CD79a+) et la présence de petits lymphocytes T réactionnels (CD3+, CD5+) en nombre variable.

Les lymphomes T représentent moins de 2% des cas et sembleraient avoir un meilleur pronostic. D'autres types histologiques ont été décrits : les lymphomes à grandes cellules anaplasiques CD30+, les lymphomes lymphocytiques [114].

La difficulté dans le diagnostic du lymphome du SNC se pose souvent dans les cas où l'échantillon tissulaire est limité ou en cas d'atypies radiologiques. Histologiquement, le défi se pose lorsqu'il existe une infiltration par des cellules astrocytaires réactionnelles suggérant une tumeur gliale. Les techniques cytologiques

sont souvent meilleures que les coupes à congélation pour visualiser des nappes diffuses de cellules isolées, bien nucléolées et à cytoplasme abondant.

Les tumeurs infiltrées par un grand nombre de lymphocytes bénins peuvent ressembler à un processus inflammatoire bénin comme une vascularite, une infection ou une maladie démyélinisante. En absence de ces caractéristiques, il est difficile de distinguer une infiltration lymphocytaire maligne d'un gliome de haut grade (oligodendrogliome anaplasique ou glioblastome).

La différenciation entre un gliome et un lymphome du SNC a un intérêt thérapeutique majeur: le lymphome ne nécessite qu'une biopsie et une chimiothérapie spécifique alors que le gliome est la cible d'une résection totale [25,28,115].

► Métastases:

Les caractéristiques histologiques et immunohistochimiques des tumeurs du SNC secondaires sont aussi variées que dans les tumeurs primaires dont elles sont issues. La plupart des métastases intraparenchymateuses sont histologiquement bien délimitées et restent cohésives contrairement aux gliomes. Les cellules tumorales se développent souvent dans les espaces de Virchow-Robin, entraînant ultérieurement la destruction du tissu névroglial et un ensemble de changements réactionnels, y compris la gliose, l'inflammation (une infiltration lymphocytaire et de macrophage autour de la région nécrotique) et la prolifération vasculaire. Le tissu tumoral est visible seulement à la périphérie de la lésion et autour des vaisseaux sanguins alors que le centre est nécrosé. Au niveau des métastases leptoméningées, les cellules tumorales sont dispersées dans les espaces sous-arachnoïdiens et de Virchow-Robin et peuvent envahir le parenchyme adjacent et les racines nerveuses [116,117].

Généralement, les métastases sont faciles à identifier lorsqu'il s'agit d'un carcinome bien différencié. Dans les tumeurs indifférenciées, la distinction avec les glioblastomes peut être faite grâce à l'immunohistochimie (GFAP/cytokératines).

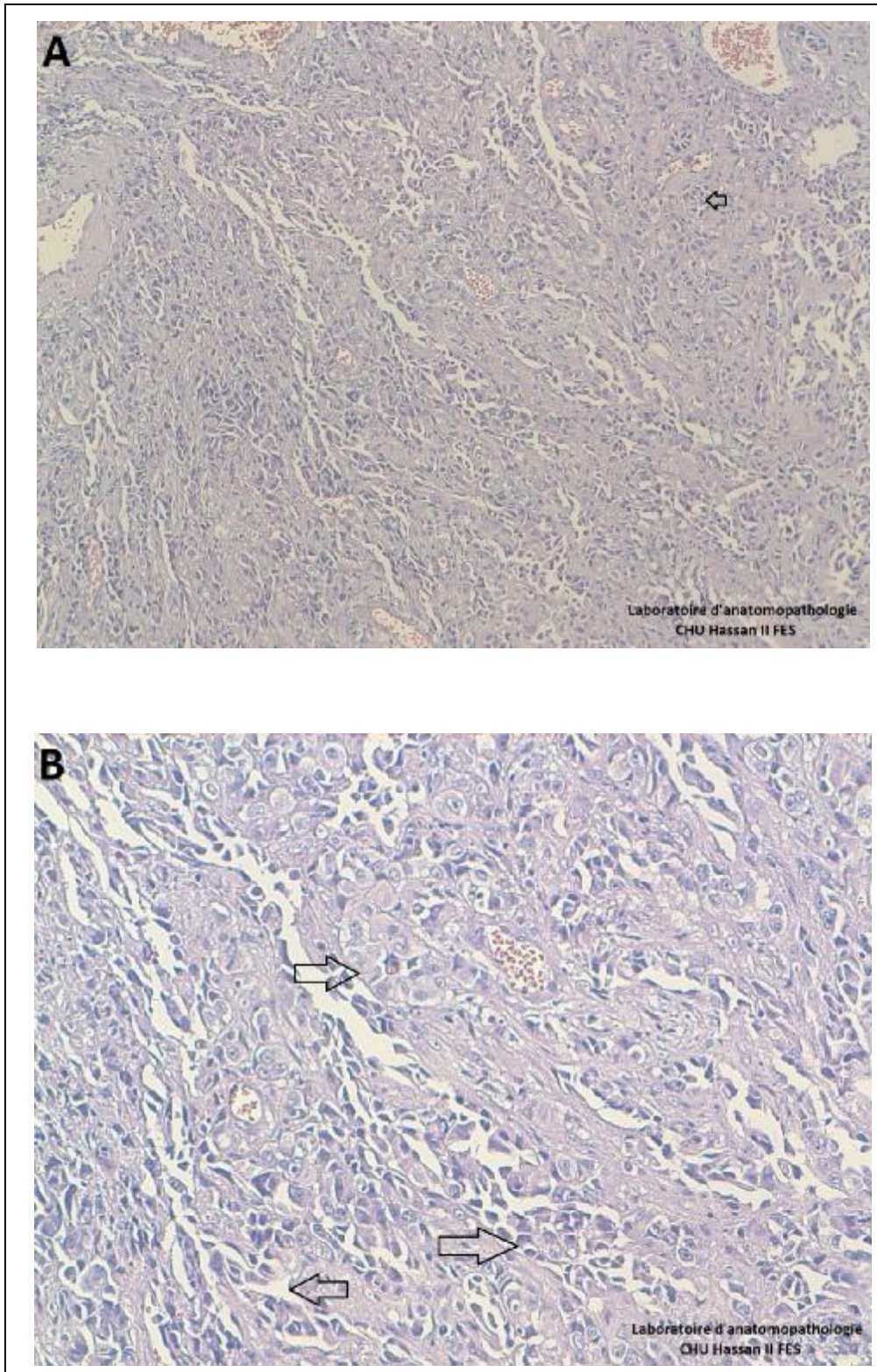


Figure 43: Métastase d'un adénocarcinome: prolifération tumorale disposée en amas glandulaires parfois centrés par des lumières (flèche).

A: HES x 100.

B: HES x 400.

L'immunohistochimie est une aide précieuse pour le diagnostic histologique des métastases. Elle permet également de déterminer le site probable d'origine grâce à certains marqueurs tels que les sous-types de cytokératines: 7, 20, 5-6 et le facteur de transcription TTF1 (Thyroid transcription factor-1) très utilisés en pratique courante [118,119,120].

Dans notre série, un seul cas de métastase cérébelleuse par processus carcinomateux peu différencié a été répondu glioblastome lors de l'examen extemporané.

b- Sous-types particuliers de tumeurs gliales:

►Oligoastrocytome grade II / grade III (anaplasique):

Les oligoastrocytomes sont les gliomes mixtes les plus fréquents. Le diagnostic se pose sur la présence d'une composante tumorale astrocytaire et oligodendrogliale. Les oligoastrocytomes peuvent prendre deux formes. Le type biphasique, dans lequel les deux composantes tumorales sont relativement séparées l'une de l'autre, cette histologie ne doit pas être confondue avec celle de l'oligodendrogliome classique. Le type diffus, dans lequel les composantes astrocytaire et oligodendrogliale sont entremêlées [121].

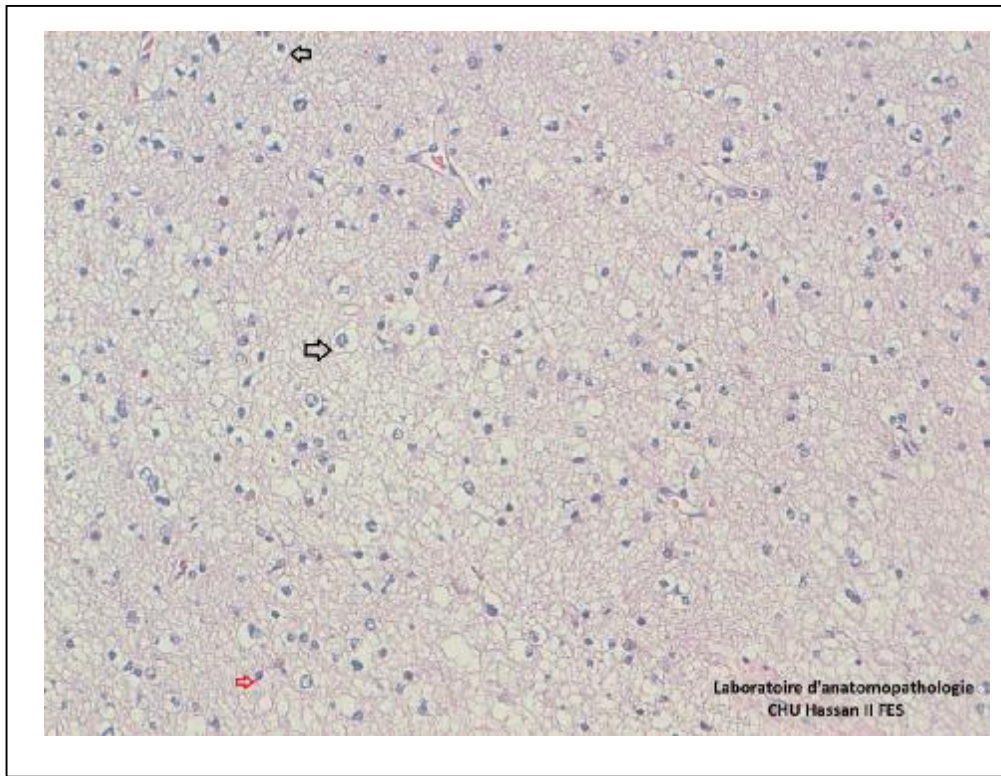


Figure 44: Oligoastrocytome (HES \times 100): prolifération tumorale, sur un fond fibrillaire abondant, faite d'oligodendrocytes (alo périnucléaire clair: flèche noire) et d'astrocytes (noyaux sur un fond éosinophile: flèche rouge).

