

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

République du Mali

Un Peuple- Un But- Une Foi

Université de Bamako



Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

Année universitaire : 2012-2013

Thèse N° :

TITRE

PROFIL EPIDEMIO-CLINIQUE DES TUMEURS CEREBRALES MALIGNES DANS LE SERVICE DE NEUROLOGIE DU CHU DU POINT G

THESE

Présentée et soutenue publiquement le / / 2013 devant la faculté de
Médecine et d'Odonto-Stomatologie par

M. Boubacar B. MAIGA

Pour l'obtention de grade de Docteur en Médecine
(Diplôme d'état)

JURY

Président : Prof Saharè FONGORO

Directeur : Prof Moussa TRAORE

**Membres : Dr Thomas COULIBALY
Dr Drissa KANIKOMO**

Codirecteur : Prof Cheick O. GUINTO

DEDICACE

Dédicace

Ce travail est dédié à :

Mes parents qui m'ont donné la vie, que le tout puissant vous accorde le bonheur d'ici bas et le salut de l'au-delà, amen.

REMERCIEMENT

Remerciement :

A Allah le tout puissant : par sa grâce, je suis sur cette terre.

Et son prophète Mohamed paix et salut sur lui : par amour pour lui nous existons.

Mon papa et ma maman : qui m'ont éduqué, inculqué le sens de cette vie. Je profite de cette occasion pour vous témoigner mon amour et surtout ma profonde gratitude. Je prie le tout puissant qu'il vous garde pendant longtemps auprès de nous, en bonne santé et vous accorde le bonheur d'ici bas et le salut de l'au-delà, amen.

Mes frères et sœurs : ensemble nous formons une famille, que dieu nous garde longtemps ensemble en bonne santé, nous accorde le bonheur d'ici bas et le salut de l'au-delà, amen.

La famille Ibrahim Maiga : de m'avoir accepté comme je suis et pour tout : soutien moral, matériel et financier.

La famille Wally Sylla : de m'avoir accepté chez vous et de me faire l'un de votre.

A tous les défunts qui ont existé dans ma vie en ne citant que : Madame Sylla Mariam Berthé et Madame Maiga Aida Samaké , par la force des choses, j'ai accepté que la vie est ainsi faite, aussi longtemps que je vivrai vous existerez dans mon cœur. Que la paix de dieu soit sur vous.

Mes frères et sœurs à la faculté : pour votre soutien et affection. Que dieu nous donne longue vie et guide nos pas.

Mes amis et camarades de faculté : pour votre complicité et affection. Que dieu guide nos pas.

A tout le personnel de service de Neurologie : pour votre collaboration.

A tous les autres qui n'ont pas été cité : je n'oublie personne, recevez mes remerciements les plus sincères.

*HOMMAGES AUX
MEMBRES DU JURY*

➤ *A Notre Maitre et Président du Jury :*

Pr Saharè FONGORO

Maitre de conférences en néphrologie à la FMOS,

Chevalier de l'ordre de mérite de la santé,

Diplômé de reconnaissance de l'ordre des Médecins.

Professeur, tout honneur et le plaisir sont pour nous de vous avoir comme président de ce jury. Homme de science, de culture, votre professionnalisme, votre attachement à la bonne formation des étudiants de cette faculté, votre disponibilité et votre humilité en plus de cette immense connaissance que vous disposez font de vous un exemple. Cher maitre trouvez ici l'expression de notre profonde gratitude, que dieu nous garde longtemps en bonne santé pour que d'autres étudiants puissent encore profiter de vous.

➤ *A Notre Maitre et Directeur de Thèse :*

Pr Moussa TRAORE

Professeur en Neurologie,

Chef de service de neurologie du CHU du Point G,

Doyen honoraire à la FMPOS,

Président honoraire de la conférence des doyens de faculté d'expression Française.

Permettez nous de vous témoigner l'expression de notre profonde gratitude pour l'honneur et le privilège que vous nous avez accordé en nous acceptant d'être l'un de vos étudiants. Les mots nous manquent pour vous qualifier, votre attachement à la clarté des choses, à l'excellence et à la justice, votre savoir faire et votre immenses connaissance scientifique, culturelle et sociale font de vous une bibliothèque dans la quelle on apprend en plus de la rigueur et la bonne pratique médicale, l'humilité, l'esprit critique, le respect des autres, la recherche du savoir en allant vers les autres parce que personne n'a le monopole du savoir comme vous le dites si souvent, j'en passe... Il faut travailler avec vous pour connaitre qui vous êtes. Cher maitre en vous remerciant pour votre sollicitude, nous vous prions de croire à l'expression de notre profonde reconnaissance. Que dieu nous garde longtemps en bonne santé pour que le monde continue de bénéficier de votre savoir faire.

➤ ***A Notre Maitre et Codirecteur de Thèse :***

Pr Cheick O. GUINTO

Neurologue,

Maitre de conférences en neurologie à la FMOS,

Praticien hospitalier au CHU-Point G.

Cher maitre, Vous nous faites un grand honneur en acceptant de codiriger ce travail. Votre rigueur scientifique, votre sens d'écoute, votre disponibilité et votre simplicité font de vous une personne exemplaire .Ce travail est le votre. Recevez cher maitre l'expression de notre profonde gratitude.

➤ ***A Notre Maitre et Juge :***

Dr Drissa KANIKOMO

Titulaire d'un certificat de Neurochirurgie,

Titulaire d'un certificat de neurophysiologie,

Titulaire d'une maîtrise de physiologie générale,

Médecin légiste expert auprès des cours et tribunaux,

Chef de service de neurochirurgie CHU Gabriel Touré,

Maitre Assistant en neurochirurgie à la FMOS.

Cher maitre, votre présence dans ce jury est une marque d'intérêt pour ce travail. Vos critiques et suggestions ont permis d'améliorer la qualité de ce travail. Trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance.

➤ ***A Notre Maitre et Juge :***

Dr Thomas COULIBALY

Titulaire d'un certificat de Neurologie,

Titulaire d'un certificat de neuroscience,

Praticien hospitalier au CHU-Point G.

Notre satisfaction est grande d'avoir passé ce moment de collaboration avec vous. Votre abord facile en dépit de vos multiples occupations, votre sens d'écoute et votre simplicité ont permis la réalisation de ce travail. Veuillez trouver ici cher aîné l'expression de notre profonde gratitude.

**PROFIL EPIDEMIO-CLINIQUE DES TUMEURS CEREBRALES
MALIGNES DANS LE SERVICE DE NEUROLOGIE DU CHU POINT « G »**

1. Introduction
 - 1.1. Définition
2. Objectifs
3. Généralités
 - 3.1. Rappel anatomique et histologique de l'encéphale
 - 3.2. Epidémiologie
 - 3.3. Oncogenèse
 - 3.4. Clinique
 - 3.5. Signes radiologiques
 - 3.6. Formes histologiques
 - 3.7. Traitement
4. Etude proprement dite
 - 4.1. Méthodologie
 - 4.2. Diagnostic et prise en charge dans le service
 - 4.3. Ethique
 - 4.4. Résultats
5. Commentaire et discussion
6. Conclusion
7. Recommandations

Références

Annexe

Sommaire

1. Introduction	14
2. Objectifs :	15
2.1. Objectif général :	15
2.2. Objectifs spécifiques :	15
3. Généralités.....	17
3.1. Rappel anatomique et histologique de l'encéphale:.....	17
3.1.1. Anatomie :	17
3.1.2. Histologie :	20
3.2. Epidémiologie :	23
3.3. Oncogenèse :	24
3.3.1. Concepts généraux :	24
3.3.2. Cas des Glioblastomes :	26
3.3.3. Profil génétique des tumeurs	27
3.4. Clinique :	30
3.4.1. Symptômes et signes cliniques d'une lésion expansive intracrânienne :	30
3.5. Diagnostic Radiologique des tumeurs intracrâniennes:.....	33
3.5.1. Diagnostic topographique :	33
3.5.2. Diagnostic d'agressivité :	34
3.5.3. Les astrocytomes anaplasiques (grade III)	34
3.5.4. Les glioblastomes (grade IV).....	34
3.5.5. Les oligodendrogliomes :	35
3.5.6. Les épendymomes intracrâniens.....	35
3.5.7. Lymphomes non hodgkiniens primitifs cérébraux :	36
3.5.8. Métastases parenchymateuses :	36
3.6. Les formes histologiques.....	37
3.6.1. Astrocytomes.....	37
3.6.2. Tumeurs Oligodendrogliales.....	37
3.6.3. Ependymome	38
3.6.4. Médulloblastome	38
3.6.5. Les Métastases	39
3.6.6. Les lymphomes cérébraux primitifs	39

3.7. Traitement	41
3.7.1. La chirurgie	41
3.7.2. Radiothérapie	41
3.7.3. Chimiothérapie.....	43
4. Etude.....	46
4.1. Méthodologie.....	46
4.1.1. Cadre d'étude :.....	46
4.1.2. Procédure :	46
4.2. Diagnostic et prise en charge dans le service	47
4.2.1. Diagnostic	47
4.2.2. Traitement dans le service	47
4.3. Ethique :	47
4.4. Résultats	49
5. Commentaires et discussions :.....	57
5.1. La fréquence relative des tumeurs intracrâniennes :	57
5.2. Les manifestations cliniques des tumeurs intracrâniennes :.....	57
5.3. L'évolution naturelle des tumeurs intracrâniennes :.....	58
6. Conclusion :.....	60
7. Recommandations :	60
Références bibliographiques :	62
FICHE SIGNALITIQUE	67

Sommaire des figures

Figure 1 : Face latérale gauche de l'encéphale.....	19
Figure 2 : Coupe frontale de l'encéphale montrant le corps calleux et des fibres de projection qui s'étendent entre le cerveau et les centres inférieurs du SNC. Entre le thalamus et les noyaux basaux.	19
Figure 3 : Coupe sagittale médiane de l'encéphale montrant le diencephale et les structures du tronc cérébrale.	20
Figure 5 : (c) Ependymocytes et oligodendrocyte.....	22
Figure 4 : (a) Astrocyte et (b) Microglie.	22
Figure 6 : La fréquence des tumeurs dans le service de neurologie.	49
Figure 7: Répartition des malades selon la tranche d'âge.	50
Figure 8 : TDM cérébrale : Coupe axiale avant et après l'injection de produit de contraste : présence d'une masse tissulaire hétérogène à centre hypodense rehaussée après produit de contraste évocatrice d'un glioblastome.	67
Figure 9 :TDM cérébrale coupe axiale avant et après l'injection de produit de contraste : processus expansif fronto-pariétal droit chez une patiente présentant un choriocarcinome.	67

Sommaire des tableaux

Tableau 1 : Principaux syndromes héréditaires prédisposant aux tumeurs du système nerveux central	29
Tableau 2 : Répartition des patients selon le sexe.	50
Tableau 3 : Répartition des patients selon la profession.	51
Tableau 4 : Répartition des patients selon la provenance.....	51
Tableau 5 : Répartition des patients selon le motif de consultation.	52
Tableau 6 : Répartition des patients selon la clinique.	52
Tableau 7 : Répartition des patients selon les manifestations cliniques.....	53
Tableau 8 : Répartition des patients selon le diagnostic à l'imagerie.....	53
Tableau 9 : Répartition des patients selon le traitement.....	54
Tableau 10 : Répartition des patients selon les délais de consultation et de survie.....	54
Tableau 11 : Répartition des patients selon les délais Globaux de consultation et de survie.....	55
Tableau 12 : Répartition des patients selon l'évolution.	55

INTRODUCTION

1. Introduction :

Les tumeurs sont des proliférations cellulaires excessives aboutissant à une néoformation tissulaire qui ressemble plus ou moins à un tissu normal et qui a tendance à s'accroître et à persister [1].

Les tumeurs cérébrales constituent un ensemble d'entités particulièrement hétérogènes. En effet, chaque type de cellule qui constitue le système nerveux central peut donner lieu à une tumeur [2]. La différenciation histologique de la tumeur indique une variation dans les types cellulaires d'où une variation dans le niveau de gravité des tumeurs.

En Afrique, les données épidémiologiques sur les tumeurs cérébrales sont rares. Le manque d'infrastructures, d'équipements appropriés et des ressources humaines qualifiées dans ce domaine spécifique constituent une des causes majeures de ce déficit. Au Mali l'introduction et la disponibilité de la Tomodensitométrie cérébrale ont ouvert la voie sur les études Radio-cliniques des processus expansifs intracrâniens. L'accessibilité financière demeure un facteur limitant majeur dans le développement de ces études. L'étude scannographique réalisée au CHU de Gabriel Touré par A. Théra rapporte une fréquence de 2,63% [3]. Elle est de 0,31% au Ghana [4] et 6,3 au Cameroun [5].

L'incidence des tumeurs cérébrales primitives est estimée autour de 17/100 000 hbts dans les pays développés, avec des facteurs de risque bien identifiés tels que l'âge, le sexe, l'origine ethnique, les syndromes héréditaires et l'exposition aux fortes doses de radiations ionisantes [6]. Pour les tumeurs neuro-épithéliales l'incidence est de 6,84/100 000 chez les sujets de race blanche et de 3,48/100 000 chez les sujets de race noirs [7]. En France le nombre de nouveaux cas diagnostiqués en 2011 est estimé à 4769 cas (2680 chez l'homme et 2089 chez la femme) [8].

Les progrès significatifs réalisés dans le domaine de la biologie moléculaire notamment dans la biologie des gliomes ont rendu possible le développement de nouveaux paradigmes dans l'imagerie diagnostique, les techniques et technologies opératoires et les traitements adjuvants aboutissant à améliorer la qualité de vie et la survie des patients [9].

