

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 1992

THESE N° 111/2

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 147150 2

**GLIOSARCOMES :
PROBLEMES NOSOLOGIQUES**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 14 AVRIL 1992

Par

Ghislaine MILIAN épouse DARREYE

née le 12 Mai 1961 à PARIS

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Monsieur Le Professeur CATANZANO
Monsieur Le Professeur OLIVIER
Monsieur Le Professeur RAVON
Monsieur Le Professeur VANDROUX
Monsieur Le Docteur LABROUSSE

Président
Juge
Juge
Juge
Membre invité

THESE MED LIMOGES 1992

GLIOSARCOMES : PROBLEMES NOSOLOGIQUES

1992

MM

Ex: 1

Sibil. 376 396



UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1992

THESE N°111

**GLIOSARCOMES :
PROBLEMES NOSOLOGIQUES**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 14 AVRIL 1992

Par

Ghislaine MILIAN épouse DARREYE

née le 12 Mai 1961 à PARIS

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Monsieur Le Professeur CATANZANO
Monsieur Le Professeur OLIVIER
Monsieur Le Professeur RAVON
Monsieur Le Professeur VANDROUX
Monsieur Le Docteur LABROUSSE

Président
Juge
Juge
Juge
Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur BONNAUD
- ASSESEURS : Monsieur le Professeur PIVA
Monsieur le Professeur COLOMBEAU

PERSONNEL ENSEIGNANT

* PROFESSEURS DES UNIVERSITES

ADENIS Jean-Paul	Ophtalmologie
ALAIN Luc	Chirurgie infantile
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine interne
ARNAUD Jean-Paul	Chirurgie orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique	Histologie, Embryologie
BAUDET Jean	Clinique obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien	Clinique médicale cardiologique
BONNAUD François	Pneumo-Phtisiologie
BONNETBLANC Jean-Marie	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean	Pédiatrie
BOUQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BRETON Jean-Christian	Biochimie
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert	Anatomie pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie thoracique et cardiaque
COLOMBEAU Pierre	Urologie
CUBERTAFOND Pierre	Clinique de chirurgie digestive
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	Pédiatrie
DENIS François	Bactériologie-Virologie
DESCOTTES Bernard	Anatomie
DESPROGES-GOTTERON Robert	Clinique thérapeutique et rhumatologique
DUDOGNON Pierre	Rééducation fonctionnelle
DUMAS Michel	Neurologie
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul	Radiologie
FEISS Pierre	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie digestive
GAROUX Roger	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation médicale
GAY Roger	Réanimation médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie médicale et respiratoire
GUERET Pascal	Cardiologie et Maladies vasculaires
HUGON Jacques	Histologie-Embryologie-Cytogénétique
LABADIE Michel	Biochimie
LABROUSSE Claude	Rééducation fonctionnelle
LASKAR Marc	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard	Endocrinologie et Maladies métaboliques
LEGER Jean-Marie	Psychiatrie d'adultes

LEROUX-ROBERT Claude
 LIOZON Frédéric
 LOUBET René
 MALINVAUD Gilbert
 MENIER Robert
 MERLE Louis
 MOREAU Jean-Jacques
 MOULIES Dominique
 OLIVIER Jean-Pierre
 OUTREQUIN Gérard
 PECOUT Claude
 PESTRE-ALEXANDRE Madeleine
 PILLEGAND Bernard
 PIVA Claude
 RAVON Robert
 RIGAUD Michel
 ROUSSEAU Jacques
 SAUTEREAU Denis
 SAUVAGE Jean-Pierre
 TABASTE Jean-Louis
 TREVES Richard
 VALLAT Jean-Michel
 VANDROUX Jean-Claude
 WEINBRECK Pierre

Néphrologie
 Clinique Médicale A
 Anatomie pathologique
 Hématologie
 Physiologie
 Pharmacologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie infantile
 Radiothérapie et Cancérologie
 Anatomie
 Chirurgie orthopédique et traumatologie
 Parasitologie
 Hépatologie-Gastrologie-Entérologie
 Médecine légale
 Neurochirurgie
 Biochimie
 Radiologie
 Hépto-Gastro-Entérologie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Thérapeutique
 Neurologie
 Biophysique
 Maladies infectieuses

SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A Jérôme

A Mathilde et Antoine

A mes parents

A Gilles

A Olivier, Cécile, Camille et Apolline

A toute ma famille

A mes amis

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur CATANZANO

Professeur des Universités d'Anatomie Pathologique

Biologiste des Hôpitaux

Chef de Service

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant la présidence de notre thèse.

Vous nous avez accueilli dans votre service et nous avons pu découvrir, par vos connaissances étendues, le domaine passionnant qu'est l'anatomo-cyto-pathologie.

Nous avons apprécié la qualité de votre enseignement tout au long de nos études.

Soyez assuré de notre profond respect et de notre gratitude.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur OLIVIER

Professeur des Universités de Cancérologie, Radiothérapie

Electroradiologiste des Hôpitaux

Chef de Service

Vous avez accepté avec gentillesse et spontanéité de juger notre travail.

Qu'il nous soit permis de vous remercier et de vous exprimer ici notre respectueuse considération.

Monsieur le Professeur RAVON

Professeur des Universités de Neurochirurgie

Neurochirurgien des Hôpitaux

Chef de Service

Nous sommes très sensibles à votre présence dans ce jury.

Veillez trouver ici le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur VANDROUX

Professeur des Universités de Biophysique

Biologiste des Hôpitaux

Chef de Service

Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil.

Nous avons pu, dès nos premières années à la faculté, apprécier la qualité de votre enseignement puis, à l'hôpital, découvrir vos qualités humaines.

Veillez trouver ici l'expression de nos remerciements chaleureux.

A NOTRE DIRECTEUR DE THESE

Monsieur le Docteur LABROUSSE
Maître de Conférence Universitaire
Service d'Anatomo-Cyto-Pathologie

Tu as bien voulu me confier ce travail.

Tes conseils et tes encouragements étaient
indispensables pour sa réalisation.

Je t'exprime mes plus vifs remerciements.

A TOUT LE LABORATOIRE D'ANATOMO-CYTO-PATHOLOGIE

et plus particulièrement à Madame le Docteur LEBOUTET

Pour l'aide que vous m'avez apportée en toutes
circonstances, je vous remercie.

PLAN

INTRODUCTION

EMBRYOLOGIE DU SYSTEME NERVEUX

HISTOLOGIE

CLASSIFICATION DES TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX

**GLIOSARCOMES : DEFINITION, HISTORIQUE ET
PROBLEMES NOSOLOGIQUES**

MATERIEL ET METHODES

OBSERVATIONS

RESULTATS

DISCUSSION

CONCLUSION

INTRODUCTION

Le gliosarcome est une tumeur cérébrale maligne primitive qui associe, sur le plan histopathologique, deux composantes cellulaires néoplasiques : l'une d'origine gliale et l'autre fusiforme d'origine mésenchymateuse.

Cependant, dans la littérature, cette entité rare apparaît très controversée aussi bien sur le plan anatomo-pathologique qu'histogénétique.

Ce travail repose sur une étude rétrospective d'observations, recrutées sur les critères diagnostiques morphologiques de l'OMS.

Un examen plus approfondi, en particulier immunohistochimique et ultrastructurale, a été réalisée afin de comparer les résultats avec ceux de la littérature.

L'objet de ce travail est de typer la prolifération maligne à cellules fusiformes et de confirmer ou non l'existence de deux composantes tumorales distinctes dans le gliosarcome.

EMBRYOLOGIE DU SYSTEME

NERVEUX

L'ensemble du système nerveux, à l'exception des vaisseaux et de la microglie, dérive de l'ectoblaste (1,69). L'ébauche primitive ou neuroblaste, apparaît aux alentours du 17ème jour de la vie embryonnaire. Celle-ci se développe dans la région dorso-médiane de l'embryon aux dépens de l'ectoblaste qui s'épaissit, donnant ainsi la plaque neurale, puis s'invagine, formant la gouttière neurale et, à un stade final, le tube neural. Parallèlement à la fermeture du tube neural, on assiste à la formation des crêtes neurales situées entre le tube nerveux et l'épiblaste (fig n°1).

Le tube neural, constitué par une matrice épithéliale très peuplée, donne naissance à deux catégories de cellules (fig n°2) :

- les neuroblastes : cellules de grande taille qui migreront vers la périphérie pour former les neurones
- les spongioblastes, petites cellules qui formeront deux groupes :
 - * les spongioblastes fixes d'où dériveront les cellules épendymaires
 - * les spongioblastes libres à l'origine de la névroglie

Les crêtes neurales fourniront deux types de neuroblastes :

- des cellules bipolaires
- des cellules multipolaires

Elles seront respectivement à l'origine des cellules ganglionnaires, rachidiennes et sympathiques. Les crêtes neurales participent également à la formation des leptoméninges.

La microglie, malgré son classement dans la névroglie, semblerait d'origine mésenchymateuse. On admet généralement qu'elle est constituée d'éléments macrophagiques du système

histiocytaire, amenés dans le SNC par les vaisseaux. Mais, certains auteurs émettent l'hypothèse d'une origine ectomésenchymateuse (1).

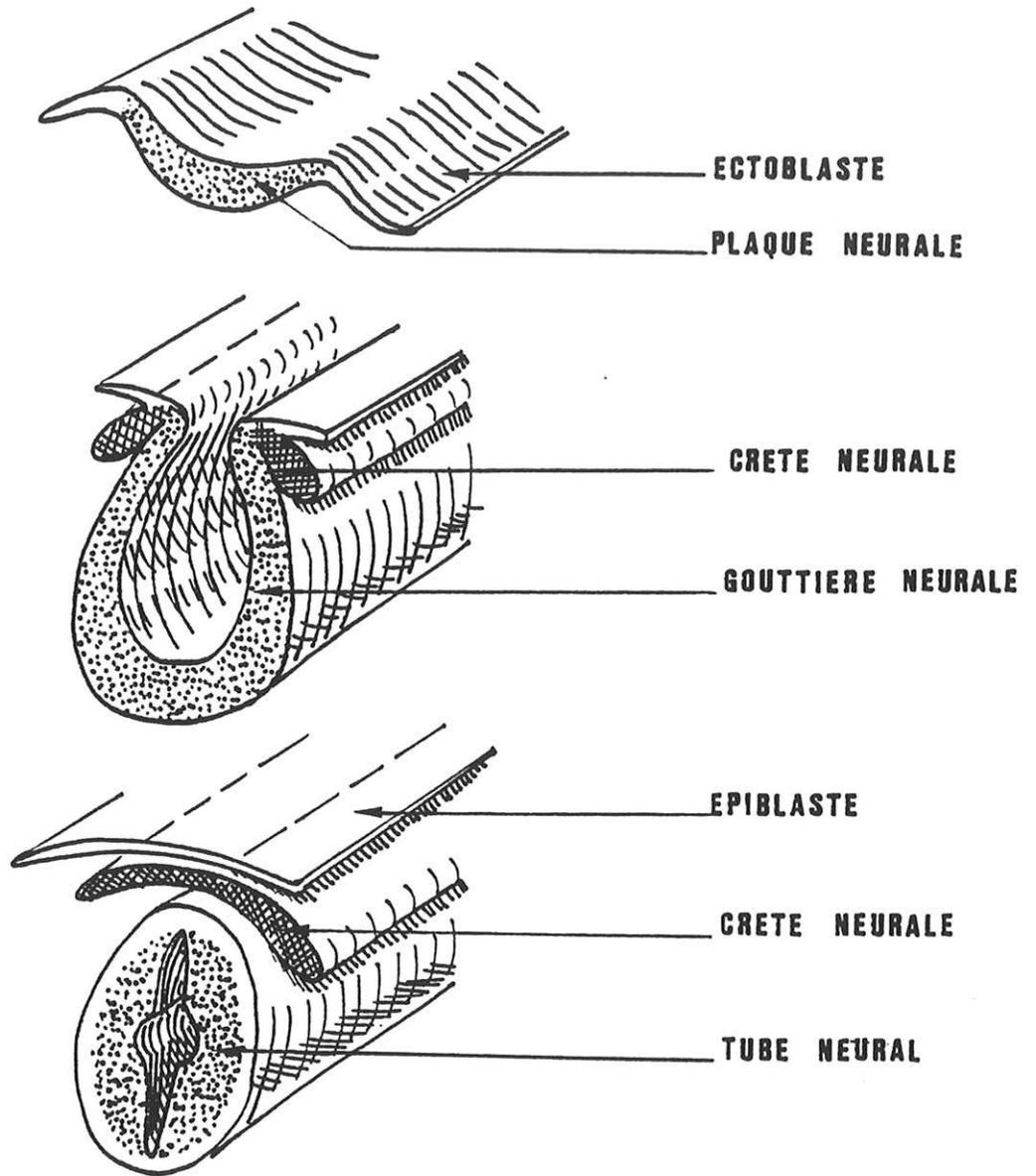


FIGURE N°1 :

EMBRYOGENESE DU SYSTEME NERVEUX (1)

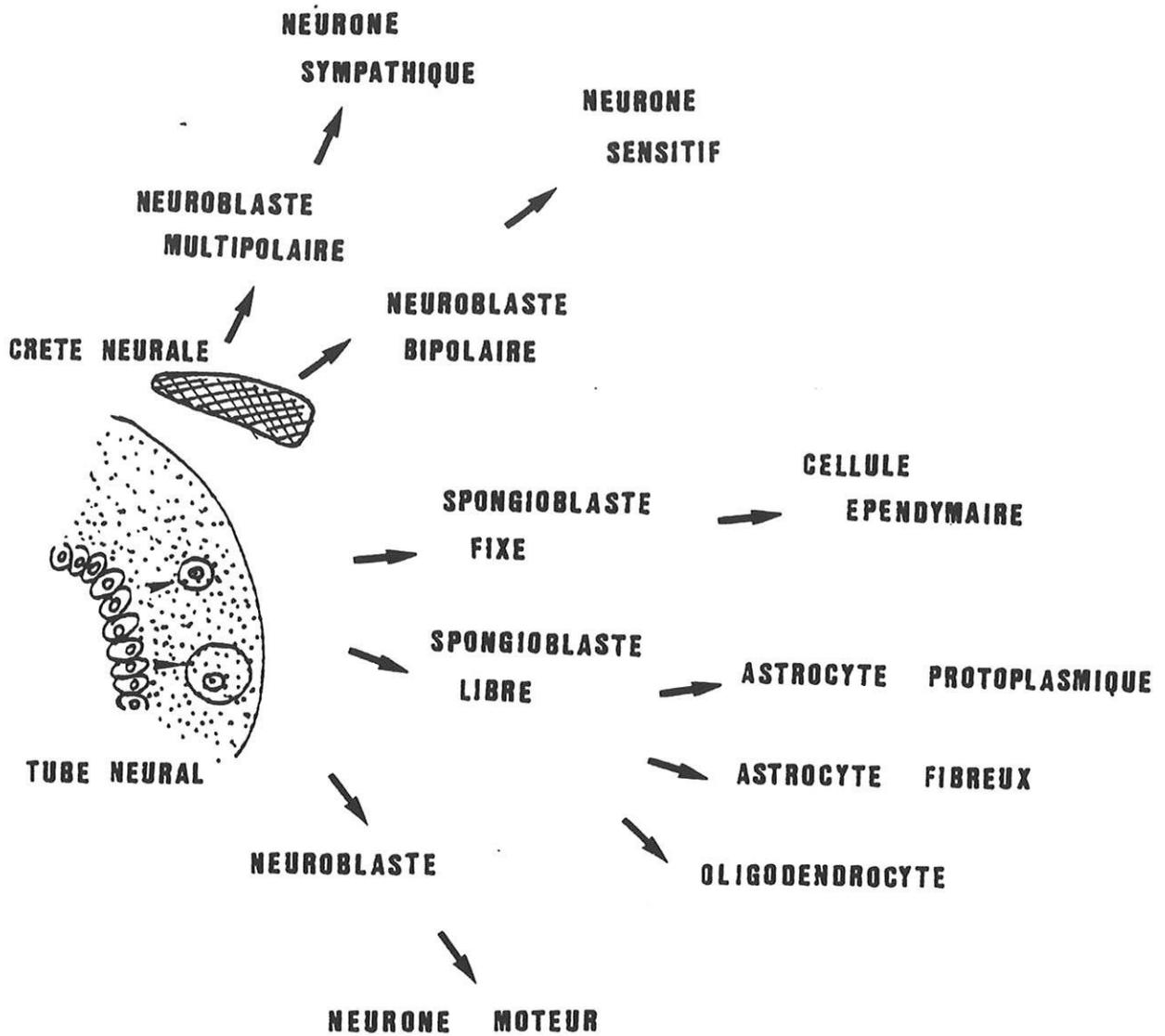


FIGURE N°2 :

DIFFERENCIATION DES CELLULES DU
SYSTEME NERVEUX CENTRAL (1)

HISTOLOGIE

A - Le système nerveux central (7,75)

Le système nerveux central comporte un parenchyme noble, représenté par les neurones et un tissu de soutien, les cellules névrogliques.

1 - Les neurones

Les neurones possèdent un corps cellulaire volumineux avec un noyau central nucléolé. Deux sortes de prolongements partent d'un corps cellulaire : un axone unique et un ou plusieurs dendrites très ramifiés.

Sur le plan ultrastructural, le cytoplasme est riche en amas de réticulum endoplasmique granuleux (REG) qui correspondent aux corps de Nissl, basophiles en microscopie optique. Outre cette structure particulière, on retrouve les constituants et organites habituels à toutes cellules, à savoir un appareil de Golgi, un réticulum endoplasmique lisse (REL), des vésicules, des mitochondries, de nombreux microfilaments et microtubules formant le cytosquelette du neurone.

2 - Les cellules névrogliques

La névroglie occupe la plus grande partie du tissu nerveux. Son rôle est d'assurer un support mécanique et métabolique vis à vis des neurones.

On distingue quatre types principaux de cellules névrogliques :

a) Les cellules épendymaires :

Elles tapissent initialement la cavité du tube neural et persistent ensuite sous forme d'un épithélium unistratifié, prismatique cilié, bordant les ventricules et le canal médullaire. Elles s'interposent donc entre le liquide céphalo-rachidien (LCR) et le tissu nerveux. A leur pôle apical, elles présentent des cils qui interviennent dans la propulsion du LCR à l'intérieur des ventricules, ainsi que des microvillosités vraisemblablement impliquées dans des fonctions d'absorption et de sécrétion. Leur pôle basal s'amincit et se ramifie dans la couche des prolongements astrocytaires. Contrairement aux autres épithéliums, ces cellules ne reposent pas sur une membrane basale.

Au microscope électronique, les épendymocytes possèdent essentiellement des organites impliqués dans la synthèse des protéines libérées dans le LCR. Le cytoplasme contient du REL, des mitochondries, de nombreux lysosomes et de rares gliofilaments (figure n°3).

b) Les astrocytes :

Ces cellules constituent un support architectural pour les neurones. Elles interviennent également dans la réparation des lésions du système nerveux central, de causes diverses, grâce à leur capacité de prolifération. De plus, elles régulent les échanges entre le sang et les neurones par le contrôle de la composition du liquide intercellulaire.

Les astrocytes ont une forme étoilée avec un corps cellulaire comprenant le noyau et des prolongements protoplasmiques. En

fonction du nombre, de la longueur, de l'aspect et du degré de ramifications des prolongements, on décrit deux types d'astrocytes :

* *l'astrocyte protoplasmique* se situe essentiellement dans la substance grise , dont il constitue l'élément cellulaire majeur ; il possède des prolongements courts, ramifiés, garnis de nombreuses épines.

