

*République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de L'enseignement Supérieur et de La Recherche Scientifique*

*Université BLIDA 1*

*Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie*

*Département de Biologie et de Physiologie Cellulaire*



*Mémoire de fin d'études*

*En vue de l'obtention du diplôme*

*MASTER*

*Option : Biosignalisation Cellulaire et Moléculaire, Génétique du cancer*

*Thème*

*Le Rôle du KI-67 et de la P53 dans le Pronostic et le  
Grading des Ependymomes chez l'Enfant et l'Adulte*

*Présenté par*

*M<sup>lle</sup> GACEM Naila et M<sup>lle</sup> BOUAZZA Zahra*

*Devant le jury composé de :*

*M<sup>me</sup> BOUKRITA S. Maitre Assistante A à l'UB1 Présidente*

*M<sup>me</sup> KESKAS S. Maitre Assistante A à l'UB1 Examinatrice*

*D<sup>r</sup> TERKMANI F. Maitre de Conférences B au CHU Promotrice  
Mustapha Bacha- Alger*

*D<sup>r</sup> MATAOUI H. Maitre de Conférences B à l'UB1 Co-promotrice*

*Promotion : 2016-2017*

## **REMERCIEMENTS**

*Tout d'abord, louange à « Allah » le tout généreux qui nous a guidé sur le droit chemin tout au long du travail et nous a inspiré. Sans sa miséricorde, ce travail n'aura pas abouti.*

Le travail présent a été réalisé au sein de laboratoire d'anatomie pathologique du centre hospitalier universitaire (CHU) Mustapha Pacha à Alger sous la direction du Dr « **TERKMANI. F** ».

Nous exprimons nos sincères remerciements tout d'abord à notre encadreur de recherches, Dr « **TORKMANI. F** » Maitre de conférences B pour ses efforts, sa patience, et surtout pour sa confiance, ses conseils, et sa disponibilité et sa bienveillance.

Nous exprimons notre profonde gratitude.

Nous tenons à remercier notre Co-promotrice Mme « **MATAOUI.H** », Maitre de conférences B pour son aide, sa méthodologie, ses conseils, ses remarques et sa confiance et pour sa disponibilité, vos étés avec nous dans votre malade et votre occupation.

Nous adressons nos remerciements les plus chaleureux.

Nous voudrions également remercier les membres du jury :

« **BOKRETA. S** » Maitre assistante A à l'UB1 *pour avoir bien voulu présider le jury.*

« **KESKAS. S** » Maitre assistante A à l'UB1 *pour avoir accepté de juger notre travail et de l'apporter ses critiques constructives.*

Nous tenons aussi à remercier madame chef de département Biologie et Physiologie Cellulaire de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie d'université Blida I :  
Dr « **SAADIL** » maitre de conférences A.

À tous nos enseignants qui nous ainitiées aux valeurs authentiques, en signe d'un profond respect et d'un profond amour.

Nous voudrions également remercier tous les travailleurs qui nous ont aidées au sein de l'hôpital du « Mustapha Pacha », ces conseils et sa disponibilité sont inoubliables.



## ***Dédicace***

*Avec un grand amour et beaucoup de respect, je dédie ce travail à ma petite famille:*

### ***Mes grands-parents***

*Je vous dédie ce travail en priant Dieu le tout puissant de vous procurer santé,  
Miséricorde et longue vie.*

### ***Mon très cher père***

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour vous.  
Père, tu es mon exemple et ce travail est le tien.*

### ***Ma mère***

*J'ai du mal à avoir les mots nécessaires pour parler de toi. Ce travail est le fruit de tes nombreux  
sacrifices, de tes multiples souffrances pour mon éducation mais aussi un fruit de tes bénédictions.  
Maman je te dois tout dans cette vie, trouvez ici tout l'amour et l'admiration que j'ai pour.*