Dans le souci d'améliorer au Mali la prise en charge des patients atteints de cette pathologie nous nous sommes proposé de mener cette étude afin de déterminer la fréquence et l'évolution naturelle des tumeurs intracrâniennes.

2. Objectifs :

2.1. Objectif général :

Déterminer la fréquence des tumeurs intracrâniennes et leur évolution dans les conditions actuelles de prise en charge au Mali.

2.2. Objectifs spécifiques :

- ✓ Décrire la fréquence relative des tumeurs intracrâniennes dans le service de neurologie.
- ✓ Décrire les manifestations cliniques des tumeurs intracrâniennes les plus fréquentes dans le service de neurologie.
- ✓ Décrire l'histoire évolutive des tumeurs intracrâniennes diagnostiquées dans le service de Neurologie.

GENERALITES

3. Généralités :

3.1. Rappel anatomique et histologique de l'encéphale:

3.1.1. Anatomie :

L'encéphale est constitué de trois parties : cerveau, le tronc cérébral et le cervelet.

Le cerveau :

Est constitué par deux hémisphères cérébraux, les noyaux gris centraux et l'hypothalamus.

Chaque hémisphère cérébral est divisé en lobes: lobe frontal, lobe pariétal, lobe occipital, lobe temporal. La scissure de Rolando sépare lobe frontal en avant et lobe pariétal en arrière ; la scissure sylvienne, profonde, sépare le lobe temporal du lobe pariétal.

Les voies motrices corticospinale (aussi appelées pyramidales) et corticobulbaire issues du cortex moteur frontal constituent une partie importante de la substance blanche hémisphérique ; la voie corticobulbaire va vers les noyaux des nerfs crâniens moteurs bulbaires ; la voie pyramidale se projette sans relais jusqu'à la corne antérieure de la moelle épinière.

Les ganglions de la base comprennent le noyau caudé, le putamen, le globus pallidus ainsi que le noyau sous-thalamique et la substance noire.

La capsule interne est un large espace entre le thalamus et les ganglions de la base permettant le passage de la voie motrice corticospinale.

Le thalamus est un volumineux noyau gris situé de part et d'autre du troisième ventricule ; c'est le relais sensitif (noyaux ventro-postéro-latéral et ventro-postéro-médian) ; il participe au contrôle central de la motricité au niveau de son noyau ventrolatéral.

L'hypothalamus forme avec le thalamus la région appelée « diencéphale ». L'hypothalamus se termine par une tige qui le relie à l'hypophyse. Il est le principal centre de régulation des fonctions physiologiques et assure le maintien de l'homéostasie. Il régule les émotions, la température corporelle, l'appétit, l'équilibre hydrique, les fonctions endocriniennes ; il participe à la régulation du cycle veille-sommeil.

Le système ou lobe limbique est un ensemble disposé en frange circulaire autour de la partie haute du tronc cérébral. C'est le centre émotionnel. Il interagit avec le cortex préfrontal (cognitif) voisin.

Le corps calleux est fait de fibres dites commissurales qui unissent les deux hémisphères ; il forme un très large éventail, au-dessus des ventricules latéraux, il est volumineux. Le corps calleux et les autres commissures interhémisphériques (trigone, commissures blanches antérieure et postérieure) unis les deux hémisphères.

Tronc cérébral:

Il comprend de bas en haut trois parties : la moelle allongée (bulbe rachidien), le pont (protubérance annulaire) et le mésencéphale. Il sert à la transmission des informations ; il est le lieu de la régulation des fonctions vitales. Il est à la fois une zone de passage et un centre de survie, situé au-dessous des hémisphères et relativement petit. Le mésencéphale, situé juste au-dessous du diencephale, donne passage en avant aux faisceaux de connexion entre les différents systèmes sensorimoteurs ; en arrière, on trouve les tubercules quadrijumeaux (relais visuels et auditifs). Le noyau rouge, situé dans le mésencéphale, joue également un rôle dans la fonction motrice (bien que, chez l'homme, le faisceau rubrospinal ait été supplanté fonctionnellement par le faisceau pyramidal). Enfin, la partie haute de la formation réticulée se situe dans le mésencéphale.

Au-dessous, la protubérance passe en pont en avant du quatrième ventricule ; elle contient des faisceaux et des noyaux (une partie de la substance réticulée et beaucoup de noyaux de nerfs crâniens, dont les noyaux vestibulaires).

Plus bas, le bulbe rachidien est une zone de transition avec la moelle épinière. C'est là que la plus grande partie du faisceau pyramidal croise la ligne médiane. Il contient des noyaux des nerfs crâniens et des noyaux importants pour le contrôle autonome viscéral parasympathique.

La formation réticulée est une structure très allongée, allant du mésencéphale au bulbe ; c'est une zone étendue de substance grise disposée en mailles, avec quelques noyaux distincts. C'est un centre de régulation de l'activité de l'ensemble du système nerveux central (SNC) : mouvement, état de conscience, veille-sommeil.

Cervelet :

Le cervelet est situé dans la fosse postérieure, sous les lobes occipitaux; c'est une masse arrondie, en « chou-fleur », avec deux lobes, sillons et circonvolutions ou lamelles, comme les hémisphères cérébraux, avec un cortex gris et des faisceaux blancs, et un élément médian, le vermis. Les afférences viennent des récepteurs à l'étirement des muscles et des tendons, du cortex moteur par les fibres cortico-ponto-cérébelleuses, mais aussi des systèmes sensoriels et somesthésiques (visuel, auditif, vestibulaire). Les efférences se projettent sur le noyau rouge, les noyaux vestibulaires, et le noyau ventrolatéral du thalamus qui projette à son tour au cortex cérébral moteur et d'association. C'est un centre de coordination de l'activité musculaire somatique et donc de

régulation du tonus musculaire ; il traite toutes les informations et joue le rôle de synchronisateur pour la coordination et le maintien des postures et de l'équilibre.

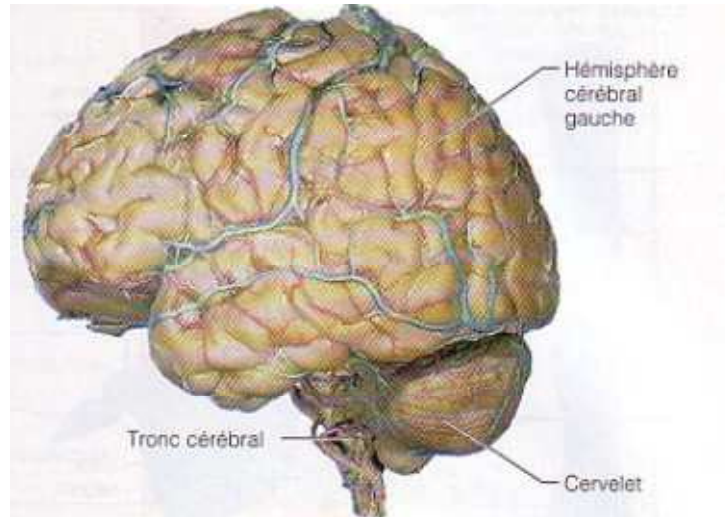


Figure 1 : Face latérale gauche de l'encéphale.

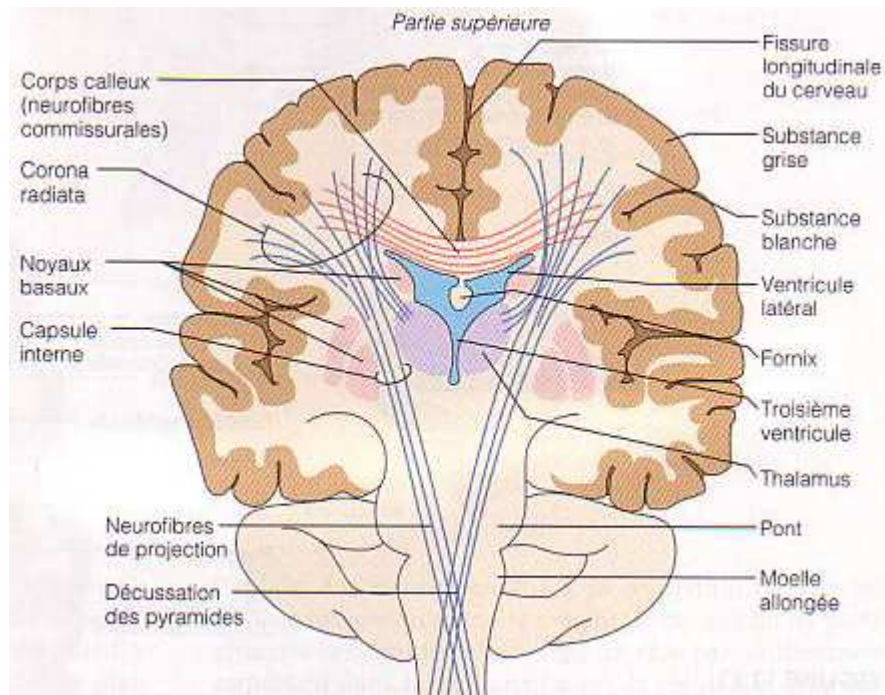


Figure 2 : Coupe frontale de l'encéphale montrant le corps calleux et des fibres de projection qui s'étendent entre le cerveau et les centres inférieurs du SNC. Entre le thalamus et les noyaux basaux.

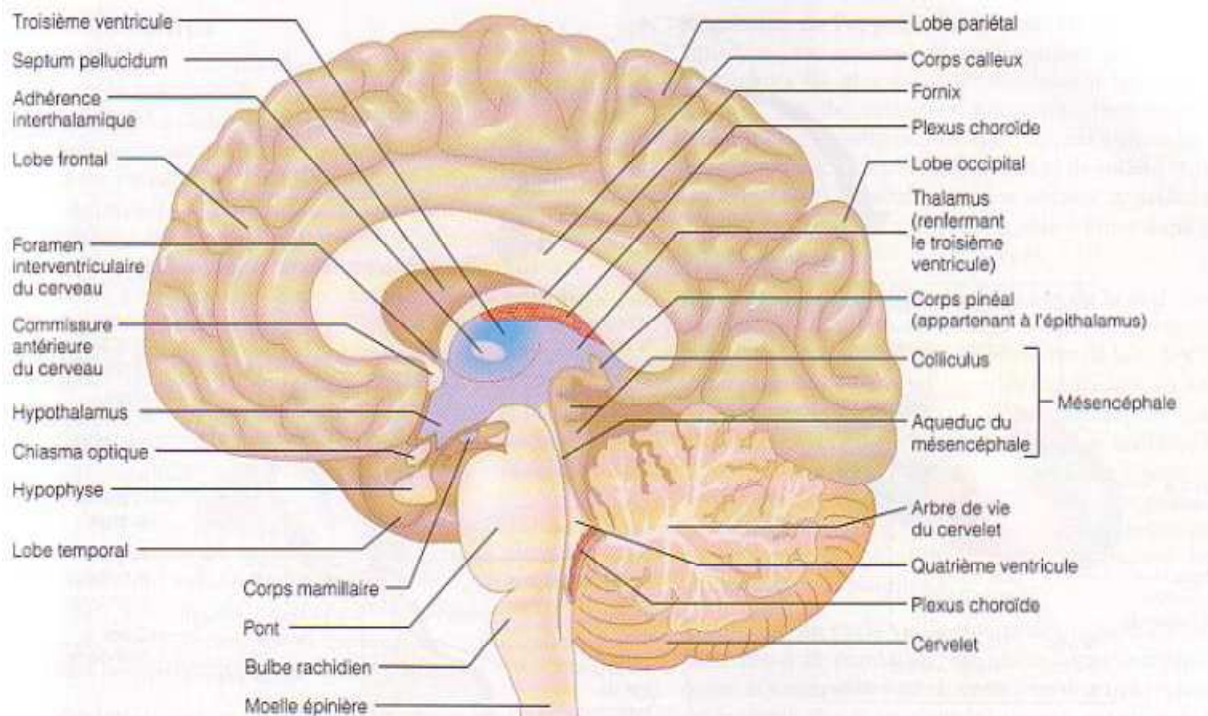


Figure 3 : Coupe sagittale médiane de l'encéphale montrant le diencephale et les structures du tronc cérébrale.

3.1.2. Histologie :

Le tissu nerveux est très riche en cellule, le système nerveux compte moins de 20% de l'espace extracellulaire soulignant que ses cellules sont étroitement enchevêtrées. Il est constitué de deux sortes de cellules ; les cellules nerveuses ou neurones ont pour fonction de recevoir, générer et transmettre des messages nerveux. Les cellules non neuronales ou gliales n'ont pas de rôle direct dans la transmission des messages, mais des fonctions indirectes essentielles : la glie isole, soutient et protège le tissu neuronal. Ces deux tissus ont des interrelations très étroites ; de plus, les cellules gliales ont un rôle majeur au cours de la migration et de la maturation des cellules neuronales. Les cellules gliales sont 10 fois plus nombreuses que les neurones.

Cellules gliales :

Ces cellules non neuronales du SNC constituent la névroglie (colle nerveuse). Elles appartiennent à deux groupes d'origine différente:

Les cellules d'origine neuroectodermique incluent les astrocytes, les oligodendroglie et les cellules épendymaires. Les deux premiers constituent la macroglie ;

Les cellules d'origine mésenchymateuse constituent la microglie (petites cellules qui pourront se transformer en macrophages).

Leurs caractéristiques communes les opposent aux neurones : elles n'ont pas de rôle direct dans la transmission des potentiels d'action, mais elles ont un rôle indirect sur de multiples fonctions, y compris la neurotransmission. Elles sont fonctionnellement très diversifiées. Elles sont encore capables de se diviser après la naissance.