L'hétérogénéité phénotypique des cellules astrocytaires et oligodendrogiales et le manque de marqueurs fiables rendent difficile de définir des critères de diagnostic. Dans la plupart des cas, la mesure précise de chaque composant est difficile à déterminer car les cellules tumorales ne sont pas facilement reconnues comme soit oligodendrogiale ou astrocytaire, mais elles peuvent avoir les caractéristiques des deux lignées.

Des images anaplasiques peuvent s'observer dans les deux parties. Elles comprennent une densité cellulaire élevée, avec des atypies cellulaires et nucléaires marquées, une activité mitotique élevée, des proliférations vasculaires et/ou des nécroses. Le diagnostic différentiel de l'oligoastrocytome anaplasique comprend principalement l'oligodendrogliome anaplasique, l'astrocytome anaplasique et le glioblastome (un cas dans notre série). L'identification d'une composante astrocytaire

peut être particulièrement difficile dans un oligoastrocytome de haut grade avec pléomorphisme considérables.

La réponse typique à la chimiothérapie non seulement des oligodendrogliomes «purs», mais aussi des oligoastrocytomes, impose de rechercher attentivement dans les biopsies de ces tumeurs une éventuelle partie oligodendrogliale [122].

► DNET (tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique):

Individualisées en 1988 par Daumas-Duport et al., Les tumeurs neuroépithéliales dysembryoplasiques se caractérisent par un contexte d'épilepsie partielle pharmaco-résistante révélée dans l'enfance classiquement avant l'âge de 20 ans. Il s'agit de tumeurs bénignes de localisation corticale superficielle dont le diagnostic différentiel principal est représenté par les oligodendrogliomes. Ces tumeurs sont parfaitement curables par simple résection chirurgicale. En histologie, dans les formes classiques, elles présentent une architecture multinodulaire avec une composante glioneuronale spécifique formée de prolongements axonaux entourés d'oligodendrocytes baignant dans des nappes de substance lâche. Entre ces colonnes, on visualise les corps neuronaux avec une cytologie normale et une matrice éosinophile. Des foyers de dysplasie corticale sont fréquemment observés dans le cortex adjacent à la tumeur.

Les DNET ressemblent souvent aux gliomes de bas grade et peuvent présenter des caractéristiques inhabituelles n'ayant aucune incidence pronostique. Ainsi on peut observer des atypies nucléaires, des mitoses rares, une prolifération microvasculaire et/ou une nécrose ischémique [123,124,125,126].

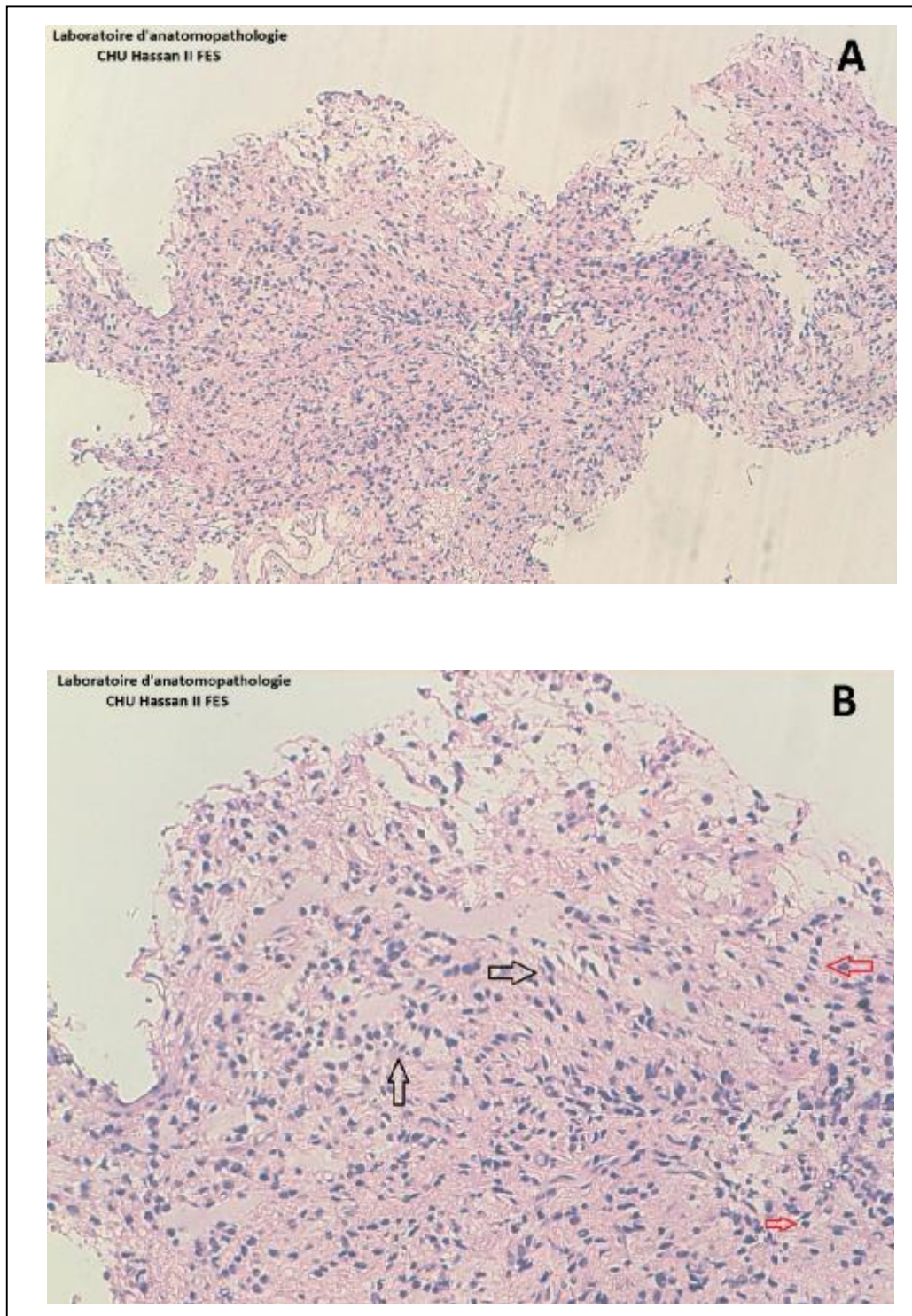


Figure 45: DNET: prolifération tumorale faite d'un mélange de neurones (flèche noire) et d'oligodendrocytes (flèche rouge) sur un fond fibrillaire.

A: HES x 100.

B: HES x 400.

L'étude immunohistochimique n'a aucune aide diagnostique. Cependant certains auteurs ont suggéré que l'expression de la synaptophysine, par des cellules qui ressemblent à des oligodendrocytes, est spécifiquement observée dans les DNET.

En absence de la composante glioneuronale spécifique, de l'architecture multinodulaire et de foyers de dysplasie corticale (inconstante et difficile à distinguer des remaniements secondaires entraînés par la croissance des gliomes ordinaires), il est souvent impossible de les distinguer histologiquement des gliomes de bas grade, en particulier lorsque la topographie corticale n'est pas apparente sur des échantillons non représentatifs. Le diagnostic de ces tumeurs exige donc que la présentation clinique et l'aspect radiologique de la lésion doivent être pris en considération afin d'éviter une thérapie agressive inutile chez des patients jeunes dont l'espérance de vie est normale. Pour cela, devant une tumeur de nature gliale, le diagnostic d'une DNET peut être proposé quand les critères suivants sont réunis: aspect histologique d'une tumeur gliale, épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire, début des crises avant l'âge de 20 ans, absence de déficit neurologique et localisation corticale sans effet de masse sur les images radiologiques [63,125,127,128].

Le gangliogliome peut également poser un problème difficile de diagnostic différentiel avec DNET parce que :

- les cellules ganglionnaires néoplasiques du gangliogliome peuvent être absentes dans les petits échantillons ou non représentatifs.
- les gangliogliomes peuvent présenter une structure multinodulaire.
- les gangliogliomes de petite taille peuvent avoir une topographie corticale prédominante.
- la présentation clinique des gangliogliomes est souvent similaire à celle de DNET.

Un gangliogliome devrait cependant être suspecté lorsque la tumeur montre une infiltration lymphocytaire périvasculaire, un réseau de fibres de réticuline et/ou une

forte composante kystique. Alors que dans DNET, il n'est jamais observé de neurones de type ganglionnaire ni infiltrat inflammatoire périvasculaire.

Le gangliogliome peut subir une transformation maligne, leur distinction de DNET est donc importante du point de vue pronostique [129,130,131,132].

►Gangliogliome:

C'est une tumeur neuroépithéliale bien différenciée à croissance lente, constituée d'une composante tumorale neuronale correspondant à des cellules matures d'aspect ganglionnaire en combinaison avec des cellules gliales astrocytaires ou oligodendrocytaires.

Les neurones dysplasiques sont caractérisés par la perte de l'organisation cytoarchitecturale, la localisation anormale (sous-corticale), la cytomégalie, et la présence de neurones bi- ou multi-nucléés (jusqu'à 50% des cas). La composante gliale, dans les gangliogliomes, montre une variabilité considérable, mais elle constitue la population de la prolifération cellulaire tumorale. Elle contient des cellules ressemblant à un astrocytome fibrillaire, un oligodendrogliome ou un astrocytome pilocytique. Des mitoses occasionnelles sont compatibles avec le diagnostic. La nécrose est absente, sauf si la composante gliale est en pleine progression maligne. Dans le gangliogliome anaplasique, la transformation maligne implique presque toujours la composante gliale.