***Mon frère : Mouhamed ; Ma sœurs : Amina.***

***MohamedRayen (Betbouta) et Youssef (Kherboucha).***

### ***Marwa***

*Je t'aime ma sœur (tout court).*

### ***Zaki***

*Un cousin, mais pour moi tu es un frère.*

### ***Zoubir***

*Merci pour ta compréhension et ton soutien.*

*Ma chère binome Naila*

*Je te remercie pour ta patience avec moi, pour ta volonté de travail, Hamdoullah, on est arrivé à notre objectif.*

*Toute ma famille Bouazza et Bouskander :*

*Mes oncles, mes tantes : Naziha, Naima, mes cousins surtout Aebdkahder et ma chère Houda.*

*A tous mes amies et camarades de promotion*

*En souvenir des bons moments passés ensemble dans une atmosphère de fraternité et d'entente sympathique.*

*Zahra*

# Dédicaces

*Je dédie cette mémoire à ...*

## *A mon très cher père*

*Aucune dédicace n'est susceptible de t'exprimer la profondeur de mon amour et de mon estime et l'infinie reconnaissance pour tous les sacrifices consentis avec dévouement pour mon éducation et mes longues années d'études.*

*Tu as été et tu serais toujours mon exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.*

## *A ma très chère maman*

*A la plus douce et la plus merveilleuse .*

*A une personne qui m'a tout donné sans compter.*

*Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur ; l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.*

*Sans toi, je ne suis rien.*

*Tu n'as pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.*

*Vos prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études.*

*J'implore Dieu qu'il vous procure tout les deux la santé. Puisse Dieu tout puissant vous protéger du mal, vous procurer longévité, santé et bonheur afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je dois et qu'il m'aide à vous compenser tous les malheurs passés.*

*Je vous dédie ce travail qui grâce à vous **maman papaa** pu voir le jour.*

*A mes très chères sœurs spécialement Amina et Soumia et Roufaïda.*

*A mon très cher frère Mouadh.*

*A ma chère tante Safia et mes cousines imane, Wassila.*

*A mon chère binome « Zahra »*

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et les obstacles que nous avons dépassés ensemble. Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, et votre aide.*

*A mes chers ami(e)s :*

*Sonia, Roumaïssa, Hafida, Amina, Ilham, Kawter.*

*J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets.*

*En souvenir des moments merveilleux que nous avons passés et aux liens solides qui nous unissent.*

*Je prie Dieu pour que notre amitié et fraternité soient éternelles.*



## Résumé

Le rôle des marqueurs moléculaires dans la prédiction du devenir des épendymomes est un nouveau domaine, la plupart des données n'ont été publiées qu'au cours des dernières années.

À l'heure actuelle, 5 ans est le taux de survie à partir du diagnostic chez les adultes et les enfants atteints d'épendymome. Les épendymomes ont un pronostic très disparate dans les différentes localisations et à différents âges. La rareté de ce syndrome et la faiblesse relative de leur facteur pronostique empêche la possibilité d'obtenir des conclusions inattaquables concernant les schémas thérapeutiques et faire des prédictions plus précises concernant la survie des patients atteintes d'épendymome.

Dans le présent travail, nous cherchons à évaluer l'apport du Ki-67 et de la p53 dans le pronostic le grading et le suivi des patients atteints d'épendymomes, en se basant sur les résultats immunohistochimique de ces derniers, aussi on examine on parallèle le comportement biologique, épidémiologique, clinique et histologique des épendymomes chez les deux catégories adultes et enfants dans une vue comparative.