Macroglie :

Astrocytes :

Les astrocytes sont les plus nombreux et les moins bien connus des éléments gliaux. Ils ont une forme étoilée et comportent une abondance de prolongements qui leur permettent des contacts avec trois autres types de cellule : les neurones, les cellules épendymaires et l'endothélium des capillaires. Une barrière hémato-cérébrale est formée par les cellules endothéliales ; les jonctions serrées entre les cellules endothéliales des capillaires cérébraux forment un endothélium continu non fenêtré, de telle sorte que la majorité des substances qui entrent ou sortent du cerveau doivent être transportées activement par les cellules endothéliales. Les péricytes et les prolongements astrocytaires entourent les capillaires et ont un rôle qui est probablement plus secondaire dans la barrière hémato-cérébrale. D'autres astrocytes forment avec les pieds de la glie radiaire une membrane limitante à la surface du cortex ou sont en contact avec l'épendyme. Ils jouent un rôle de soutien et de remplissage, réagissent à toutes les agressions et participent au processus de cicatrisation en cas de perte tissulaire (gliose cicatricielle).

Oligodendrocytes : ils sont moins ramifiés que les astrocytes.

Ils ont pour fonction principale la formation de la myéline autour des axones; ils sont satellites des cellules neuronales et essentiels pour la vitesse de conduction. La myéline joue un rôle d'isolant.

Glie épendymaire :

La glie épendymaire, également d'origine neuroectodermique, forme un épithélium unicellulaire cilié qui tapisse les cavités ventriculaires et médullaire. Le battement de leurs cils facilite la circulation du liquide céphalorachidien (LCR). Les cellules épendymaires se différencient en épithélium cubique au niveau des plexus choroïdes et sécrètent activement le LCR.

Microglie :

La microglie dérive du mésoderme et migre dans le tube neural ; « maigres » à l'état normal de repos, les cellules microgliales sont des petites cellules ovoïdes

avec des prolongements épineux relativement long, assurent une fonction phagocytaire en se transformant en macrophages. Ces cellules sont capables de proliférer en réponse à une lésion du SNC (nécrose, infection).

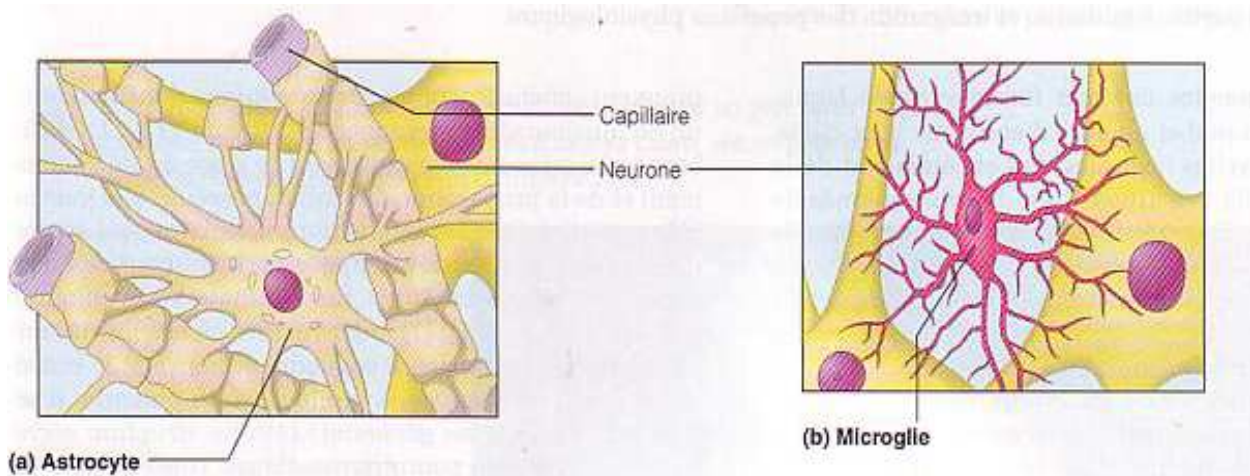


Figure 4 : (a) Astrocyte et (b) Microglie.

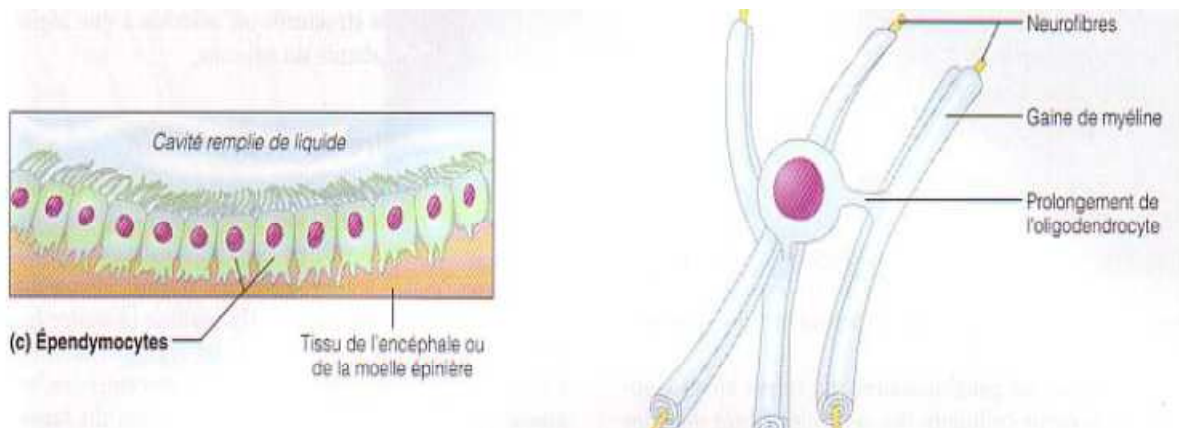


Figure 5 : (c) Ependymocytes et oligodendrocyte.

3.2. Epidémiologie :

L'incidence annuelle des tumeurs cérébrales primitives dans les pays industrialisés est estimée à 17 pour 100000 habitants. Les facteurs de risque connus sont : l'âge, sexe, l'origine ethnique, le syndrome héréditaire et l'exposition à des fortes doses de radiation ionisante [6].

On observe une augmentation régulière des différents types histologiques. L'épidémie de Sida est accompagnée d'une augmentation significative des lymphomes primitifs [7].

La proportion des oligodendrogliomes et/ou des tumeurs mixtes est plus importante que celle des astrocytomes [10].

La proportion des métastases intracrâniennes par rapport aux tumeurs primitives est trois fois plus élevée chez les sujets âgés du fait de l'allongement de la durée de vie et de la meilleure prise en charge du cancer d'origine [11].

En France la mortalité liée aux tumeurs cérébrales a doublé au cours des 30 dernières années [7].

La distribution topographique des tumeurs cérébrales est homogène. Elle s'établit selon un gradient volumétrique ; 85 % des tumeurs sont sus-tentorielles, 10 % sont sous-tentorielles [7].

3.3. Oncogenèse :

Le phénotype tumoral est la conséquence d'un déséquilibre dans l'expression du gène intervenant dans des fonctions cellulaires majeures telles que la transduction du signal, le cycle cellulaire, l'apoptose, la stabilité cellulaire, l'adhésion cellulaire et l'invasion. Les différents effecteurs interagissent sous forme de cascades complexes, de boucles de rétrocontrôle auto- ou paracrine. Ce dysfonctionnement complexe est lié pour une grande partie à des altérations génétiques, qui surviennent de façon aléatoire et sélectionnées. Schématiquement, les altérations génétiques sont de deux types : activation d'un oncogène ou inactivation d'un gène suppresseur de tumeur. La progression tumorale est sous tendue par une accumulation d'altération génétique elles mêmes favorisées par une instabilité génétique croissante [12].

3.3.1. Concepts généraux :

3.3.1.1. Altérations génétiques :

- Oncogènes :

Les oncogènes codent pour des récepteurs aux facteurs de croissance (exemple, récepteur de l'*epidermal growth factor* [R-EGF]), des molécules impliquées dans la cascade de phosphorylation (comme ras ou src), des protéines nucléaires responsables du déclenchement du cycle cellulaire (cyclines, kinases dépendantes des cyclines). Leur surexpression peut être liée à différents types d'altérations génétiques : amplification du nombre de copies du gène au niveau de l'acide désoxyribonucléique (ADN) (amplification génique), mutation activatrice qui rend la protéine active de façon constitutive et non régulable, ou translocation chromosomique (essentiellement dans les hémopathies). Dans les tumeurs cérébrales et notamment les glioblastomes, le principal oncogène est le gène du R-EGF, membre des récepteurs à activité tyrosine kinase. Son activation peut être due soit à une amplification génique, c'est-à-dire à une augmentation du nombre de copies du gène, soit à un remaniement du gène, soit à l'association des deux. La plupart de ces remaniements intéressent la région du gène codant pour la portion extracytoplasmique et réalisent au niveau de l'acide ribonucléique messenger une délétion des exons 2 à (ARNm) 7, ce qui correspond à la perte d'une large portion du domaine extracytoplasmique : dans cette forme mutante, appelée Δ EGFR, l'activité tyrosine kinase est permanente, constitutionnelle, et ne nécessite plus la fixation du ligand (EGF ou *transforming growth factor* alpha) pour être active. Expérimentalement, la transfection par un

Δ EGFR confère à la cellule gliale tumorale une augmentation de la vitesse de croissance, une inhibition de l'apoptose, une augmentation de l'invasion et de l'angiogenèse, démontrant l'action pléiotrope d'une altération génétique touchant un gène unique.

- Gènes suppresseurs de tumeurs :

Le concept de gène suppresseur de tumeur (ou antioncogène) a été élaboré dès 1971 par Knudson à partir de données épidémiologiques sur les formes sporadiques et familiales de rétinoblastomes.

Cette théorie des deux événements (*two hits*), confirmée en 1983 avec l'isolement du gène du rétinoblastome, s'est révélée applicable à un grand nombre d'autres antioncogènes. Souvent, un des allèles est inactivé par la perte de tout ou partie du chromosome (l'anomalie est alors détectable en cytogénétique), l'autre allèle étant le siège d'une mutation ponctuelle (ou d'une délétion de petite taille) non détectable en cytogénétique. Ainsi, la constatation d'une perte chromosomique récurrente suggère la présence d'un gène suppresseur de tumeur dans la région délétée. La cartographie précise d'un grand nombre de délétions chromosomiques de taille variable par l'utilisation de marqueurs polymorphes permet de délimiter une région minimale commune à l'ensemble des délétions présumées contenir le gène critique. Sur le chromosome restant, le gène est inactivé soit par une délétion interstitielle de petite taille, soit par une mutation ponctuelle. Cette cartographie des délétions constitue une stratégie de clonage efficace des gènes suppresseurs de tumeur.

Dans les tumeurs solides, l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur apparaît comme un mécanisme prépondérant par rapport à la surexpression d'oncogènes. Les gènes suppresseurs de tumeurs codent pour des protéines qui contrôlent des fonctions cellulaires essentielles telles que le cycle cellulaire, la stabilité du génome, l'apoptose, les interactions avec la matrice extracellulaire ou avec les autres cellules, comme l'illustrent les exemples suivants.

Le gène p53, localisé sur le chromosome 17p13.1, est à ce jour le plus important des gènes du cancer puisqu'il est muté dans la moitié de tumeurs humaines. Il code pour une protéine de 53 kDa impliquée à la fois dans le contrôle du cycle cellulaire, la stabilité du génome et l'induction de l'apoptose. P53 a été surnommé le « gardien du génome ». En effet, en réponse à une agression génotoxique, p53 est capable, après avoir bloqué le cycle en phase G1, d'induire en fonction de l'importance des dégâts subis, soit des enzymes de réparation,

soit en cas de lésions non réparables la mort par apoptose. L'inactivation de p53 résulte en une perte de ce *check-point* en phase G1, d'où la survenue d'aberrations chromosomiques lors de la mitose, et notamment de pertes de chromosomes entiers. En outre, de façon indirecte, p53 inhibe l'angiogénèse.

Le gène *P16/CDKN2A*, localisé en 9p21, ainsi que le gène *P15/CDKN2B* qui lui est contigu, appartiennent à la famille des inhibiteurs des kinases cyclines dépendantes CDK4 et CDK6. P16 inhibe le cycle cellulaire, mais aussi de façon indirecte la migration cellulaire, l'invasion et l'angiogénèse. Un troisième gène suppresseur de tumeur *P14/ARF* (pour *alternative reading frame*) résulte d'un cadre de lecture alternatif du premier exon de *CDKN2A* et code pour une protéine de 14 kDa qui, en inactivant MDM2, inhibe la dégradation de p53. La présence de trois gènes suppresseurs de tumeur sur un même locus explique la fréquence des délétions homozygotes³³. Le gène *RBI* (pour rétinoblastome) en 13q14 code pour une protéine Rb de 103 kDa qui constitue la cible des complexes cycline-kinases dépendantes des cyclines CDK4/CDK6-cycline D. La phosphorylation de Rb provoque la libération d'un facteur de transcription, E2F, qui à son tour va activer un grand nombre de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire.

Le gène *PTEN/MMAC1* en 10q23.3 (pour *protein phosphatase and tensin homology* et *mutated in multiple advanced cancers*) code pour une enzyme à activité phosphatase localisée à la face interne de la membrane plasmique. Cette activité phosphatase s'exerce d'une part sur des protéines et notamment les protéines FAK (*focal adhesion kinase*) qui interviennent dans l'adhésion de la cellule avec la matrice extracellulaire (par ce biais PTEN contrôle la migration et l'invasion cellulaire), mais surtout sur un lipide second messenger, le phosphatidyl inositol triphosphate (IP3), qui intervient dans la transduction du signal en activant une sérine/thréonine kinase, la protéine kinase B (PKB ou AKT), dont les effecteurs multiples jouent un rôle clef dans la prolifération cellulaire et la survie.