Certains gangliogliomes peuvent afficher une morphologie à cellules claires, ce qui pose le diagnostic différentiel de l'oligodendrogliome ou des tumeurs neuroépithéliales dysembryoplasiques.

Les protéines neuronales (comme MAP2 et NeuN), les neurofilaments et la synaptophysine sont utiles pour mettre en évidence la composante neuronale du gangliogliome.

La coloration par la GFAP montre que les astrocytes constituent généralement l'élément néoplasique glial du gangliogliome. Contrairement aux gliomes diffus,

l'immunoréactivité MAP2 est faible ou absente dans la composante astrocytaire des gangliogliomes [133,134,135,136,137].

►Xanthoastrocytome pléomorphe:

Le xanthoastrocytome pléomorphe peut, par erreur, être considéré lui aussi comme un gliome à très haut degré de malignité. Ce gliome, à faible degré de malignité (degré II) et de pronostic relativement favorable, se rencontre surtout chez l'enfant et le jeune adulte, mais est de plus en plus souvent décrit chez des personnes plus âgées. A l'histologie, nous voyons des cellules tumorales gliales extrêmement pléiomorphes, géantes, mono- ou multi- nucléées avec des noyaux présentant une grande variation de taille et de coloration. Le terme de «xanthoastrocytome» se réfère à la présence de cellules xanthomateuses montrant une accumulation intracellulaire de lipides. La présence d'un réseau de réticuline intercellulaire dense et des infiltrats lymphocytaires en foyers sont d'autres caractéristiques du xanthoastrocytome pléomorphe.

Dans certains cas, il est difficile de distinguer entre un glioblastome et un xanthoastrocytome pléomorphe en raison du pléomorphisme cellulaire et de la présence de la nécrose ou d'hyperplasie endothéliale. Toutefois, l'absence de mitose, la présence des granulations éosinophiles et l'index de prolifération faible permet d'écarter le diagnostic de glioblastome.

L'immunoréactivité avec la GFAP et la protéine S-100 montre une positivité cytoplasmique intense [138,139,140].

Dans notre série, un cas de xanthoastrocytome polymorphe était diagnostiqué comme méningiome transitionnel à l'examen extemporané.

►Astrocytome à cellules géantes :

L'astrocytome à cellules géantes est une tumeur bénigne diagnostiquée le plus souvent dans le cadre de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Elle est de croissance

lente et survenant typiquement au niveau de la paroi des ventricules latéraux. C'est une lésion circonscrite, souvent calcifiée, composée principalement de grandes cellules astrocytaires regroupées en palissades périvasculaires. Les cellules tumorales montrent un large spectre de phénotypes astrogliaux. La présence occasionnelle de prolifération endothéliale et de nécrose n'indiquent pas la progression anaplasique.

En raison de son phénotype glioneuronal généralement variable et de sa localisation sous épendymaire, il a également été appelé l'astrocytome subépendymaire à cellules géantes.

Les cellules tumorales expriment une immunoréactivité pour GFAP et la protéine S-100 [141,142,143].

C- Tumeurs embryonnaires et indifférenciées:

► Médulloblastome:

Le médulloblastome est une tumeur embryonnaire, maligne et invasive appartenant à la famille des tumeurs neuroectodermiques ayant une tendance à métastaser à travers le liquide céphalo-rachidien. Il représente environ 30% des tumeurs cérébrales de l'enfant alors qu'il reste une maladie rare représentant moins de 1% des tumeurs cérébrales de l'adulte. Sa localisation est principalement vermienne chez l'enfant et plutôt hémisphérique chez l'adulte [144,145].

L'examen histologique permet de porter le diagnostic du médulloblastome classique sur la mise en évidence de petites cellules arrondies ou parfois fusiformes, très basophiles, au rapport nucléocytoplasmique élevé, à activité mitotique intense, parfois arrangées en rosettes et pseudorosettes de Homer-Wright (noyaux des cellules tumorales disposés de façon circulaire) caractérisant l'origine neuroectodermique. Différents degrés de différenciation gliale ou neuronale peuvent être observés, suggérant que la cellule d'origine a une double capacité de différenciation. Plusieurs autres formes sont également distinguées. La forme desmoplasique, caractérisée par

l'existence d'abondantes fibres de collagène ou de réticuline, survient surtout dans les hémisphères cérébelleux chez l'adolescent ou le jeune adulte. Une forme agressive, appelée médulloblastome anaplasique à grandes cellules, est caractérisée par des cellules contenant de grands noyaux ronds et/ou pléomorphes, de larges plages de nécrose, un index mitotique élevé et une grande proportion de cellules en apoptose. Cette forme, pouvant parfois morphologiquement ressembler aux tumeurs rhabdoïdes, représente moins de 5% de l'ensemble des médulloblastomes et possède un pronostic péjoratif. D'autres variétés, encore beaucoup plus rares, ont été décrites comme le médullomyoblastome, le médulloblastome mélanotique ou le médulloblastome lipomateux [146,147,148,149].

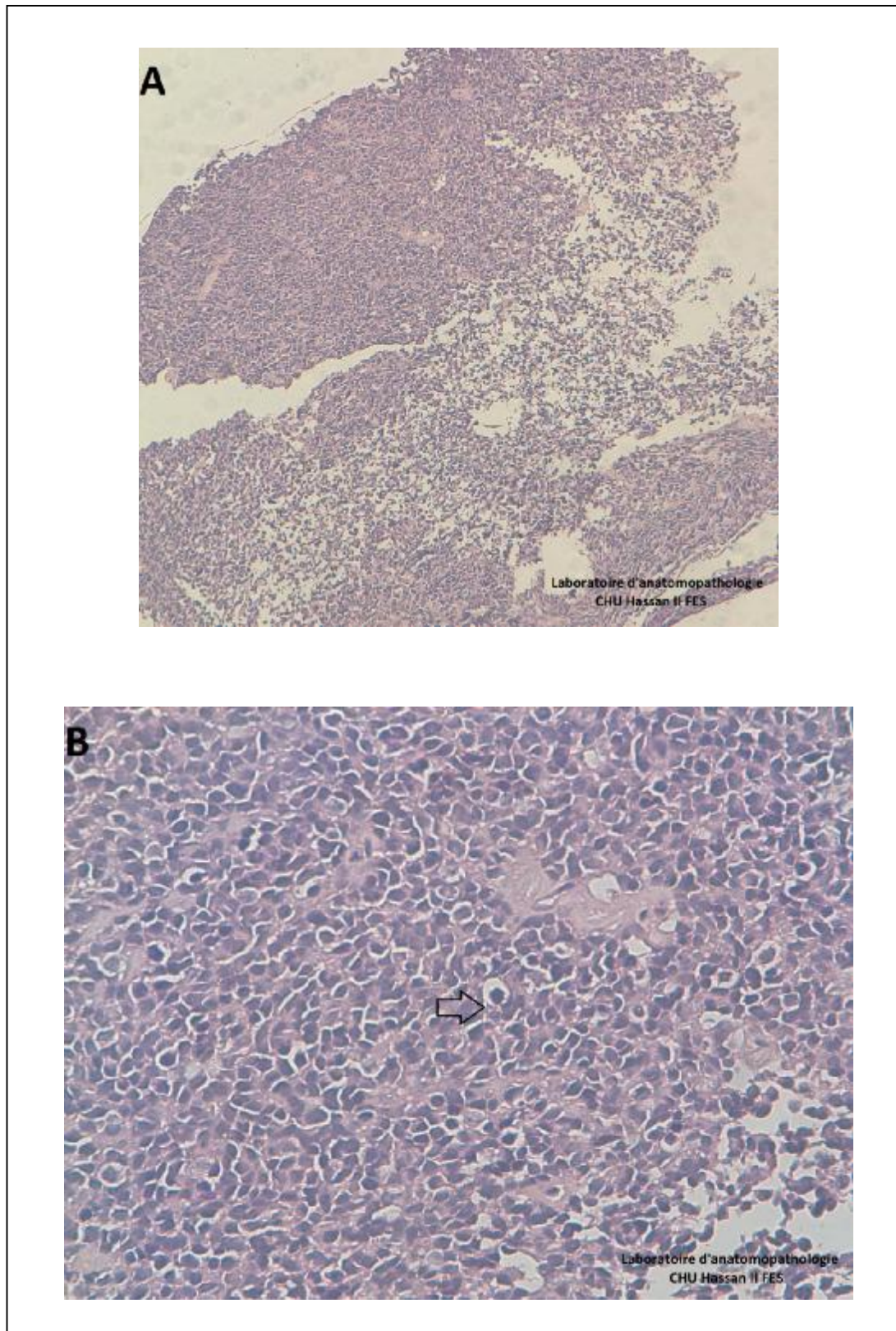


Figure 46: Médulloblastome: nappes de cellules rondes, très basophiles, à haut rapport nucléocytoplasmique arrangées en rosettes (flèche rouge).

A: HES x 100.

B: HES x 400.

Sur le plan anatomopathologique, le diagnostic différentiel se pose avec les autres tumeurs de la fosse cérébrale postérieure telles un épendymome dont l'aspect histologique est souvent très différent (agencement en rosettes périvasculaires ménageant un espace de réseau fibrillaire autour des vaisseaux); et surtout une autre tumeur neuroectodermique primitive développée au niveau du IVème ventricule et présentant une différenciation épendymaire : l'épendymoblastome. Il est à noter que la prise en charge thérapeutique de ces deux tumeurs neuroectodermiques primitives est actuellement identique et qu'ainsi, une erreur de diagnostic n'aurait que peu d'incidence. Les autres tumeurs de la fosse cérébrale postérieure ne se discutent guère (astrocytome pilocytique cérébelleux, exceptionnel gliome malin de la fosse postérieure, voire métastase) [150].