Les résultats anatomocliniques montrent quel'épendymome est une tumeur rare, survenant à tous les âges avec une prédominance masculine chez les deux catégories. Elle est localisée surtout dans la fosse postérieure et cause le plus souvent une hypertension intracrânienne comme manifestation clinique. D'un côté histologique le grade II est le plus fréquent dans cette population.L'étude histopathologique des coupes révèle la présence des pseudo-rosettes périvasculaires et des rosettes épendymaires (véritable rosette), une densité cellulaire élevée avec un aspect "sel poivre", des pseudo-palissages, nécroses et des calcifications.Alors que l'étude immunohistochimique sur les cas sélectionnée pour le Ki-67 et la p53 indique une variabilité d'expression pour le Ki-67 (1%, 15%, 50%) qui est corrélée au grade histologique, et une négativité pour la P53.

Selon les résultats obtenus, on peut conclure que le Ki-67 joue un rôle dans le grading et peut-être un indicateur pronostique potentiel des épendymome, alors que la p53 n'a pas de rôle dans le pronostic, la pathogenèse et la progression des épendymomes.

**Les mots clés :** épendymome ; pronostic ;grading ; Ki67 ; p53.

## Abstract

The role of molecular markers in the prediction of the ependymoma future is a new domain, most of the data were published only during the last years.

Currently, 5 years is the rate of survival from the moment of the diagnosis in adults and children affected by ependymoma. Ependymomas have a very disparate prognosis in different localization and at different ages. The rarity of this syndrome and the weakness concerning their prognostic factor prevent the possibility of obtaining indisputable conclusions concerning therapeutic plans and generating more precise predictions for the survival of patients affected by ependymoma.

In the present research, we try to estimate the contribution of the Ki67 and the p53 in the prognosis, grading and follow-up of patients with ependymomas by using their immunohistochemical results. Besides, we examine the biological, epidemiological and clinical behavior of ependymomas and the histological subtype in both adult and child categories.

The anatomoclinic results show that the ependymoma is a rare tumor occurs at all ages with male predominance in both categories. It is located especially in the posterior fossa and causes in most of the time an intracranial hypertension as a clinical manifestation. On the histological side, grade II is the most frequent in this population. The histopathologic study reveals the presence of perivascular pseudorosettes and ependymal rosettes (a real rosette), a high cell density with a "salt peppers" aspect, pseudopalisading necrosis and calcifications. The immunohistologic study on the selected cases indicates a variability of expression for the Ki-67 (1%, 15%, and 50%) which correlate with the histological grade, and a negative expression for the P53.

According to the obtained results, we can conclude that Ki-67 plays a role in the grading and it may be a potential prognostic indicator of ependymoma. However, the p53 has no role either in prognosis or in the pathogenesis and progression of ependymomas.

**Key words:** ependymoma; prognostic; grading; ki-67; p53.

L'épendymome est une tumeur cérébrale primaire qui provient des cellules épendymaires du parenchyme intra-ventriculaire du système nerveux central (SNC)(Vaidya *etal.*, 2012). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a classé les tumeurs épendymaires en trois grade allant de I à III (Subependymome grade I, épendymome myxopapillaire grade II, épendymome grade II et ces trois variantes: papillaire, à cellules claires, tancycytique, épendymome anaplasique grade III)(Kleihues *etal.*,2002;Mcguire *etal.*, 2009; Mccarthy *etal.*, 2010). Il se distingue des autres néoplasies du SNC par sa rareté et sa fréquence chez les enfants (Vaidya *etal.*, 2012). À l'heure actuelle, 5 ans est le taux de survie à partir du moment où le diagnostic a été fait chez les adultes et les enfants atteints d'épendymome avec des pourcentages allant respectivement de 55 à 90% et de 40 à 65%(Aizer *etal.*, 2013;Duffner *etal.*, 1998;Horn *etal.*, 1999;Rodríguez *et al.*, 2009; Villano *etal.*, 2013).Malgré leur même apparence histopathologique, les épendymomes ont un pronostic très différents selon la localisation cérébrale de la tumeur et l'âges des patients(Amirian *etal.*, 2012). Il s'agit de tumeur relativement peu fréquente en comparaison aux gliomes ce qui empêche la possibilité d'obtenir des conclusions concernant des schémas thérapeutiques appropriés. Malgré les nombreux facteurs pronostiques cliniques, histologiques et thérapeutiques étudiés, beaucoup restent à discuter (Reni et Brandes,2002), tout en sachant que le pronostic des épendymomes est relativement mauvais.