La déphosphorylation de l'IP3 par PTEN bloque ainsi la transduction du signal.

3.3.2. Cas des Glioblastomes :

Les glioblastomes, par différents mécanismes génétiques ou génomiques (amplification, délétion homozygote, mutation), présentent une dérégulation des voies de signalisation intracellulaires des récepteurs transmembranaires aux facteurs de croissance (RTK), de TP53 et de RB. La voie des RTK et les voies

de signalisation intracellulaires d'aval, NF1-RAS-RAFMAPK d'une part, et PTEN-PI3K-AKT-mTOR-FOXO, d'autre part, sont dérégulées dans 88 % des glioblastomes. Les altérations génétiques ou génomiques les plus fréquemment en cause sont une amplification de EGFR dans 45 % des cas et/ ou une mutation ou une délétion homozygote de PTEN et de NF1 dans respectivement 36 % et 18 % des cas. La voie de signalisation de TP53 est dérégulée dans 87 % des glioblastomes, via principalement, une mutation ou une délétion homozygote de CDKN2A et de TP53, dans respectivement dans 49 % et 35 % des cas. Enfin, la voie RB est la troisième voie de signalisation altérée dans 78 % des glioblastomes. Une mutation ou délétion homozygote de CDKN2A (52 % des cas) et une amplification de CDK4 (18 % des cas), sont les altérations génétiques les plus fréquemment incriminées dans la dérégulation de la voie RB [13].

3.3.3. Profil génétique des tumeurs :

- Les Gliomes :

Au sein des glioblastomes, deux principaux types génétiques sont individualisés correspondant à deux entités évolutives [14] :

- Les glioblastomes primaires ou de novo, représentant 95 % de l'ensemble des glioblastomes et survenant d'emblée, généralement chez le sujet âgé, sont classiquement caractérisés par :

- une amplification du gène du récepteur au facteur de croissance épithéliale (EGFR) ;
- une trisomie du chromosome 7 ;
- une délétion homozygote du gène CDKN2A impliqué dans le contrôle du cycle cellulaire ;
- la perte du chromosome 10.

- Les glioblastomes secondaires sont plus rares (5 % de l'ensemble des glioblastomes). Ils compliquent l'évolution d'une tumeur gliale préexistante de plus bas grade de malignité (gliome de grade II ou III) et surviennent chez des sujets plus jeunes. Ils ont en commun avec les glioblastomes primaires :

- une trisomie du chromosome 7 ;
- une délétion homozygote du gène CDKN2A ;
- la perte du chromosome 10.

En revanche, ils n'ont pas d'amplification du gène EGFR et présentent plus fréquemment que les glioblastomes primaires, des mutations des gènes codant pour l'isocitrate déshydrogénase 1 (IDH1). Les mutations du gène codant pour la protéine p53 étaient autrefois traditionnellement associées aux glioblastomes secondaires. Des travaux récents viennent nuancer cette donnée. Les oligodendrogliomes présentent, dans environ deux tiers des cas, une codélétion des bras chromosomiques 1p et 19q avec des points de cassure centromériques sur les chromosomes 1 et 19 correspondant plus précisément à une translocation chromosomique $t(1;19)(q10;p10)$. Cette codélétion chromosomique est parfaitement exclusive de l'amplification de l'EGFR et permet ainsi de définir deux groupes génomiques de gliomes parfaitement distincts (EGFR amplifiés versus 1p/19q codélétés). Sur le plan clinique, cette codélétion est associée à une meilleure réponse aux traitements antitumoraux et à un meilleur pronostic.

Les efforts réalisés dans la cartographie des altérations génétiques et moléculaires des tumeurs gliales ont un impact cognitif, améliorent notre compréhension de la biologie des gliomes et ont un intérêt clinique. En effet, une meilleure connaissance des facteurs moléculaires prédictifs du pronostic et de la réponse aux traitements des gliomes permettra une meilleure prise en charge médicale des patients souffrant de tumeur gliale.

Tableau I : Principaux syndromes héréditaires prédisposant aux tumeurs du système nerveux central (SNC).

Syndrome	Incidence	Tumeurs SNC	Gène	Locus
Sclérose tubéreuse	1/10 000	Astrocytome à cellules géantes sous-épendymaires, glioblastome, épendymome	TSC1TSC2	9p3416p13.3
Syndrome de Li-Fraumeni	1–9/100 000	Gliomes bas et haut grade, médulloblastome, PNET, tumeurs des plexus choroïdes et épendymome	TP53	17p13
Syndrome de Gorlin	1/57 000	Médulloblastome	PTCH	9q22.3
Syndrome de Turcot	160 cas	Médulloblastome, gliome malin, épendymome	APChPMS2hMLH1 hMSH2	5q212p163p21. 37p22

3.4. Clinique :

3.4.1. Symptômes et signes cliniques d'une lésion expansive intracrânienne :

Le mode d'expression d'un processus expansif intracrânien procède de deux mécanismes physiopathologiques essentiels [16] : l'infiltration tumorale du parenchyme cérébral et les phénomènes compressifs liés à l'œdème périlésionnel, aux compressions veineuses péritumorales, ou au blocage des voies du liquide céphalorachidien (LCR). L'énoncé de ces deux mécanismes physiopathologiques élémentaires laisse présager des symptômes et signes possibles que l'on classe sous trois rubriques :

- symptômes de dysfonctionnement encéphalique
- symptômes liés au caractère expansif de la lésion ;
- syndromes lésionnels focalisés.

3.4.1.1. Symptômes de dysfonctionnement encéphalique :

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

3.4.1.2. Symptômes liés au caractère expansif de la lésion :

Le deuxième type de symptomatologie est lié à l'augmentation du contenu intracrânien. L'apparente simplicité du mécanisme pathogénique de l'hypertension intracrânienne et des diverses modalités recouvre des processus très intriqués : l'œdème cérébral péri-tumoral a plusieurs composantes, vasogénique, cytotoxique ; le processus tumoral lui-même peut être le siège de remaniements créant des changements de volume importants : développements kystiques, hémorragies intratumorales. Les symptômes vont dépendre de ces processus physiopathologiques et du compartiment anatomique où va se localiser le maximum du processus expansif ; de façon schématique, trois tableaux pourront être réalisés :

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

- un syndrome d'hypertension intracrânienne : Ce deuxième type de tableau clinique peut faire suite au premier ou au contraire s'installer d'emblée. Il associe céphalées et vomissements.

Les céphalées sont souvent à prédominance matinale, bilatérales, lancinantes, avec des renforcements paroxystiques apparaissant lors des changements de position, lors de la toux, de l'éternuement. Le vomissement complète la symptomatologie ; vomissement facile en jet, surtout en cas de lésion de la fosse postérieure chez l'enfant.

L'association céphalées-vomissements évoluant de façon subaiguë ou chronique ne pourra manquer d'évoquer un tableau d'hypertension intracrânienne ; cependant chez l'enfant, l'importance de la symptomatologie digestive pourra poser un problème de diagnostic différentiel avec un syndrome abdominal aigu. C'est dans le cadre de ces syndromes d'hypertension intracrânienne que pourront se rencontrer des phases de décompensation liées à des déplacements massifs du tissu cérébral avec engagement sous des structures osseuses ou dure-mériennes ; engagement sous la faux, engagement de la 5^{ème} circonvolution temporale au niveau du foramen magnum, engagement des amygdales cérébelleuses au niveau du trou occipital ;

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

3.4.1.3. Syndromes neurologiques focalisés :

Les symptômes et signes lésionnels susceptibles de révéler une tumeur cérébrale sont secondaires à une souffrance des structures nerveuses, soit de façon directe par infiltration, compression ou déplacement, soit de façon indirecte par œdème ou biais vasculaire. Les lésions corticales s'expriment par des phénomènes déficitaires ou épileptiques qui conduisent très rapidement à établir un diagnostic topographique clinique et à déclencher les investigations. De façon générale, toute manifestation épileptique survenant chez un sujet adulte sans antécédent de ce type évoque une lésion focale et impose le bilan de neuro-imagerie. Les processus expansifs profonds des hémisphères cérébraux entraînent des syndromes déficitaires moteurs, sensitifs, sensoriels ou des fonctions cognitives ; la souffrance des structures de la fosse postérieure se manifeste par des signes cérébelleux ou des atteintes des nerfs crâniens ou du tronc cérébral. Des symptomatologies spécifiques à certaines structures fonctionnelles (base du crâne, voies optiques, région pinéale, région hypophysaire) s'expriment par des symptômes évocateurs mais leur diagnostic précis échappe souvent au travail purement clinique et la solution viendra des investigations de neuro-imagerie. Enfin, il convient de faire mention de la fréquence de signes trompeurs : syndrome de type vertigineux lié à des lésions hémisphériques, discrétion de la symptomatologie de volumineux processus expansifs de l'hémisphère mineur, symptomatologie pseudocérébelleuse de lésions frontales ou pariétales. Ces manifestations « aberrantes » par rapport à ce que l'on serait en droit d'attendre de la localisation lésionnelle sont bien connues, mais l'expérience des dernières années en TDM nous a appris la fréquence des symptômes cliniques trompeurs, en particulier dans les lésions impliquant la substance blanche hémisphérique et comportant une réaction œdémateuse importante. Devant ces tableaux cliniques, quel que soit l'âge du sujet, la conduite à tenir est actuellement la suivante :

- procéder à un examen clinique neurologique à la recherche soit de la confirmation des signes focaux et à l'évaluation de leur importance, soit à la mise en évidence de signes neurologiques discrets;
- rechercher un œdème papillaire au fond d'œil au besoin et l'aide des ophtalmologistes sera recherché
- évaluer l'état fonctionnel du patient en référence aux échelles de Karnofsky ou de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ;
- faire pratiquer un examen tomodensitométrie sans et avec injection de produit de contraste dans de brefs délais et éventuellement en urgence si la symptomatologie clinique fait évoquer la possibilité d'une tumeur intraventriculaire ;
- éliminer ou discuter les quelques diagnostics différentiels qui cliniquement peuvent donner le change à un processus tumoral intracrânien : tableau de « pseudotumeur cérébrale » ou encore hypertension intracrânienne bénigne, tableau de thrombophlébite cérébrale, méningite chronique, hématome sous-dural post traumatique.

3.5. Diagnostic Radiologique des tumeurs intracrâniennes:

3.5.1. Diagnostic topographique :

Le point de départ extra-axial d'une tumeur est suspecté devant un refoulement en dedans du cortex avec parfois un liseré de LCR « piégé » entre la lésion et le cortex, un élargissement des espaces sous-arachnoïdiens à la périphérie de la lésion, des angles de raccordement aigus de la masse avec le cerveau, un épaissement méningé péri-tumoral, l'existence d'une infiltration osseuse en regard. Ces signes sont rarement tous présents et sont parfois pris en défaut. L'origine intra-axiale de la lésion est évoquée devant un refoulement en dehors du cortex et de la substance blanche sous-corticale et en dedans des structures médianes, un écrasement des sillons ou des citernes. Cette sémiologie peut être prise en défaut par une tumeur superficielle et/ou envahissant les méninges adjacentes. Les tumeurs intraventriculaires sont le plus souvent bien silhouettées par le LCR au sein d'un ventricule qui peut être élargi. Elles peuvent entraîner des blocages des voies d'écoulement du LCR (hydrocéphalie obstructive, ventricule ou corne ventriculaire exclus).

Le point de départ supra- ou infratentorial de la lésion est un argument important pour la caractérisation de la tumeur.

Le volume, les limites (nettes ou floues, régulières ou irrégulières), la structure (homogène ou hétérogène), la présence de kystes, de calcifications, l'existence

d'un œdème à sa périphérie, l'aspect hypervascularisé ou non doivent être précisés

3.5.2. Diagnostic d'agressivité :

Certains signes plaident en faveur de la bénignité ou de la malignité d'une tumeur. Une lésion tumorale sera considérée comme d'autant plus agressive qu'elle est mal limitée, hétérogène, nécrosée, entourée d'œdème, qu'elle envahit les structures adjacentes, qu'elle augmente de volume sur deux examens successifs. Aucun de ces signes n'a de valeur absolue mais leur conjonction renforce la spécificité du diagnostic. En dehors de toute considération histologique, certaines localisations sont de mauvais pronostic car elles contre-indiquent ou limitent le geste chirurgical et/ou la radiothérapie. Ce sont essentiellement les tumeurs qui siègent au niveau du tronc cérébral, des noyaux gris centraux, des commissures ou dans des zones fonctionnelles majeures.

3.5.3. Les astrocytomes anaplasiques (grade III) :

L'aspect en imagerie est différent selon qu'il s'agit de la transformation anaplasique d'un astrocytome de grade II ou de l'apparition « de novo » d'un astrocytome anaplasique. Dans le premier cas, c'est la survenue d'une ou plusieurs zones hétérogènes plus ou moins rehaussées après injection de produit de contraste au sein d'un astrocytome de grade II. L'apparition d'une prise de contraste au sein d'un astrocytome de grade II est un signe important de passage à l'anaplasie. Dans le second cas, la tumeur se présente sous la forme d'une formation nodulaire rehaussée après injection de produit de contraste, entourée d'œdème, contenant parfois des kystes et des calcifications.