* *l'astrocyte fibreux* se trouve principalement dans la substance blanche du système nerveux ; ses prolongements sont longs, lisses, peu ramifiés, souvent enroulés autour des capillaires.

Ces deux types de cellules présentent des expansions en contact étroit avec les membranes basales des capillaires : ce sont les pieds vasculaires. D'autres prolongements se terminent par apposition étroite sur les régions non synaptiques des neurones.

Au microscope électronique, cette cellule paraît dense avec un noyau clair. Le cytoplasme renferme les organites habituels (mitochondries, REG, Golgi...) et surtout des gliofilaments de 7 nm de diamètre, présents dans le corps et les prolongements, ainsi que des particules de glycogène (figure n°4).

c) Les oligodendrocytes :

Ils représentent 75 % du volume du système nerveux central. Ils sont responsables de la myélinisation des fibres nerveuses. Ce sont les cellules névrogliales les plus nombreuses de la substance blanche, mais on les observe également groupés autour des corps cellulaires des neurones de la substance grise. Ces cellules sont de taille moyenne avec

un corps très petit et des expansions courtes, peu nombreuses et peu ramifiées. Suivant leur localisation dans le tissu nerveux, on distingue :

* *les oligodendrocytes interfasciculaires* qui longent les fibres nerveuses de la substance blanche.

* *les oligodendrocytes périneuronaux* étroitement associés aux corps cellulaires des neurones.

Au microscope électronique, l'oligodendrocyte montre un noyau rond ou ovoïde avec un volumineux nucléole et des amas de chromatine condensée. Le cytoplasme contient de nombreux ribosomes libres, du REG, des mitochondries, des neurotubules, un appareil de Golgi bien développé. Les prolongements des oligodendrocytes interfasciculaires se terminent par une expansion plate qui s'enroule autour d'un axone (figure n°5).

d) La microglie :

Ces cellules, peu nombreuses, d'origine mésenchymateuse, immigrées dans le système nerveux central à un stade tardif du développement foetal, s'observent aussi bien dans la substance blanche que dans la substance grise. Elles sont assimilées au système des phagocytes mononucléés. Ces sont des petites cellules, ovoïdes, avec un noyau rond, petit, clair, un cytoplasme peu abondant contenant des lipides, des pigments et des prolongements fins, très ramifiés.

Lors d'une lésion tissulaire, les cellules microgliales se transforment en volumineuses cellules phagocytaires.

En microscopie électronique, le cytoplasme, pauvre en organites de sécrétion, contient de nombreux lysosomes disséminés dans le corps cellulaire et les prolongements (figure n°6).

B - Les méninges (7.75)

Les méninges comportent la dure-mère, dénommée également pachyméninge, ainsi que l'arachnoïde et la pie-mère formant les leptoméninges.

La dure-mère est constituée par une couche dense fibroélastique revêtue par une assise de cellules mésenchymateuses aplaties. Elle est séparée de l'arachnoïde par un espace potentiel, l'espace sous-dural.

L'arachnoïde est une mince membrane non vascularisée constituée de fibres collagènes et de quelques fibres élastiques recouvertes d'un mésothélium aplati. Elle est reliée à la pie-mère par un système de trabécules qui délimitent des cavités remplies de LCR, correspondant aux espaces sous-arachnoïdiens.

Les espaces sous-arachnoïdiens contiennent les artères et les veines.

La pie-mère revêt la surface du cerveau et pénètre dans le système nerveux central, le long du trajet des vaisseaux sanguins. Cette gaine leptoméningée qui entoure les artérioles et les veinules du tissu nerveux correspond aux espaces de Virchow-Robin.

La pie-mère est constituée par un réseau formé de fines fibres de réticuline et de fibres élastiques ; elle est tapissée sur sa face externe par une assise de cellules mésenchymateuses aplaties.

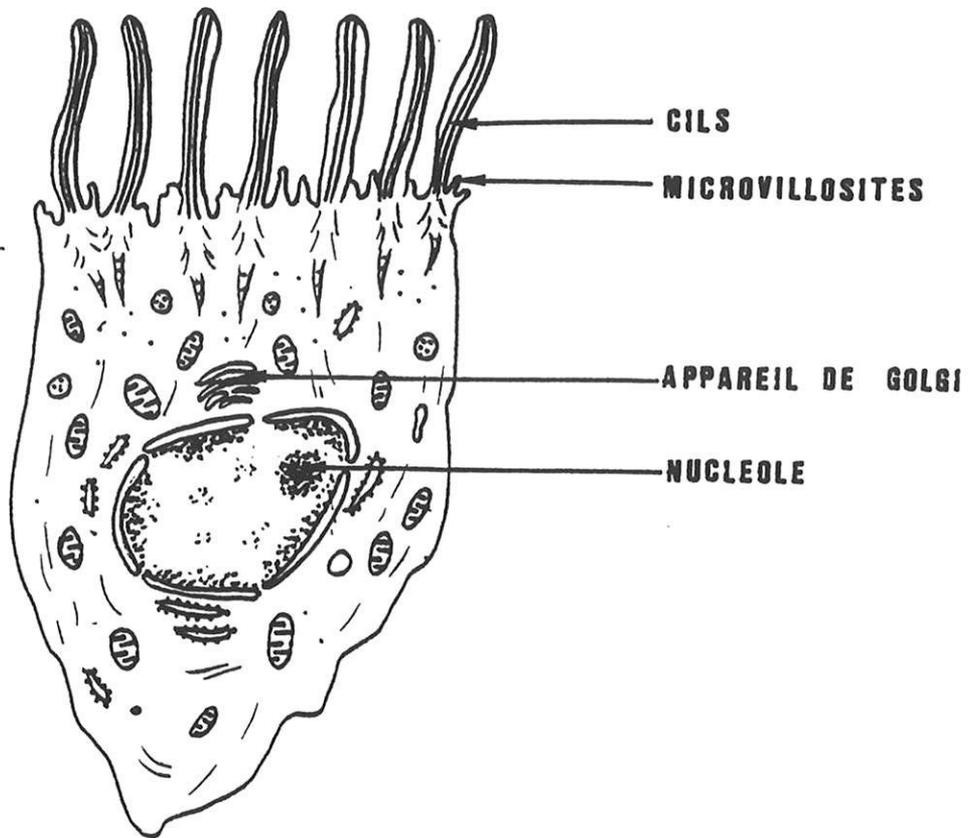


FIGURE N°3 : ULTRASTRUCTURE DE L'EPENDYMOCYTE (7)

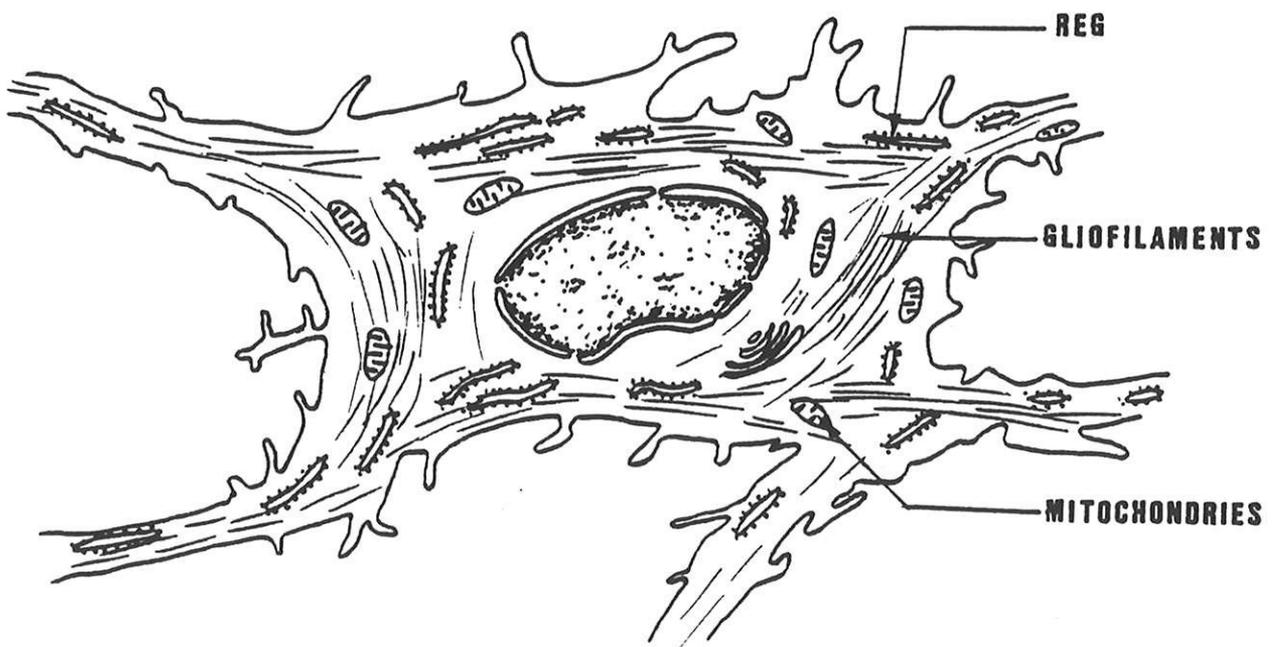


FIGURE N°4 : ULTRASTRUCTURE DE L'ASTROCYTE (7)

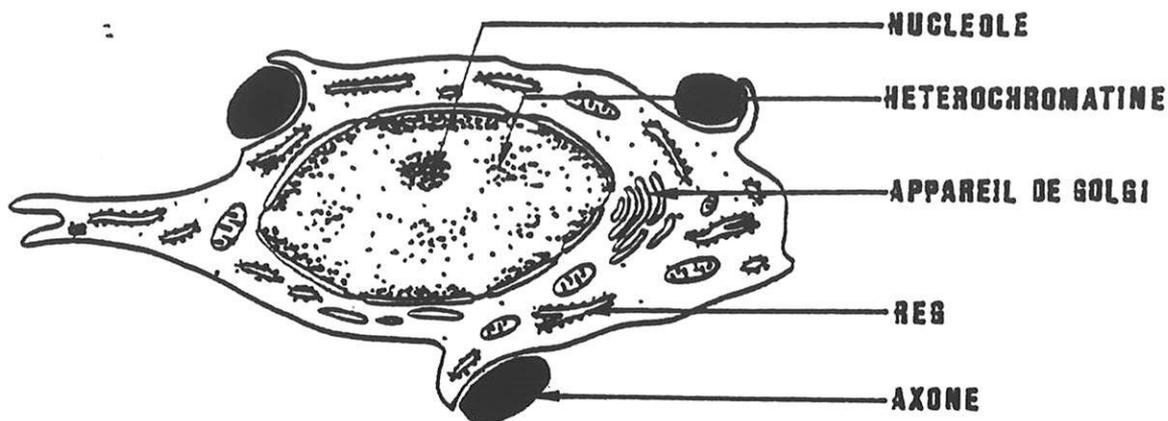


FIGURE N° 5 : ULTRASTRUCTURE DE L'OLIGODENDROCYTE (7)

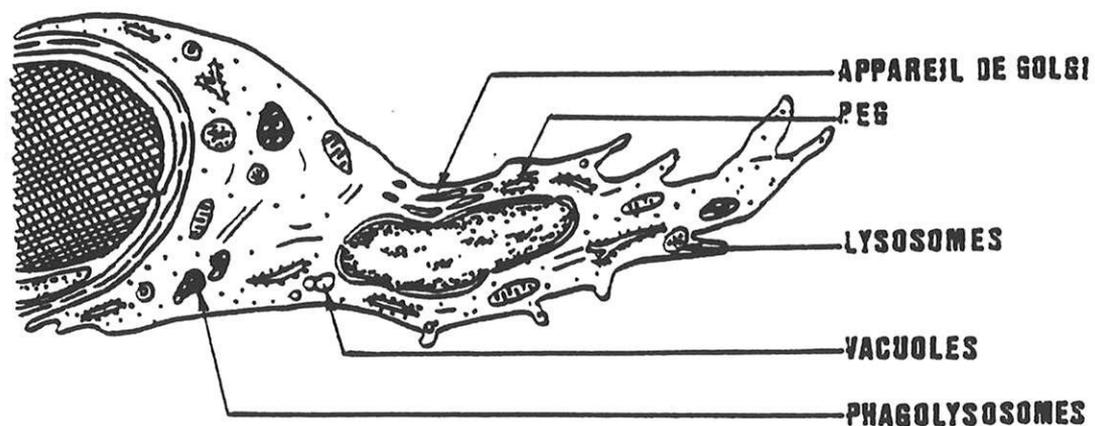


FIGURE N° 6 : ULTRASTRUCTURE DU MICROGLIOCYTE (7)
(la cellule est en contact étroit avec un capillaire)

CLASSIFICATIONS DES TUMEURS DU
SYSTEME NERVEUX

A - Historique (11, 53, 56, 58)

Les tumeurs du système nerveux présentent de nombreux types histologiques ainsi qu'un très grand polymorphisme dans une même prolifération. Plusieurs classifications ont été proposées par différents auteurs.

Le point de départ de toutes les classifications modernes repose sur l'ouvrage de Bailey et Cushing en 1926, inspiré de l'école espagnole. Ces auteurs établissent un schéma fondé sur les différents stades de l'ontogénèse du système nerveux central. En effet, ils proposent de comparer le type cellulaire dominant de chaque tumeur avec l'un quelconque des types cellulaires rencontrés au cours du développement histogénétique du système nerveux central. Mais ce schéma a l'inconvénient de définir des variétés tumorales trop nombreuses, parfois hypothétiques ou inclassables et surtout, de ne pas tenir compte du degré d'anaplasie et des phénomènes de dédifférenciation qui accompagnent en général les tumeurs à croissance rapide.

Influencés par de telles considérations, Kernohan et Sayre, en 1952, revoient la classification de Bailey et Cushing. Ils proposent un mode de regroupement simplifié des tumeurs permettant l'instauration de protocoles thérapeutiques. Ces auteurs établissent un système de grading de 1 à 4 par ordre croissant de malignité. Ce système est appliqué aux astrocytomes, aux oligodendrogliomes et aux épendymomes. Il entraîne la suppression de quelques entités tumorales, en particulier celle du glioblastome multiforme (tableau n°1).

Malgré une apparente simplification, il persiste un certain nombre de difficultés concernant l'adoption de cette classification histopronostique. En effet, une biopsie n'est pas toujours le fidèle représentant de l'ensemble de la tumeur. Or l'anaplasie sur laquelle se fonde la valeur pronostique, est très souvent localisée à une partie de la prolifération néoplasique. De plus, l'aspect cytologique d'une tumeur n'est pas statique. Certains auteurs (56, 76) émettent le concept de transformation d'une tumeur originalement bénigne en une tumeur de haut grade de malignité, comme par exemple dans les gliomes astrocytaires. Ils pensent qu'il est délicat de corrélérer l'aspect histologique et le pronostic clinique, d'autant plus que le système de grading ne tient pas compte de la topographie de la tumeur, facteur de la plus grande importance puisqu'il conditionne l'accessibilité chirurgicale et les chances d'excision complète.

Le système de grading de Kernohan apparaît difficile à appliquer en pratique. L'établissement des grades s'effectue en effet, en recherchant de nombreux facteurs tels que l'anaplasie, le pléomorphisme cellulaire et nucléaire, l'hyperchromatisme, la vascularisation, la cellularité, la nécrose, la prolifération endothéliale, les mitoses, la délimitation tumorale. Leur présence est appréciée de façon subjective selon différents degrés. La complexité de ce système difficilement reproductible d'un examinateur à l'autre conduit Russel et Rubinstein (tableau n°2) ainsi que Zülch (en 1979), sous les auspices de l'OMS (76), à proposer une classification inspirée sur celle de Bayley et Cushing, c'est à dire fondée sur les types cytologiques prédominants dans une même tumeur.

Ainsi, Zülch présente une classification internationale des tumeurs du système nerveux central, résultat d'un consensus achevé après plusieurs années de travaux (76).

Cependant, dans cette classification, aucun système d'évaluation du degré de malignité n'est réellement proposé. Les grades ne sont indiqués qu'en correspondance de différents types histologiques: pour un même type histologique, les critères de malignité utilisés apparaissent proches de ceux de Kernohan. C'est ainsi que la notion d'anaplasie est reprise pour distinguer l'astrocytome (grade 2 selon Kernohan) et l'astrocytome anaplasique (grade 3 selon Kernohan) (49). La définition de l'astrocytome anaplasique proposée par l'OMS (76) reste très imprécise : "astrocytome appartenant à l'un des sous-types reconnus contenant des zones d'anaplasie. Focalement, il peut être difficile à distinguer d'un glioblastome". Si cette classification a permis un meilleur regroupement des tumeurs cérébrales en fonction de leur type histologique, on constate cependant qu'il existe des lacunes quant à l'évaluation du degré de malignité. L'imprécision de cette classification a conduit en pratique, à la division des gliomes en deux groupes : les tumeurs de bas grades et les tumeurs de haut grades de malignité (13).

Ces constatations ont amené Daumas-Duport et coll (9) à proposer en 1988, un système de grading simple et reproductible. Il ne s'applique qu'aux tumeurs astrocytaires "ordinaires" (astrocytomes fibrillaires, protoplasmiques, gémistocytiques et glioblastomes) en excluant les astrocytomes pilocytiques.

Cette méthode se fonde sur la présence ou l'absence de quatre critères morphologiques les moins subjectifs possibles :

- atypies nucléaires (c'est à dire hyperchromatisme et/ou variation de forme et de taille),
- mitoses (normales et anormales),
- prolifération endothéliale (les vaisseaux doivent présenter une pluristratification endothéliale),
- nécrose.

Ensuite, le système de grading se définit par l'addition des différents scores :

- grade 1 : aucun critère
- grade 2 : un critère
- grade 3 : deux critères
- grade 4 : 3 ou 4 critères

Daumas -Duport et coll (8) précisent en outre que ce système de grading doit être associé à la configuration spatiale de la tumeur dont ils définissent trois types (figure n°7) :

- type I : tissu tumoral solide sans cellule tumorale isolée
- type II : tissu tumoral avec cellules tumorales isolées infiltrant le parenchyme cérébral
- type III : cellules tumorales isolées et absence de tissu tumoral solide

La détermination du type spatial s'effectue au mieux sur l'étude histologique de biopsies stéréotaxiques étagées.

Le système de grading de Daumas-Duport et coll est celui qui est utilisé actuellement au C.H.R.U. de LIMOGES.

B - Place des tumeurs cérébrales mixtes

Une tumeur mixte est un néoplasme qui associe deux proliférations tumorales distinctes.

Au sein des tumeurs gliales, la présence de populations cellulaires néoplasiques mixtes crée souvent des difficultés supplémentaires de classification et de pronostic.

Rubinstein a répertorié en pratique trois types de tumeurs mixtes :

- les tumeurs mixtes gliomateuses dans lesquelles on ne retrouve que des éléments gliaux (ex : oligo-astrocytome)
- les tumeurs mixtes neuronales et gliales formant les gangliogliomes
- les tumeurs mixtes gliomateuses et sarcomateuses

La dernière classification de l'OMS, encore à l'état de projet, ne propose que deux types de tumeurs mixtes (tableau n°3) :

- les gliomes mixtes
- les tumeurs mixtes neuronales et gliales

Dans cette classification, les gliosarcomes ne constituent qu'une variante des glioblastomes.