Cette étude vise à évaluer la valeur du Ki-67 et de la P53 dans le pronostic, le grading et le suivi de l'épendymome en se basant sur des résultats immunohistochimique du ki-67 (MIB-1) et de la p53 présenter sous forme de pourcentage tout en examinant parallèlement le comportement biologique, épidémiologique et clinique des épendymomes selon leur sous-type histologique et les tranches d'âge concernées. Ces résultats pourraient être utilisés pour générer des prédictions plus précises concernant la survie de ces deux catégories de patient atteintes d'épendymome (enfants et adultes).

Notre étude a été réalisée au niveau du service d'Anatomie pathologique du centre hospitalier universitaire (CHU) Mustapha Pacha à Alger, durant une période de cinq (05) mois allant de février jusqu'au juin 2017.Il s'agit d'une série rétrospective et prospective de 31 cas d'épendymomes(enfant et adulte confondus) colligés sur un période allant de 2004 à 2017.

**CHAPITRE I :**  
**RAPPELLE**  
**BIBLIOGRAPHIQUE**

**CHAPITRE II :**

**MATERIEL**

**ET**

**METHODES**

**CHAPITRE III :**  
**RESULTATS**

**CHAPITRE IV :**  
**DISCUSSION**

**Ataxie** : trouble de la coordination des mouvements, lié non à une atteinte de la force musculaire mais à un défaut de coordination du jeu musculaire (Larousse,2010).

**Aqueduc** : Canal qui conduit l'eau d'un endroit à un autre (Larousse, 2010).

**Chromatine «Poivre Et Sel »** : chromatine finement dispersée (Depierre,2006).

**Dure- mère** : est une membrane épaisse et fibreuse entourant et protégeant l'ensemble du système nerveux central (moelle épinière, encéphale) (Larousse,2010).

**Etourdissements** : trouble caractérisé par une altération passagère des sens pouvant évoluer vers une perte de connaissance (Larousse,2010).

**Hémiplégie** : déficit incomplet de la force musculaire affectant la moitié droite ou gauche du corps (Larousse, 2010).

**Influx nerveux** : signal électrique véhiculé le long de la membrane des neurones par l'intermédiaire des courants d'action (Synonyme : potentiel d'action) (Larousse, 2010).

**Léthargie** : sommeil pathologique profond et prolongé (Jeuge-Maynard*et al.*, 2010).

**Monosomie** : présence à l'état unique d'un chromosome ou d'un fragment de chromosome (monosomie partielle), les monosomies résultent de la perte d'un chromosome ou d'un fragment de chromosome. Dans ce dernier cas, elles résultent d'une délétion partielle. (Larousse, 2010).

**Neurotropes** : une substance ou un micro-organisme qui se fixe sur le tissu nerveux. (Larousse, 2010).

**Tumeurs gliales** : variété de tumeur du système nerveux central (encéphale et moelle épinière) développée aux dépens des cellules gliales (cellules assurant la protection et la nutrition des cellules nerveuses) (Larousse, 2010).

**Pseudo Rosettes Périvasculaires** : cellules arrangées de manière radiaire autour d'un vaisseau, dont les prolongements sont à l'origine d'un espace fibrillaire périvasculaire; fréquentes mais non spécifiques (Frappaz *et al.*, 2016).

**Pseudopalisage Nécrose** : des foyers de nécrose entourés par une palissade de cellules tumorales (Alami *et al.*, 2015).

**Randomisé** : la randomisation (de l'anglais *random*, signifiant hasard) est une méthode qui permet d'introduire un élément aléatoire dans une étude (Larousse, 2010).