3.5.4. Les glioblastomes (grade IV) :

Ils prédominent au niveau des lobes frontaux et temporaux. Ils présentent une croissance rapide avec une tendance à l'invasion de l'hémisphère controlatéral, par l'intermédiaire des commissures et en particulier du corps calleux. Ils peuvent s'étendre à la région sous-épendymaire des ventricules ou à l'opposé, au cortex puis aux méninges, permettant ainsi une dissémination par la voie du LCR. Plus de 4 % des glioblastomes sont multifocaux.

En TDM : ce sont des lésions en général volumineuses, lobaires, aux contours irréguliers, extrêmement hétérogènes avec de nombreuses zones nécrotiques voire hémorragiques. L'œdème périphérique est impossible à séparer de l'infiltration tumorale. Après injection, la prise de contraste est très hétérogène, délimitant des zones nécrotiques irrégulières.

En IRM : volumineuse masse très hétérogène hypo-intense en spT1, hyperintense en spT2, se rehaussant de façon importante au niveau des portions

solides, enserrant des zones de nécrose. La prise de contraste ne délimite pas l'extension tumorale et les zones situées à distance du centre de la tumeur, en hypersignal en spT2, contiennent de nombreuses cellules tumorales isolées.

En spectroscopie IRM, le pic de Cho est élevé, le pic de NAA est effondré, on note la présence de pics de lactates et de lipides. Les glioblastomes de petite taille peuvent apparaître sous forme de lésions nodulaires le plus souvent uniques, parfois multiples, présentant un rehaussement global ou annulaire autour d'un centre nécrotique. Aucun critère d'imagerie ne permet de faire le diagnostic différentiel de ces lésions avec des métastases, des abcès ou même des hématomes en voie de régression. C'est dans ces cas que la spectroscopie prend tout son intérêt.

3.5.5. Les oligodendrogliomes :

Environ la moitié des oligodendrogliomes sont de localisation frontale. Dans 70 à 90 % des cas, ces tumeurs présentent des calcifications nodulaires ou curvilignes. Des tumeurs mixtes oligoastrocytaires sont retrouvées histologiquement dans environ la moitié des cas, elles présentent un aspect identique en imagerie.

En TDM : les calcifications représentent la caractéristique principale des oligodendrogliomes et sont fréquemment mises en évidence. Elles sont entourées par la tumeur hypodense, aux limites floues. Un rehaussement après injection traduit une tendance « agressive ».

En IRM : en spT1, la tumeur est hypo- ou iso-intense avec des limites peu nettes. En spT2, ces lésions sont souvent iso-intenses au cortex, contenant parfois des images kystiques en hypersignal et entourées d'oedème. Les calcifications sont constamment sous-évaluées sur toutes les séquences.

Après injection de gadolinium, le rehaussement est inconstant, souvent hétérogène, et fait craindre une dégénérescence maligne.

3.5.6. Les épendymomes intracrâniens:

Ils sont plus fréquents dans la fosse postérieure qu'à l'étage sus-tentorial où la tumeur se développe soit dans un ventricule soit dans le parenchyme cérébral, en général au niveau du cortex. Les épendymomes corticaux sont plus fréquemment de grade III.

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'oedème périphérique est faible et les calcifications sont possibles.

En IRM : ils sont hypo-intenses en spT1, hyperintenses en spT2, 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. Les formes parenchymateuses sont impossibles à différencier d'un gliome de haut grade ou d'une métastase unique.

3.5.7. Lymphomes non hodgkiniens primitifs cérébraux :

Ils se présentent sous trois aspects :

- masse nodulaire uni- ou multifocale ;
- infiltration diffuse du parenchyme cérébral ;
- forme mixte nodulo-infiltrative.

De localisation le plus souvent sous-épendymaire ou sous-piale, ils siègent au niveau des noyaux gris centraux, du corps calleux, de la substance blanche périventriculaire et du cortex cérébral.

En TDM : ce sont des lésions souvent hyperdenses spontanément du fait d'une importante cellularité, présentant un rehaussement global homogène.

En IRM : ce sont des lésions iso-intenses au cortex en spT1 comme en spT2, entourées de très peu d'œdème et se rehaussant de façon globale et homogène.

Chez les patients atteints du sida, on trouve fréquemment des formes multifocales en cocarde avec un centre nécrotique et une couronne prenant le contraste intensément, qu'il est impossible de différencier des abcès toxoplasmiques même en s'aidant de l'imagerie de diffusion et de la spectro-IRM.

3.5.8. Métastases parenchymateuses :

Le cancer d'origine est par ordre de fréquence un cancer bronchique, mammaire, un mélanome, un cancer colique ou rénal. Les lésions sont souvent multiples et se localisent dans n'importe quelle partie du cerveau, le plus souvent au niveau de la jonction corticomédullaire.

En TDM : ce sont des lésions arrondies entourées d'œdème, prenant le contraste en anneau ou de façon nodulaire. Les lésions de petite taille peuvent passer inaperçues en TDM

En IRM : ces lésions sont iso-intenses en spT1, discrètement hyperintenses en spT2, 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. La spectroscopie montre l'absence de pic de Cr, un pic de Cho variable, un pic de NAA bas ou absent, des lactates et des lipides témoignant de la nécrose. L'absence de pic de lipides permettrait d'exclure le diagnostic.

3.6. Les formes histologiques :

3.6.1. Astrocytomes :

Ce sont les tumeurs cérébrales les plus fréquentes : elles représentent plus de la moitié des tumeurs cérébrales primitives. L'incidence est estimée à 1/12 500. Les tumeurs malignes les plus fréquentes sont l'astrocytome anaplasique (grade III) et les glioblastomes (de grade IV, la forme la plus sévère d'astrocytome, le glioblastome à cellules géantes et le gliosarcome).

- Glioblastome :

Le glioblastome touche préférentiellement l'homme (1,5/1) aux alentours de 60 ans, mais tous les âges peuvent être concernés. Les symptômes cliniques dépendent essentiellement de la localisation de la tumeur et de sa taille. Il n'existe aucun signe spécifique du glioblastome. La principale particularité sémiologique est la rapide évolutivité des manifestations cliniques, avec un délai entre le premier signe clinique et le diagnostic histologique de moins de trois mois [17].

Les facteurs pronostiques essentiels sont : l'âge, le score de Karnofsky et la présence de troubles cognitifs.

Les différents séquences d'IRM conventionnelles et fonctionnelle permettent de faire le diagnostic dans la plupart des cas ; guidée le geste chirurgical et le suivi en postopératoire.

Le traitement standard repose actuellement sur l'association d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie concomitante puis adjuvante par le témozolomide [18].

La méthylation du promoteur dugène MGMT codant pour la O6-methylguanine-DNA methyltransferase est associée à une meilleure réponse à la chimiothérapie [19].

3.6.2. Tumeurs Oligodendrogiales :

Les oligodendrogliomes et les oligoastrocytomes de grade II et de grade III forment le groupe des tumeurs oligodendrogiales. Ils représentent environ 1/3 des tumeurs gliales.

Ces tumeurs peuvent survenir n'importe où dans le système nerveux central, mais le plus souvent dans les hémisphères cérébraux.

À grade de malignité équivalent, ces tumeurs sont de meilleur pronostic que les tumeurs astrocytaires. Cependant, au sein de ces sous- groupes neuropathologiques, il existe une grande hétérogénéité pronostique et de réponse

aux traitements antitumoraux, extrêmement difficile à prévoir lors de la prise en charge initiale des patients. La biologie moléculaire et la génétique en particulier ont permis de dégager des biomarqueurs permettant d'identifier des sous-catégories histomoléculaires au comportement clinique plus homogène. Plus de la moitié des tumeurs oligodendrogiales ont une codélétion des régions chromosomiques 1p36 et 19q13. Cette double délétion correspond en réalité à une translocation déséquilibrée réciproque $t(1;19)(q10;p10)$ avec la perte du chromosome dérivé $t(1;19)(p10;q10)$. Cette altération chromosomique est associée à un meilleur pronostic et à une meilleure chimiosensibilité. Le gène chimérique hypothétique résultant de cette translocation reste pour le moment encore inconnu [19].

Le traitement standard reste la radiothérapie suivie d'une chimiothérapie par témozolomide.

3.6.3. Ependymome :

Les épendymomes intracrâniens représentent environ 3 % des tumeurs intracrâniennes chez l'adulte. Ces tumeurs naissent des ventricules cérébraux et du canal épendymaire.

Ils ont une localisation sus- et sous-tentoriels avec une prédominance sous-tentoriels.

Les localisations du ventricule latéral sont les moins fréquentes des formes sus-tentorielles, qui sont dominées par les formes intraparenchymateuses et celles du troisième ventricule. Le diagnostic histologique de l'épendymome est difficile.

Le pronostic des épendymomes intracrâniens de l'adulte est encore mal connu et de ce fait leur prise en charge est mal codifiée [20].

3.6.4. Médulloblastome :

Les médulloblastomes appartiennent à la famille des tumeurs primitives neuroectodermiques(PNET). Ils représentent environ 40 % des tumeurs cérébelleuses, 15 à 20 % de l'ensemble des tumeurs cérébrales et la première cause de tumeur cérébrale maligne chez l'enfant. Environ un quart d'entre eux sont diagnostiqués chez l'adulte.

Leur incidence est en diminution .Le médulloblastome peut survenir à tous âges mais fréquent chez le sexe masculin (sex ratio 1,5/1).

Les cas sporadiques prédominent largement. Certaines prédispositions génétiques sont associées à cette entité : syndrome de Gorlin, syndrome Sufu, syndrome de Li-Fraumeni, syndrome de Turcot, syndrome de Rubinstein- Taybi [21].

Les circonstances du diagnostic sont habituellement liées à l'hypertension intracrânienne, dont la présentation souvent atypique ne doit pas faire retarder les explorations neuroradiologiques.

Actuellement, le traitement du médulloblastome associe la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Les différentes stratégies thérapeutiques ont pour but d'augmenter la survie tout en diminuant le risque de séquelle [22].

3.6.5. Les Métastases

Les métastases cérébrales sont les tumeurs malignes cérébrales les plus fréquentes. Les cancers bronchopulmonaires et du sein disséminent fréquemment dans l'encéphale, respectivement dans 34 et 30 % des cas ; Viennent ensuite les métastases de mélanome, de tumeur colorectale, puis de tumeur du rein. Le cancer primitif n'est pas identifié dans 5 à 10 % des cas.

L'incidence des métastases cérébrales est en augmentation du fait au recours à l'imagerie. Les mélanomes sont plus fréquemment associés à des métastases cérébrales multiples puis viennent les cancers bronchopulmonaires et mammaires. À l'opposé, les métastases de cancer du rein sont plus fréquemment uniques [23].

La chirurgie améliore la probabilité de survie globale des patients atteints d'une métastase cérébrale solitaire et est particulièrement indiquée chez le patient symptomatique. La radiothérapie stéréotaxique a une efficacité comparable à la chirurgie en termes de survie. Ces traitements sont principalement indiqués pour les patients en bon état général, atteints d'une à trois métastases cérébrales de diamètre de moins de 3 cm d'une tumeur contrôlée en dehors du cerveau [24].

3.6.6. Les lymphomes cérébraux primitifs :

Les lymphomes intracrâniens sont représentés dans leur grande majorité par les lymphomes cérébraux primitifs (LCP) dont l'incidence a considérablement augmenté ces deux dernières décennies. Il s'agit essentiellement de lymphome à grandes cellules de type B. Dans 20 % des cas, l'atteinte cérébrale est associée à une uvéite lymphomateuse qu'il faut savoir rechercher. La présentation neuroradiologique est souvent évocatrice.

Le diagnostic repose sur la biopsie cérébrale, mais éventuellement aussi sur la cytologie du vitré ou du liquide céphalorachidien (LCR). Le traitement repose sur une chimiothérapie (CT) à base de méthotrexate (MTX) à forte dose suivie d'une radiothérapie (RT) encéphalique in toto. Malgré un taux de rémission élevé, le contrôle local reste insuffisant et la médiane de survie varie entre 3 et 4 ans. Pour les personnes âgées (> 60 ans), une CT seule sans RT est proposée en première intention en raison du risque élevé de leucoencéphalopathie liée au

traitement combiné. Les lymphomes secondaires (localisation cérébrale d'un lymphome systémique) partagent la même présentation clinico-radiologique que les LCP, mais surviennent tardivement dans l'histoire de la maladie. Les lymphomes durs sont beaucoup plus rares, mimant volontiers un méningiome, et s'apparentent classiquement sur le plan histologique aux lymphomes de type *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT). Les lymphomes endovasculaires sont des lymphomes systémiques à fort tropisme neurologique et cutané caractérisés par une prolifération intravasculaire de lymphocytes tumoraux responsables d'une occlusion des vaisseaux de petits calibres. La maladie peut se révéler par des accidents ischémiques répétés mais la présentation peut être trompeuse sous la forme de démence subaiguë. Le pronostic est sombre [25].

3.7. Traitement :

3.7.1. La chirurgie :

La chirurgie d'exérèse tumorale des gliomes est communément admise, puisqu'elle permet un diagnostic histogénétique, une réduction de l'effet de masse, un traitement de l'hypertension intracrânienne, une récupération d'un éventuel déficit neurologique induit par l'effet de masse, mais surtout une prolongation significative de la survie. L'apport des nouvelles séquences d'imagerie permet d'optimiser la prise en charge chirurgicale des tumeurs cérébrales en précisant la morphologie de la tumeur (imagerie morphologique de haut champ), en visualisant les zones hautement éloquentes corticales et sous-corticales (IRM fonctionnelle et tenseur de diffusion), en orientant vers un diagnostic histologique (imagerie métabolique). Lorsque la tumeur se situe en zone éloquente, l'intervention est réalisée sous couvert de l'électrostimulation peropératoire pour s'assurer de l'absence d'aggravation fonctionnelle et s'adapter à la plasticité cérébrale. L'apport de la neuronavigation et de l'échographie permet un repérage peropératoire dans le but de maximiser l'exérèse de la tumeur, critère significatif dans la survie (chirurgie assistée par ordinateur). Les recherches actuelles se concentrent à la fois sur l'adjonction d'une thérapie complémentaire locale au sein du foyer opératoire en fin d'intervention (thérapie photodynamique, chimiothérapie à libération prolongée, immunothérapie par convection...), mais aussi sur la mise au point de technologies innovantes rendant l'acte chirurgical de moins en moins invasif (radiochirurgie, ultrasons focalisés externes, traitement photothermique par laser sous IRM calorimétrique) [26].