Tumeurs du tissu nerveux	Gliomes	Astrocytomes	Astrocytomes, grade 1 Astrocytomes, grade 2 Astrocytomes, grade 3 Astrocytomes, grade 4
		Ependymomes	Ependymomes, grade 1 Ependymomes, grade 2 Ependymomes, grade 3 Ependymomes, grade 4
		Oligodendrogliomes	Oligodendrogliomes Oligodendroblastomes
			Médulloblastomes Neuroastrocytomes Gliomes sous-épendymaires
Tumeurs mésochymateuses	Neurilemmomes		
	Tumeurs vasculaires		
	Sarcomes		
	Lipomes		
Méningiomes			
Tumeurs liées à un trouble du développement	Kystes colloïdes du 3ème ventricule Chordomes Tumeurs dermoïdes et épidermoïdes		
Tumeurs de la pinéale	Pinéalomes Tératomes		

TABLEAU N°1

CLASSIFICATION DES TUMEURS PRIMITIVES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL
(D'après KERNOHAN, 1952) (53)

TABLEAU N°2
CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES TUMEURS DU SYSTEME
NERVEUX CENTRAL (RUBINSTEIN) (58)

A - TUMEURS DES CELLULES NEUROGLIALES

I - Tumeurs astrocytaires

- 1) Astrocytome
- 2) Astroblastome
- 3) Sponglioblastome polaire

II - Tumeurs oligodendrogiales

Oligodendrogliomes

III - Tumeurs de l'épendyme

- 1) Ependymome
- 2) Subépendymome
- 3) Ependymoblastome

IV - Tumeurs anaplasiques

Glioblastomes multiformes

B - TUMEURS DES CELLULES NEURONALES ET DES PRECURSEURS PRIMITIFS BIPOTENTIELS

I - Médulloépithéliomes

II - Médulloblastomes et neuroblastomes cérébelleux

III - Neuroblastome cérébral

IV - Gangliocytome et gangliogliome

C - TUMEURS DES TISSUS SPECIALISES D'ORIGINE NEURO-EPITHELIALE CENTRALE

I - Tumeurs neuroépithéliales de la rétine

- 1) Rétinoblastome
- 2) Médulloépithéliome
- 3) Astrocytome ou gliome adulte

II - Gliome du nerf optique et du chiasma

III - Tumeurs de la neurohypophyse

- 1) Astrocytome
- 2) Tumeur à cellules granuleuses

IV - Tumeurs des cellules parenchymateuses et gliales de la glande pinéale

- 1) Pinéoblastome
- 2) Pinéocytome
- 3) Gliome :
 - a - Astrocytome
 - b - Glioblastome

V - Tumeurs de l'épithélium des plexus choroïdes

- 1) Papillome
- 2) Carcinome

**CLASSIFICATION DE L'OMS (1990)
TYPES HISTOLOGIQUES DES TUMEURS DU SNC (OMS)**

I - TUMEURS DU TISSU NEUROEPITHELIAL**A - Tumeurs astrocytaires**

- astrocytome (variantes fibrillaire, protoplasmique, gémistocytique ou mixte)
- astrocytome anaplasique (malin)
- glioblastome (variantes : glioblastome à cellules géantes et gliosarcome)
- astrocytome pilocytique
- xanthoastrocytome pléomorphique
- astrocytome à cellules géantes sous-épendymaire (associé en général à une sclérose tubéreuse)

B - Tumeurs oligodendrogiales**C - Tumeurs épendymaires****D - Gliomes mixtes**

- oligo-astrocytome mixte
- oligo-astrocytome anaplasique (malin)
- autres

E - Tumeurs des plexus choroïdes**F - Tumeurs neuroépithéliales d'origine incertaine****G - Tumeurs neuronales et tumeurs mixtes neuronales et gliales****H - Tumeurs pinéales****I - Tumeurs embryonnaires****II - TUMEURS DES NERFS CRANIENS ET RACHIDIENS****A - Schwannomes****B - Neurofibromes****C - Tumeurs malignes des nerfs périphériques****III - TUMEURS DES MENINGES****A - Tumeurs des cellules méningothéliales**

- 1 - méningiomes
- 2 - méningiome atypique
- 3 - méningiome anaplasique malin

B - Tumeurs mésenchymateuses non méningothéliales

- 1 - Tumeurs bénignes
- 2 - Tumeurs malignes

C - Lésions mélaniques primitives**D - Tumeurs d'origine incertaine**

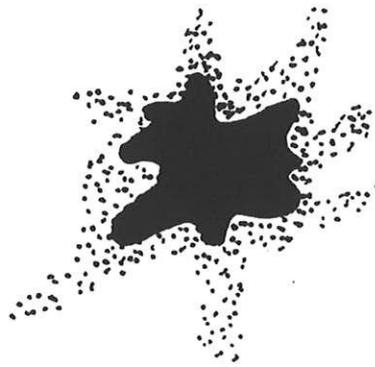
	GRADE 1	GRADE 2	GRADE 3	GRADE 4
KERNOHAN	pas d'anaplasie cellulaire	anaplasie peu importante, aspect normal pour la plupart des cellules	anaplasie dans la moitié des cellules	anaplasie importante, peu de cellules d'apparence normale
	cellularité moyenne	cellularité moyenne	cellularité plus importante	cellularité marquée
	pas de mitose prolifération endothéliale minime pas de nécrose zone de transition avec le cerveau normal : large	pas de mitose prolifération endothéliale minime pas de nécrose zone de transition : moins large	présence de mitoses prolifération endothéliale plus fréquente nécrose fréquente zone de transition : étroite	nombreuses mitoses prolifération endothéliale marquée nécrose extensive zone de transition : parfois finement démarquée
OMS	ASTROCYTOME	ASTROCYTOME	ASTROCYTOME ANAPLASIQUE	GLIOBLASTOME
	tumeur constituée principalement d'astrocytes (fibrillaires, protoplasmiques, gémistocytiques, cellules géantes et combinaisons de tout cela)	tumeur montrant des aires de transition anaplasique : cette dernière peut être difficile à différencier d'un glioblastome		tumeur gliale anaplasique avec forte cellularité et nécrose avec aspect pseudo-palissadique. On peut reconnaître une petite fraction d'astrocytome. Plus rarement, on rencontre un oligodendro-gliome ou un épendymome comme lésion sous-jacente
RUBINSTEIN	tumeur astrocytaire avec densité cellulaire modérée, augmentation de taille des noyaux modérée, hyperchromatisme modéré et rares mitoses, pas de prolifération endothéliale, pas de nécrose	appelé aussi "astrocytome malin", densité cellulaire augmentée, irrégularités nucléaires, hyperchromatisme, parfois formation de cellules géantes, présence de mitoses et d'une prolifération endothéliale		tumeur très cellulaire avec pléomorphisme nucléaire et hyperchromatisme, nombreuses mitoses (souvent atypiques), prolifération endothéliale et nécrose, présence de foyers astrocytaires différenciés associés à des foyers anaplasiques

TABLEAU N°4

COMPARAISON DU GRADING DES TUMEURS ASTROCYTAIRES SELON KERNOHAN
ET SELON LES SCHEMAS DE CLASSIFICATION DE L'OMS ET DE RUBINSTEIN (49)



TYPE I



TYPE II



TYPE III

FIGURE N° 7 :
CONFIGURATION SPATIALE DES GLIOMES (8)

GLIOSARCOMES :

DEFINITION, HISTORIQUE ET

PROBLEMES NOSOLOGIQUES

Le gliosarcome est une tumeur cérébrale mixte associant deux composantes tumorales : l'une gliale et l'autre mésenchymateuse.

Cette tumeur a été décrite pour la première fois par Stroebe en 1895 : il établit que le terme de gliosarcome doit être exclusivement réservé aux tumeurs contenant les deux composantes tumorales distinctes (67).

Par la suite, cette entité a été critiquée par de nombreux auteurs : en particulier, Globus et Strauss (18) pensaient que Stroebe avait commis une erreur en interprétant comme néoplasique l'hyperplasie vasculaire exubérante si communément rencontrée dans les glioblastomes multiformes.

Beaucoup utilisèrent alors le terme de gliosarcome pour désigner des glioblastomes multiformes ayant un contingent cellulaire fusiforme d'allure sarcomatoïde : ces tumeurs n'étaient formées que par des cellules d'origine gliale. Les termes de gliosarcome et de "gliome sarcomatosique" avaient la même signification.

C'est en 1955 que Feigin et Gross (16), en s'appuyant sur la description de trois cas clinicopathologiques, réintroduisent la notion de "sarcome survenant dans un glioblastome" comme une véritable tumeur mixte telle que la définissait Stroebe. Dans leur description, ils émettent le concept d'une transformation sarcomateuse à partir des cellules endothéliales hyperplasiques du glioblastome multiforme.

En 1972, Russel et Rubinstein (58), tout en admettant l'existence de tumeurs mixtes glioblastomateuses et fibrosarcomateuses, remettent en question les concepts histogénétiques de Feigin et Gross. Ils considèrent que les cellules sarcomateuses peuvent aussi provenir

des cellules adventitielles fibroblastiques. De plus, ils distinguent un autre type de tumeur mixte, à savoir une prolifération gliale survenant dans un sarcome cérébral. Ils dénommeront ce type de tumeur "sarcogliome" par opposition au "gliosarcome".

Morantz et coll, en 1976, publient une étude clinico-pathologique reposant sur 24 cas de gliosarcomes (42). Ils établissent, avec une plus grande précision, les critères diagnostics anatomo-pathologiques et présentent des tableaux comparatifs avec les glioblastomes multiformes. Cette étude sera réitérée et affinée en 1991 par Meis et coll (41). Elle repose sur 26 cas de gliosarcomes. Les travaux de Morantz et Meis sont les deux seules séries importantes de la littérature.

En 1979, dans la classification internationale des tumeurs, Zülch (76) considère les gliosarcomes comme une variante des glioblastomes. Il les dénomme "les glioblastomes mixtes à composante sarcomateuse". Sur le plan histopathologique, cette variante correspond exactement à la tumeur mixte décrite initialement par Stroebe.

En 1991, Jones et coll (27) remettent en question l'existence réelle des gliosarcomes en s'appuyant sur des techniques immunohistochimiques.

Au total, les gliosarcomes (Stroebe 1895 - Morantz et coll 1976), "les sarcomes survenant dans les glioblastomes" (Feigin et Gross 1955), "les tumeurs mixtes glioblastomateuses et fibrosarcomateuses" (Russel et Rubinstein 1972) et "les glioblastomes avec composante sarcomateuse" (Zülch 1979) semblent désigner une même tumeur mixte gliale et mésenchymateuse dont l'histogénèse est très controversée.

MATERIEL ET METHODES

A - Critères de sélection

Ce travail présente l'aspect clinico-pathologique de 7 cas de tumeurs mixtes sélectionnés rétrospectivement sur des critères morphologiques et choisis parmi 200 cas de tumeurs astrocytaires malignes.

Les critères de sélection reposent uniquement sur l'aspect des cellules tumorales sur colorations de routine. Les cas retenus doivent présenter l'aspect d'une tumeur bimorphique avec deux populations malignes distinctes sous forme d'une :

- composante maligne astrocytaire, correspondant à un grade 3 ou 4 selon le grading de Daumas-Duport
- composante cellulaire fusiforme d'origine indéterminée, présentant également des critères de malignité (nécrose, mitoses, atypies cytonucléaires)

B - Moyens utilisés

Afin d'essayer d'élucider l'origine de cette composante cellulaire fusiforme, il est effectué sur chaque cas des colorations histologiques complémentaires, une étude immunohistochimique et ultrastructurale. Ces différentes techniques sont réalisées sur des pièces opératoires fixées le plus souvent dans le liquide de bouin, parfois dans du formol à 10 %, et incluses en paraffine.

1 - Colorations histologiques (25)

* *L'hématéine-éosine-safran (HES) et l'hématéine-phloxine-safran (HPS)* sont les colorations de routine qui ont permis la sélection des 7 cas. Les noyaux apparaissent basophiles et le cytoplasme éosinophile.

* *Le trichrome de Masson* est une technique de coloration du tissu conjonctif. Il met bien en évidence le collagène coloré en bleu, alors que le cytoplasme des cellules apparaît rouge et les noyaux foncés, basophiles.

* *La coloration de la réticuline ou coloration de Gordon Sweet (GS)* repose sur des phénomènes d'oxydation des fibres argyrophiles après imprégnation argentique. Les fibres de réticuline sont colorées en noir et les cellules en rouge.

2 - Immunohistochimie

L'immunohistochimie repose sur la révélation d'antigènes cellulaires par l'intermédiaire d'anticorps spécifiques conjugués à une enzyme, à une substance fluorescente ou à des particules métalliques.

Dans ce travail, on utilise une technique d'immunopéroxydase indirecte en 3 temps. Elle s'effectue sur des coupes de 5 μ d'épaisseur provenant de prélèvements tissulaires inclus en paraffine :

- 1ère couche : mise en contact de l'anticorps primaire monoclonal de souris anti-humain et de l'antigène cellulaire

- 2ème couche : adjonction de sérum de lapin anti-souris marqué à la peroxydase (Dakopatts code n°P 217) dilué au 1/15

- 3ème couche : amplification par adjonction de sérum de porc anti-lapin marqué à la peroxydase (Dakopatts code n°P 161) dilué au 1/15

- révélation de l'activité peroxydasique : le substrat utilisé est le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) ; le révélateur de la réaction est la DAB (diaminobenzidine).

La positivité pour l'anticorps se traduit par un dépôt coloré brun dans le cytoplasme des cellules.

Différents anticorps primaires sont utilisés :

- anticorps anti-GFAP (Dakopatts code n°M 761) dilué au 1/100
- anticorps anti-vimentine (Dakopatts code n°M 725) dilué au 1/25
- anticorps anti-desmine (Dakopatts code n°M 760) dilué au 1/100
- anticorps anti-facteur VIII (Dakopatts code n°M 616) dilué au 1/2 et techniqué après digestion enzymatique
- anticorps anti-BNH9 (Immunotech code n°0743) dilué au 1/10
- anticorps anti-cytokératine (KL1) (Immunotech code n°0128) dilué au 1/25

3 - Microscopie électronique

L'étude ultrastructurale s'effectue à partir de prélèvements tissulaires fixés rapidement dans une solution de glutaraldéhyde tamponnée, puis dans une solution osmique tamponnée. Après déshydratation, les fragments sont inclus en résine Epox 812. Dans un

premier temps, des coupes semi-fines de 1 à 2 μ d'épaisseur permettent de repérer la partie intéressante. Dans un deuxième temps, il est réalisé des coupes ultra-fines de 600 A environ au niveau de la zone sélectionnée. Ces coupes sont ensuite contrastées par de l'acétate d'uranyl et du citrate de plomb, selon une technique automatique ou manuelle. L'examen ultrastructural est effectué sur un microscope électronique de type PHILIPS CM 10.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N°1

Résumé clinique :

Madame GU..., 58 ans, est hospitalisée pour céphalées et hémiparésie gauche d'apparition récente, rapidement progressive en deux mois, associées à un syndrome d'hypertension intracrânienne.

Dans ses antécédents, on note la cure de trois hernies inguinales et une intervention pour varices compliquée d'embolie pulmonaire.

La tomodensitométrie révèle une volumineuse tumeur hétérogène inter-hémisphérique pariétale postérieure droite.

L'angiographie numérisée carotidienne droite confirme une hypervascularisation pariéto-occipitale.

Au cours de l'intervention chirurgicale, une exérèse macroscopiquement complète, d'environ 2,5 cm de diamètre, est pratiquée au niveau du cortex inter-hémisphérique. La tumeur présente par ailleurs des adhérences avec la faux du cerveau.

Les suites post-opératoires immédiates sont bonnes, sans séquelle neurologique et avec récupération quasiment complète du déficit moteur.

Une semaine après l'intervention, la patiente reçoit un traitement par radiothérapie de 18 grays en trois séances de trois jours

au niveau de la totalité de l'encéphale, suivies, trois semaines plus tard, d'une deuxième série de 30 grays en trois semaines au niveau du lit tumoral. L'irradiation est bien tolérée et la patiente est en bon état général.

Six mois après l'intervention chirurgicale, la patiente est de nouveau hospitalisée pour apparition d'une aphasie sans dysarthrie, de céphalées diffuses, d'acouphènes et de phosphènes, et d'une hémiparésie gauche.

Un nouveau bilan tomodensitométrique montre une récurrence tumorale pariétale postérieure droite ainsi qu'une néoformation tumorale frontale gauche.

Un traitement anti-oedémateux améliore discrètement la symptomatologie clinique, mais il persiste toujours une hémiparésie gauche ainsi que des acouphènes et des phosphènes.

La patiente décède douze mois après l'intervention chirurgicale.

Examen anatomo-pathologique :

Macroscopie :

Lors de l'intervention chirurgicale, des petits fragments pesant au total 6,1 g, de teinte grisâtre avec des marbrures hémorragiques et de consistance molle, ont été remis au laboratoire d'Anatomie Pathologique.

Microscopie optique :

Sur les colorations standards type HES ou HPS, on met en évidence une tumeur proche des espaces méningés, constituée par une double population cellulaire tumorale. Ces deux proliférations présentent un agencement contigu ou entremêlé. Elles sont formées par :

- une population tumorale gliale au sein de laquelle on identifie des mitoses et des atypies cellulaires, des foyers de nécrose et une prolifération endothélio-capillaire avec parfois un aspect glomérulé des vaisseaux ; les cellules gliales sont polymorphes, le plus souvent de type gémistocytaire ou fibrillaire.

- une population tumorale constituée de cellules fusiformes avec atypies cyto-nucléaires et quelques mitoses.

En périphérie de la tumeur, on note une importante gliose réactionnelle infiltrée, par places, par des astrocytes tumoraux fibrillaires.

La coloration du tissu conjonctif par le trichrome de Masson met en évidence des dépôts de collagène entre les cellules fusiformes.

La coloration de la réticuline montre un engainement de chaque cellule fusiforme alors que les cellules astrocytaires restent regroupées en nids.

Immunohistochimie :

L'anticorps anti-GFAP est positif sur toutes les cellules de la prolifération gliale, avec une intensité variable suivant la morphologie. Le marquage est intense dans le péri-karyon et dans les prolongements cellulaires des astrocytes fibrillaires. On remarque, par ailleurs, la

présence de quelques cellules positives au sein de la prolifération cellulaire fusiforme. L'ensemble de l'immunomarquage donne ainsi un aspect marbré au niveau de la prolifération tumorale.

La vimentine apparaît coexprimée par les cellules gliales et celles de la composante cellulaire fusiforme.

Les anticorps anti-desmine et anti-cytokératine sont tous les deux négatifs.

Les anticorps anti-facteur VIII et anti-BNH9 montrent une positivité nette uniquement au niveau des cellules endothéliales qui bordent les lumières vasculaires. Cet immunomarquage permet, en outre, de constater une prépondérance de la vascularisation au niveau de la prolifération gliale par rapport à la prolifération cellulaire fusiforme

Microscopie électronique :

Les prélèvements examinés sur coupes semi-fines ne montrent qu'une seule coupe exploitable sur neuf en raison de la nécrose importante : celle-ci intéresse une zone de prolifération cellulaire fibrillaire.

Sur coupes ultra-fines, on observe la présence de cellules gliales très altérées et oedémateuses : les organites sont peu abondants et clairsemés, mêlés à des fibres gliales. Il n'est pas identifié d'autres types de cellules.

OBSERVATION N°2

Résumé clinique :

Monsieur CH..., 53 ans, présente des céphalées récidivantes et persistantes associées à des troubles visuels, ainsi qu'à deux épisodes d'hallucinations olfactives.

L'examen neurologique est par ailleurs normal.

Dans ses antécédents, on note de l'HTA, une tuberculose pulmonaire traitée huit ans auparavant et une appendicectomie.

Un examen tomodensitométrique effectué quatre mois après le début des premiers signes, révèle une tumeur temporale droite d'aspect kystique avec début d'engagement.