L'immunohistochimie permet parfois d'identifier la présence de marqueurs neuroectodermiques de type glial (GFAP) ou neuronal (NFP ou synaptophysine). On peut trouver ces 2 types de marqueurs associés au sein d'une même tumeur. Il n'a pas été établi de lien entre la présence de ces marqueurs et le pronostic. D'autres protéines impliquées dans les voies de l'oncogénèse et identifiées en immunohistochimie pourraient, selon certaines équipes, avoir une signification pronostique. Ainsi, l'accumulation intranucléaire de β -caténine paraît être de bon pronostic, alors que l'expression de ERBB2 (protéine membre de la famille des récepteurs tyrosine kinase), de la survivine (inhibiteur de l'apoptose) ou de p53 seraient de mauvais pronostic [151,152,153,154,155,156].

► PNET (tumeur neuroectodermique primitive):

Les PNET ou les tumeurs neuroectodermiques primitives ssupratentorielles sont des tumeurs embryonnaires composées de cellules neuro-épithéliales indifférenciées ou peu différenciées ayant des capacités de différenciation divergente dans le sens neuronal, astrocytaire, musculaire ou mélanocytaire [157].

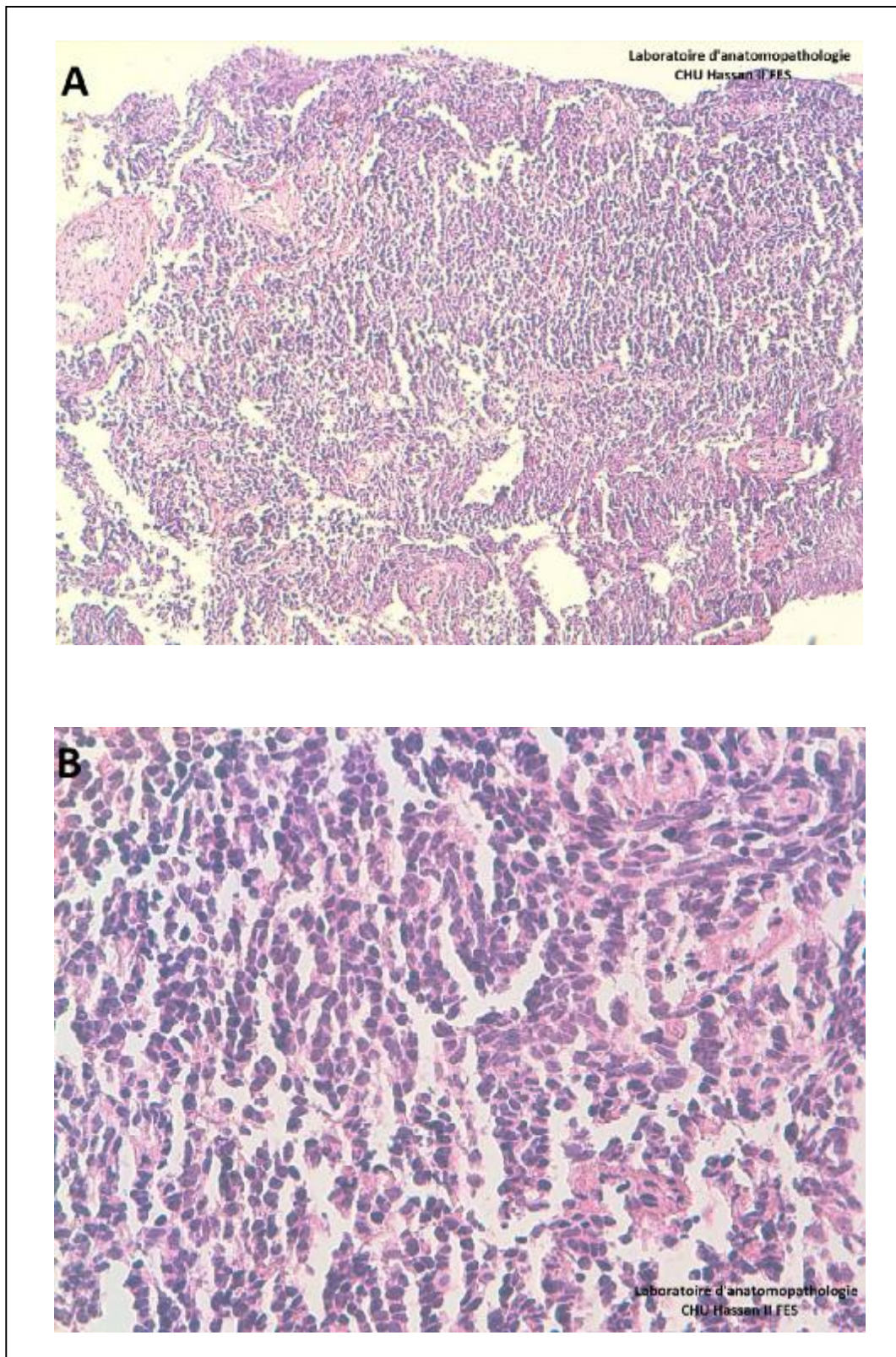


Figure 47: PNET: prolifération tumorale faite de petites cellules arrondies, très basophiles, au rapport nucléocytoplasmique élevé (aspect similaire à celui du médulloblastome).

A: HES x 100.

B: HES x 400.

Il s'agit d'entité récemment individualisée d'aspect histologique similaire au médulloblastome et particulièrement fréquente chez l'enfant.

Dans ce groupe de tumeur, l'examen extemporané pose souvent des difficultés du fait de leur forte ressemblance histologique à l'astrocytome malin et à l'épendymome anaplasique mais surtout à cause de leur rareté. D'ailleurs, le diagnostic n'est définitivement affirmé qu'après étude immunohistochimique.

Les tumeurs neuroectodermiques primitives expriment beaucoup de marqueurs neuronaux, y compris la synaptophysine, les neurofilaments, mais également la protéine S-100, le NSE et Leu7. Les techniques immunohistochimiques révèlent parfois que la GFAP est exprimé par ces cellules indifférenciées, ce qui indique la divergence des phénotypes cellulaires [147,158].

► Rhabdomyosarcome embryonnaire:

C'est une tumeur maligne présentant une différenciation musculaire striée qui touche préférentiellement les enfants. La présentation histologique en est variable. Ces lésions ont en commun une cellularité hétérogène avec présence de zones myxoïdes et denses sans architecture particulière. Les cellules peuvent être indifférenciées à noyau hyperchromatique, ou présenter des signes morphologiques de différenciation musculaire. L'immunomarquage par la desmine et la myogénine est nécessaire pour confirmer le diagnostic.

Le rhabdomyosarcome doit être différencié des autres tumeurs cérébrales qui expriment des éléments du squelette musculaire, comme le médullomyoblastome, le gliosarcome, les tumeurs germinales et même des types rares de méningiome [159,160].

Dans notre série, nous rapportons un cas de rhabdomyosarcome embryonnaire dont l'étude immunohistochimique montre une réactivité positive avec la myogénine et la desmine.

CONCLUSION

Les tumeurs du système nerveux central sont assez fréquentes et représentent 7 % de l'ensemble des tumeurs diagnostiquées au laboratoire d'anatomie pathologique au CHU HASSAN II de Fès entre 2004 et 2008.

L'âge moyen de nos patients est de 37,6 ans. L'adulte est environ cinq fois plus touché que l'enfant avec une légère prédominance masculine par rapport au sexe féminin (51,96% / 48,04%). Ces résultats se rapprochent de ceux de la littérature.

Le but de ce travail est d'analyser, sur une série rétrospective comportant 306 patients, la répartition histologique des tumeurs du système nerveux central et les difficultés diagnostiques qu'elles posent à l'étude histologique.

Les méningiomes, les tumeurs gliales et les métastases sont les variétés histologiques les plus fréquentes chez l'adulte. Tandis que chez l'enfant, on note la prédominance des médulloblastomes et des tumeurs gliales. La rareté des adénomes hypophysaires est expliquée par le biais de recrutement car la biopsie stéréotaxique et la chirurgie de l'hypophyse n'étaient pas encore réalisées durant les premières années.

Notre étude montre que la concordance entre l'examen extemporané et l'examen définitif après inclusion en paraffine est de 81,4 % avec un taux d'erreur de 18,6 %. La réponse est concordante dans 96,48 % avec un taux d'erreur de 3,52 % pour la bénignité ou la malignité de la tumeur. La fiabilité de l'examen extemporané dans notre série est légèrement inférieure aux données de la littérature. Ceci peut être expliqué par le caractère non spécialisé de notre laboratoire en neuropathologie, par le nombre moins important des malades recrutés et par la qualité technique de l'extemporané surtout au cours des premières années d'exercice. La fiabilité peut être améliorée par l'acquisition d'expérience en anatomopathologie et par une étroite collaboration entre neurochirurgien et pathologiste pour éviter les difficultés diagnostiques dues à l'exiguité du prélèvement.

Nos résultats montrent que les principales difficultés d'interprétation concernent essentiellement les tumeurs neuroépithéliales, les hémangioblastomes et les

métastases. Au besoin, l'examen histologique est complété d'une étude immunohistochimique voire des techniques de biologie moléculaire pour certains cas particuliers.

La concordance entre la radiologie et l'histologie est de 92,07 % mais elle doit être confirmée sur une étude prospective.

RESUME

RESUME

Les tumeurs du système nerveux central sont assez fréquentes et représentent 7 % de l'ensemble des tumeurs diagnostiquées au laboratoire d'anatomie pathologique au CHU HASSAN II de Fès entre 2004 et 2009.

L'âge moyen de nos patients est de 37,6 ans. L'adulte est environ cinq fois plus touché que l'enfant avec une légère prédominance masculine (51,96% versus 48,04%). Ces résultats se rapprochent de ceux de la littérature.