La chirurgie reste insuffisante à cause de la nature infiltrante de certaines de ces tumeurs.

3.7.2. Radiothérapie :

La radiothérapie est une des méthodes de traitement des gliomes malins de l'adulte. Elle conduit à une amélioration des taux de survie à moyen terme, qu'elle soit utilisée seule, ou en complément d'une chirurgie d'exérèse incomplète, ou enfin en association avec une chimiothérapie.

L'avènement récent de techniques d'imagerie 3D et de dosimétrie conformationnelle a conduit à une optimisation notable des plans de traitement pour ces tumeurs :

- Meilleure intensité de dose sur la tumeur, tout en préservant au mieux les tissus sains avoisinants.

Il est actuellement démontré, à partir des résultats de nombreuses équipes, qu'il existe une amélioration de la survie chez les patients traités pour gliome malin par association chirurgie-radiothérapie, par rapport aux patients traités par chirurgie seule, ou par traitement symptomatique seul.

La radiothérapie adjuvante est maintenant devenue un standard. Ces modalités diffèrent selon la nature histologique de la tumeur et les caractéristiques du patient.

Durant la radiothérapie, une consultation hebdomadaire est nécessaire afin de surveiller l'apparition d'effets secondaires aigus et d'adapter le traitement symptomatique.

La toxicité attendue est la suivante [27] :

- L'asthénie, quasi constante, variable selon les sujets. Elle peut persister plusieurs semaines après la fin du traitement.
- La majoration de l'œdème péri-tumoral qui peut être responsable d'une hypertension intracrânienne. Elle est plus fréquente en cas de gliome de haut grade et/ou inopérable. Le traitement repose sur une corticothérapie orale (voire intraveineuse en hospitalisation si nécessaire), sans oublier les mesures associées à la corticothérapie au long cours.
- L'alopécie : elle survient à partir de la 3^e semaine de traitement. La repousse des cheveux est complète ou quasi-complète mais lente : elle débute environ 3 mois après la fin de la radiothérapie.
- L'érythème cutané : traité par les soins locaux habituels.
- Les crises d'épilepsie : à craindre en cas d'antécédents au cours de l'histoire de la maladie. En général, un traitement préventif est instauré au début de la prise en charge.

Toxicité tardive :

Plusieurs facteurs influencent le risque de toxicité tardive cérébrale : le volume de tissu sain irradié, l'irradiation des structures symétriques contralatérales qui empêchent le recours à la plasticité cérébrale, la dose totale et le fractionnement. Par ailleurs, l'âge avancé et une détérioration pré-existante des fonctions

supérieures semblent être des facteurs de risque de troubles mnésiques radio-induits.

La toxicité tardive peut se manifester par des dégradations neurocognitives, une nécrose cérébrale, une leucoencéphalopathie, des atteintes vasculaires et des troubles endocriniens.

Les nécroses radiques cérébrales sont devenues exceptionnelles depuis l'amélioration des techniques de radiothérapie et le respect des contraintes de doses des tissus sains avoisinant. Elles surviennent classiquement 6 mois à 5 ans après la radiothérapie cérébrale et miment un processus intracérébral expansif. En scanographie et IRM, la radionécrose est très souvent difficile à différencier d'une progression tumorale. La spectro-IRM, l'IRM de perfusion et la TEP (tomographie par émission de positons) peuvent aider au diagnostic.

Les données prospectives sur les séquelles neuro- psychologiques de la radiothérapie cérébrale ont été obtenues surtout grâce à des séries pédiatriques. Chez l'adulte, les données de la littérature sont contradictoires mais les séquelles fonctionnelles semblent minimales en cas d'irradiation focale de 50 à 60 Gy.

Une détérioration de l'audition et des fonctions hypophysaires peuvent survenir à distance de la radiothérapie cérébrale, justifiant un suivi régulier.

3.7.3. Chimiothérapie :

Elle a une grande place dans la prise en charge de certaines formes histologiques :

La présence de délétion sur les chromosomes 1p et 19q dans les oligodendrogliomes sont des facteurs de bon pronostic et des facteurs prédictifs de réponse au traitement à la chimiothérapie. Le traitement combiné associant la radiothérapie avec un agent alkylant, le témozolomide, ont permis d'augmenter la survie médiane des patients et d'augmenter significativement le pourcentage de patients survivant plus de deux ans au glioblastome. Le taux de réponse objective à la chimiothérapie seule est habituellement supérieur à 50 % dans les lymphomes primitifs cérébraux du sujet de plus de 60 ans. Les résultats en termes de survie globale semblent globalement comparables à ceux du traitement combiné mais avec une meilleure préservation des fonctions cognitives et qualité de vie. Les complications neurologiques des chimiothérapies sont multiples. Elles dépendent de la nature du principe actif, de

sa dose et de son mode d'administration. Leurs mécanismes physiopathologiques ne sont pas connus. Si pour le méthotrexate, par exemple, une atteinte de la myéline est assez bien documentée, la clinique fait aussi envisager une toxicité directe sur les vaisseaux. Enfin, des travaux récents font état d'une toxicité chronique qui semble impliquer les cellules souches neurales de la même façon que pour l'irradiation cérébrale. Le concept d'une atteinte cognitive chronique liée à cette perte des cellules neurales souches trouve de plus en plus de preuves cliniques et est désigné par les termes *chemo-brain* ou *chemo-fog*. Cependant, cette notion est encore floue compte tenu de l'absence de consensus sur les tests neuropsychologiques pertinents pour le dépistage des troubles spécifiquement liés à la chimiothérapie. Enfin, la plupart des chimiothérapies en cause ne sont pas celles utilisées dans le traitement des tumeurs cérébrales.

*ETUDE
PROPREMENT
DITE*

4. Etude :

4.1. Méthodologie:

4.1.1. Cadre d'étude :

L'étude s'est déroulée dans le Service de Neurologie du centre hospitalier-universitaire de Point « G » 3^{ème} référence.

Type et période d'étude : c'est une étude prospective allant de Janvier 2009 à Décembre 2011.

Critère d'inclusion :

- Critère clinique ;
- Critère Neuroradiologique.

Arguments : tout patient de tout âge présentant des signes compatibles avec le développement d'une tumeur cérébrale : syndrome d'hypertension intracrânienne, signe de focalisation et syndrome d'irritation corticale dont la tomodensitométrie cérébrale objective les images en faveur d'une tumeur intracérébrale dite maligne.

Critère de non inclusion :

Présence des lésions suggérant une tumeur intracrânienne dite bénigne (méningiomes, craniopharyngiomes, adénomes hypophysaires etc.....) et autres ne suggérant pas une tumeur dite maligne n'ont pas été retenus.

Variables :

Les différentes variables étaient le sexe, l'âge, profession, provenance, données cliniques, l'imagerie et l'évolution.

4.1.2. Procédure :

Tous nos patients ont été examinés sur le plan clinique par un neurologue ; et un dossier médical établi.

Une TDM cérébrale faite devant les signes évocateurs d'un processus expansif intracrânien. En fonction des cas d'autres bilans ont été demandés à la recherche du foyer primitif (Radiographie thoracique, Echographie abdomino-pelvienne, Tomdensitometrie abdomino-pelvienne, BHCG etc. ...).

Sur la base des résultats de l'imagerie cérébrale, les patients ont été classés en fonction du diagnostic évoqué.

L'itinéraire des patients permettait d'analyser le délai de consultation, prise en charge et le pronostic évolutif.

- Délai de consultation : délais entre les 1^{ers} symptômes et la 1^{ere} consultation neurologique.
- Délai de survie : délais entre les 1eres manifestations cliniques des tumeurs et le jour de décès.

Le jour d'apparition des symptômes comme crises épileptiques partielles ou généralisées, déficit moteur focal et pour certains le mode de début marqué par : céphalées ; troubles visuels étaient pris comme début des symptômes.

Le suivi en dehors du milieu hospitalier était effectué par les visites à domicile, le contact téléphonique.

4.2. Diagnostic et prise en charge dans le service :

4.2.1. Diagnostic :

Il repose essentiellement sur la clinique et les résultats scannographiques.

4.2.2. Traitement dans le service :

La prise en charge médicale était symptomatique.

La consultation neurochirurgicale a été systématique.

Les données ont été analysées par épi info 2000 version 3.5. et Excel.

4.3. Ethique :

Cette étude a été menée dans un cadre respectant les codes de l'éthique et la déontologie médicale. Les informations recueillies sont confidentielles et réservées aux seuls besoins de l'étude.

RESULTATS

4.4. Résultats :

Du 1^{er} Janvier 2009 au 31 Décembre 2011 ; 1230 patients ont été hospitalisés dans le service de neurologie du CHU du Point « G » ; le diagnostic de processus expansif a été retenu chez 15 d'entre eux soit 1,22% des hospitalisations.

Fréquences :

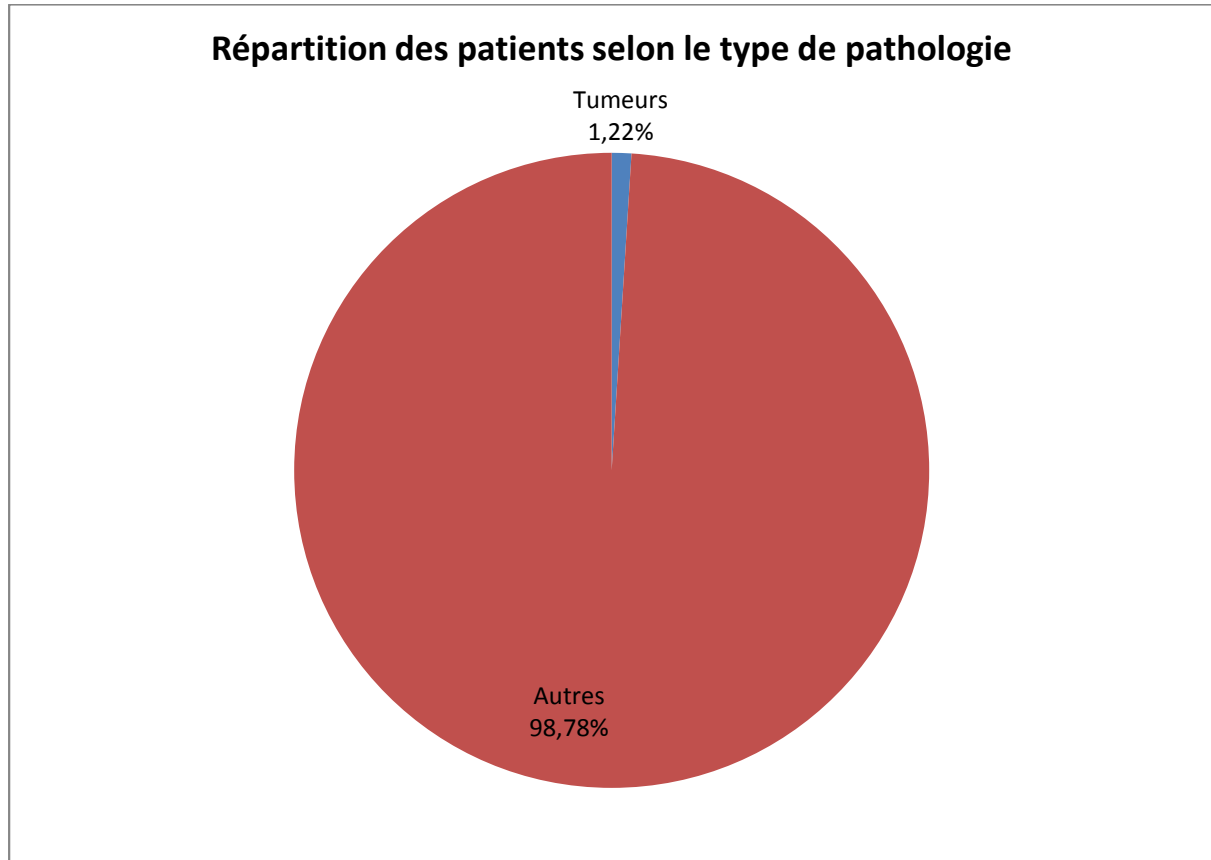


Figure 6 : La fréquence des tumeurs dans le service de neurologie.

Age :

- La tranche d'âge la plus représentée était de 31-40 ans avec 33,30% et L'âge moyen était de 42,7 ans avec des extrêmes de 10 et 84 ans.