Une artériographie carotidienne confirme la présence d'un volumineux processus expansif pariéto-temporal droit avec minime néovascularisation et refoulement de la sylvienne.

Lors de l'intervention chirurgicale, la tumeur est enlevée partiellement à cause de ses rapports vasculaires. Elle apparaît de la taille d'une clémentine, de siège temporal, cortico-sous-corticale avec un kyste central volumineux. Il n'y a pas d'adhérence méningée.

Les suites opératoires sont relativement bonnes.

Une radiothérapie, sous forme de "flasch Cobalt" de deux séquences de 18 grays, est instaurée. Celle-ci est bien tolérée.

Deux mois après l'intervention chirurgicale, le patient est réhospitalisé pour un syndrome fébrile dont le bilan étiologique demeure négatif. Une antibiothérapie à large spectre est prescrite.

Dix mois après le début des premiers signes cliniques, le patient présente brutalement des clonies du membre supérieur gauche ainsi qu'une hémiparésie gauche touchant le territoire brachio-facial.

La tomodensitométrie révèle une récurrence tumorale temporale droite sous forme d'une image hyperdense.

Lors de la deuxième intervention chirurgicale, un tissu d'aspect cicatriciel et du tissu ramolli sont retirés de la région temporale postérieure, puis une masse dure, de la taille d'une noix, adhérente à la dure-mère, est extirpée de façon incomplète en raison des rapports étroits avec les vaisseaux sylviens.

Dans les suites opératoires, on note la persistance d'un discret déficit brachio-facial et l'apparition intermittente d'un état de confusion mentale.

Sur le plan thérapeutique, un protocole chimiothérapique AMIEL est débuté.

Des contrôles tomodensitométriques effectués deux mois, trois mois et quatre mois après la deuxième intervention mettent en évidence une augmentation de volume d'un processus expansif calcifié, temporal droit se projetant vers la fente sphénoïdale et la petite aile du sphénoïde.

Sur le plan neurologique, on note l'existence d'une parésie oculo-motrice droite et la persistance d'une hémiparésie gauche.

Une troisième intervention chirurgicale (quatorze mois après l'apparition des premiers signes cliniques) aboutit à l'exérèse d'une

tumeur adhérente à la dure-mère, extrêmement dure, partiellement calcifiée dont l'aspect macroscopique est proche de celui d'un méningiome ou d'un chondrome. Après clippage d'une des artères sylviennes, l'exérèse tumorale est effectuée en totalité.

En post-opératoire immédiat, on note une régression partielle du déficit gauche. Mais, quinze jours plus tard, l'état de conscience s'altère progressivement avec l'apparition d'une somnolence et d'une mydriase droite aréactive, puis d'un coma aréactif et de mouvements de décérébration nécessitant une intubation et une ventilation assistée.

Le patient décède treize mois après la première intervention chirurgicale.

Examen anatomo-pathologique :

1 - Première intervention :

Macroscopie :

Le laboratoire a reçu plusieurs petits fragments de consistance molle.

Microscopie optique :

Sur les colorations standards, on observe une prolifération tumorale très polymorphe. Elle comporte une composante dominante d'aspect glial, représentée par des astrocytes essentiellement gémistocytiques, parfois fibrillaires associés à de rares cellules géantes plurinucléées. Ce contingent cellulaire montre de très nombreuses

mitoses anormales, des atypies cyto-nucléaires, de vastes foyers de nécrose entourés d'un agencement pseudo-palissadique, et une très discrète prolifération endothéliale.

On note également la présence d'une composante mineure à cellules fusiformes, très riche en atypies cyto-nucléaires ainsi qu'en mitoses. Ces cellules montrent un agencement fasciculé tantôt dense, tantôt clairsemé. La vascularisation dans cette zone est peu abondante.

En périphérie de cette tumeur, il existe une importante gliose astrocytaire infiltrée par places par des cellules tumorales d'origine gliale.

La coloration par le trichrome de Masson montre des dépôts de fibres collagène dans les zones de prolifération à cellules fusiformes. On note également un engainement réticulinique autour de chacune des cellules de cette composante fusiforme.

Immunohistochimie :

L'anticorps anti-GFAP est nettement positif aussi bien dans les zones tumorales d'aspect astrocytaire sur l'HPS que dans les zones de gliose astrocytaire. Les aires de prolifération à cellules fusiformes contrastent très nettement et sans transition graduelle par leur négativité.

La vimentine est coexprimée par les cellules gliales et la composante cellulaire fusiforme avec une intensité plus marquée pour les cellules gliales.

Les anticorps anti-desmine et anti-cytokératine sont négatifs sur l'ensemble de la tumeur.

Les anticorps anti-facteur VIII et anti-BNH9 présentent le même immunomarquage en soulignant uniquement les cellules endothéliales au bord des lumières vasculaires.

Microscopie électronique :

Les prélèvements examinés sur trois coupes semi-fines intéressent une zone tumorale altérée, le plus souvent nécrotique avec autour, des cellules d'aspect astrocytaire.

Sur les coupes ultra-fines, on note un matériel altéré contenant des cellules de type macrophagique, riches en organites cytoplasmiques, avec de nombreux lysosomes et des inclusions.

On observe également la présence de rares cellules astrocytaires.

2 - Deuxième intervention :

Macroscopie :

Le laboratoire a reçu plusieurs petits fragments pesant au total 18 g et de consistance dure.

Microscopie optique :

La prolifération tumorale apparaît très monomorphe avec essentiellement une composante à cellules fusiformes riches en atypies cyto-nucléaires et en mitoses, associée à des cellules monstrueuses avec des plurinucléations. Elle est agencée en longs faisceaux denses, disposés en chevrons ou en arêtes de poisson. La vascularisation est moyennement abondante sous forme de fentes vasculaires ou de

capillaires à endothélium turgescent. On note de rares plages de cellules gliales fusiformes, parfois gémistocytiques comportant des atypies et des mitoses. La nécrose est abondante.

En périphérie de la tumeur, il existe un tissu fibreux, dense, d'allure cicatricielle, constitué de fibroblastes normaux.

Les cellules de la prolifération tumorale fusiforme sont séparées par un important réseau de fibres collagènes à disposition parallèle, et la réticuline, abondante, entoure chacun des éléments.

Immunohistochimie :

L'anticorps anti-GFAP marque de rares cellules soit isolées, soit regroupées en petits amas au sein de la composante cellulaire fusiforme. La majeure partie de la tumeur apparaît négative pour cet anticorps.

La vimentine est discrètement coexprimée par les deux composantes cellulaires tumorales.

Les anticorps anti-desmine et anti-cytokératine sont négatifs.

Les anticorps anti-facteur VIII et anti-BNH9 ne marquent pas tous les vaisseaux ; lorsqu'ils sont positifs, ils n'intéressent que les cellules endothéliales au bord des lumières vasculaires.

Microscopie électronique :

Les coupes semi-fines intéressent des zones de prolifération tumorale à cellules fusiformes.

Sur les coupes ultra-fines, on observe essentiellement des cellules d'allure fibroblastique avec un gros noyau irrégulier, à chromatine grossière, marginée, des organites cytoplasmiques très

nombreux (REG, REL, appareil de Golgi, ribosomes, mitochondries, des produits de sécrétion). Ces cellules, manifestement tumorales, contiennent également du glycogène et des filaments plus ou moins abondants. On note, par ailleurs, la présence de fibres collagènes dans l'espace extra-cellulaire.

3 - Troisième intervention :

Macroscopie :

Le laboratoire a reçu plusieurs fragments durs, homogènes, de teinte blanche, d'aspect chondroïde, pesant au total 42 g.

Microscopie optique :

La tumeur est constituée en majorité par une prolifération chondrosarcomateuse. Les cellules présentent d'importantes atypies cyto-nucléaires. Les noyaux, de grande taille, ont une chromatine grossière. Les binucléations sont fréquentes. Il existe des petits foyers de nécrose.

La composante tumorale astrocytaire apparaît très peu abondante, réduite à de petits foyers d'astrocytes tumoraux encerclés par les cellules sarcomateuses.

En périphérie de ce chondrosarcome, le tissu nerveux présente une gliose astrocytaire infiltrée par des petits nids de cellules tumorales.

Il existe des dépôts collagène très abondants dans la composante sarcomateuse ainsi qu'un réseau réticulinique dense.

Immunohistochimie :

L'anticorps anti-GFAP marque de rares astrocytes tumoraux emprisonnés au sein de la composante sarcomateuse. Il met bien en évidence la gliose astrocytaire périphérique.

Les cellules chondrosarcomateuses sont négatives pour cet immunomarquage.

La vimentine n'est exprimée que par les cellules astrocytaires.

Les anticorps anti-desmine et anti-cytokératine sont négatifs.

L'anticorps anti-BNH9 marque uniquement les cellules endothéliales situées au bord des lumières capillaires.

Microscopie électronique :

Sur sept coupes semi-fines, trois ont été sélectionnées et examinées sur coupes ultra-fines. Elles montrent des grandes cellules dispersées dans une substance fondamentale très riche en fibres collagènes : ces fibres présentent la particularité d'être dirigées en tous sens, sans agencement fasciculé. Les cellules contiennent de nombreux filaments intermédiaires, quelques mitochondries, du glycogène, du REG dilaté et un appareil de Golgi. Certaines apparaissent plurinucléées avec des nucléoles proéminents et une chromatine condensée.

Ces aspects ultrastructuraux sont compatibles avec le diagnostic d'un chondrosarcome.

OBSERVATION N°3

Résumé clinique :

Mme BO..., 61 ans, sans antécédent particulier, présente, à la suite d'une chute avec traumatisme crânien sans perte de connaissance, des troubles mentaux d'aggravation progressive associés à un syndrome pyramidal gauche et à une paralysie faciale gauche.

L'électro-encéphalogramme montre un ralentissement de type thêta dans la région temporo-pariétale droite.

Devant cette forte suspicion d'hématome extra-dural, la patiente est hospitalisée dans le service de Neuro-Chirurgie.

Un examen tomodensitométrique révèle une image hyperdense pré-rolandique droite profonde atteignant les noyaux gris centraux et la paroi ventriculaire.

L'artériographie numérisée confirme un processus expansif hypervascularisé fronto-pariétal droit.

Lors de l'intervention chirurgicale, il est pratiqué l'excision d'une tumeur grisâtre, assez molle, de la taille d'un abricot, située dans la région pré-rolandique, à 3 cm de profondeur. Cette tumeur s'étend jusqu'à la tête du noyau caudé. L'ablation est partielle en raison des rapports étroits avec les zones motrices.

En post-opératoire, la patiente présente un coma réactif à la douleur avec persistance de l'anisocorie et du déficit gauche.

L'état général s'est ensuite progressivement dégradé avec l'apparition d'un encombrement pulmonaire majeur, de septicémies à germes multi-résistants et de troubles neuro-végétatifs (bradycardie, hypertension artérielle).

Malgré des soins de réanimation, la patiente décède un mois et demi après l'intervention chirurgicale..

Examen anatomo-pathologique :

Macroscopie :

Le laboratoire a reçu 3,1 g d'une tumeur grisâtre avec des marbrures hémorragiques, de consistance molle.

Microscopie optique :

Sur les colorations standards, on met en évidence une prolifération tumorale formée d'un réseau dense de cellules fusiformes agencées en faisceaux parallèles. Cette composante fusiforme est intimement mêlée à une composante plus polymorphe constituée de cellules géantes multinucléées, parfois monstrueuses et de cellules à cytoplasme éosinophile abondant, à contours nets. On observe de très nombreuses mitoses et des atypies cyto-nucléaires marquées. Il existe, par ailleurs, de vastes plages de nécrose soulignées par un agencement cellulaire pseudo-palissadique. La vascularisation présente une discrète prolifération endothélio-capillaire. Certains vaisseaux sont entourés par

des manchons lymphocytaires. On note quelques capillaires thrombosés en particulier près des zones de nécrose.

Le trichrome de Masson montre des dépôts de fibres collagènes essentiellement autour des parois vasculaires.

La réticuline souligne également le contour des vaisseaux et sépare quelques groupes de cellules tumorales, mais elle n'entoure pas les cellules fusiformes individuellement.

Immunohistochimie :

L'anticorps anti-GFAP est positif sur l'ensemble de la prolifération tumorale avec une intensité variable. En effet, les cellules fusiformes présentent le marquage au niveau de leurs prolongements, les cellules géantes sont tantôt positives, tantôt négatives et les cellules gémistocytiques montrent un cytoplasme intensément marqué.

L'anticorps anti-vimentine présente sensiblement le même marquage que l'anticorps anti-GFAP.

Les anticorps anti-desmine et anti-cytokératine sont négatifs.

Les anticorps anti-facteur VIII et anti-BNH9 marquent très nettement les cellules endothéliales situées au bord des lumières vasculaires.

Microscopie électronique :

Les huit coupes semi-fines intéressent les différents aspects morphologiques de la prolifération tumorale.

Sur les coupes ultra-fines, on observe de grandes cellules manifestement tumorales avec de nombreux prolongements cytoplasmiques, une grande richesse en filaments, REG, REL. Il existe

des vacuoles lipidiques et des lysosomes. Les noyaux sont en taille et en nombre variables avec des nucléoles.

Cet aspect ultrastructural est compatible avec celui d'un glioblastome multiforme.

OBDERVATION N°4

Résumé clinique :

Madame LA..., 71 ans, sans antécédent, est hospitalisée dans le service de Neuro-Chirurgie pour hypertension intra-crânienne.

L'examen clinique d'entrée révèle un syndrome pyramidal gauche.

L'électro-encéphalogramme apparaît perturbé avec une surcharge lente sur l'hémisphère droit.

La scintigraphie cérébrale montre une hyperfixation de la région pariéto-occipitale droite.

L'examen tomodensitométrique révèle la présence d'un processus expansif temporal droit avec important engagement par la droite.

A l'intervention chirurgicale, une volumineuse tumeur, de la taille d'un pamplemousse, est découverte au niveau du cortex temporal. L'exérèse est macroscopiquement totale.

Dans les suites opératoires, la patiente présente un coma vigile pendant plusieurs semaines.

Elle décède environ deux mois après l'intervention chirurgicale, dans un tableau de coma dépassé.

Examen anatomo-pathologique :Macroscopie :

Le laboratoire a reçu plusieurs fragments tissulaires de consistance tantôt ferme, tantôt molle, de teinte blanchâtre avec piqueté rougeâtre.

Microscopie optique :

La tumeur apparaît constituée par deux composantes intimement mêlées :

- l'une d'elle est formée par une prolifération de cellules astrocytaires tantôt fibrillaires, tantôt ovoïdes, riches en mitoses, en atypies cyto-nucléaires. Il s'associe de vastes plages de nécrose entourées par un agencement cellulaire pseudo-palissadique. On note une hypervascularisation de la tumeur avec de très nombreux capillaires dont certains sont le siège d'une prolifération endothéliale marquée, réduisant considérablement la lumière vasculaire ; il existe par places des thromboses vasculaires.

- la deuxième composante tumorale est représentée par une prolifération de cellules fusiformes agencées en rangs parallèles ; elle se situe essentiellement dans les zones glioblastomateuses les plus riches en vaisseaux : en effet, il semble exister un continuum entre les parois vasculaires et cette prolifération fuso-cellulaire. On note, par ailleurs, des critères de malignité à type de mitoses et d'atypies cytonucléaires.

En périphérie de la tumeur, il existe une importante gliose astrocytaire constituée par des astrocytes étoilés situés à égale distance les uns des autres.

Le trichrome de Masson met en évidence des dépôts collagènes principalement autour des vaisseaux ou au sein de la prolifération cellulaire fusiforme. Ces éléments sont bien soulignés individuellement par l'imprégnation argentique.

Immunohistochimie :

L'anticorps anti-GFAP est très nettement positif au niveau de la prolifération astrocytaire. On remarque des nids de cellules tumorales négatives localisés autour des vaisseaux ainsi que des plages étirées de cellules fusiformes entremêlées avec la prolifération gliale.

La vimentine est très discrètement coexprimée par les deux composantes.

Les anticorps anti-desmine et anti-cytokératine sont négatifs.

Les anticorps anti-facteur VIII et anti-BNH9 marquent les cellules endothéliales situées en bordure des lumières vasculaires. Ils confirment l'accentuation de la vascularisation dans les zones de prolifération cellulaire fusiforme. Ils sont négatifs pour les cellules de la composante fusiforme.

Microscopie électronique :

Les six coupes semi-fines intéressent essentiellement des zones de prolifération astrocytaire très richement vascularisées comportant fréquemment de la nécrose.

Sur les coupes ultra-fines, on observe de nombreuses cellules enchevêtrées par leurs prolongements cytoplasmiques : ces cellules contiennent une grande quantité de gliofilaments, des mitochondries, des lysosomes et du REG parfois dilaté.

Cet aspect est évocateur d'une différenciation astrocytaire. Il n'a pas été retrouvé de composante cellulaire mésenchymateuse sur ces prélèvements.

OBSERVATION N°5

Résumé clinique :

Madame DE..., 67 ans, est hospitalisée pour apparition de troubles neurologiques rapidement progressifs, à type de difficultés intellectuelles, d'incontinence et d'hémi-parésie gauche.

Dans les antécédents de la patiente, on note des problèmes endocrinologiques (avec une hypothyroïdie d'origine hypophysaire traitée par opothérapie et un diabète modéré non insulino-dépendant), des problèmes vasculaires (HTA, angor stable, artériopathie des membres inférieurs) et deux interventions chirurgicales (appendicectomie et chirurgie d'un halux valgus bilatéral).

La tomодensitométrie met en évidence une volumineuse néoformation tumorale frontale droite hétérogène avec effet de masse.

L'artériographie carotidienne droite confirme la présence d'un processus expansif tumoral frontal associé à un blush vasculaire.

Lors de l'intervention chirurgicale, une tumeur de la taille d'une orange, très vascularisée, affleurant le cortex, est enlevée au niveau du lobe frontal. L'exérèse apparaît macroscopiquement complète.

Les suites opératoires immédiates sont difficiles avec la survenue de crises comitiales, de signes électriques d'ischémie myocardique et d'une instabilité glycémique.

Un mois après l'intervention chirurgicale, la patiente ne présente plus de déficit sensitivo-moteur, ni de désorientation temporo-spatiale.

La patiente reçoit alors une radiothérapie de 63 grays en 35 séances au niveau du lobe frontal.

L'état général se dégrade peu à peu avec encombrement broncho-pulmonaire, confusion et hémiparésie à bascule. L'examen tomodensitométrique ne montre cependant pas de récurrence tumorale.

La patiente décède brutalement cinq mois après l'intervention chirurgicale.

Examen anatomo-pathologique :

Macroscopie :

Le laboratoire a reçu des fragments tumoraux pesant au total 4,1 g, d'aspect hémorragique.

Microscopie optique :

On met en évidence une tumeur hétérogène présentant deux composantes cellulaires tumorales soit intimement mêlées, soit disposées en îlots. Elles se présentent sous forme :

- d'une composante tumorale astrocytaire constituée de cellules fusiformes, gémistocytiques et des cellules géantes plurinucléées ; les mitoses sont nombreuses, de même que les atypies cyto-nucléaires
- d'une composante à cellules fusiformes, parfois ovoïdes, agencées en rangs parallèles ; cette prolifération est également très riche

en mitoses et en atypies cytonucléaires, les noyaux sont tantôt hyperchromatiques, tantôt d'aspect vésiculaire.

La vascularisation est très abondante. On note une importante prolifération endothélio-capillaire avec des cellules endothéliales parfois monstrueuses, riches en mitoses. Certains vaisseaux présentent un aspect glomérulé. Cette hypervascularisation s'observe dans les deux composantes tumorales cependant, on constate une identité morphologique entre la prolifération à cellules fusiformes et la prolifération des cellules vasculaires. Il existe, par ailleurs, de larges plages de nécrose confluyente ainsi que des vaisseaux thrombosés.