Nous avons analysé, sur une série rétrospective comportant 306 patients, la répartition histologique des tumeurs du système nerveux central et les difficultés diagnostiques qu'elles posent à l'étude histologique.

Les méningiomes, les tumeurs gliales et les métastases sont les variétés histologiques les plus fréquentes chez l'adulte. Tandis que chez l'enfant, on note la prédominance des médulloblastomes et des tumeurs gliales. La répartition topographique de l'ensemble des tumeurs de notre série montre que la localisation supratentorielle dépasse la moitié des cas avec 55,88% suivie par les tumeurs infratentorielles(27,12%) et vertébro-médullaires (17%).

Notre étude montre que la concordance entre l'examen extemporané et l'examen définitif après inclusion en paraffine est de 81,4 % avec un taux d'erreur de 18,6 %. La réponse est concordante dans 96,48 % avec un taux d'erreur de 3,52 % pour la bénignité ou la malignité de la tumeur.

Nos résultats montrent que les principales difficultés d'interprétation concernent essentiellement les tumeurs neurogliales, les hémangioblastomes et les métastases. Au besoin, l'examen histologique est complété d'une étude immunohistochimique voire des techniques de biologie moléculaire pour certains cas particuliers. L'immunohistochimie a été réalisée dans 14% des cas et a permis de confirmer le diagnostic dans tous les cas.

La concordance entre la radiologie et l'histologie est de 92,07 % mais elle doit être confirmée sur une étude prospective.

ABSTRACT

Central nervous system tumors are relatively common, representing 7% of all cancers diagnosed in pathology laboratory at the Fez University Hospital Hassan II between 2004 and 2009.

The mean age of our patients was 37.6 years. Adults are about five times more affected than children with a slight male predominance (51.96% versus 48.04%). These results are similar to those of the literature.

We analyzed, in a retrospective series involving 306 patients, the histological distribution of central nervous system tumors and their histological diagnostic difficulties.

Meningiomas, gliomas and metastasis are the most frequent histological types in adults, while in children; we note the predominance of glial tumors and medulloblastomas. The topographic distribution of all tumors in our series shows that the supratentorial location exceeds half of the cases with 55.88% followed by infratentorial tumors (27.12%) and vertebro-medullary (17%).

Agreement between intraoperative and paraffin-section diagnosis was 81,4 % (rate of error: 18.6%). The answer was concordant in 96,48 % with a 3,52 % rate of error for tumor benignity or malignancy.

Our results show that the main difficulties of interpretation are mainly neuroglial tumors, hemangioblastomas and metastasis. If necessary, histological examination is complemented by immunohistochemistry or molecular biological techniques for specific cases. Immunohistochemistry was performed in 14% of cases and confirmed the diagnosis in all cases.

The correlation between radiology and histology is 92.07% but must be confirmed by a prospective study.

ملخص

تعتبر أورام الجهاز العصبي المركزي شائعة نسبياً، إذ تمثل % 7 من بين جميع الأورام التي تم تشخيصها في المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس بين عامي 2004 و 2009. متوسط عمر المرضى هو 37,6 سنة. الكبار متضررين حوالي خمس مرات أكثر من الأطفال غلبة مع طفيفة للجنس الذكري مقارنة بالإناث (% 51,96 / 48,04 %).

إن هدف هذه الدراسة هو تحليل، بآثر رجعي في مجموعة تشمل 306 مريضاً، توزيع الأنواع النسيجية لأورام الجهاز العصبي المركزي و الصعوبات التشخيصية أثناء الدراسة النسيجية.

تعتبر الأورام السحائية، الأورام الليفية العصبية و الأورام الثانوية هي الأشكال النسيجية الأكثر شيوعاً عند البالغين. بينما عند الأطفال، نلاحظ غلبة الورم الأرومي النخاعي و الأورام الليفية العصبية. أورام المخ تتمركز في الغالب على مستوى فوق الخيمة في % 55,88.

دراستنا تبين أن التوافق بين التحليل الفوري أثناء إجراء العملية الجراحية و النتائج النهائية للتحليل النسيجي بعد تضمين البارافين هو % 81,4 مع معدل خطأ يقدر ب % 18,6. الجواب كان متوافقاً عند % 96,48 من الحالات مع معدل خطأ % 3,52 فيما يخص معرفة إذا كان الورم حميداً أم خبيثاً.

نتائجنا تظهر أن الصعوبات الرئيسية أثناء التحليل النسيجي تهم أساساً الأورام الليفية العصبية، الأورام الوعائية و الأورام الثانوية. عند الحاجة، يكتمل هذا الفحص بالدراسة المناعية و التقنيات الإحيائية الجزيئية في حالات محددة. تم إنجاز الدراسة المناعية عند % 14 من المرضى و مكنت من تأكيد التشخيص في جميع الحالات.

التوافق بين الأشعة و التحليل النسيجي يصل إلى % 92,07، لكن يجب التأكيد بواسطة دراسة إستطلاعية.

BIBLIOGRAPHIE

1. Louis D N, Ohgaki H, Wiestler O D, Cavenee W K (Eds.).
WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC: Lyon 2007. P : 8-9.
2. Bélot A, Velten M, Grosclaude P, Bossard N, Launoy G, Remontet L, Benhamou E, Chérié-Challine L et al.
Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, décembre 2008, 132 p.
Disponible sur : www.invs.sante.fr.
3. Arendt A, Moller B.
Hirngeschwülste im Kindesalter. Arch Geschwustforsch 1973, 41, 164-176.
4. Mori K, Kurizaka M.
Brain tumors in childhood: statistic analysis of cases from the brain tumors registry of Japon.
5. Amarti A, Ottmani S, Maher M, Bernoussi Z, Khamlichi A, Saidi A.
Central nervous system tumors in Morocco. Retrospective analysis of 2374 cases. J Neurosurg Sci. 2001 Sep ;45(3):163-70.
6. EL Madhi T, Zentar A, El Azzouzi M, El Khamlichi A.
Profil épidémiologique des tumeurs du système nerveux central à propos de 903 cas (1983-1992). Médecine du Maghreb 1996 n°59.
7. KELLY PJ.
Le laser au dioxyde de carbone et la crâniotomie stéréotaxique. Neurochirurgie, 1992, 38 : 208-216.
8. Zulch KJ.
Brain tumors. Their biology and pathology. Third edition, Springer-Verlag Berlin, 1986.
9. Janisch W, Gutert H, Schreiber D.
Pathologie der tumoren des zentralnervensystems Fischer, Jena 1976.

10. Zulch K.J.K.

Intracranial tumors of infancy and childhood. In: Voth D, Gutjahr P, Langmaid C. (eds) Tumors of the central nervous system in infancy and childhood. Springer, Berlin Heidelberg. New York (1982B), pp : 1-16.

11. Barnholtz-Sloan JS, Sloan AE, Davis FG, Vigneau FD, Lai P, Sawaya RE.

Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. *J Clin Oncol*, 2004. 22: 2865-2872.

12. Schouton LJ, Rutten J, Huvneers HA, Twijnstra A.

Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, lung and melanoma. *Cancer* (2002) 94: 2698-2705.

13. Hoàng-Xuân K, Delattre JY, Poisson M.

Métastases cérébrales. Editions Techniques. *Encycl Méd Chir, Neurologie*:17255 A10, 1992, p 20.

14. Sawaya R, Bindal RK, Lang FF, Abi-Said D.

Metastatic brain tumors. In: Kaye AH, Laws ER Jr, editors. *Brain Tumors: An Encyclopedic Approach*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 2001. p. 999-1026.

15. Sawaya R, Ligon BL, Bindal RK.

Management of metastatic brain tumors. *Ann Surg Oncol* 1994;1:169-178.

16. Suki D.

The epidemiology of brain metastases. In: *Intracranial metastases ; Current management strategies*. Sawaya R, ed. Blackwell Futura Publishing : Malden, MA, USA (2004).

17. Mark E. Shaffrey, Melike Mut, Anthony L. Asher, Stuart H. Burri, Ali Chahlavi, Susan M. Chang, Elana Farace, John B. Fiveash, Stephen J. Hentschel, Frederick F. Lang, M. Beatriz S. Lopes, James M. Markert, David Schiff, Vitaly Siomin, et al.

Brain metastases. *Current Problems in Surgery*. Volume 41, Issue 8, August 2004, Pages 665-741.

18. Sawaya R, Bindal RK, Lang FF, Abi-Said D.

Metastatic brain tumors. In: Kaye AH, Laws ER Jr, editors. Brain Tumors: An Encyclopedic Approach. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 2001. p. 999-1026.

19. ALGRA PR, BLOEM JL., TISSING H. et al.

Detection of vertebral metastases : comparison between MR imaging and bone scintigraphy. Radiographics, 1991, 11 : 219-232.

20. Constans JP, de Divitis E, Donzelli R.

Spinal metastases with neurological manifestations. J Neurosurgery 59 : 111-118, 1983.

21. Mut M, Schiff D, Shaffrey ME.

Metastasis to nervous system : spinal epidural and intramedullary metastases. J Neurooncol (2005) 75 : 43-56.

22. DeYoung BR, Wick MR.

Immunohistologic evaluation of metastatic carcinomas of unknown origin: an algorithmic approach. Semin Diagn Pathol 2000;17:184-93.

23. Nappi O, Mills SE, Swanson PE, Wick MR.

Clear cell tumors of unknown nature and origin: a systematic approach to diagnosis. Semin Diagn Pathol 1997;14:164-74.

24. Kujas M, Sichez JP, Pertuiset B, Racadot J.

L'examen extemporané en Neurochirurgie. A propos de 1000 cas. Ann Pathol 1981 ; 1 : 311-315.

25. Firlik KS, Martinez AJ, Lunsford LD.

Use of cytological preparations for the interoperative diagnosis of stereotactically obtained brain biopsies : a 19-year experience and survey of neuropathologists. J Neurosurg 1999; 91: 454-458.