**Rosettes Ependymaire** : vraies ou tubes cellules rangées au pourtour d'une lumière centrale ; plus rares mais spécifiques (Frappaz *etal.*,2016).

## LISTE DES ABREVIATIONS

**BMP** : BoneMorphogeneticProtein « *protéine* morphogénétique osseuse ».

**CBTRUS** : Registre Central des Tumeurs cérébrales du États-Unis.

**CDK** : kinases Dépendantes des Cyclines.

**CDKN1C** :CyclinDependent Kinase Inhibitor 1C.

**EGFR** :Epidermal Growth Factor.

**EP** :Ependymome.

**Eph** :Les éphrines.

**EPHB** :EPH Receptor B2.

**GBM** :Glioblastome.

**HIC** : Hypertension Intracrânienne.

**HOX** :Homeobox.

**LCR**: Liquide Céphalo-Rachidien.

**NF2** : Neurofibromin 2.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé.

**PDGF** : PlateletDerivedGrowth Factor (le facteur de croissance plaquette-dérivé).

**PDGFR**:Platelet-Derived Growth Factor Receptors.

**SEER**: La surveillance, l'épidémiologie et les résultats finaux.

**SHH** : Sonic Hedgehog.

**SNC** : Système Nerveux Central.

**SV40** : Virus Simien 40.

**SP** :la colonne vertébrale.

**ST** : supra-tentorielles.

**TSG** : TumorSuppressorGenes « les gènes supprimeurs de tumeur ».

## LISTE DES FIGURES

Figure	Titre	Page
Figure 1	Les Ventricules cérébraux.	3
Figure 2	Structure de la moelle épinière.	Annexe I
Figure 3	Développement neuronal et glial.	5
Figure 4	La structure d'un neurone.	Annexe I
Figure 5	Les trois principaux types de neurones: neurones bipolaire, Pseudo-unipolaire et multipolaire.	Annexe I
Figure 6	Différents types de cellules gliales.	Annexe I
Figure 7	l'épendyme.	Annexe I
Figure 8	Les différents types d'épendymomes dans les différents endroits du cerveau.	9
Figure 9	Oncogènes.	11
Figure 10	La voie de signalisation de Notch.	Annexe I
Figure 11	un schéma résumant les effets de l'activation du signal NOTCH sur les cellules décisionnels du destin dans le système nerveux des vertébrés.	Annexe I
Figure 12	Eph / ephrine structure et signalisation.	Annexe I
Figure 13	la voie de signalisation SHH.	Annexe I
Figure 14	localisations du gène <i>NF2</i> .	14
Figure 15	Fixation dans le formol dilué à 10%.	Annexe II
Figure 16	Remplissage des tissus par de la paraffine dans des moules sur plaque froide.	Annexe II

## *LISTE DES FIGURES*

<b>Figure 17</b>	Les coupes (confection des rubans fins).	Annexe II
<b>Figure 18</b>	Déparaffinage des lames à l'aide de l'étuve.	Annexe II
<b>Figure 19</b>	Coloration histochimique à l'HE.	Annexe II
<b>Figure 20</b>	Lame HE Déparaffinage et réhydratation.	Annexe II
<b>Figure 21</b>	Déparaffinage et réhydratation.	Annexe II
<b>Figure 22</b>	Démasquage antigénique.	Annexe II
<b>Figure 23</b>	Blocage de la peroxydase endogène.	Annexe II
<b>Figure 24</b>	L'application d'anticorps 1 <sup>aire</sup> et 2 <sup>aire</sup> .	Annexe II
<b>Figure 25</b>	Révélation.	Annexe II
<b>Figure 26</b>	Contre coloration.	Annexe II
<b>Figure 27</b>	Le montage des lames HE et silanisées.	Annexe II
<b>Figure 28</b>	Etuve.	Annexe II
<b>Figure 29</b>	Bain marie.	Annexe II
<b>Figure 30</b>	Circulateur automatique.	Annexe II
<b>Figure 31</b>	Appareil d'inclusion.	Annexe II
<b>Figure 32</b>	Microtomie.	Annexe II
<b>Figure 33</b>	Microscope photonique.	Annexe II