En périphérie de la tumeur, le cortex cérébral est le siège d'une importante gliose astrocytaire.

Le trichrome de Masson montre de discrets dépôts de collagène, localisés principalement autour des gros vaisseaux et dans la composante à cellules fusiformes.

La mise en évidence de fibres de réticuline est nette au niveau de cette même composante avec des cellules individuellement entourées par l'imprégnation argentique.

Immunohistochimie :

L'anticorps anti-GFAP marque nettement la composante astrocytaire soit au niveau du cytoplasme pour les astrocytes gémistocytiques, soit au niveau des prolongements cytoplasmiques pour les astrocytes fibrillaires. Les cellules géantes présentent un marquage cytoplasmique discret, parfois nul. Les aires de prolifération à cellules fusiformes apparaissent négatives sous forme d'ilôts à limites

nettes, sans transition graduelle du marquage. Parfois, on observe quelques cellules positives au sein de cette composante fusiforme.

L'anticorps anti-vimentine est essentiellement positif au niveau de la prolifération astrocytaire. Sur la deuxième composante, on observe soit un très discret marquage, soit l'absence de marquage.

Les anticorps anti-desmine et anti-cytokératine sont négatifs.

Les anticorps anti-facteur VIII et anti-BNH9 sont positifs uniquement pour les cellules endothéliales bordant les lumières capillaires.

Microscopie électronique :

Sur les deux coupes semi-fines examinées, l'une apparaît entièrement nécrotique et l'autre intéresse une zone de prolifération astrocytaire.

Sur coupes ultra-fines, on retrouve des cellules astrocytaires manifestement tumorales très riches en filaments intra-cytoplasmiques.

OBSERVATION N°6

Résumé clinique :

Madame MI..., 50 ans, est hospitalisée pour céphalées violentes résistantes aux antalgiques, survenues après une chute sans perte de connaissance.

L'examen clinique ne montre pas d'atteinte neurologique déficitaire.

Dans ses antécédents, on note une appendicectomie et un nodule thyroïdien ponctionné par son médecin traitant.

L'examen tomodensitométrique révèle la présence d'une masse expansive dans la fosse temporale droite avec important effet de masse.

L'artériographie carotidienne droite confirme l'existence d'un processus expansif.

Au cours de l'intervention chirurgicale, il est pratiqué une exérèse macroscopiquement complète au niveau du lobe temporal droit. La tumeur, adhérente à la dure-mère, présente deux contingents tissulaires assez différents les uns des autres :

- l'un de consistance molle et d'aspect nécrotique, de petite taille évoquant une tumeur astrocytaire,

- l'autre, du volume d'une mandarine, de consistance dure, ligneuse, évoquant un méningiome.

Dans les suites opératoires, la patiente présente une hémiparésie gauche avec anosognosie.

La patiente reçoit un traitement par radiothérapie.

Six mois après l'intervention chirurgicale, un bilan tomodensitométrique ne montre pas de récurrence tumorale. Sur le plan neurologique, on note la persistance d'une hémiparésie gauche associée à des troubles sphinctériens.

La patiente décède à son domicile treize mois après le traitement chirurgical.

Examen anatomo-pathologique :

Macroscopie :

Le laboratoire a reçu plusieurs prélèvements pesant au total 20 g. Certains sont de consistance ferme, élastique, d'autres plus homogènes, sont de consistance molle.

Microscopie optique :

Cette tumeur, très hétérogène, est constituée de deux contingents cellulaires :

- une composante astrocytaire présentant des critères de malignité avec des mitoses et des atypies cyto-nucléaires. Les cellules sont le plus souvent fibrillaires, parfois ovoïdes avec un cytoplasme éosinophile. On note de rares foyers de nécrose de petite taille. Il n'existe pas de prolifération endothélio-capillaire.

- une composante beaucoup plus abondante, constituée de cellules fusiformes, entoure des îlots astrocytaires. Les cellules sont

groupées en faisceaux parallèles, parfois tourbillonnants. Les cellules montrent de nombreuses mitoses, des atypies cyto-nucléaires avec des noyaux hyperchromatiques.

La composante cellulaire fusiforme présente des foyers de métaplasie osseuse avec des cellules à noyau hyperchromatique, irrégulier au sein d'un cytoplasme rétracté, sans signe de malignité.

Le tissu cérébral avoisinant la prolifération tumorale est infiltré par la tumeur, de même que les méninges.

Le trichrome de Masson met en évidence de larges plages riches en fibres collagènes superposables à la composante fusocellulaire.

La coloration de la réticuline montre un engainement monocellulaire dans cette même composante.

Immunohistochimie :

L'anticorps anti-GFAP est positif sur toutes les cellules de la prolifération gliale. Il est négatif au niveau de la deuxième composante tumorale. Il y a un contraste net et l'ensemble de l'immunomarquage montre un aspect en mosaïque.

La vimentine est coexprimée dans les deux composantes tumorales.

Les anticorps anti-desmine et anti-cytokératine sont négatifs.

L'anticorps anti-BNH9 marque les cellules endothéliales des petits capillaires ainsi que certaines cellules isolées de la composante fuso-cellulaire.

Microscopie électronique :

Les coupes semi-fines intéressent à la fois les zones de prolifération gliale et les plages sarcomateuses.

Sur coupes ultra-fines, on retrouve deux composantes cellulaires avec des caractères tumoraux :

- des cellules riches en gliofilaments intracytoplasmiques surtout localisés au niveau de leurs prolongements. Ces éléments sont de type astrocytaire.

- des cellules tantôt espacées, tantôt jointives avec des complexes de jonction. Leur cytoplasme est pauvre en organites. Les microfilaments sont peu abondants. L'espace intercellulaire est riche en collagène. Ces caractères évoquent une différenciation méningothéliale.

Microscopie électronique :

Les coupes semi-fines intéressent à la fois les zones de prolifération gliale et les plages sarcomateuses.

Sur coupes ultra-fines, on retrouve deux composantes cellulaires avec des caractères tumoraux :

- des cellules riches en gliofilaments intracytoplasmiques surtout localisés au niveau de leurs prolongements. Ces éléments sont de type astrocytaire.

- des cellules tantôt espacées, tantôt jointives avec des complexes de jonction. Leur cytoplasme est pauvre en organites. Les microfilaments sont peu abondants. L'espace intercellulaire est riche en collagène. Ces caractères évoquent une différenciation méningothéliale.

OBSERVATION N°7

Résumé clinique :

Monsieur GO..., 56 ans, est adressé en consultation auprès d'un neurologue pour troubles de la vision associés à un certain degré de viscosité psychique et de somnolence.

Dans ses antécédents, on note une hypertension artérielle et une fracture du col récente.

A l'examen clinique, il existe un discret déficit de la main gauche et une hémianopsie latérale homonyme gauche.

Un examen tomодensitométrique révèle un volumineux processus expansif temporal droit partiellement kystique avec net effet de masse.

L'angiographie numérisée carotidienne droite confirme le processus tumoral associé à une hypervascularisation.

Lors de l'intervention chirurgicale, la dure-mère est non adhérente au cortex temporo-pariétal droit. Une exérèse macroscopiquement complète d'une tumeur d'environ 4 cm de diamètre, d'aspect nécrotique, est pratiquée.

Les suites opératoires sont bonnes.

Le patient reçoit un traitement par radiothérapie de 18 grays en trois séances et trois jours sur la totalité de l'encéphale, puis de 30 grays en quinze séances et vingt trois jours sur la région pariéto-

occipitale. Le traitement est très bien supporté et, étant donné l'âge et le bon état général, il est décidé une première cure de chimiothérapie (BICCNU J1 J2, 100 mg/m²) suivie d'une deuxième cure (BICCNU J1 J2, 180 mg/m²).

Quatre mois après l'intervention chirurgicale, une tomodensitométrie montre une récurrence tumorale temporo-occipitale droite. Le patient reçoit une troisième cure de chimiothérapie (BICCNU J1 J2, 180 mg/m²). L'apparition d'une thrombopénie relative (76 000 plaquettes) empêche la poursuite de la chimiothérapie.

Sur le plan neurologique, le malade présente un ralentissement idéo-moteur et une hémianopsie persistante. L'examen neurologique est par ailleurs sub-normal.

Le patient décède à son domicile onze mois après l'intervention chirurgicale.

Examen anatomo-pathologique :

Macroscopie :

Le laboratoire a reçu trois fragments pesant au total 2,4 g, de consistance ferme, d'aspect homogène, blanchâtre.

Microscopie optique :

La tumeur est formée de deux composantes néoplasiques :

- l'une, peu abondante, astrocytaire constituée essentiellement par des cellules fusiformes associées à de rares cellules gémitocytiques. Au sein de cette prolifération, on note des mitoses, des

atypies nucléaires, de la nécrose et une discrète prolifération endothéliale.

- l'autre, constituée par une prolifération fusocellulaire très dense, agencée en faisceaux parallèles ou en arêtes de poisson. Les mitoses sont très nombreuses, les noyaux fusiformes et hyperchromatiques. On retrouve cette composante au niveau du tissu cérébral normal, dans les espaces de Virchow Robin. La prolifération fusocellulaire, nettement dominante, semble refouler la composante tumorale astrocytaire vers la périphérie.

Le trichrome de Masson montre une très grande richesse en fibres collagènes, particulièrement au niveau de la prolifération fusiforme. La réticuline, abondante, réalise un engainement monocellulaire dans cette même composante.

Immunohistochimie :

La GFAP est exprimée par les cellules agencées en îlots à la périphérie de la prolifération fusocellulaire qui elle, reste totalement négative.

L'anticorps anti-vimentine marque discrètement le cytoplasme des deux composantes tumorales.

Les anticorps anti-desmine et anti-cytokératine sont négatifs.

L'anticorps anti-BNH9 est négatif sur les cellules endothéliales bordant les lumières capillaires.

Microscopie électronique :

Dix huit blocs ont été taillés en coupes semi-fines ; ils montrent tous du tissu tumoral nécrosé. Les cellules sont trop autolysées et ne permettent pas d'étude ultrastructurale.

RESULTATS

Les sept observations présentées dans ce travail ont en commun un aspect bimorphique sur les colorations de routine en microscopie optique.

L'observation n°1 illustre le développement d'une tumeur cérébrale primitive adhérente à la faux du cerveau. Elle associe une composante astrocytaire maligne à une composante tumorale fusiforme mésenchymateuse. Le diagnostic de gliosarcome est retenu.

L'observation n°2 illustre le développement d'une tumeur cérébrale primitive complexe. Dans un premier temps, cette tumeur sans adhérence méningée apparaît formée par une composante astrocytaire maligne dominante et une composante néoplasique fusiforme mésenchymateuse. La première récurrence, adhérente à la dure-mère, est constituée par l'association des deux composantes précédentes mais avec une nette prédominance de la prolifération tumorale mésenchymateuse. La deuxième récurrence, adhérente à la dure-mère, est presque entièrement formée par un chondrosarcome associé à une composante astrocytaire tumorale peu abondante. Le diagnostic de gliosarcome est retenu : dans les deux premières interventions, la tumeur associe un astrocytome grade IV à un fibrosarcome et dans la deuxième récurrence, un astrocytome grade IV à un chondrosarcome.

L'observation n°3 illustre le développement d'une tumeur cérébrale primitive profonde, sans adhérence méningée. Celle-ci présente deux composantes tumorales morphologiquement distinctes sur les colorations de routine. Mais, l'immunohistochimie, en

particulier l'anticorps anti-GFAP, met en évidence une seule composante tumorale d'origine astrocytaire. Le diagnostic de glioblastome multiforme est donc retenu.

L'observation n°4 illustre le développement d'une tumeur cérébrale primitive sans adhérence méningée. Elle associe une composante astrocytaire maligne avec prolifération endothéliale marquée et une composante tumorale fusiforme mésenchymateuse riche en néovaisseaux. Le diagnostic de gliosarcome est retenu.

L'observation n°5 illustre le développement d'une tumeur cérébrale primitive sans adhérence à la dure-mère. Elle associe une composante astrocytaire maligne et une composante tumorale mésenchymateuse. La prolifération endothélio-capillaire apparaît très importante dans les deux composantes. Le diagnostic de gliosarcome est retenu.

L'observation n°6 illustre le développement d'une tumeur cérébrale primitive adhérente à la dure-mère. Elle est constituée par une prolifération astrocytaire maligne et une prolifération tumorale mésenchymateuse dominante associée à des foyers de métaplasie osseuse. Le diagnostic de gliosarcome est retenu.

L'observation n°7 illustre le développement d'une tumeur cérébrale primitive sans adhérence à la dure-mère. Elle est essentiellement formée par une tumeur mésenchymateuse maligne dont le point de départ semble leptoméningé. La deuxième composante,

beaucoup moins abondante, est une tumeur de type astrocytaire avec des critères de malignité. Le diagnostic de méningiome malin fibroblastique avec astrocytome grade IV est retenu. Cet aspect anatomopathologique correspond au sarcogliome décrit par Rubinstein (56).

Au total (tableau n°5), parmi les sept observations sélectionnées, il est retenu après confrontation des aspects immunohistochimiques et ultrastructuraux :

- 5 cas de gliosarcomes
- 1 cas de glioblastome multiforme
- 1 cas de sarcogliome

OBSERVATION	AGE	SEXE	SITE TUMORAL	RAPPORTS MENINGES	DIAGNOSTIC RETENU	SURVIE POSTE OPERATOIRE	TRAITEMENT
OBSERVATION N°1	58 ans	F	pariétal	adhérence à la faux du cerveau	gliosarcome	12 mois	chirurgie + radiothérapie
OBSERVATION N°2				pas d'adhérence cortico sous-corticale	gliosarcome (mais prédominance de la composante astrocytaire)		chirurgie + radiothérapie
1ère intervention							
2ème intervention	53 ans	M	temporal	adhérence	gliosarcome (mais prédominance de la composante fusiforme)	13 mois	chirurgie + chimiothérapie
3ème intervention							
				adhérence	gliocondrosarcome		chirurgie
OBSERVATION N°3	61 ans	F	temporal	profonde, non adhérente	glioblastome multiforme	1,5 mois	chirurgie
OBSERVATION N°4	71 ans	F	pré-rolandique	Non adhérente, corticale	gliosarcome	2 mois	chirurgie
OBSERVATION N°5	67 ans	F	frontal	non adhérente, superficielle, corticale	gliosarcome	5 mois	chirurgie + radiothérapie
OBSERVATION N°6	50 ans	F	temporal	Adhérente à la dure-mère	gliosarcome	13 mois	chirurgie + radiothérapie
OBSERVATION N°7	56 ans	M	temporal	non adhérente à la dure-mère, superficielle, corticale	Sarcogliome	11 mois	chirurgie + radiothérapie + chimiothérapie

TABLEAU N° 5

RESUME DES ASPECTS CLINICO-PATHOLOGIQUES DES 7 OBSERVATIONS SELECTIONNEES

ans
sur
cas

%
et

DISCUSSION

ail
de
sur
es,

au
%

lés
cas

lle
de

nt,
de

on

périvasculaire à cellules fusiformes. Ces deux arguments pourraient expliquer les différences de fréquence du gliosarcome entre leur série et celle de Morantz et coll.

b) Sexe et âge

Dans ce travail, les gliosarcomes concernent 4 femmes et 1 homme dont l'âge varie de 50 à 71 ans avec une moyenne de 60 ans.

La sex-ratio est différente dans les autres études : Morantz et coll (42) constatent une inversion de la sex-ratio avec 14 hommes pour 10 femmes, de même que Meis et coll (41) avec 15 hommes pour 11 femmes.

Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne l'âge moyen de cette tumeur mixte.

c) Site tumoral

Parmi ces 5 cas de gliosarcomes, on note un développement tumoral préférentiel au niveau du lobe temporal (3 cas sur 5).

Cette constatation concorde avec la localisation des gliosarcomes de la série de Morantz et coll (42). Meis et coll (41) ne trouvent pas de localisation préférentielle pour le lobe temporal. Dans leur série, c'est le lobe frontal qui est le plus fréquemment concerné.

d) Aspect macroscopique

Dans ce travail, les gliosarcomes apparaissent comme des tumeurs superficielles, plus ou moins adhérentes à la dure-mère. Macroscopiquement, elles semblent le plus souvent bien circonscrites.

Leur consistance est tantôt ferme, tantôt molle en fonction de l'abondance de la nécrose.

Cet aspect macroscopique correspond sensiblement à celui que décrivent Russel et Rubinstein (58).

Morantz et coll (42) constatent que la majorité de ses gliosarcomes (15/24) se situe dans la partie profonde du cortex cérébral, sans attache méningée.

e) Survie

Dans ce travail, la moyenne de survie post-opératoire est de 9 mois avec un minimum de 2 mois et un maximum de 13 mois.

Ces chiffres sont peu différents de ceux constatés par Morantz et coll (42) et Meis et coll (41).

On note, par ailleurs, que la médiane de survie des gliosarcomes est sensiblement la même que celle des glioblastomes (9,6 mois) (41) (figure n°8).

f) Protocoles thérapeutiques

Dans ce travail, différents protocoles thérapeutiques ont été utilisés en fonction de l'état général du malade. On note ainsi :

- 1 patient traité par chirurgie seule avec une survie post-opératoire de 2 mois
- 3 patients traités par chirurgie et radiothérapie avec une survie post-opératoire de 5 à 13 mois
- 1 patient traité par chirurgie suivie de radiothérapie et de chimiothérapie avec une survie post-opératoire de 13 mois.