26. Roessler K, Dietrich W, Kitz K.
High diagnostic accuracy of cytologic smears of central nervous system tumors: a 15-year experience based on 4,172 patients. *Acta Cytol.* 2002;46:667-674.
27. Regragui A, Amarti Riffi A, Maher M, El Khamlichi A, Saidi A.
Place de l'examen extemporané dans les tumeurs du système nerveux central : À propos de 1 315 observations. Masson, Paris, France. *Neuro-chirurgie*, 2003, vol. 49 (1), no2-3, pp. 67-72.
28. Thomas P. Plesec, MD; Richard A. Prayson, MD.
Frozen Section Discrepancy in the Evaluation of Central Nervous System Tumors. *Arch Pathol Lab Med.* 2007;131: 1532-1540.
29. Kopp N, Pialat J, Tommasis M, Jouvet A, Duvillard P.
L'examen histopathologique extemporané en milieu neurochirurgical. A propos de 500 examens. *Annales of anatomie pathologique* 1976, Tome 21, n: 4-5, p: 451-462.
30. Bing F, Bessou P, Krainik A, LeBas J-F, Grand S.
Tumeurs hémisphériques intracrâniennes (corrélations anatomo-clinico-radiologiques et diagnostics différentiels). EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), radiologie et imagerie médicale-musculosquelettique-neurologique-maxillofaciale, 31-658-A-11, 2010.
31. Thiesse P.
Imagerie des tumeurs cérébrales chez l'enfant. Tumeurs sus-tentorielles. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), radiologie et imagerie médicale-musculosquelettique-neurologique-maxillofaciale, 31-626-A-11, 2010.
32. White ML, Zhang Y, Kirby P, Ryken TC.
Can tumor contrast enhancement be used as a criterion for differentiating tumor grades of oligodendrogliomas? *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 784-790.
33. Chanalet S., Lebrun-Frenay C., Frenay M., Lonjon M., Chatel M.
Symptomatology clinical and diagnostic neuroradiological of intracranial tumors. Elsevier SAS. *EMC-Neurologie* 1 (2004) ; p : 91-122.

34. Ernestus RI, Schroder R, Stutzer H, Klug N.
The clinical and prognostic relevance of grading in intracranial ependymomas. *Br J Neurosurg* 1997;11:421-428.
35. Osborn AG.
Diagnostic neuroradiology, Part three: Brain tumors and tumorlike processes. New York: CV Mosby; 1994.
36. Lonjon M, Vandebos F, Von Langsdorff D, Litrico S, Chatel M.
Tumeurs épendymaires intracrâniennes. Elsevier SAS, Paris. doi: 10.1016/j.emcn.2005.07.005. *Neurologie* 2 (2005) 586-595.
37. Peretti-Viton P, Perez Castillo AM, Martini P, Margain D, Murayama N.
Supratentorial ependymoma. Neuroradiologic study. *J Neuroradiol* 1991;18:201-9.
38. Sarrazin J.L.
Tumeurs de la fosse postérieure. *J Radio* 2006 ; 87. P : 748-763.
39. Dutertre G, Hoang-Xuan K, Ricard D.
Tumeurs intracrâniennes de l'adulte. Elsevier Masson SAS, Paris, 2010. AKOS (Traité de Médecine), 5-1001, Doi: 10.1016/S1634-6939(10)52309-3.
40. Gondry-Jouet C, Demasure F, Le Bars E, Toussaint P, Roubertou H, Deramond H.
Tumeurs hémisphériques intracrâniennes. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Radiodiagnostic-Neuroradiologie-Appareil locomoteur*, 31-658-A-10, 1999, 37 p : 23.
41. Drevelegas A.
Imaging of brain tumors with histological correlations. Berlin: Springer-Verlag; 2002.
42. Naggara O, Brami-Zylberberg F, Rodrigo S, Raynal M, Meary E, Godon-Hardy S, Oppenheim C, Meder JF.
Imagerie des métastases intracrâniennes chez l'adulte. *Journal de Radiologie*, Vol 87, N° 6-C2 - juin 2006, pp. 792-806.

43. Daumas-Duport.C, Scheithauer.B, O'Fallon.J, Kelly.P.
Grading of astrocytomas. A simple and reproducible method. *Cancer*. 1988, 15, 16 (10) : 2152-65.
44. Frappaz D, Chinot O, Bataillard A, Ben Hassel M, Capelle L, Chanalet S, et al.
Summary version of the Standards, Options and Recommendations for the management of adult patients with intracranial glioma (2002). *Br J Cancer* 2003;89(suppl1):S73-83.
45. Gupta PK, Baloch ZW.
Intraoperative and on-site cytopathology consultation: utilization, limitations, and value. *Semin Diagn Pathol* 2002 ; 19 : 227-36.
46. Von Deimling A, Burger PC, Nakazato Y, Ohgaki H, Kleihues P.
Diffuse astrocytoma. In : David N. Louis, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Webster K. Cavenee. *World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System*. Lyon: IARC; 2007. P : 26.
47. Bouvier C, Fernandez C, Meyronet D, Figarella-Branger D.
Tumours of the central nervous system : cytological, histological and genetic features. *EMC-Neurologie* 2 (2005) : 563.
48. Scheithauer BW, Hawkins C, Tihan T, VandenBerg SR, Burger PC.
Pilocytic astrocytoma. In: David N. Louis, Hiroko Ohgaki, Otmar D. Wiestler, Webster K. Cavenee. *World Health Organization Classification of Tumours of the Central Nervous System*. Lyon: IARC; 2007: 16.
49. Powell SZ.
Intraoperative consultation, cytologic preparations, and frozen section in the central nervous system. *Arch Pathol Lab Med* 2005 ; 129 : 1635-52.
50. Adekunle M. Adesina, MD, PhD.
Intraoperative Consultation in the Diagnosis of Pediatric Brain Tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129:1653-1660.

51. Watanabe K, Tachibana O, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H.
Role of gemistocytes in astrocytoma progression. *Lab Invest* 1997; 76: 277-84.
52. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, Kruchko C, McCarthy BJ, Rajaraman P, Schwartzbaum JA, Sadetzki S, Schlehofer B, Tihan T, Wiemels JL, Wrensch M, Buffler PA.
Brain Tumor Epidemiology Consortium. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer* 2008; 113: 1953-68.
53. Central Brain Tumor Registry (CBTRUS).
Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 2000-2004. Hinsdale, I11: Central Brain Tumor Registry of the United States; 2008 – www.cbtrus.org.
54. Kleihues P, Burger PC, Rosenblum MK, Paulus W, Scheithauer BW.
Anaplastic astrocytoma. In: Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC Press, Lyon 2007. P: 30.
55. Raghavan R, Steart PV, Weller RO.
Cell proliferation patterns in the diagnosis of astrocytomas, anaplastic astrocytomas and glioblastoma multiforme: a Ki-67 study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1990; 16: 123-33.
56. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, Burkhard C, Schüler D, Probst-Hensch NM, Maiorka PC, Baeza N, Pisani P, Yonekawa Y, Yasargil MG, Lütolf UM, Kleihues P.
Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. *Cancer Res* 2004; 64: 6892-9.
57. Ohgaki H, Kleihues P.
Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. *Am J Pathol* 2007; 170: 1445-53.
58. Burger PC, Shibata T, Kleihues P.
The use of the monoclonal antibody Ki-67 in the identification of proliferating cells: application to surgical neuropathology. *Am J Surg Pathol* 1986; 10: 611-7.

59. Johannessen AL, Torp SH.
The clinical value of Ki-67/MIB-1 labelling index in human astrocytomas. *Pathol Oncol Res* 2006; 12: 143-7.
60. Moskowitz SI, Jin T, Prayson RA.
Role of MIB1 in predicting survival in patients with glioblastomas. *J Neurooncol* 2006; 76: 193-200.
61. Kepes JJ, Rubinstein LJ.
Malignant gliomas with heavily lipidized (foamy) tumor cells: a report of three cases with immunoperoxidase study. *Cancer*, 1981, 47 (10), 2451-2459.
62. Figarella-Branger D., Bouvier C., Moroch J., Michalak S., Burel-Vandenbos F.
Classification morphologique des glioblastomes. *Neurochirurgie* (2010), doi: 10.1016/j.neuchi.2010.07.014.
63. Chatel M, Frenay M, Lebrun C, Bourg V, Fauchon F.
Gliomes de haut grade : astrocytomes anaplasiques et glioblastomes ; *EMC-Neurologie* 2 (2005) 257-278.
64. Commins. Deborah. L, Hinton. David. R.
Cytologic features of hemangioblastoma. Comparison with meningiomas, anaplastic astrocytoma and renal cell carcinoma. *Acta Cytologica* 1998, vol : 42, n : 5, p : 1104-1110.
65. Mittler MA, Walters BC, Stopa EG.
Observer reliability in histological grading of astrocytoma stereotactic biopsies. *J Neurosurg* 1996;85:1091-4.
66. Aldape K, Burger PC, Perry A.
Clinicopathologic aspects of 1p/19q loss and the diagnosis of oligodendroglioma. *Arch Pathol Lab Med* 2007;131:242-51.

67. Ducray F, Criniere E, Idbaih A, Mokhtari K, Marie Y, Paris S, et al.

Alpha-internexin expression identifies 1p19q codeleted gliomas. *Neurology* (2009) 72 (2), 156-161.

68. Reifenberger G, Kros GM, Louis DN, Collins VP.

Anaplastic oligodendroglioma. In : Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. (Eds.): WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC: Lyon 2007. P: 60-62.

69. Van Den Bent MJ.

Anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma. *Neurol Clin* 2007;25:1089-109.

70. Reifenberger G, Kros JM, Louis DN, Collins VP.

Oligodendroglioma. In : Kleihues P, Cavaneer WK. World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. Lyon: IARC; 2007. P : 54-57.