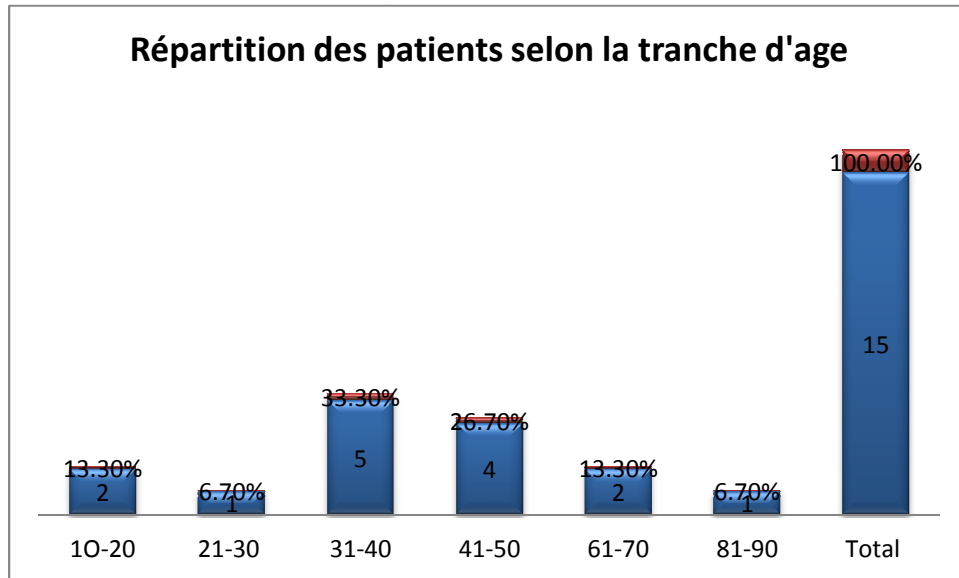


Figure 7: Répartition des malades selon la tranche d'âge.

Sexe :

Tableau II : Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Nombre	Pourcentage
Homme	12	80
Femme	3	20
Total	15	100

Le sexe masculin était le plus représenté avec un sex ratio de 4.

Profession :

Tableau III : Répartition des patients selon la profession.

Profession	Nombre	Pourcentage
Cultivateur	5	33,3
Ménagère	3	20
Commerçant/Vendeur	2	13,3
Comptable	1	6,7
Ouvrier/Travailleur journalier	1	6,7
Militaire	1	6,7
Enseignant	1	6,7
Elève	1	6,7
Total	15	100

Les Cultivateurs étaient les plus représentés.

Provenance :

Tableau IV : Répartition des patients selon la provenance.

Provenance	Nombre	Pourcentage
Hors Bamako	8	53,3
Bamako	7	46,7
Total	15	100

La majorité de nos patients résidait hors de Bamako.

Clinique :

- **Motif de consultation :**

Tableau V : Répartition des patients selon le motif de consultation.

Motif de Consultation	Nombre	Pourcentage
Déficit moteur focal	10	66,7
Céphalée	3	20
Crise convulsive	2	13,3
Total	15	100

Le déficit moteur a été le motif de consultation le plus fréquent.

- **Tableau clinique :**

Tableau VI : Répartition des patients selon la clinique.

Clinique	Nombre	Pourcentage
Signe de Focalisation	5	33,3
Epilepsie+HIC+Signe de focalisation	5	33,3
HIC	2	13,3
Signe de focalisation+HIC	2	13,3
Epilepsie+HIC	1	6,7
Total	15	100

HIC : hypertension intracrânienne.

Tableau VII : Répartition des patients selon les manifestations cliniques.

Manifestations	Nombre	Pourcentage
Déficit moteur	13	86,7
Trouble fonction Supérieure	12	80
Trouble Sphinctérien	11	73,3
HIC	10	66,7
Confusion mentale	7	46,7
Crise d'épilepsie	6	40
Paralysie Nerf Crânien	6	40
Trouble Visuel	6	40
Trouble coordination	1	6,7

Diagnostic :

Tableau VIII : Répartition des patients selon le diagnostic à l'imagerie.

Diagnostic	Nombre	Pourcentage
Glioblastome	8	53,3
Métastase	3	20
Lymphome	2	13,3
Gliome	1	6,7
Astrocytome	1	6,7
Total	15	100

Le glioblastome était le diagnostic de présomption d'imagerie le plus fréquent.

Traitement :

Tableau IX : Répartition des patients selon le traitement.

Traitement	Nombre	Pourcentage
Symptomatique	15	100
Total	15	100

Le traitement symptomatique était le traitement le plus effectué.

Evolution :

- Délai de consultation et de survie :

Tableau X : Répartition des patients selon les délais de consultation et de survie.

Caractéristiques	Effectif	Délais de consultation		Délais de survie	
		Effectif	Médian en mois	Effectif	Médian en mois
Astrocytome	1	1	12,2	-	-
Glioblastome	8	8	2,6[0,1-5,1]	7	3,48[1,13-5,90]
Gliome	1	1	14,3	1	17,63
Lymphome	2	2	1[0,9-1,1]	2	4,05[3,27-4,83]
Métastase	3	3	0,17[0,8-2,5]	3	1,97[0,93-2,63]

La métastase avait un délai de consultation et un délai de survie le plus court.

- Délai global de consultation et de survie :

Tableau 1 : Répartition des patients selon les délais Globaux de consultation et de survie.

Population	Effectifs	Médiane en mois
Délais de consultation	15	2,1[0,1-14,3]
Délais de survie	13	3,33[0,93-17,63]

Le délai de consultation et de survie globale médians étaient respectivement de 2,1 et 3,33. Deux de nos patients sont perdus de vue.

- Evolution :

Tableau 2 : Répartition des patients selon l'évolution.

Diagnostic	Age moyen	Sexe		Délais moyen de Consultation	Devenir			Délais moyen de survie
		H	F		D	V	PV	
Glioblastomes	53,62[40-84]	7	1	2,42[0,1-5,1]	7	0	1	3,37[1,13-5,90]
Métastases	34,33[18-45]	2	1	1,48[0,8-2,5]	3	0	0	1,84[0,93-2,63]
Lymphomes	34,5[32-37]	2	0	1[0,9-1,1]	2	0	0	4,05[3,27-4,83]
Gliomes	10	1	0	14,3	1	0	0	17,63
Astrocytomes	30	0	1	12,2	0	0	1	-

Parmi les 15 patients 13 sont décédés, 2 étaient perdus de vu.

H : homme ; F : femme ; D : décès ; V : vivant ; PV : perdu de vue.

*COMMENTAIRES
ET DISCUSSIONS*

5. Commentaires et discussions :

Notre étude s'est déroulée dans le Service de Neurologie du CHU du Point « G ». Cette étude a contribué à répondre aux objectifs fixés qui étaient de déterminer la fréquence relative, les symptômes cliniques les plus fréquents et l'évolution des tumeurs cérébrales malignes durant la période de l'étude.

Nous avons été limités par une prise en charge insuffisante des patients qui est multidisciplinaire, le coût de l'imagerie limitant ainsi son accessibilité ; certains de nos patients après leur sortie de l'hôpital étaient perdus de vue ; une insuffisance du plateau technique chirurgicale, neuropathologique et l'absence d'autopsie post mortem.

5.1. La fréquence relative des tumeurs intracrâniennes :

Dans notre étude la fréquence des tumeurs cérébrales était de 1,22% ; Victor-Claude Eyenga et ADK et coll. [28] ont rapporté respectivement 6,3% et 5% ; dans notre étude les hommes représentaient 80% contre 20% pour les femmes. Les variations de fréquence peuvent s'expliquer par l'absence de registre spécialisé ; la disparité du système de soins. Dans cette étude les tumeurs bénignes n'ont pas été prises en compte.

Le glioblastome était de 53,3% avec 7 hommes et une femme, ce résultat est comparable à celui observé dans d'autres études [29,17].

L'âge médian de nos patients était de 42,7 ans. ADK : et Victor-Claude Eyenga ont rapporté respectivement 40,11 et 40,3.

5.2. Les manifestations cliniques des tumeurs intracrâniennes :

Le déficit moteur était le motif de consultation dans 66,7% ; Le syndrome d'hypertension intracrânien était de 66,7% alors L'épilepsie était présente chez 40% de nos patients ; caractérisée dans 26,7% des cas par une crise partielle secondairement généralisée, une crise partielle dans 6,7% des cas et une crise généralisée dans 6,7% des cas.

ADK rapporte 40,7% de déficit moteur et 56,3% de Syndrome d'hypertension intracrânienne. Dupont S rapporte une fréquence de 30-50% [30] chez les patients présentant une tumeur cérébrale.

Les troubles de la coordination étaient d'origine cérébelleuse ; les troubles des fonctions supérieures se manifestaient par des troubles : de la mémoire (44,4%),

fonctions exécutives (11,1%) et aphasie (18,5%) ; les troubles moteurs étaient de 73,4% pour les déficits moteurs complets et de 13,3% pour les déficits moteurs partiels ; les troubles sphinctériens se manifestaient par une incontinence urinaire ; les troubles visuels se manifestaient par des baisses d'acuité visuelle (13,3%) cécité (13,3%) et diplopie (13,3%).

5.3. L'évolution naturelle des tumeurs intracrâniennes :

Le délai global médian de consultation était de 2,1 (0,1-14,3) mois ; Moyenne de 3,48 et un délai global de survie médian étant de 3,33 (0,93-17,63) mois et Moyenne de 4,22 mois ; ce résultat peut être expliqué par le fait que la majorité de nos patients résidait hors de Bamako, le lieu où se trouve le service de neurologie et les moyens diagnostics ; une consultation médicale tardive par le fait des traitements traditionnels et automédications; par le manque de traitement spécifique comme la chirurgie, radiothérapie et une chimiothérapie adaptée. ADK rapporte un délai de dépistage moyen de 335 jours \pm 19 (30-2160).

L'âge médian des patients atteints de glioblastome était de 45,5 ans (40-84). Noël G et al [31] et Malkoun N et al [32] ont rapporté respectivement 62,1 ans (7-82) 61ans (40-77) ceci peut être expliqué par le fait que la population malienne est jeune et l'accès aux soins n'est pas les mêmes pour toute la population.

Le délai médian de consultation était de 2,1 mois et le délai médian de survie 3,33 mois. Ces délais étaient de l'ordre de 68 (3-273) jours pour délai de 1^{er} symptôme et le début du traitement non chirurgical et une durée de survie médiane de 14,3 mois rapporté par Noël G et al [32]. Une durée médiane de survie de 12,3 mois rapporté par Malkoun N et al [32].

Les Métastases, les Glioblastomes et les lymphomes ont respectivement les délais de consultation et délais de survie les plus courts. Cela s'explique probablement par leur potentiel évolutif.

*CONCLUSION ET
RECOMMANDATIONS*

6. Conclusion :

Entre 1^{er} janvier 2009 et 31decembre 2011 ; 1230 patients ont été hospitalisés au service de Neurologie de Point « G ». Quinze (15) de ces patients étaient atteint d'un processus expansif intracrânien diagnostiqué par la TDM cérébrale et l'examen clinique.

Les tumeurs maligne ne sont pas rare au Mali, leur diagnostique et prise en charge posent des problèmes.

Les métastases cérébrales étaient de plus mauvais pronostic avec des délais médians de survie de 1,97 [0,93-2,63] mois ; et le délai de survie global a 4,18 [0,93-113,07] mois.

7. Recommandations :

- Organiser des enseignements post universitaires à Bamako et à l'intérieur du pays dans le but d'apprendre à l'ensemble des médecins la pratique de la neurologie clinique.
- Faciliter la formation des étudiants en neuro-oncologie ; neuropathologie et biologie moléculaire.
- Collaboration entre l'ensemble des neurologues ; oncologues ; neuro-oncologue ; neuro-radiologue ; neurochirurgiens et kinésithérapeutes pour une meilleure prise en charge des patients souffrant des tumeurs cérébrales.
- Mettre à la disposition de l'ensemble des acteurs des moyens techniques pour faciliter la prise en charge et la recherche dans le domaine de la neuro-oncologie.
 - Renforcer le plateau technique neurochirurgical.
 - Rendre effective la radiothérapie.
 - Améliorer la chimiothérapie.
 - Rendre effective l'autopsie post mortem.

*REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES*

Références bibliographiques :

1. Durigon M, Guenanten M, Marette MJ. Histologie anatomie pathologique. Dans Pratique de la thanatopraxie, Masson, 2009 :37-61.
2. Loiseau H, Huchet A, Rué M, Cowppli-Bony A, Baldi I. Epidemiologie des tumeurs cérébrales primitives. Rev Neurol (Paris) 2009;165:650-670.
3. Alexis THERA. Aspect scannographique des tumeurs cérébrales. Thèse de Médecine Bamako 2008;316:82p.
4. Andrews NB, Ramesh R, Odjidja T. A preliminary survey of central nervous system tumors in Tema, Ghana. West Afr J Med 2003;22:167-172.
5. Eyenga VC, Ngah JE, Atangana R, Etom E, Ngowe MN, Bassong Y, Oyono JL, Sosso M. Les tumeurs du système nerveux central au Cameroun : histopathologie, démographie. Santé 2008;18(1):39-42.
6. Adam C, Mokhtari K. Tumeurs du système nerveux central. Classifications histologiques et topographiques, épidémiologie. EMC-Neurologie 2011; 17-205-A-10.
7. Hugues Loiseau, Aymeri Huchet, Isabelle Baldi. Épidémiologie des tumeurs cérébrales primitive. Neurologie.com 2010; 2(4):83-6.
8. Zouaoui S, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Darlix A, Bessaoud F, Fabbro-Peray P, Bauchet F, Kerr C, Fabbro M, Figarella-Branger D, Taillandier L, Duffau H, Trétarre B, Bauchet L. Recensement national histologique des tumeurs primitives du système nerveux central : résultats généraux sur 40 000 cas, principales applications actuelles et perspectives. Neurochirurgie 2012 ; 58 : 4-13.
9. Sanai N, Berger M.S. L'étendue de l'exérèse chirurgicale influence le pronostic des patients souffrant de gliomes. Rev Neurol (Paris)2011 ;167 :648-654.
10. McCarthy BJ, Propp JM, Davis FG, Burger PC. Time trends in oligodendroglial and astrocytic tumor incidence. Neuroepidemiology 2008;30:34-44.
11. Jacques Philippon. Tumeurs cérébrale du sujet âgé. Psychol Neuropsychiatr Vieil 2004;2(1):29-33.
12. Sanson M, Taillibert S. Données générales de neuro-oncogénèse. EMC-Neurologie 2004;1:75-89.