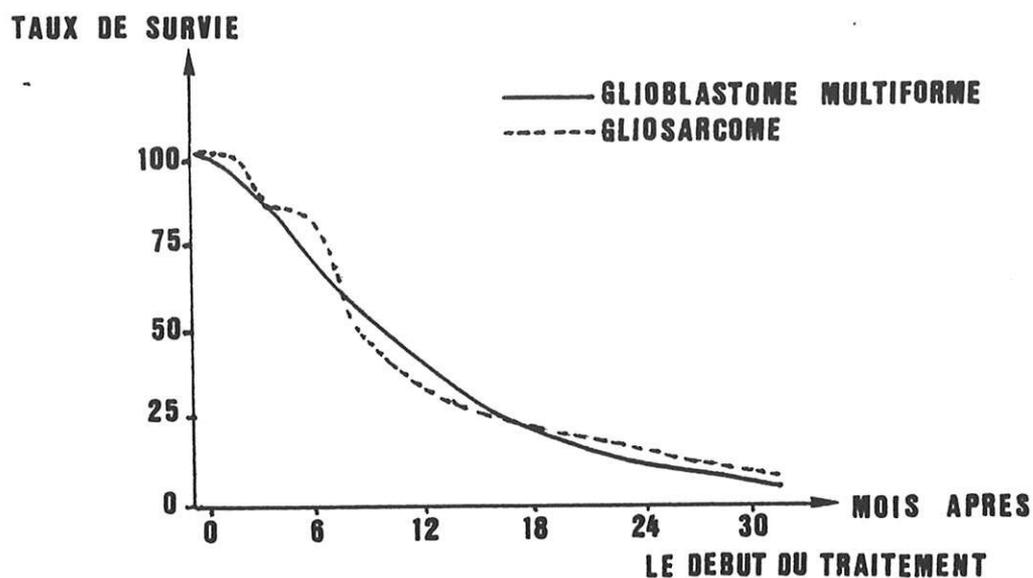


FIGURE N°8 :

COMPARAISON DES TAUX DE SURVIE
DES GLIOBLASTOMES ET DES GLIOSARCOMES (42)

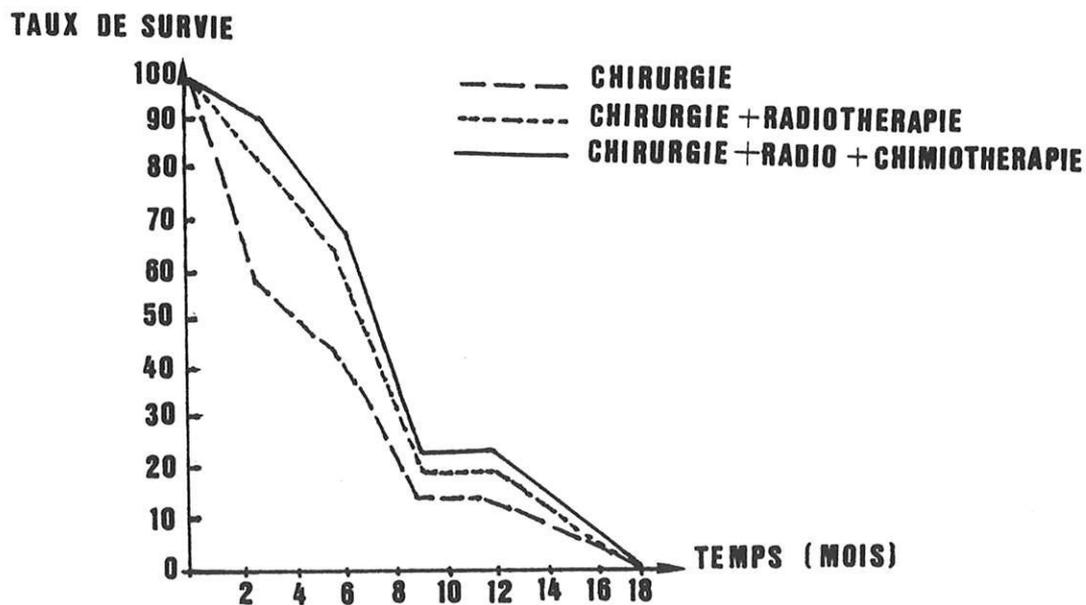


FIGURE N°9 :

TAUX DE SURVIE DES PATIENTS APRES TRAITEMENTS (42)

Dans la littérature, il n'est pas retrouvé de différence significative entre la survie des patients ayant reçu une radiothérapie seule ou couplée à une chimiothérapie ; elle est respectivement de 33 et 36 semaines pour Meis et coll (41), 37 et 39 semaines pour Morantz et coll (42) (figure n°9).

Morantz et coll (42) constatent une moyenne de survie post-opératoire supérieure de 2 mois lorsque la chirurgie est associée à la radiothérapie ou à la chimiothérapie. Cependant, cette constatation présente un biais : le fait que certains patients n'aient été traités que chirurgicalement sans radiothérapie adjuvante, est lié aux complications consécutives à l'exérèse tumorale et non au choix d'un certain protocole thérapeutique.

g) Métastases

Il n'a pas été effectué d'autopsie sur les 7 observations rapportées.

Dans la littérature, des auteurs (6, 36, 38, 66) décrivent des cas de gliosarcomes avec métastases viscérales. Ces foyers tumoraux, à distance du primitif, n'expriment, en général, que la prolifération sarcomateuse. Cet aspect suggère une différence biologique et pathogénique entre les deux composantes du gliosarcome (66).

Le sarcome possède une propriété de dissémination hémotogène, ce qui explique la fréquence des métastases viscérales (foie, poumons) plutôt que ganglionnaires. Par contre, les métastases de gliomes sont extrêmement rares et surviennent le plus souvent consécutivement à une intervention chirurgicale ou à une radiothérapie (6).

	GLIOSARCOMES (5 observations)	GLIOSARCOMES (24 cas de MORANTZ)	GLIOSARCOMES (26 cas DE MEIS)	GLIOBLASTOMES
INCIDENCE (Par rapport aux Glioblastomes)	5,31 %	8 %	1,8 %	100 %
SEX RATIO	0,25	1,4	1,36	1,5
AGE MOYEN	60 ans	60 ans	60 ans	51,5 ans
SITE TUMORAL PREFERENTIEL	temporal	temporal	frontal	pariétal
MEDIANE DE SURVIE	9 mois	7,4 mois	8,3 mois	9,6 mois

TABLEAU N°6

COMPARAISON AVEC LES SERIES DE MORANTZ, DE MEIS ET AVEC LES
GLIOBLASTOMES MULTIFORMES

Ces constatations cliniques plaident en faveur de la réalité du gliosarcome en tant qu'entité tumorale mixte.

2 - Bilan

En conclusion (tableau n°6), on retient que les gliosarcomes sont des tumeurs cérébrales rares, représentant environ 8 % des glioblastomes multiformes. Le pic de fréquence se situe aux alentours de 60 ans. Cette tumeur mixte se développe préférentiellement au niveau du lobe temporal sous forme d'une masse indurée, assez bien circonscrite, souvent adhérente aux méninges. Les métastases viscérales sont plus fréquentes que dans les glioblastomes multiformes et se présentent sous forme d'une prolifération monomorphe de type sarcomateux. La médiane de survie à 8,2 mois diffère peu de celle des glioblastomes. Le traitement repose avant tout sur l'exérèse chirurgicale. Aucune thérapeutique adjuvante n'a encore fait la preuve de son efficacité réelle sur l'allongement du temps de survie.

B - Nature de la prolifération tumorale à cellules fusiformes

L'objet de cette étude est de déterminer l'origine de la composante fusocellulaire dans les sept observations sélectionnées. La majorité des auteurs sont en faveur d'une théorie mésenchymateuse (14, 41, 42, 67) ; quelques uns remettent en question l'existence réelle de cette tumeur mixte et penchent en faveur d'une théorie gliale (27) ; d'autres proposent une origine méningée (55). Ces différentes théories

seront discutées en se fondant sur les résultats des études de la morphologie standard, de l'immunohistochimie et de la microscopie électronique des cas sélectionnés.

Les cinq observations retenues avec le diagnostic de gliosarcome présentent des aspects morphologiques communs sur les colorations de routine, en particulier au niveau de la composante tumorale à cellules fusiformes. Celle-ci est agencée en faisceaux denses formés par des cellules allongées avec un noyau irrégulier, variable en taille et en forme, à chromatine grossière. Les mitoses sont en général nombreuses. La vascularisation est plus ou moins abondante selon les cas.

1 - Arguments en faveur d'une origine mésenchymateuse

a) Colorations histologiques

Les colorations histologiques, telles le trichrome de Masson et la coloration de Gordon Sweet, fournissent des renseignements précieux permettant ainsi d'orienter le diagnostic : les cellules fusiformes présentent un engainement réticulinique monocellulaire alors que les cellules gliales restent regroupées en nids. De plus, la production de fibres collagènes, variable suivant les cas et tendant à comprimer cette prolifération fusocellulaire, n'est jamais mise en évidence au sein de la composante astrocytaire. Ces constatations tendraient à prouver l'origine mésenchymateuse de la composante cellulaire fusiforme dans les 5 cas sélectionnés.

Cependant, certains auteurs (27, 58) ont décrit des tumeurs astrocytaires riches en réticuline, en particulier des xanthoastrocytomes pléomorphes dont les cellules GFAP positives présentaient un engainement réticulinique. Ces aspects démontreraient donc la capacité des cellules astrocytaires à produire de la réticuline. De telles considérations limiteraient l'intérêt de ces colorations simples.

b) Marquage immunohistochimique

Le développement de techniques immunohistochimiques, la démonstration de leur application sur des tissus inclus en paraffine et l'existence d'antisérums monospécifiques ont permis d'affiner le diagnostic pathologique par leur sensibilité et leur spécificité.

* GFAP

L'utilisation du marquage de la GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) apporte une aide considérable dans l'identification des éléments astrocytaires au sein des tumeurs mixtes (10, 12, 23, 52, 63, 71). La GFAP est le principal constituant des filaments cytoplasmiques des cellules gliales. Elle représente l'une des cinq classes de filaments intermédiaires, c'est à dire la kératine, la desmine, la vimentine, les neurofilaments et la GFAP (52). En dépit de leurs similitudes morphologiques, la distribution des protéines des filaments intermédiaires apparaît relativement spécifique. Les types cellulaires représentatifs d'un tissu n'expriment en général qu'une seule classe de filaments intermédiaires. Parfois, on constate la coexpression de

filaments intermédiaires de classes différentes comme par exemple les cellules astrocytaires avec la GFAP et la vimentine (5).

L'utilisation de l'anticorps anti-GFAP par méthode PAP dans les sept observations permet l'identification des aires de prolifération tumorale astrocytaire ainsi que celles des zones de gliose astrocytaire à la périphérie de la tumeur. Les plages cellulaires qui apparaissent négatives pour ce marqueur correspondent en général aux zones riches en fibres collagènes et réticulines. On constate, dans de rares cas (observation n°1), la présence de cellules allongées GFAP positives au sein de la composante fusocellulaire négative. Le plus souvent, la démarcation entre la prolifération astrocytaire et fusiforme apparaît très nettement contrastée, sans zone de transition (observations n°2, 4, 5, 6 et 7).

Meis et coll (40) démontrent que la GFAP doit être couplée à la coloration de la réticuline pour pouvoir affirmer la nature mésenchymateuse de la prolifération fusiforme. Cette association permet d'éliminer formellement le diagnostic de glioblastome multiforme. Le polymorphisme de cette tumeur peut parfois induire en erreur avec la présence de cellules fusiformes ou de cellules extrêmement dédifférenciées GFAP négatives : dans ce cas, la réticuline ne montre pas d'engainement monocellulaire.

* *Vimentine*

La vimentine présente moins d'intérêt puisqu'elle apparaît coexprimée par les deux composantes tumorales avec souvent une intensité plus forte pour la prolifération astrocytaire.

* *Desmine*

La desmine se révèle négative pour tous les cas. Sa positivité aurait pu faire suspecter une différenciation musculaire de la prolifération mésenchymateuse. En effet, de rares cas de gliomyosarcomes sont rapportés dans la littérature (4, 19, 50) : ils associent un astrocytome grade IV à un rhabdomyosarcome. Ce dernier semble dériver de la prolifération vasculaire anormale dans le stroma de la tumeur astrocytaire.

* *Cytokératine KL1*

L'anticorps anti-cytokératine apparaît négatif pour tous les cas. Cet anticorps est utile pour éliminer une métastase carcinomateuse, en particulier d'épithélioma malpighien, dont l'aspect peut revêtir celui d'une prolifération cellulaire fusiforme. Inversement, il est décrit dans la littérature de nombreux cas où la composante astrocytaire montre des aspects trompeurs de carcinomes métastatiques (17, 28, 30, 43, 44, 57) : ces glioblastomes présentent une différenciation aberrante sous forme d'une métaplasie malpighienne allant parfois jusqu'à la kératinisation avec des images d'enroulement (44, 57). Dans d'autres observations, il est rapporté des cas d'astrocytomes avec métaplasie glandulaire (17, 28, 30) associant plus rarement une mucosécrétion (17). Mork et coll (43) décrivent également deux tumeurs malignes avec métaplasie épithéliale de type papillaire.

Dans toutes ces observations, le premier diagnostic porté est celui de carcinome métastatique, mais après une étude plus approfondie, ces auteurs observent des aspects transitionnels entre les foyers typiquement astrocytaires et les foyers métaplasiques.

L'immunohistochimie, grâce à l'anticorps anti-GFAP, confirme l'origine astrocytaire des cellules les mieux différenciées. Les cellules métaplasiques, par contre, n'expriment en général que le KL1 ; Mork et coll (44) notent une mutuelle exclusion entre la GFAP et le KL1 sur les cellules tumorales.

En conclusion, les anticorps anti-GFAP et anti-cytokératine confirment dans les observations, la présence d'une composante tumorale astrocytaire et l'absence de carcinome métastatique ou de composante tératomateuse (52).

** Facteur VIII*

Le facteur VIII est une glycoprotéine du plasma synthétisée par les cellules endothéliales et les mégacaryocytes (34, 35, 45). L'immunomarquage du facteur VIII apparaît spécifique et sensible ; il se restreint aux cellules endothéliales des tissus normaux et néoplasiques. En général, les cellules endothéliales présentent un marquage d'autant plus intense que le calibre du vaisseaux diminue (45). L'expression du facteur VIII par des cellules néoplasiques non endothéliales n'a jamais été observée (35).

Certains auteurs (63, 65) décrivent dans leurs études sur les gliosarcomes, une positivité pour le facteur VIII de toutes les cellules endothéliales (pré-existantes ou néoformées) ainsi que de quelques cellules tumorales fusiformes situées à la périphérie des vaisseaux. L'intensité de leur immunomarquage décroît avec l'éloignement de la lumière vasculaire : les cellules situées au bord de la cavité vasculaire sont très positives alors que le marquage des cellules plus éloignées se limite à quelques granules intracytoplasmiques. Ces auteurs

interprètent cette diminution du marquage comme une perte progressive de l'expression du facteur VIII lors de la transformation néoplasique des cellules endothéliales. Ces constatations seraient en accord avec le concept histogénétiques de Stroebe (67), c'est à dire une composante sarcomateuse d'origine vasculaire.

Cependant, dans tous les cas sélectionnés dans ce travail, il n'est pas retrouvé d'immunomarquage en dehors des cellules endothéliales situées en bordure des lumières vasculaires : les résultats immunohistochimiques ne permettent donc pas d'appuyer la théorie de transformation sarcomateuse des cellules endothéliales (14).

* BNH9

L'anticorps anti-BNH9 est un marqueur des cellules endothéliales. Il réagit également avec les hématies et les mégacaryocytes. On l'utilise, par ailleurs, dans le diagnostic des lymphomes anaplasiques et dans certains adénocarcinomes métastatiques.

Dans ce travail, les anticorps anti-facteur VIII et anti-BNH9 testés simultanément montrent une positivité identique, n'intéressant que les cellules endothéliales situées au bord des lumières capillaires. Il n'est pas noté de sensibilité supérieure d'un anticorps par rapport à l'autre.

c) Microscopie électronique

Dans les 7 observations sélectionnées, des prélèvements tumoraux ont été recueillis pour effectuer une étude en microscopie électronique. Ils ont été réexaminés afin de sélectionner les zones de

prolifération cellulaire fusiforme. Cependant, les fragments à visée électronique sont choisis au hasard, au sein des pièces opératoires reçues en examen extemporané. Cela explique la fréquence des prélèvements en tissu nécrosé (observations n°1, 2, 5, 7) ou dans les zones de prolifération astrocytaire (observations n°1, 2, 3, 4, 5, 6).

Dans l'observation n°2, on observe la présence de cellules tumorales d'allure fibroblastique lors de la première récurrence et la présence de cellules chondrosarcomateuses lors de la deuxième récurrence. Dans l'observation n°6, on met en évidence une différenciation méningothéliale. Ces différents exemples illustrent une prolifération tumorale de nature mésenchymateuse.

Dans la littérature, de rares auteurs se sont intéressés à l'aspect ultrastructural des gliosarcomes. Dans une étude fondée sur 5 cas de gliosarcomes, Ho (24) individualise trois types principaux de cellules dans la prolifération fusiforme :

- des cellules d'allure histiocytaire riches en lysosomes et en vacuoles intracytoplasmiques
- des cellules d'allure fibroblastique contenant un réseau de fins filaments
- des cellules indifférenciées pauvres en organites

Ho (24) conclut que la composante sarcomateuse est constituée le plus souvent par un fibrosarcome, parfois par un histiocytofibrome malin, plus rarement par un ostéochondrosarcome, un chondrosarcome ou un rhabdomyosarcome. L'association topographique intime de ces types cellulaires dans une même tumeur, le conduit à émettre le concept de pluripotentialité des cellules indifférenciées qui pourraient secondairement acquérir des aspects

tumoraux variés. Il constate de plus une différence morphologique des capillaires entre les zones de prolifération astrocytaire et les zones de prolifération fusocellulaire : il observe des fenestrations dans les foyers de tumeur non gliale et l'absence dans les autres. Cette constatation importante plaide en faveur du concept de deux composantes néoplasiques distinctes.

Péna et Felter (51) confirment l'aspect composite du gliosarcome en s'appuyant sur l'étude d'un cas. Ils décrivent la présence de cellules mésenchymateuses de type fibroblastique au sein d'un espace interstitiel riche en fibres collagènes, associées à des cellules gliales contenant du REG et des amas de filaments. Slowik et coll (65), dans une étude sur 34 cas de gliosarcomes, démontrent l'association de cellules tumorales gliales et mésenchymateuses. Ces dernières se présentent soit sous l'aspect d'un fibrosarcome, soit sous celui d'un angiosarcome avec quelques cellules contenant des corps de Weibel-Palade. Ces constatations le conduisent à conclure à une origine vasculaire pour la composante sarcomateuse.

Au total, la microscopie électronique confirme dans tous les cas la présence de deux composantes tumorales distinctes : l'une de nature gliale et l'autre mésenchymateuse. Elle permet également de typer la prolifération sarcomateuse qui se présente le plus souvent sous l'aspect d'un fibrosarcome ou d'un histiocytofibrome malin. A l'exception des constatations de Slowik et coll (65), elle ne permet pas de conclure à une origine endothéliale pour la prolifération cellulaire fusiforme.

2 - Arguments en faveur d'une origine gliale

Parmi les sept observations sélectionnées, une seule est en faveur d'une origine astrocytaire pour la composante cellulaire fusiforme (observation n°3). Malgré une apparence bimorphique sur les colorations standards, l'anticorps anti-GFAP met en évidence une seule et unique composante tumorale. Cet immunomarquage est différent suivant l'aspect morphologique cellulaire ; il est très positif dans le périkyon des cellules gémistocytiques et d'intensité plus faible dans les prolongements cellulaires des astrocytes fibrillaires. De plus, la coloration de la réticuline ne montre pas d'engainement monocellulaire. La microscopie électronique concorde avec les constatations précédentes. Tous ces aspects anatomo-pathologiques permettent d'éliminer formellement un gliosarcome. Le diagnostic de glioblastome multiforme est donc retenu. Cette tumeur présente des aspects microscopiques très polymorphes qui sont le reflet de l'anaplasie extrême et de la dédifférenciation de la cellule astrocytaire. On constate dans ce cas particulier, la présence de nombreuses cellules géantes, parfois monstrueuses. Certains auteurs (76) ont considéré cette variante tumorale comme d'origine mésenchymateuse : ils les dénomment "sarcomes monstro-cellulaires". Margetts et Kalyan-Raman (37) rapportent dix cas de glioblastomes multiformes à cellules géantes qu'ils étudient sur le plan clinique et anatomo-pathologique. Leurs résultats confirment dans tous les cas une origine astrocytaire pour les cellules géantes. Du point de vue clinique, les glioblastomes multiformes à cellules géantes présenteraient un meilleur pronostic que les glioblastomes classiques. Ces constatations confirment l'étude de Burger

et coll (2) qui établissent une relation positive entre l'augmentation du temps de survie et l'existence de cellules géantes monstrueuses.

3 - Arguments en faveur d'une origine méningée

L'observation n°7 présente l'association de deux tumeurs morphologiquement différentes mais avec une nette prédominance de la composante fusocellulaire. Cette dernière est située au centre de la tumeur alors que la prolifération gliale est localisée à la périphérie. De plus, on constate un envahissement des espaces de Virchow Robin par la composante fusiforme. L'immunohistochimie confirme la présence de deux contingents tumoraux distincts. Le diagnostic de sarcome méningé associé à une tumeur astrocytaire est donc retenu.