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 34</b>	Répartition des patients par catégorie enfants/adultes et selon le sexe.	25
<b>Figure 35</b>	Répartition par tranches d'âge.	26
<b>Figure 36</b>	Répartition selon les signes cliniques.	27
<b>Figure 37</b>	Répartition selon la localisation anatomique cérébrale.	28
<b>Figure 38</b>	épendymome grade II GR x10 / GR x40: associé à des images de rosette périvasculaire et de véritable rosettes a centre fibrillaire.	29
<b>Figure 39</b>	épendymome grade II GR x40 : montrent prolifération des cellules épendymaires aux noyaux caractéristiques « sel et poivre ».	29
<b>Figure 40</b>	épendymome anaplasique GRx10 / GRx40: avec des multiples calcifications.	30
<b>Figure 41</b>	épendymome anaplasique GR x40 : avec atypies cytonucléaires, noyaux hyperchromatiques et mitose atypique.	30
<b>Figure 42</b>	Répartition selon le type histologique.	31
<b>Figure 43</b>	épendymome anaplasique GR x10 : p53 négatives.	32
<b>Figure 44</b>	épendymome anaplasique GR x40:ki-67 élevé estimé à 40%.	32
<b>Figure 45</b>	épendymome papillaire GR x10 : p53 négative.	33
<b>Figure 46</b>	épendymome papillaire GR x40: KI-67 faible estimé à 1%.	33
<b>Figure 47</b>	épendymome grade II GR x10 : p53 négative.	33
<b>Figure 48</b>	épendymome grade II GR x40: ki-67estimé à 4% avec pseudo-rosettes.	33

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableaux</b>	<b>Titre</b>	<b>page</b>
<b>Tableau I</b>	Les Fonctions des principales régions de l'encéphale.	Annexe I
<b>Tableau II</b>	Épidémiologie des épendymome d'après les localisations cérébrale chez les enfants et les adultes.	Annexe I
<b>Tableau III</b>	Classification OMS des épendymomes.	Annexe I
<b>Tableau IV</b>	Classification OMS des épendymomes.	10
<b>Tableau V</b>	les fréquentes Régions de gains et des pertes de génome, les gènes suppresseurs de tumeurs et les oncogènes impliqué dans les épendymomes.	13
<b>Tableau VI</b>	Différences entre les épendymomes chez les enfants et les adultes sur le plan oncogénique.	Annexe I
<b>Tableau VII</b>	Les réactifs utilisés en histopathologie.	Annexe II
<b>Tableau VIII</b>	Les appareillages utilisés en anatomie pathologie.	Annexe II
<b>Tableau IX</b>	Petit matériel utilisés dans l'histopathologie.	Annexe II
<b>Tableau X</b>	Les réactifs utilisés en immunohistochimie.	Annexe II
<b>Tableau XI</b>	Les appareillages utilisés en immunohistochimie.	Annexe II
<b>Tableau XII</b>	Petit matériel de l'immunohistochimie.	Annexe II
<b>Tableau XIII</b>	Caractéristiques des patients.	Annexe III
<b>Tableau XIV</b>	Répartition des patients par catégorie enfants/adultes et selon le sexe.	Annexe III
<b>Tableau XV</b>	Répartition par tranches d'âge.	Annexe III
<b>Tableau XVI</b>	Répartition selon les données cliniques.	Annexe III
<b>Tableau XVII</b>	Répartition selon la localisation anatomique cérébrale.	Annexe III
<b>Tableau XVIII</b>	Répartition selon le type histologique.	Annexe III
<b>Tableau XIX</b>	L'expression des marqueurs de la prolifération ki67 et p53.	32



Notre étude est réalisée au niveau de laboratoire d'anatomie pathologique du centre hospitalier universitaire (CHU) Mustapha Pacha à Alger, sur une période de cinq (05) mois allant de janvier jusqu'à mai 2017.