71. Daumas-Duport C, Monsaingeon V, Szenthe L, Szikla G.

Serial stereotaxic biopsies: a double histological code of gliomas according to malignancy and 3-D configuration, as an aid to therapeutic decision and assessment of results. *Appl Neurophysiol* 1982;45: 431-7.

72. Daumas-Duport C, Tucker ML, Kolles H, Cervera P, Beuvon F, Varlet P, et al.

Oligodendrogliomas. Part II: A new grading system based on morphological and imaging criteria. *J Neurooncol* 1997;34:61-78.

73. Daumas-Duport C, Varlet P, Tucker ML, Beuvon F, Cervera P, Chodkiewicz JP.

Oligodendrogliomas. Part I: Patterns of growth, histological diagnosis, clinical and imaging correlations: a study of 153 cases. *J Neurooncol* 1997;34: 37-59.

74. Kini JR, Jeyraj V, Jayaprakash CS, Indira S, Naik CNR.

Intraoperative consultation and smear cytology in the diagnosis of brain tumours. *Kathmandu University Medical Journal* (2008), Vol. 6, No. 4, Issue 24, 453-457.

75. Cenacchi G, Giangaspero A, Cerasoli S, Manetto V, Martinelli GN.
Ultrastructural characterization of oligodendroglial-like cells in central nervous system tumors. *Ultrastruct pathol* (1996) 20: 537-547.
76. Valerie A. White, MD, MHSc, FRCPC; Martin J. Trotter, MD, PhD, FRCPC.
Intraoperative Consultation/Final Diagnosis Correlation, Relationship to Tissue Type and Pathologic Process. *Arch Pathol Lab Med*. 2008;132, pp:29-36.
77. Motoi M, Yoshino T, Hayashi K, Nose S, Horie Y, Ogawa K.
Immunohistochemical studies on human brain tumors using anti-Leu 7 monoclonal antibody in paraffin-embedded specimens. *Acta Neuropathol* (1985) 66: 75-77.
78. Nakagawa Y, Parentes E, Rubinstein LJ.
Immunohistochemical characterization of oligodendroglioma : an analysis of multiple markers. *Acta Neuropathol* (1986) 72: 15-22.
79. Reifenberger G, Szymas J, Wechsler W.
Differential expression of glial- and neuronal-associated antigens in human tumors of the central and peripheral nervous system. *Acta Neuropathol* (1987) 74. p: 105-123.
80. Reifenberger G.
Immunohistochemie der Tumoren des Zentralnervensystems. Springer-Verlag (1991) : Berlin.
81. Choi BH, Kim RC.
Expression of glial fibrillary acidic protein in immature oligodendroglia. *Science* 1984 ; 223 : 407-409.
82. Daumas-Duport C.
Histoprognosis of gliomas. *Advances and technical standards in neurosurgery*. Springer Verlag 1994.
83. Kros JM, Van Eden CG, Stefanko SZ, Vaayer Van Batenburg M, Van Der Kwast TH.
Prognostic implications of glial fibrillary acid protein cell types in oligodendrogliomas. *Cancer* 1990 ; 66 : 1204-1212.

84. Herpers MJHM, Budka H.
Glial fibrillary acidic protein (GFAP) in oligodendroglial tumors: gliofibrillary oligodendroglioma and transitional oligoastrocytoma as subtypes of oligodendroglioma. *Acta Neuropathol*, 1984, 64: 265-272.
85. Dehghani F, Schachenmayr W, Laun A, Korf HW.
Prognostic implication of histopathological, immunohistochemical and clinical features of oligodendrogliomas : a study of 89 cases. *Acta Neuropathol* (1998) 95: 493-504.
86. Koperek O, Gelpi E, Birner P, Haberler C, Bubka H, Hainfellner JA.
Value and limits of immunohistochemistry in differential diagnosis of clear cell primary brain tumors. *Acta Neuropathol*, 2004, 108: 24-30.
87. Kriho VK, Zang H, Moskal JR, Skalli O.
Keratin expression in astrocytomas : an immunofluorescent and biochemical reassessment. *Virchows Arch* (1997) 431 : 139-147.
88. Copeland DR, deMoor C, Moore BD, Ater JL.
Neurocognitive Development of children after a cerebellar tumor in infancy: A longitudinal study. *J Clin Oncol* 1999;17: 3476-86.
89. Vallat AV, Poirier J, Gray F, Chatel M.
Tumeurs du système nerveux central. Classifications histologiques et topographiques, épidémiologie. *Encycl Méd Chir* 1997 (Elsevier, Paris), Neurologie 17-205-A-10.
90. Perry A, Scheithauer BW, Stafford SL, Lohse CM, Wollan PC.
Malignancy in meningiomas : a clinicopathologic study of 116 patients, with grading implications. *Cancer* (1999) 85 : 2046-2056.
91. Montazer, Nader, Riaz, Bedayat, Gholamreza.
Cytodiagnosis of meningioma with atypical cytologic features. *Acta Cytologica* 1991, vol: 35, n: 5, p: 501-505.

92. Motoshige, Kudo, Takayo. Mikami, Maeda. Yoko.
Reticulin fiber straining of crush preparations for the rapid differentiation between schwannomas and meningiomas. *Acta Cytologica* 1991, vol: 35, n: 5, p: 521-523.
93. Volgelsang. Philip. J., Nguven. Gia-Khanh, Mielke. Bruce. W.
Cytology of atypical and malignant meningiomas in intraoperative crush preparations. *Acta Cytologica* 1993, vol: 37, n: 6, p: 884-888.
94. Burger PC, Vogel SF.
Frozen section interpretation in surgical neuropathology, I: intracranial lesions. *Am J Surg Pathol.* 1977;1: 323-347.
95. Burger PC.
Use of cytological preparations in the frozen section diagnosis of central nervous system neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 1985;9: 344-354.
96. Bouvier-Labit C, Liprandi A, Piercecchi MD, Hosseini H, Henin D, Figarella-Branger D.
Apport de l'immunohistochimie et de la microscopie électronique dans le diagnostic des hémangiopéricytomes méningés: À propos de 15 cas. *Ann. Pathol.*, 2000, vol.20, n 5, p. 492-498.
97. Figarella-Branger D, Pellissier JF, Bouillot P, Bianco N, Mayan M, Grisoli F et al.
Expression of neural cell adhesion molecule isoforms and epithelial cadherin adhesion molecules in 47 humain meningiomas: correlation with clinical and morphological data. *Mod Pathol* 1994 ; 7 : 752-761.
98. Roux FX, Bertherat J.
Traitement des adénomes hypophysaires de l'adulte : avances et controverses. In : Hildebrand J éd. *Neuro-oncologie*, Paris : Doin, 2001 ; 13 : 269-302.
99. Farnoud MR, Lissak B, Kujas M, Peillon F, Racadot J, Li JY.
Specific alterations of the basement membrane and stroma antigens in human pituitary tumours in comparison with the normal anterior pituitary. An immunohistochemical study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992 ; 421 : 449-455.

100. Jacqueline Trouillas, Christian Girod.

Adénomes hypophysaires : histologie et cytologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Endocrinologie-Nutrition, 10-023-A-10, 1994.

101. Landolt AM, Heitz PU.

Differentiation of two types of amyloid occurring in pituitary adenomas. *Pathol Res Pract* 1988 ; 183 : 552-554.

102. Lloyd RV, Scheithauer BW, Kovacs K, Roche PC.

The immunophenotype of pituitary adenomas. *Endor Pathol* 1996 ; 7 : 145-150.

103. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Charis E.

In : *Tumours of endocrine organs : tumours of the pituitary, WHO classification of tumours*. Lyon : IARC Press ; 2004.p. 10-40.

104. Nguven. Gia-khanh, Johnson. Edward. S., mielke . bruce W.

Comparative cytomorphology of pituitary adenomas and oligodendroglioma in intraoperative preparations. *Acta Cytologica* 1992, vol: 37, n: 5, p: 661-667.

105. Kujas M.

Histologie et cytologie des adénomes hypophysaires. Elsevier Masson SAS, Paris. Endocrinologie-Nutrition, 10-017-C-10, 2007.

106. Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, Sebo TJ, Kovacs K, Horvath E, et al.

Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurgery* 2006 ;59 : 341-353.

107. Corn BW, Sue MM, Topham A, Hauck W, Curran WJ.

Will primary central nervous system lymphoma be the most frequent brain tumor diagnosed in the year 2000? *Cancer* 1997;79: 2409-13.

108. Coté TR, Manns A, Hardy CR, Yelin FJ, Hartge P, the AIDS / Cancer study group.

Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 1996;88: 675-9.

109. Lutz JM, Coleman MP.

Trends in primary cerebral lymphoma. *Br J Cancer* 1994;70:716–8.

110. Louis E, Camilleri-Broët S, Crinière E, Hoang-Xuan K.

Lymphomes intracrâniens du sujet Immunocompétent. *EMC-Neurologie 2* (2005) 204–222.

111. Camilleri-Broet S, Martin A, Moreau A, Angonin R, Henin D, Gontier MF, et al.

Primary central nervous system lymphomas in 72 immunocompetent patients: pathologic findings and clinical correlations. *Groupe Ouest Est d'Étude des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS)*. *Am J Clin Pathol* 1998;110:607–12.

112. Jaffe ES, Harris NL, Vardiman JW, Stein H eds.

WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the hematopoietic and lymphoid tissues. IARC Press (2001): Lyon.

113. Hirabuki N, Fujita N, Fujii K, Hashimoto T, Kozuka T.

MR appearance of Virchow-Robin spaces along lenticulostriate arteries : Spin-echo and two-dimensional fast low-angle shot imaging. *AJNR* 1994;15:277–81.

114. Villegas E, Villa S, Lopez-Guillermo A, Petit J, Ribalta T, Graus F.

Primary central nervous system lymphoma of T-cell origin: description of two cases and review of the literature. *J Neurooncol* 1997; 34: 157–61.