Rubinstein appelle ce type de tumeur "sarcogliome" (33, 55). Il le décrit comme une entité tumorale rare survenant chez des sujets relativement jeunes. Il établit que dans cette tumeur mixte, l'élément gliomateux survient en réponse à la composante sarcomateuse. Dans les rares cas décrits dans la littérature (33, 39, 54, 70), les auteurs insistent sur l'aspect architectural caractéristique qui associe une composante sarcomateuse centrale retrouvée parfois au niveau des espaces de Virchow Robin, et une composante astrocytaire tumorale située à la périphérie. Cependant, Rubinstein n'a jamais établi de critères diagnostics très précis pour les sarcogliomes, ce qui laisse une grande part de subjectivité dans l'interprétation.

L'observation n°6 pose quelques problèmes d'interprétation pour déterminer l'origine de la composante fusiforme. L'aspect en

microscopie optique ainsi que l'immunohistochimie sont en faveur de l'association d'un atrocytome grade IV et d'une tumeur sarcomateuse identique aux autres cas précédemment décrits. La microscopie électronique fournit cependant des renseignements différents sur les caractères ultrastructuraux des cellules fusiformes. Elle objective en particulier la présence de complexes de jonction : cet aspect évoque en premier lieu une différenciation méningothéliale (59). Cette caractéristique pourrait également évoquer un sarcogliome. Compte tenu de l'architecture de cette tumeur mixte avec une composante astrocytaire centrale, entourée par la composante mésenchymateuse, on retiendra le diagnostic de gliosarcome.

C - Histogénèse de la composante fusiforme : les différentes théories

Le concept de tumeurs mixtes non tératomateuses est en général admis en cancérologie (ex : carcinosarcomes, tumeurs mixtes des glandes salivaires...).

Dans le système nerveux, il est décrit plusieurs types de tumeurs mixtes associant sarcome et gliome (55), sarcome et carcinome métastatique (15), fibrosarcome et adénome chromophile, gliomes mixtes (58) et gangliogliomes (58). Le terme de "tumeurs mixtes" implique la notion de mélange de différents types cellulaires néoplasiques.

Lalitha et Rubinstein (33) rapportent la classification de Foulds sur les tumeurs mixtes :

- "les tumeurs collisions" : elles sont constituées par des tumeurs primitives indépendantes qui se rejoignent puis se mélangent sur leur point de rencontre.

- "les tumeurs composites" : elles résultent de la participation à la fois du parenchyme et du stroma dans le processus tumoral.

- "les tumeurs dépendantes" : elles comportent une fraction néoplasique induite, située dans le stroma ou le voisinage d'une tumeur primitive.

La plupart des auteurs, en particulier Feigin et coll (14, 16) s'accordent à classer les gliosarcomes dans les "tumeurs dépendantes".

Différentes théories sont proposées pour expliquer l'histogénèse des gliosarcomes (64) :

- 1° - le gliome est le processus initial de la tumeur et la prolifération vasculaire du gliome induit secondairement la prolifération du sarcome.

- 2° - le gliome est le processus initial et le sarcome est le résultat de l'infiltration des leptoméniges par la prolifération astrocytaire.

- 3° - le sarcome est le processus initial et le gliome est le résultat d'une transformation néoplasique de l'hyperplasie réactionnelle astrocytaire.

- 4° - le gliome et le sarcome résultent de la collision de deux tumeurs indépendantes.

5° - le gliome et le sarcome se développent simultanément sous l'influence de facteurs externes.

La première hypothèse correspond à celle que de nombreux auteurs, en particulier Feigin et coll (14, 16), ont suggéré pour le gliosarcome. Les vaisseaux cérébraux possèdent une propriété d'hyperplasie bien supérieure à celle des autres organes. Cette capacité de prolifération survient chaque fois que le tissu nerveux est agressé, par exemple, en cas d'anoxie, de déficit nutritionnel, d'inflammation... L'hyperplasie apparaît modérée dans ces circonstances. Elle est beaucoup plus marquée en cas de néoplasie si bien que de nombreux auteurs la considèrent comme un critère diagnostique de malignité (9, 14, 39). Feigin et coll (14) établissent que l'intensité de l'hyperplasie vasculaire augmente avec le degré de malignité. La nécrose (46) serait la conséquence de la thrombose vasculaire liée à la prolifération endothéliale dans les tumeurs malignes. Feigin et coll constatent en outre que l'hyperplasie vasculaire concerne essentiellement les capillaires dont le constituant majeur est la cellule endothéliale. Ils pensent donc logique de suggérer l'hyperplasie vasculaire, plus particulièrement la cellule endothéliale, comme précurseur de la composante sarcomateuse (14).

Certains auteurs ont proposé l'action d'un "facteur d'angiogénèse tumorale (TAF)" qui stimulerait la croissance des cellules endothéliales. Cette hypothèse a été vérifiée sur des expérimentations en culture tissulaire (73). Greene et Harvey (21), constatent le développement d'un sarcome endothéliale en transplantant sur des animaux des fragments de glioblastomes multiformes humains. Ils

expliquent ce phénomène par la thrombose des vaisseaux consécutive à l'hyperplasie endothéliale intense. Il en résulte une nécrose et un passage de cellules tumorales endothéliales dans l'interstitium de l'hôte, suivi d'une prolifération sarcomateuse de ces mêmes cellules.

Sur le plan ultrastructural, Pena et Felter (51) sont en faveur de l'hypothèse d'une origine endothéliale et Weller et coll (73) démontrent que les structures vasculaires du glioblastome sont essentiellement composées de capillaires immatures vraisemblablement formés sous l'influence de facteurs angiogénétiques.

En immunohistochimie, Slowik et coll (65), en accord avec d'autres auteurs (34, 35, 63) constatent une positivité pour le facteur VIII dans les cellules endothéliales avec une perte progressive de l'expression lors de la transformation néoplasique de ces cellules. L'UEA I (Ulex Europaeus type I Lectine) qui semblerait un meilleur marqueur vasculaire que le facteur VIII (72), est plus nettement positif dans les cellules tumorales : on retrouve également la présence de granules cytoplasmiques positives dans des cellules éloignées des lumières vasculaires. Slowick et coll expliquent cet affaiblissement rapide de l'immunomarquage par une diminution de la capacité cellulaire à exprimer des marqueurs spécifiques.

Dans toutes les observations sélectionnées dans ce travail, il n'est pas retrouvé de cellules fusiformes positives pour les marqueurs vasculaires. De même, en microscopie électronique, il n'est pas constaté de structure évocatrice d'une origine vasculaire pour la composante sarcomateuse. On doit noter par ailleurs qu'il n'existe pas d'hyperplasie endothélio-capillaire dans tous les cas. Pourtant, dans certaines observations (en particulier n°5 et 4), les aspects architecturaux

laisseraient supposer une origine endothéliale en montrant une tumeur fusocellulaire "fondue" dans les parois vasculaires. On retiendra donc qu'il n'existe pas de moyens diagnostics précis permettant d'exclure ou d'affirmer la responsabilité de la cellule endothéliale dans la formation du sarcome.

La deuxième hypothèse semble difficile à illustrer. L'envahissement des leptoméniges par un gliome est rare (26). Rutka et coll (61) démontrent l'existence d'une barrière mécanique glyco-protéique entre les éléments neuro-épithéliaux et les leptoméniges. La capacité des cellules néoplasiques à pénétrer cette barrière dépend en partie de leur aptitude à synthétiser des protéases.

Dans les cinq observations présentées, aucune ne confirme cette hypothèse.

La troisième hypothèse correspond au sarcogliome, entité tumorale décrite par Rubinstein (55). Cette tumeur mixte rare se définit essentiellement sur des critères architecturaux sous forme d'une composante sarcomateuse centrale et d'une composante tumorale astrocytaire peu abondante de siège périphérique (22, 55). Lalitha et Rubinstein (33) précisent en plus que l'existence de plages transitionnelles de cellules gliales, allant de l'aspect réactionnel à celui néoplasique, est indispensable pour affirmer le diagnostic de sarcogliome.

L'observation n°7 illustre tout à fait ce type de tumeur.

Cependant, dans la littérature, il est décrit des gliosarcomes pour lesquels la composante sarcomateuse "étouffe" la composante

giale (48). On pourrait croire à tort que la composante sarcomateuse précède la composante astrocytaire tumorale. Cet aspect évolutif des gliosarcomes a été démontré expérimentalement par Rutka et coll (60) sur cultures cellulaires : ils génèrent une lignée cellulaire résistante de type sarcomateux dont le potentiel de croissance est supérieur à celui des cellules gliales. L'observation n°2 illustre cette particularité des gliosarcomes : on constate une nette domination de la prolifération sarcomateuse dans la première récurrence alors que la première tumeur opérée était essentiellement astrocytaire.

La quatrième hypothèse apparaît difficile à argumenter. Dans la littérature, seuls Mayo et Barron (39) rapportent deux cas de tumeurs mixtes sarcomateuses et gliomateuses résultant d'une "collision".

On peut concevoir la survenue de telles tumeurs dans l'espace restreint que représente la boîte crânienne. Cependant, le développement de deux processus tumoraux distincts sur des sites différents d'un même organe reste un phénomène exceptionnel. Cette hypothèse ne doit pas être totalement rejetée, mais elle représente une éventualité extrêmement rare.

La cinquième hypothèse doit être prise en considération car l'influence de la radiothérapie sur l'induction d'un sarcome semble bien établie pour certains auteurs (33, 58). Sarmiento et coll (62) rapportent plusieurs cas de sarcomes consécutifs à une irradiation cérébrale administrée le plus souvent pour un adénome pituitaire.

On pourrait ainsi se demander si les récurrences tumorales dans l'observation n°2 n'ont pas été soumises aux effets inducteurs de la

radiothérapie administrée après la première intervention chirurgicale : cependant, le délai entre ce traitement et les récives apparaît trop court pour retenir ce facteur extrinsèque comme promoteur de la différenciation sarcomateuse. En général, on estime un délai minimum de 5 à 6 ans pour reconnaître à la radiothérapie un rôle inducteur.

Dans les sept observations, il n'est pas noté d'antécédents médicaux ou chirurgicaux ayant nécessité une radiothérapie.

Shuangshotti et Netsky (64) évoquent également le rôle possible de facteurs intrinsèques : en particulier, ils rapportent des cas de gliomes associés à une sclérose tubéreuse et des cas de tumeurs cérébrales précédées d'une hormonothérapie.

Au total, il apparaît difficile d'opter pour une seule de ces hypothèses histogénétiques car toutes peuvent être illustrées par des cas décrits dans la littérature sans qu'aucune ne soit véritablement démontrée. La première hypothèse, à savoir un gliome induisant un sarcome à partir de la prolifération vasculaire, semble trouver l'adhésion de la majorité des auteurs (14, 21, 35, 42, 51, 54, 65). De plus, certains, en particulier Shuangshoti et Netsky (64) pensent que sous des circonstances particulières, les cellules mésenchymateuses peuvent se différencier en chondrosarcome (3, 29, 54, 62), ostéosarcome (68), fibrosarcome (14, 42, 65), en rhabdomyosarcome (4, 19). Il est également décrit des cas où la composante sarcomateuse présente une différenciation méningée (64) ou plus fréquemment, une différenciation histiocytaire (20, 32, 40, 48) confirmée par les examens immunohistochimiques (32, 41) et ultrastructuraux (24).

En raison de la diversité des résultats fournis par l'immunohistochimie et la microscopie électronique, aussi bien dans la littérature que dans ce travail, on peut émettre l'hypothèse d'une pluripotentialité des cellules tumorales indifférenciées : certains clones évolueraient vers une différenciation gliale, d'autres vers une différenciation mésenchymateuse. En s'appuyant sur des travaux de culture cellulaire et de génétique moléculaire, Westphall et coll (74) évoquent un "ancêtre" cellulaire commun à partir duquel dériveraient les cellules gliales et sarcomateuses. Cette hypothèse s'opposerait au concept de transformation simultanée de deux tissus distincts. Il serait donc intéressant d'effectuer des analyses génétiques plus poussées afin de comprendre la régulation des tumeurs mixtes telles que les gliosarcomes et en particulier d'établir une corrélation avec les paramètres de différenciation cellulaire.

D - Discussion des critères diagnostiques du gliosarcome

Au terme de ce travail, certains critères morphologiques paraissent nécessaires pour porter le diagnostic de gliosarcome.

1 - Critères diagnostiques

Sur le plan clinique, le gliosarcome ne présente pas d'aspect spécifique. On note simplement une situation préférentielle pour le lobe temporal associée le plus souvent à une adhérence méningée. Les métastases viscérales sont plus fréquentes et apparaissent monomorphes, de type sarcomateux (6, 36, 66).

Sur le plan anatomo-pathologique, le gliosarcome doit montrer, sur les colorations de routine (HES ou HPS), un aspect bimorphique avec deux populations malignes distinctes :

- l'une de type astrocytaire agencée en îlots
- l'autre de type sarcomateux constituée par des zones confluentes étendues, formées de cellules fusiformes.

Les colorations de la réticuline et le trichrome de Masson fournissent des informations complémentaires fondamentales en isolant les zones de prolifération sarcomateuse.

Du point de vue immunohistochimique, on ne retiendra que l'utilisation de l'anticorps anti-GFAP comme élément diagnostique indispensable ; il permet d'authentifier la prolifération astrocytaire, en particulier lorsque celle-ci est formée de cellules fusiformes. Les autres anticorps testés dans ce travail apparaissent soit négatifs pour les deux composantes, soit coexprimés. Ils ne contribuent donc pas à la distinction des deux proliférations tumorales.

La microscopie électronique fournit des renseignements complémentaires en accord avec l'immunohistochimie.

Au total, les critères diagnostics reposent sur l'aspect anatomo-pathologique, sur colorations standards type HES ou HPS et surtout, sur la confrontation des colorations de la réticuline et du collagène associée à l'expression de la GFAP.

2 - Diagnostic différentiel

- Le principal diagnostic différentiel est représenté par le glioblastome multiforme : cette tumeur astrocytaire montre des aspects

morphologiques variés aussi bien macroscopiques que microscopiques. Sur le plan anatomo-pathologique, on observe parfois des plages cellulaires très indifférenciées associées à des plages fusocellulaires pouvant présenter un aspect trompeur de gliosarcome sur les colorations type HPS ou HES (observation n°3). La confrontation de la coloration de la réticuline et de l'expression de la GFAP permet le plus souvent de résoudre ce problème en démontrant l'existence d'une seule composante tumorale de nature astrocytaire.

Jones et col (27) mettent en doute l'existence des gliosarcomes : ils pensent que les cellules fusiformes situées dans les zones riches en fibres de réticuline ne sont que des astrocytes fibrillaires dédifférenciés ayant perdu la capacité d'expression de la GFAP. Cependant, leurs constatations se fondent sur 6 cas sélectionnés sans examen ultrastructural complémentaire. Or toutes les études de la littérature fondées sur la microscopie électronique confirment bien l'existence de tumeurs bimorphiques associant une composante astrocytaire et une composante sarcomateuse. On peut donc conclure à l'existence réelle de deux entités tumorales, l'une monomorphe représentée par le glioblastome multiforme, l'autre bimorphique représentée par le gliosarcome.

- Rubinstein oppose aux gliosarcomes les sarcogliomes (55). Etant donné la difficulté à établir la véritable histogénèse de ces 2 tumeurs mixtes contenant 2 composantes identiques, il apparaît délicat d'opter pour l'un ou l'autre de ces diagnostics. De plus, l'évolution de ces tumeurs mixtes aboutit parfois à la suprématie de l'une des composantes néoplasiques (en général sarcomateuses) sur l'autre,

modifiant totalement l'aspect morphologique. Certains auteurs (42, 48) s'interrogent sur l'existence réelle des sarcomes cérébraux en avançant l'hypothèse d'un gliosarcome dont la composante mésenchymateuse tumorale aurait totalement "étouffée" la composante astrocytaire. Sur le plan pronostic, la distinction entre gliosarcome et sarcogliome ne présente pas d'intérêt. Il apparaîtrait plus raisonnable de parler de tumeurs mixtes gliomateuses et sarcomateuses.

CONCLUSION

L'étude des observations rapportées dans ce travail démontre que le gliosarcome est réellement une tumeur cérébrale mixte associant une composante astrocytaire et une composante de type sarcomateux.

Le diagnostic histopathologique repose avant tout sur les colorations de la réticuline et du collagène associées à l'étude de l'expression de la GFAP par technique immunohistochimique. Elles permettent en particulier d'éliminer les glioblastomes multiformes à cellules fusiformes ayant un aspect trompeur.

L'histogénèse des gliosarcomes reste mal élucidée. Des études complémentaires de génétique moléculaire apparaissent nécessaires pour comprendre la régulation de cette tumeur mixte.

L'évolution clinique est sensiblement la même que celle des glioblastomes multiformes. Le pronostic est sévère et aucun traitement radiothérapique ou chimiothérapique n'a montré d'efficacité réelle.