Nous avons mené une double étude :

- Une étude rétrospective allant du 2004 au 2016.
- Une étude Prospective janvier au mai 2017.

Ce travail a pour objectifs de :

- Évaluer la valeur de Ki-67 et P53 dans le pronostique, le gradin et le suivi de l'épendymome chez les enfants et les adultes pour mieux adapter au profil thérapeutique.
- Étude comparative des épendymomes de l'enfant et de l'adulte dans notre population dans un intérêt épidémiologique.
- Maitriser la technique d'immunohistochimie et des techniques d'histologie, à travers une étude rétrospective et prospective.

## **II. 1. MATERIEL**

### **II.1.1. Population étudiée**

Cette étude rassemble des prélèvements parvenus du service d'anatomie pathologique du CHU Mustapha. Au totale 31 cas sont sélectionnés (en fonction des formes anatomo- cliniques, de l'état des blocs de paraffine et de la quantité du tissu tumoral nécessaire pour les techniques ultérieures).

Les données cliniques (L'âge, le sexe et la localisation) des patients ont été recueillies à partir des fiches de renseignements cliniques.

### **II.1.2. Matériel non biologique**

Les différents appareils et les réactifs utilisés sont détaillés dans annexe II.

## **II.2. METHODES**

### **II.2.1. Étude histopathologique**

#### **II.2.1.1. Principe**

Les techniques d'histopathologies ont pour but l'obtention de coupes fines, colorées, de matériel tissulaire observables au microscope optique. Les tissus ainsi prélevés vont subir différents traitements avant de pouvoir être analysé au microscope.

#### **II.2.1.2. Mode opératoire**

Les étapes indispensables qui conditionnent la fiabilité de toutes les techniques ultérieures sont :

##### **a. Prélèvement**

Le prélèvement peut être sous forme de :

- Biopsie.
- Pièces opératoires.

##### **b. La fixation**

La fixation est réalisée grâce à un agent fixateur qui est le formol. Elle a pour but la conservation des structures et le durcissement des pièces. Elle doit se faire immédiatement après le prélèvement. La durée de fixation varie selon le volume des pièces prélevées : de quelques heures pour un petit fragment biopsique à plusieurs semaines pour un cerveau humain entier (Figure 15 de l'annexe II).

##### **c. La circulation**

Cette procédure est réalisée grâce à un circulateur automatique (Figure 30 de l'annexe II) comportant 12 bains disposés en cercle, ce qui permet un transfert automatique du panier qui contient les cassettes, ceci se fait chaque 2h, d'un bain à un autre.

Cette étape dure 24h et comporte 3 phases importantes :

1. La déshydratation : c'est l'élimination de l'eau emprisonnée à l'intérieur des cellules en utilisant 6 bacs d'alcool de degré croissant 70°-100°.

2. L'éclaircissement: cette étape se fait à l'aide de 4 bacs de xylène qui permet de faire le lavage des cellules «claring» et permet une miscibilité entre l'alcool et la paraffine.
3. L'imprégnation : C'est la pénétration de la paraffine à l'intérieur de la cellule pour remplacer l'eau à partir de 2 bacs chauffée à 60° C.

**d. L'inclusion**

Son but est de permettre la réalisation des coupes fines et régulières. Elle consiste à infiltrer et à enrober les tissus avec de la paraffine grâce à un appareil (Figure 31 de l'annexe II).

La paraffine fondue est placée dans de petits moules ce qui provoque son durcissement, et donc la rigidification des fragments tissulaires prélevés. Après, on procède un démoulage et on obtient des fragments tissulaires inclus dans des blocs de paraffine (figure 16de l'annexe II).