115. Brommeland T, Lindal S, Straume B, Dahl IL, Hennig R.

Does imprint cytology of brain tumours improve intraoperative diagnoses? *Acta Neurol Scand*. 2003;108:153–156.

116. Ribalta T, Fuller GN.

Brain metastases : histopathological evaluation and diagnosis pitfalls. In : Sawaya R, ed. Blackwell Futura Publishing : Malden, MA, USA (2006).

117. Taillibert S, Laigle-Donadey F, Chodkiewicz C, Sanson M, Hoang-Xuan K, Delattre JY.
Leptomeningeal metastases from solid malignancy : a review. *J Neurooncol* (2005) 75 : 85-99.
118. Becher MW, Abel TW, Thompson RC, Weaver KD, Davis LE.
Immunohistochemical analysis of metastatic neoplasms of the central nervous system. *J Neuropathol* (2006) *Exp Neurol* 65: 935-844.
119. Drlicek M, Bodenteich A, Urbanits S, Grisold W.
Immunohistochemical panel of antibodies in the diagnosis of brain metastases of the unknown primary (2004). *Pathol Res Pract* 200: 727-734.
120. Fernandez C, Liprandi A, Bouvier-Labit C, Figarella-Branger D.
Value of cytokeratin 7 and 20 for the diagnosis of cerebral metastases of adenocarcinoma: study of 78 cases. *Ann Pathol* 2001;21:129-35.
121. Hart MN, Petito CK, Earle KM.
Mixed gliomas. *Cancer*, 1974, 33 : 134-140.
122. Tolnay M.
Neuropathologie des tumeurs cérébrales gliales, *Forum Med Suisse*, No 29/30, 24 juillet 2002 : 698.
123. Daumas Duport C, Scheithauer BW et al.
Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a surgically curable tumor of young patients with intractable partial seizures. *Neurosurgery* 1988;23: 545-56.
124. Daumas-Duport C.
Dysembryoplastic neuroepithelial tumours. *Brain Pathol* 1993;3:283-95.
125. Varlet P, Beuvon F, Fallet-Bianco C, Daumas-Duport C.
Tumeurs neuroépithéliales dysembryoplasiques. *Annales de pathologie*, 2000, vol. 20, no 5 (124 p.) (48 ref.), pp. 429-437.

126. Ray WZ, Blackburn SL, Casavilca-Zambrano S, et al.

"Clinicopathologic features of recurrent dysembryoplastic neuroepithelial tumor and rare malignant transformation: a report of 5 cases and review of the literature". *J. Neurooncol.*, March 2009, 94 (2): 283-92.

127. Abe M, Tabuschi K, Tsuji T, et al.

Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: report of three cases. *Surg Neurol* 1995;43:240-5.

128. Tatke M, Suri VS, Malhotra V, et al.

Dysembryoplastic neuroepithelial tumor: report of 10 cases from a center where epilepsy surgery is not done. *Res Pract* 2001;197: 769-74.

129. Chan CH, Bittar RG, Davis GA, Kalnins RM, Fabinyi GC.

Long-Term seizure out-come following surgery for dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *J Neurosurg* (2006) 104: 62-69.

130. Hirose T, Scheithauer BW.

Mixed dysembryoplastic neuroepithelial tumor and ganglioglioma. *Acta Neuropathol*, 1998, 95: 649-654.

131. Prayson RA.

Composite ganglioglioma and dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Arch Pathol Lab Med* (1999) 123: 247-250.

132. Chassoux F, Landré E.

Tumeurs dysembryoplasiques neuroépithéliales. *Epilepsies* 2006;18(2): 85-100.

133. Blumcke I, Muller S, Buslei R, Riederer BM, Wiestler OD.

Microtubule-associated protein-2 immunoreactivity: a useful tool in the differential diagnosis of low-grade neuroepithelial tumors. *Acta Neuropathol* (2004) 108: 89-96.

134. Hirose T, Scheithauer BW, Lopes MBS, Gerber HA, Altermatt HJ, Vandenberg SR.

Ganglioglioma : an ultrastructural and immunohistochemical study. *Cancer*, 1997, 79 : 989-1003.

135. Luyken C, Blumcke I, Fimmers R, Urbach H, Wiestler OD, Schramm J.
Supratentorial gangliogliomas : histopathologic grading and tumor recurrence in 184 patients with a median follow-up of 8 years. *Cancer*, 2004, 101: 146-155.
136. Prayson RA, Khajavi K, Comair YG.
Cortical architectural abnormalities and MIB1 immunoreactivity in gangliogliomas: a study of 60 patients with intracranial tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* (1995) 54: 513-520.
137. Wolf HK, Muller MB, Spanle M, Zentner J, Schramm J, Wiestler OD.
Ganglioglioma : a detailed histopathological and immunohistochemical analysis of 61 cases. *Acta Neuropathol* 1988, pp: 166-173.
138. Giannini C, Scheithauer BW, Burger PC, Brat DJ, Wollan PC, Lach B, O'Neill BP.
Pleomorphic xanthoastrocytoma: what do we really know about it? *Cancer* 85 (1999): 2033-2045.
139. Kepes JJ, Rubinstein LJ, Ansbacher L, et al.
Histopathological features of recurrent pleomorphic xanthoastrocytoma: further corroboration of the glial nature of this neoplasm. *Acta Neuropathol* 1989;78:585-93.
140. Giannini C, Scheithauer BW, Lopes MB, Hirose T, Kros JM, VandenBerg SR.
Immunophenotype of pleomorphic xanthoastrocytoma. *An J Surg Pathol* (2002) 26: 479-485.
141. Lopes MBS, Wiestler OD, Stemmer-Rachamimov AO, Sharma MC.
Tuberous sclerosis complex and subependymal giant cell astrocytoma. In: Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. (Eds.): *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. IARC: Lyon 2007. P : 218-221.
142. Yamamoto K, Yamada K, Nakahara T, Ishihara A, Takaki S, Kochi M, Oshio Y.
Rapid regrowth of solitary subependymal giant cell astrocytoma__case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2002, 42: pp: 224-227.
143. Lantos PL, VandenBerg SR, Kleihues P.
Tumours of the nervous system. In: *Greenfield's Neuropathology*. Graham DI, Lantos PL, esd. Arnold: London (1996), pp: 583-879.

144. Chan AW, Tarbell NJ, Black PM, Louis DN, Frosch MP, Ancukiewicz M, et al. Adult medulloblastoma: prognostic factors and patterns of relapse. *Neurosurgery* 2000;47:623-31.
145. Padovani L, Sunyach MP, Perol D, Mercier C, Alapetite C, Haie-Meder C, et al. Common strategy for adult and pediatric medulloblastoma: a multicenter series of 253 adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68: 433-40.
146. Giangaspero F, Eberhart CG, Haapasalo H, Pietsch T, Wiestler OD, Ellison DW. Medulloblastoma. In : Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. (Eds.): WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. IARC: Lyon 2007. P : 132-140.
147. Gould VE, Rorke LB, Jansson DS, Molenaar WM, Trojanowski LQ, Lee VM, et al. Primitive neuroectodermal tumors of the central nervous system express neuroendocrine markers and may express all classes of intermediate filaments. *Hum Pathol* 1990; 21: 245-252.
148. Rorke LB. The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 1983;42: 1-5.
149. Brown HG, Kepner JL, Perlman EJ, Friedman HS, Strother DR, Duffner PK, et al. Large cell/anaplastic medulloblastomas : a Pediatric Oncology Group Study. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;59: 857-865.
150. Taillandier L., Doz F., Bernier V., Chastagner P. Médulloblastomes. EMC (Elsevier SAS, Paris), Neurologie, 17-265-A-10, 2006.
151. Janss AJ, Yachnis AT, Silber JH, et al. Glial differentiation predicts poor clinical outcome in primitive neuroectodermal brain tumors. *Ann Neurol* 1996;39:481-9.
152. Ellison DW, Onilude OE, Lindsey JC, et al. Beta-catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee. *J Clin Oncol* 2005;23:7951-7.

153. Gilbertson RJ, Pearson AD, Perry RH, et al.
Prognostic significance of the c-erbB-2 oncogene product in childhood medulloblastoma. *Br J Cancer* 1995;71:473-7.
154. Fangusaro JR, Jiang Y, Holloway MP, et al.
Survivin, Survivin-2B, and Survivin-deltaEx3 expression in medulloblastoma: biologic markers of tumour morphology and clinical outcome. *Br J Cancer* 2005;92:359-65.
155. Min HS, Lee YJ, Park K, et al.
Medulloblastoma: histopathologic and molecular markers of anaplasia and biologic behavior. *Acta Neuropathol* 2006;112:13-20.
156. Yazigi-Rivard L, Masserot C, Lachenaud J, Diebold-Pressac I, Aprahamian A, Avran D, Doz F.
Le médulloblastome de l'enfant. 2008 Elsevier Masson SAS. *Archives de Pédiatrie* 2008;15:1794-1804.
157. McLendon RE, Judkins AR, Eberhart CG, Fuller GN, Sarkar C, Ng H-K.
Central nervous system primitive neuroectodermal tumours. In: Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. (Eds.): *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. IARC: Lyon 2007. P: 141-142.
158. Rhodes RH, Cole M, Takaoka Y, Roessmann U, Cotes EE, Simon J.
Intraventricular cerebral neuroblastoma. Analysis of subtypes and comparison with hemispheric neuroblastoma. *Arch Pathol Lab Med* (1994) 118 : 897-911.
159. Jacques TS, Valentine A, Bradford R, McLaughlin JE.
December 2003 : a 70-year-old women with a reccurent meningeal mass. Recurrent meningioma with rhabdomyosarcomatous differentiation. *Brain Pathol*, 2004, 14: 229-230.
160. Paulus W, Scheithauer BW, Perry A. Mesenchymal.
Non-meningothelial tumours. In : Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K. (Eds.): *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. IARC: Lyon 2007. P : 175.