Une classification histologique précise est néanmoins nécessaire. Elle représente une référence indispensable dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité des différents protocoles thérapeutiques.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 - AUROUX M., HAEGEL P.
Embryologie - organogénèse - système nerveux, organes des sens,
intégration neuro-endocrinienne
3^e Edition Masson, Paris, 1982

- 2 - BURGER P.C., VOGEL F.S., GREEN S.B., STRIKE T.A.
Glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma
Pathologic criteria and prognostic implications
Cancer, 1985 ; 56 : 1106-1111

- 3 - BANERJEE A.K., SHARMA B.S., KAK V.K., GHATAK N.R.
Gliosarcoma with cartilage formation
Cancer, 1989 ; 63 : 518-523

- 4 - BARNARD R.O., BRADFORD R., SCOTT T., THOMAS D.G.T.
Gliomyosarcoma
Report of a case of rhabdomyosarcoma arising in a malignant
glioma
Acta Neuropathol (Berl), 1986 ; 69 : 23-27

- 5 - BUDKA H.
Non-glial specificities of immunocytochemistry for the glial
fibrillary acidic protein (GFAP)
Triple expression of GFAP, vimentin and cytokeratins in papillary
meningioma and metastasizing renal carcinoma
Acta Neuropathol (Berl), 1986 ; 72 : 43-54

- 6 - CERAME M.A., GUTHIKONDA M., KOHLI C.M.
Extraneural metastases in gliosarcoma : a case report and review of
the literature
Neurosurgery, 1985 ; 17 (3) : 413-418

- 7 - DADOUNE J.P., HADJIISKY P., SIFFRO J.P., VENDRELY E.
Histologie
Edition Flammarion, Paris, 1990

- 8 - DAUMAS-DUPORT C., SCHEITHAUER B.W., KELLY P.J.
A histologic and cytologic method for the spatial definition of
gliomas
Mayo Clin Proc, 1987 ; 62 : 435-449

- 9 - DAUMAS-DUPORT C., SCHEITHAUER B.W., O'FALLON J.,
KELLY P.J.
Grading of astrocytomas : a simple and reproducible method
Cancer, 1988 ; 62 : 2152-2165

- 10 - DE ARMOND S.J., ENG L.F., RUBINSTEIN L.J.
The application of glial fibrillary acidic (GFA) protein immunohistochemistry in neurooncology
A progress report
Path. Res. Pract., 1980 ; 168 : 374-394
- 11 - DEROUESNE C.
Pratique neurologique
Edition Flammarion, Paris, 1983
- 12 - ENG L.F., RUBINSTEIN L.J.
Contribution of immunohistochemistry to diagnostic problems of human cerebral tumors
The journal of histochemistry and cytochemistry, 1978 ; 26 (7) : 513-522
- 13 - ESCOUROLLE R., POIRIER J.
Manuel élémentaire de neuro-pathologie
2° Edition Masson, Paris, 1977
- 14 - FEIGIN I., ALLEN L.B., LIPKIN L., GROSS S.W.
The endothelial hyperplasia of cerebral blood vessels with brain tumors and its sarcomatous transformation
Cancer, 1958 ; 11 : 264-277
- 15 - FEIGIN I., BUDZILOVICH G.N.
Sarcoma arising in metastatic carcinoma in the brain
A second instance
Cancer, 1984 ; 54 : 2047-2050
- 16 - FEIGIN I., GROSS S.W.
Sarcoma arising in glioblastoma of the brain
Am J Surg Pathol, 1955 ; 31 : 633-653
- 17 - GALLOWAY P.G., ROESSMANN U.
Anaplastic astrocytoma mimicking metastatic carcinoma
Am J Surg Pathol, 1986 ; 10 (10) : 728-739
- 18 - GLOBUS J.H., STRAUSS I.
Spongioblastoma multiforme . A primary malignant form of brain neoplasm : its clinical and anatomic features
Arch Neurol Psychiat, 1925 ; 14 : 139-191
- 19 - GOLDMAN R.L.
Glyomyosarcoma of the cerebrum
Report of a unique case
Am J Clin Pathol, 1969 ; 52 : 741-744

- 20 - GRANT J.W., STEART P.V., AGUZZI A., JONES D.B.,
GALLAGHER P.J.
Gliosarcoma : an immunohistochemical study
Acta Neuropathol, 1989 ; 79 : 305-309
- 21 - GREENE H.S.N., HARVEY E.K.
The development of sarcomas from transplants of the hyperplastic
stromal endothelium of glioblastoma multiforme
Am J Pathol, 1968 ; 53 : 483-499
- 22 - HENRY J.M., LEESTMA J.E.
Astrocytoma arising in meningeal fibrosarcoma
Acta Neuropathol, 1973 ; 23 : 334-337
- 23 - HERPERS M.J.H.M., BUDKA H., McCORMICK D.
Production of glial fibrillary acidic protein (GFAP) by neoplastic
cells : adaptation to the microenvironment
Acta Neuropathol (Berl), 1984, 64 : 333-338
- 24 - HO K.L.
Histogenesis of sarcomatous component of the gliosarcoma : an
ultrastructural study
Acta Neuropathol, 1990 ; 81 : 178-188
- 25 - HOULD R.
Techniques d'histopathologie et de cytopathologie
Maloine éditeur Paris, 1984
- 26 - JELLINGER K.
Glioblastoma multiforme : morphology and biology
Acta Neurochir, 1978 ; 42 : 5-32
- 27 - JONES H., STEART P.V., WELLER R.O.
Spindle-cell glioblastoma or gliosarcoma ?
Neuropathol Appl Neurobiol, 1991 ; 17 : 177-187
- 28 - KEPES J.J., FULLING K.H., GARCIA J.H.
The clinical significance of "adenoid" formations of neoplastic
astrocytes, imitating metastatic carcinoma, in gliosarcomas
A review of five cases
Clin Neuropathol, 1982 ; 1 (4) : 139-150
- 29 - KEPES J.J., RUBINSTEIN L.J., CHIANG H.
The role of astrocytes in the formation of cartilage in gliomas
An immunohistochemical study of four cases
Am J Pathol, 1984 ; 117 : 471-478

- 30 - KEPES J.J., SHER J., OLIVER M.G.
 Light and electron microscopic study of "adenoid" components in gliomas
 Fibroblastic activity of neoplastic astrocytes (Abstract)
 J Neuropathol Exp Neurol, 1985 ; 44 : 359
- 31 - KISHIKAWA M., TSUDA N., FUJII H., NISHIMORI I., YOKOYAMA H., KIHARA M.
 Glioblastoma with sarcomatous component associated with myxoid change
 A histochemical, immunohistochemical and electron microscopic study
 Acta Neuropathol (Berl), 1986 ; 70 : 44-52
- 32 - KOCHI N., BUDKA H.
 Contribution of histiocytic cells to sarcomatous development of the gliosarcoma
 An immunohistochemical study
 Acta Neuropathol (Berl), 1987 ; 73 : 124-130
- 33 - LALITHA V.S., RUBINSTEIN L.J.
 Reactive glioma in intracranial sarcoma : a form of mixed sarcoma and glioma ("sarcoglioma")
 Report of eight cases
 Cancer, 1979 ; 43 : 246-257
- 34 - McCOMB R.D., JONES T.R., PIZZO S.V., BIGNER D.D.
 Immunohistochemical detection of factor VIII/von Willebrand factor in hyperplastic endothelial cells in glioblastoma multiforme and mixed glioma-sarcoma
 J Neuropathol Exp Neurol, 1982 ; 41 : 479-489
- 35 - McCOMB R.D., JONES T.R., PIZZO S.V., BIGNER D.D.
 Specificity and sensitivity of immunohistochemical detection of factor VIII/von Willebrand factor antigen in formalin-fixed paraffin embeddet tissue
 J Histochem Cytochem, 1982 ; 30(4) : 371-377
- 36 - McKEEVER P.E., WICHMAN A., CHRONWALL B., THOMAS C., HOWARD R.
 Sarcoma arising from a gliosarcoma
 South Med J, 1984 ; 77 : 1027-1032

- 37 - MARGETTS J.C., KALYAN-RAMAN U.P.
Giant-celled glioblastoma of brain
A clinico-pathological and radiological study of ten cases (including immunohistochemistry and ultrastructure)
Cancer, 1989 ; 63 : 524-531
- 38 - MAUNOURY R., CONSTANS J.P., VEDRENNE C.
A propos d'un cas de "Gliosarcome"
Arch Anat Cytol Path, 1980 ; 28 : 376-378
- 39 - MAYO C.M., BARRON K.D.
Concurrent glioma and primary intracranial sarcoma
A report of two cases and a review of the literature
Neurology, 1966 ; 16 : 662-672
- 40 - MEIS J.M., HO K.L., NELSON J.S.
Gliosarcoma : a histologic and immunohistochemical reaffirmation
Mod Pathol, 1990 ; 3 : 19-24
- 41 - MEIS J.M., MARTZ K.L., NELSON J.S.
Mixed glioblastoma multiforme and sarcoma
A clinicopathologic study of 26 radiation therapy oncology group cases
Cancer 1991 ; 67 : 2342-2349
- 42 - MORANTZ R.A., FEIGIN I, RANSOHOFF J.
Clinical and pathological study of 24 cases of gliosarcoma
J Neurosurg, 1976 ; 45 : 398-408
- 43 - MORK S.J., RUBINSTEIN L.J., KEPES J.J.
Patterns of epithelial metaplasia in malignant gliomas I. Papillary formations mimicking medulloepithelioma
J Neuropathol Exp Neurol, 1988, 47 : 93-100
- 44 - MORK S.J., RUBINSTEIN L.J., KEPES J.J., PERENTES E., UPHOFF D.F.
Patterns of epithelial metaplasia in malignant gliomas II. Squamous differentiation of epithelial-like formations in gliosarcomas and glioblastomas
J Neuropathol Exp Neurol, 1988 ; 47 : 101-118
- 45 - MUKAI K., ROSAI J., BURGDORF W.H.C.
Localization of factor VIII-related antigen in vascular endothelial cells using an immunoperoxidase method
Am J Surg Pathol, 1980 ; 4 : 273-276

- 46 - NELSON J.S., TSUKADA Y., SCHOENFELD D., FULLING K.,
LAMARCHE J., PERESS N.
Necrosis as a prognostic criterion in malignant supratentorial,
astrocytic gliomas
Cancer, 1983 ; 52 : 550-554
- 47 - NG H.K., LO S.T.H.
Immunostaining for α 1-antichymotrypsin and α 1-antitrypsin in
gliomas
Histopathology, 1988 ; 13 : 79-87
- 48 - NG H.K., POON W.S.
Gliosarcoma of the posterior fossa with features of a malignant
fibrous histiocytoma
Cancer, 1990 ; 65 : 1161-1166
- 49 - OKAZAKI H., SCHEITHAUER B.W.
Atlas of Neuropathology
Gower Medical Publishing, NewYork, 1988
- 50 - PASQUIER B., COUDERC P., PASQUIER D., PANH M.H., BARGE M.,
Les tumeurs "musculaires" ou à composante myosarcomateuse
primitives du système nerveux central
Revue générale et essai de classification basés sur deux observations
anatomo-cliniques
Sem Hôp Paris, 1977 ; 53 : 1927-1940
- 51 - PENA C.E., FELTER R.
Ultrastructure of a composite glioma-sarcoma of the brain
Acta Neuropathol (Berl), 1973 ; 23 : 90-94
- 52 - PERENTES E., RUBINSTEIN L.J.
Recent applications of immunoperoxidase histochemistry in
human neuro-oncology
Arch Pathol Lab Med, 1987 ; 111 : 796-812
- 53 - POIRIER J., GRAY F., GHERARDI R., FAVOLINI M.
Histopathologie des tumeurs du système nerveux
Edition Masson, Paris, 1985
- 54 - RICHMAN A.V., BALIS G.A., MANISCALCO J.E.
Primary intracerebral tumor with mixed chondrosarcoma and
glioblastoma - gliosarcoma or sarcoglioma ?
J Neuropathol Exp Neurol, 1980 ; 39 : 329-335

- 55 - RUBINSTEIN L.J.
The development of contiguous sarcomatous and gliomatous tissue
in intracranial tumours
J Pathol Bacteriol, 1956 ; 71 : 441-459
- 56 - RUBINSTEIN L.J.
Tumors of the central nervous system
(Atlas of tumor pathology, 2nd series, fascicle 6)
Washington DC
Armed forces institute of pathology, 1972
- 57 - RUBINSTEIN L.J., MORK S.J., KEPES J.J., UPHOFF D.F.
Squamous differentiation of epithelial like formations in
glioblastoma and glioblastoma (Abstract)
J Neuropathol Exp Neurol, 1986 ; 45 : 327
- 58 - RUSSEL D.S., RUBINSTEIN L.J.
Pathology of tumours of the nervous system
5 th Edn Arnold, London, 1989 ; 233-237
- 59 - RUTKA J.T., GIBLIN J., DOUGHERTY D.V., McCULLOCH J.R.,
DEARMOND S.J., ROSENBLUM M.L.
An ultrastructural and immunocytochemical analysis of
leptomeningeal and meningioma cultures
J Neuropathol Exp Neurol, 1986 ; 45 : 285-303
- 60 - RUTKA J.T., GIBLIN J.R., HOIFODT H.K., DOUGHERTY D.V.,
BELL C.W., McCULLOCH J.R., DAVIS R.L., WILSON C.B.,
ROSENBLUM M.L.
Establishment and characterization of a cell line from a human
gliosarcoma
Cancer Research, 1986 ; 46 : 5893-5902
- 61 - RUTKA J.T., MYATT C.A., GIBLIN J.R., DAVIS R.L.,
ROSENBLUM M.L.
Distribution of extracellular matrix proteins in primary human
brain tumours : an immunohistochemical analysis
Can. J. Neurol. Sci., 1987 ; 14 : 25-30
- 62 - SARMIENTO J., FERRER I., PONS L., FERRER E.
Cerebral mixed tumour : osteo-chondrosarcoma-glioblastoma
multiforme
Report of one case
Acta Neurochir, 1979 ; 50 : 335-341

- 63 - SCHIFFER D., GIORDANA M.T., MAURO A., MIGHELI A.
GFAP, F VIII/RAg, Laminin, and Fibronectin in Gliosarcomas :
An immunohistochemical study
Acta Neuropathol (Berl), 1984 ; 63 : 108-116
- 64 - SHUANGSHOTI S., NETSKY M.G.
Neoplasms of mixed mesenchymal and neuroepithelial origin
J Neuropathol Exp Neurol, 1971 ; 30 : 290-309
- 65 - SLOWIK F., JELLINGER K., GAS ZO L., FISCHER J.
Gliosarcomas : histological, immunohistochemical, ultrastructural,
and tissue culture studies
Acta Neuropathol (Berl), 1985 ; 67 : 201-210
- 66 - SMITH D.R., HARDMAN J.M., EARLE K.M.
Contiguous glioblastoma multiforme and fibrosarcoma with
extracranial metastasis
Cancer, 1969 ; 24 : 270-276
- 67 - STROEBE H.
Ueber Entstehung und Bau der Gehirngliome
Beitr Pathol Anat Allg Pathol, 1895 ; 18 : 405-486
- 68 - TADA T., KATSUYAMA T., AOKI T., KOBAYASHI S.,
SHIGEMATSU H.
Mixed glioblastoma and sarcoma with osteoid-chondral tissue
Clin Neuropathol, 1987 ; 6 : 160-163
- 69 - TOMMASI M.
Eléments de neuropathologie
Simep éditions, Lyon, 1967
- 70 - VECCHIO F., GIORDANO R., DEZANCHE L., DE CARO R.,
MAGGIONI F., ZANCHIN G.
Intracranial sarcoma with reactive glioma : a clinicopathological case
report
Eur Neurol, 1988 ; 28 : 301-305
- 71 - VELASCO M.E., DAHL D., ROESSMANN U., GAMBETTI P.
Immunohistochemical localization of glial fibrillary acidic protein
in human glial neoplasms
Cancer, 1980 ; 45 : 484-494
- 72 - WEBER T., SEITZ R.J., LIEBERT U.G., GALLASCH E., WECHSLER W.
Affinity cytochemistry of vascular endothelia in brain tumors by
biotinylated ulex europaeus type I lectin (UEA I)
Acta Neuropathol (Berl), 1985 ; 67 : 128-135

- 73 - WELLER B.O., FOY M., COX S.
The development and ultrastructure of the microvasculature in malignant gliomas
Neuropathol Appl Neurobiol, 1977 ; 3 : 307-322
- 74 - WESTPHAL M., HAENSEL M., MUELLER D., and al
Biological and karyotypic characterization of a new cell line derived from human gliosarcoma
Cancer Research, 1988 ; 48 : 731-740
- 75 - WHEATER P.R., BURKITT H.G., DANIELS V.G.
Histologie fonctionnelle
2ème édition MEDSI/McGRAW-HILL, Paris, 1988
- 76 - ZÜLCH K.J.
Types histologiques des tumeurs du système nerveux central.
Classification histologique internationale des tumeurs
N°21, OMS, Genève, 1979

LISTE DES ABREVIATIONS

- **A** : Angström
- **g** : gramme
- **GFAP** : Glial Fibrillary Acidic Protein
- **GS** : coloration de Gordon Sweet
- **HES** : Hématéine Eosine Safran
- **HPS** : Hématéine Phloxine Safran
- **LCR** : Liquide Céphalo-Rachidien
- **nm** : nanomètre
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **PAP** : Peroxydase Anti-Peroxydase
- **REG** : Réticulum Endoplasmique Granuleux
- **REL** : Réticulum Endoplasmique Lisse
- **TAF** : Facteur d'Angiogénèse Tumorale
- **UEA I** : Ulex Europaeus type I Lectine

TABLE DES MATIERES

	Pages
INTRODUCTION.....	10
EMBRYOLOGIE DU SYSTEME NERVEUX	12
HISTOLOGIE	17
A - Le système nerveux central	18
1 - Les neurones	18
a) Les cellules épendymaires	19
b) Les astrocytes.....	19
c) Les oligodendrocytes	20
d) La microglie	21
B - Les méninges.....	22
CLASSIFICATIONS DES TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX	25
A - Historique.....	26
B - Place des tumeurs cérébrales mixtes.....	30
GLIOSARCOMES : DEFINITION, HISTORIQUE ET PROBLEMES NOSOLOGIQUES.....	36
MATERIEL ET METHODES.....	39
A - Critères de sélection.....	40
B - Moyens utilisés	40
1 - Colorations histologiques.....	41
2 - Immunohistochimie.....	41
3 - Microscopie électronique.....	42

OBSERVATIONS.....	44
Observation n°1.....	45
Observation n°2.....	49
Observation n°3.....	57
Observation n°4.....	61
Observation n°5.....	65
Observation n°6.....	69
Observation n°7.....	73
RESULTATS.....	77
DISCUSSION.....	82
A - Aspects cliniques.....	83
1 - Caractéristiques	83
a) Incidence.....	83
b) Sexe et âge.....	84
c) Site tumoral	84
d) Aspect macroscopique.....	84
e) Survie.....	85
f) Protocoles thérapeutiques	85
g) Métastases.....	87
2 - Bilan	89
B - Nature de la prolifération tumorale à cellules fusiformes	89
1 - Arguments en faveur d'une origine mésenchymateuse	90
a) Colorations histologiques.....	90
b) Marquage immunohistochimique.....	91
c) Microscopie électronique	95

2 - Arguments en faveur d'une origine gliale.....	98
3 - Arguments en faveur d'une origine méningée.....	99
C - Histogénèse de la composante fusiforme : les différentes théories.....	100
D - Discussion des critères diagnostiques du gliosarcome.....	107
1 - Critères diagnostiques	107
2 - Diagnostic différentiel	108
CONCLUSION.....	111
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	113
LISTE DES ABREVIATIONS.....	123
TABLE DES MATIERES.....	124
LISTE DES ILLUSTRATIONS.....	128
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	130

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure n°1 : Embryogénèse du système nerveux (1).....	15
Figure n°2 : Différenciation des cellules du système nerveux (1).....	16
Figure n°3 : Ultrastructure de l'épendymocyte (7).....	23
Figure n°4 : Ultrastructure de l'astrocyte (7).....	23
Figure n°5 : Ultrastructure de l'oligodendrocyte (7).....	24
Figure n°6 : Ultrastructure du microgliocyte (7).....	24
Figure n°7 : Configuration spatiale des gliomes (8).....	35
Figure n°8 : Comparaison des taux de survie des glioblastomes et des gliosarcomes (42).....	86
Figure n°9 : Taux de survie des patients après traitement (42).....	86
Tableau n°1 : Classification des tumeurs primitives du système nerveux central (d'après Kernohan, 1952) (53).....	31
Tableau n°2 : Classification histologique des tumeurs du système nerveux central (Rubinstein) (58).....	32
Tableau n°3 : Classification de l'OMS (1990) Types histologiques des tumeurs du système nerveux central.....	33
Tableau n°4 : Comparaison du grading des tumeurs astrocytaires selon Kernohan et selon les schémas de classification de l'OMS et de Rubinstein (49).....	34
Tableau n°5 : Résumé des aspects clinico-pathologiques des 7 observations sélectionnées.....	81
Tableau n°6 : Comparaison avec les séries de Morantz, de Meis et avec les glioblastomes multiformes.....	88

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

COPIE LASER COULEUR
SOTIPLAN, 2 bis, Avenue Garibaldi - 87000 LIMOGES
Tél. : 55 79 53 00

BON A IMPRIMER N° 11

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Ce travail, qui repose sur une étude rétrospective de sept observations, démontre que les gliosarcomes sont des tumeurs cérébrales malignes mixtes. Leurs caractéristiques se fondent sur des critères anatomo-pathologiques : ils associent une composante astrocytaire maligne à une composante sarcomateuse. La confrontation des colorations des fibres réticuliniques et collagènes et de l'expression de la GFAP sont indispensables pour poser le diagnostic et les différencier des glioblastomes multiformes. La microscopie électronique représente un examen complémentaire utile.

L'histogénèse des gliosarcomes est encore mal élucidée.

Cette tumeur rare ne montre pas de spécificité clinique. Son pronostic est sévère et aucun protocole thérapeutique n'a encore fait la preuve de son efficacité.

MOTS CLES :

- Gliosarcome
- Tumeur mixte
- Immunohistochimie
- Microscopie électronique