13. Idbaih A. « OMICS » et biomarqueurs dans les tumeurs gliales. *Rev Neurol(Paris)* 2011 ; 167 : 691- 698.
14. Idbaih A. Carte d'identité génétique des gliomes diffus de l'adulte. *Neurologie.com* 2010;2(1):20-21.
15. Almairac F, Frenay M, Paquis P. Maladies génétiques et Glioblastomes. *Neurochirurgie* 2010 ; 56(6) :455-458.
16. Chanalet S, Lebrun-Frenay C, Frenay M, Lonjon M, Chatel M. Symptomatologie clinique et diagnostic neuroradiologique des tumeurs intracrâniennes. *EMC-Neurologie* 2004:91-122.
17. Lonjon M, Mondot L, Lonjon N, Chanalet S. Chemins cliniques des glioblastomes et neuroradiologie. *Neurochirurgie* 2010;56:449-454.
18. Guillamo JS. Stratégies anti-angiogéniques dans le glioblastome. *Rev Neurol (Paris)* 2011 ; 67:662-667.
19. Alentorn A, Labussière M, Sanson M, Delattre JY, Hoang-Xuan K, Idbaih A. Génétique et gliomes cérébraux, *Presse Med* 2012 ; <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2012.05.013>.
20. Lejeune JP, Reyns N, Baroncini M, Peltier J, Le Gars D. Les épendymomes du ventricule latéral. Analyse de 27 cas et revue de la littérature. *Neurochirurgie* 2011 ; 57 : 206–209.
21. Taillandier L, Blonski M, Carrie C, Bernier V, Bonnetain F, Bourdeaut F, Thomas IC, Chastagner P, Dhermain F, Doz F, Frappaz D, Grill J, Guillevin R, Idbaih A, Jouvét A, Kerr C, Donadey FL, Padovani L, Pallud J, Sunyach MP. Les médulloblastomes : revue générale. *Rev Neurol(Paris)* 2011 ; 167 : 43 1- 44 8.
22. Yazigi-Rivard L, Masserot C, Lachenaud J, Diebold-Pressac I, Aprahamian A, Avran D, Doz F. Le médulloblastome de l'enfant. *Arch Pediatr* 2008;15(12):1794-1804.
23. Noël G, Daisne JF, Thillays F. Radiothérapie en conditions stéréotaxiques des métastases cérébrales. *Cancer Radiother* 2012 ; 16 : S101–S110.

24. Braccini AL, Azria D, Mazon JJ, Mornex F, Jacot W, Metellus P, Tallet A. Métastases cérébrales : quelle prise en charge en 2012 ? *Cancer Radiother* 2012 ; 16 : 309-314.
25. Louis E, Camilleri-Broët S, Crinière E, Hoang-Xuan K. Lymphomes intracrâniens du sujet Immunocompétent. *EMC-Neurologie* 2005;2:204-222.
26. Carpentier AC. La chirurgie des gliomes cérébraux en 2008. *Cancer Radiother* 2008; 12:676-686.
27. Haberer S, Assouline A, Mazon JJ. Gliomes cérébraux. *Cancer Radiother* 2010; 14(1):S14-S22.
28. Keita A D, Kane M, Guinto C O, Landoure G, Traore S, Karembe M, Toure M, Diallo AK, Fongoro S, Sidibe S, Traore M, Traore I. Apports de la tomodensitométrie dans la prise en charge des tumeurs cérébrales à l'Hôpital du Point G (MALI). *Mali Médical* 2007;22(2):14-18.
29. Frenel JS, Botti M, Loussouarn D, Campone M. Facteurs pronostiques et prédictifs de réponse des gliomes cérébraux de l'adulte. *Bull Cancer* 2009;96(4):357-367.
30. Dupont S. Epilepsie et tumeurs cérébrales. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164:517-522.
31. Noël G, Quetin P, Heymann S, Karamanoukian D, Schott R. Les délais au diagnostic et à la mise en traitement n'altèrent pas les résultats des traitements délivrés aux patients atteints de glioblastome. *Cancer Radiother* 2009;13:17-23.
32. Malkoun N, Fotso MJ, Cartier L, Forest F, Auberdiaac P, Chargari C, Thorin J, Pacaut C, Peoc'h M, Nuti C, Schmitt T, Magné N. Intérêt d'un traitement d'entretien prolongé par témozolomide dans la prise en charge des patients atteints d'un glioblastome. *Cancer Radiother* 2011;15:202-207.
33. Rémy Guillevin Carole Menuel Nadine Martin-Duverneuil Jacques Chiras. Apport des nouvelles modalités d'imagerie par résonance magnétique dans le diagnostic et la prise en charge des gliomes. *Neurologie.com* 2009;1(7):174-180.
34. Figarella-Branger D, Colin C, Coulibaly B, Quilichini B, Maues De Paula A, Fernandez C, Bouvier C. Classification histologique et moléculaire des gliomes. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164:505-515.

35. Sierra Del Rio M, Benouaich-Amiel A, Psimaras D, Dehais C, Hoang-Xuan K. Traitement des lymphomes primitifs du système nerveux central chez l'immunocompétent. *Rev Neurol(Paris)* 2008;164(6-7) : 569-574.
36. Naggara O, Brami-Zylberberg F, Rodrigo S, Raynal M, Meary E, Godon-Hardy S, Oppenheim C, Meder J.F. Imagerie des métastases intracrâniennes chez l'adulte. *Journal de Radiologie* 2006;87(6): 792-806.
37. Chastagner P, Klein O, Bernier V, Doz F. Tumeurs cérébrales primitives de l'enfant. EMC (Elsevier Masson SAS), Pédiatrie-Maladie infectieuse 2009 4-160-B-10.

ANNEXES

QUELQUES IMAGES DES TUMEURS CEREBRALES AVANT ET APRES INJECTION DE PRODUIT DE CONTRASTE

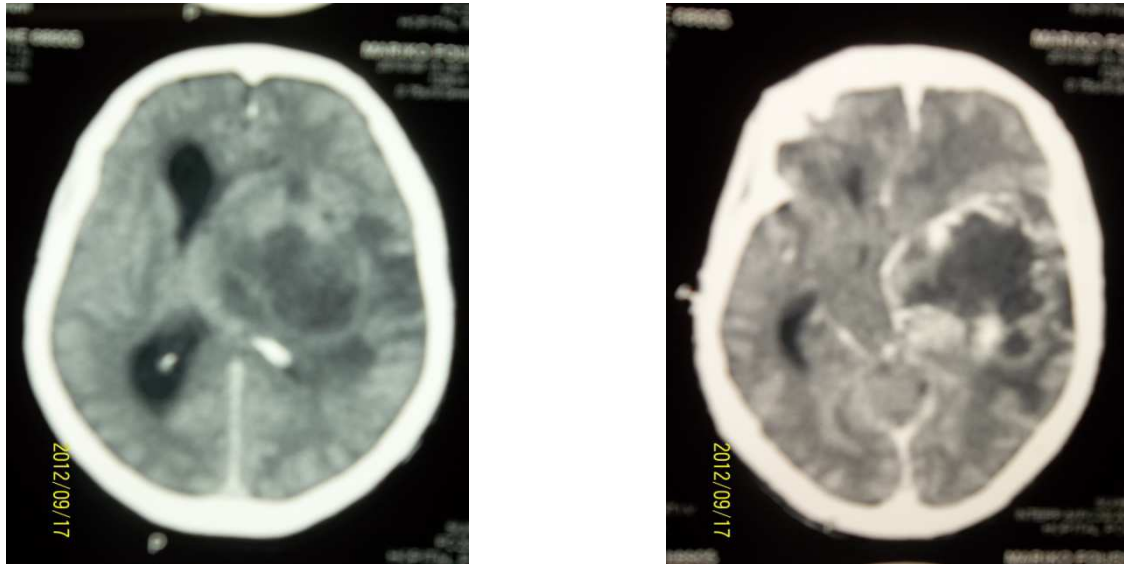


Figure 8 : TDM cérébrale : Coupe axiale avant et après l'injection de produit de contraste : présence d'une masse tissulaire hétérogène à centre hypodense rehaussée après produit de contraste évocatrice d'un glioblastome.

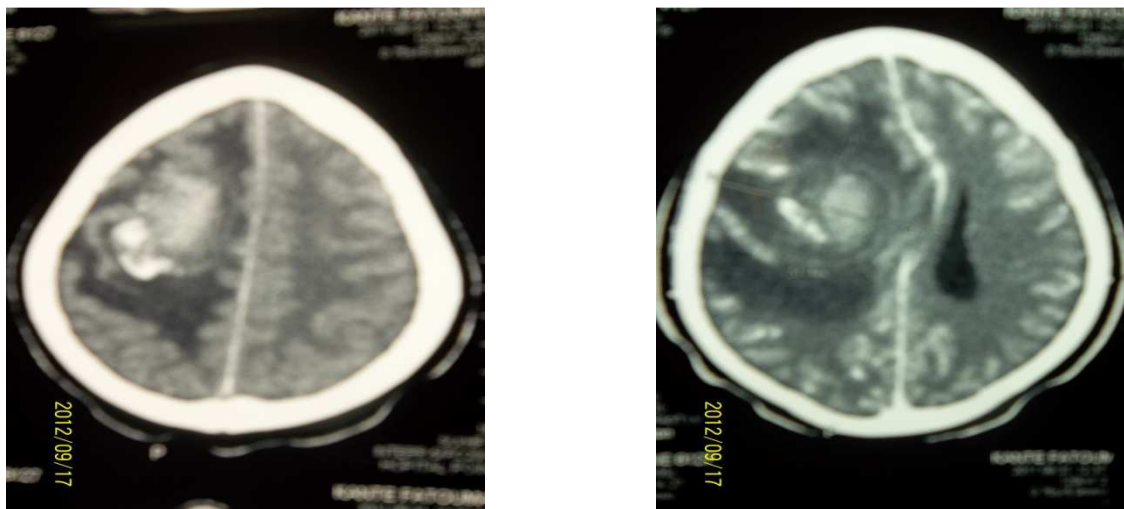


Figure 9 : TDM cérébrale coupe axiale avant et après l'injection de produit de contraste : processus expansif fronto-pariétal droit chez une patiente présentant un choriocarcinome.

FICHE SIGNALITIQUE :

Nom : MAIGA.

Prénom : BOUBACAR B.

Titre de Thèse : Profil Epidémio-Clinique des Tumeurs Cérébrales dans le Service de Neurologie du CHU Point « G ».

Année Académique :

Pays D'Origine : MALI.

Lieu de Dépôt : Bibliothèque de la FMOS de Bamako.

Secteur D'Intérêt : Neurologie.

Résumé :

Les tumeurs cérébrales constituent un ensemble d'entités particulièrement hétérogènes. En effet, chaque type de cellule qui constitue le système nerveux central peut donner lieu à une tumeur. La différenciation histologique de la tumeur indique une variation dans les types cellulaires d'où une variation dans le niveau de gravité des tumeurs. En Afrique, les données épidémiologiques sur les tumeurs cérébrales sont rares. Au Mali l'introduction et la disponibilité de la tomodensitométrie cérébrale ont ouvert la voie sur les études Radio-clinique des processus expansifs intracrâniens. L'accessibilité financière demeure un facteur limitant majeur dans le développement de ces études. L'incidence des tumeurs cérébrales primitives est estimée autour de 17/100 000 dans les pays développés, avec des facteurs de risque bien identifiés tels que l'âge, le sexe, l'origine ethnique, les syndromes héréditaires et l'exposition aux fortes doses de radiations ionisantes. Les progrès significatifs réalisés dans le domaine de la biologie moléculaire notamment dans la biologie des gliomes ont rendu possible le développement de nouveaux paradigmes dans l'imagerie diagnostique, les techniques et technologies opératoires et les traitements adjuvants aboutissant à améliorer la qualité de vie et la survie des patients. Le but de cette étude est de déterminer la fréquence des tumeurs intracrâniennes et leur évolution dans les conditions actuelles de prise en charge au Mali. L'étude était prospective allant de Janvier 2009 à Décembre 2011. Elle s'est déroulée dans le Service de Neurologie du centre hospitalier-universitaire de Point « G » 3^{ème} référence. Critère d'inclusion : tout patient présentant des symptômes compatibles avec le développement d'une tumeur cérébrale et dont la tomodensitométrie cérébrale est disponible a été pris en compte dans cette étude. Sur la base des résultats de l'imagerie cérébrale, les patients ont été classés en fonction des diagnostics évoqués. L'itinéraire des patients permettait d'analyser les délais de consultation, prise en charge et le pronostic évolutif. . Durant cette période 15 patients répondaient à ces critères soit 1,22% des hospitalisations. L'âge moyen était de 42,7 ans avec des extrêmes de 10 et 84 ans. Le sexe masculin était le plus représenté soit 80% des cas, Le déficit moteur a été le motif de consultation le plus fréquent soit 66,7% des cas. Le traitement symptomatique était le traitement le plus effectué soit 100% des cas. Le délai de consultation et de survie globale médians étaient respectivement de 2,1[0,1-14,3] et 3,33[0,93-17,63]. Parmi les 15 patients 13 sont décédés, 2 étaient perdus de vue.

Mots clés : Tumeurs cérébrales- Imagerie cérébrale- suivi et itinéraire des patients