**e. La confection des coupes**

Les blocs de paraffine ainsi obtenus sont coupés au microtome sous forme de ruban de 3 à 5µm d'épaisseur. Les coupes sont étalées à la surface dans un bain marie, puis, recueillis sur des lames en verre (Figure 17 et 32 de l'annexe II).

**f. Le déparaffinage**

Les lames sont mises dans un bain de xylène pendant 15 minutes pour enlever la paraffine des tissus.

**g. La réhydratation**

Elle a pour objectif de retirer le xylène du tissu et le remplacer par l'eau. Les lames ainsi déparaffinées passent par 3 bains successifs d'alcool de concentration décroissante. Après, les lames sont rincées à l'eau courante.

**h. Coloration à l'Hématoxyline- Eosine**

C'est une coloration topographique qui permet de visualiser la morphologie des cellules (noyau bleu et cytoplasme rose violacé) afin de déterminer leur répartition, architecture et structure (Figure 19 annexe II).

**i. Montage et interprétation**

Consiste à fixer des lamelles sur les lames déjà traitées, par l'Eukitt, ce qui permet de protéger les coupes histologiques contre les brises mécaniques et la dégradation chimique des colorants. Les lames sont ensuite séchées à l'air et examinées à l'aide d'un microscope photonique (Figure 20 et 33 de l'annexe II).

**II.2.2. Étude immunohistochimique**

**II.2.2.1. Principe**

L'immunohistochimie (IHC) est une technique qui permet de mettre en évidence la présence des sites antigéniques (Ag) dans une préparation tissulaire, grâce à des anticorps (Ac) spécifiques. La réaction Ac-Ag est révélée par la suite par un procédé enzymatique colorimétrique.

**II.2.2.2. Mode opératoire**

Les étapes principales de la technique sont :

**a. La confection des coupes**

Des coupes de 1 à 2  $\mu\text{m}$  sont réalisées à partir des tumeurs cérébrales puis, étalées sur des lames silanisées pour éviter le décollement des tissus lors de la manipulation.

**b. L'incubation**

Pour une meilleure adhésion des tissus, les lames sont incubées dans l'étuve pendant une nuit à 54°C, une température proche de la température de fusion de la paraffine, ce qui permet d'éliminer le film liquidien compris entre la lame et la coupe paraffinée.

**c. Le déparaffinage et la réhydratation (Figure 21 de l'annexe II).**

Les lames sont plongées dans 3 bains de xylène (5 minutes pour chacun) pour éliminer la paraffine, puis dans 3 bains d'alcool de concentration décroissante (5

minutes pour chacun) pour la réhydratation. A la fin, les lames sont rincées à l'eau distillée.

**d.** Le blocage des peroxydases endogènes (Figure 23 de l'annexe II).

Les lames sont incubées dans le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ), pour éliminer l'action des peroxydases endogènes sur le chromogène. Ensuite, elles sont rincées à l'eau distillée puis à la solution PBS pendant 10 minutes, pour préserver les propriétés physico-chimique du tissu.

**e.** Le démasquage antigénique (Figure 22 de l'annexe II).

Les lames sont immergées dans le tampon Tris-EDTA à pH=9 et incubées à 98°C dans un bain-marie pendant 40 minutes. Puis, elles sont laissées pour se refroidir à température ambiante pendant 20 minutes. Ensuite, les lames sont rincées à l'eau distillée.

**f.** L'application de l'anticorps primaire (Figure 24 de l'annexe II).

La zone étudiée est délimitée à l'aide d'un DAKO Pen, afin d'éviter la dispersion des réactifs. Puis, les lames sont traitées par 200 µl d'une solution diluée des anticorps primaires et incubées pendant 30 minutes en chambre humide. Ensuite, les lames sont rincées 2 fois à la solution PBS pendant 10 minutes.

**g.** L'application de l'anticorps secondaire

Les lames sont traitées par une solution des anticorps secondaire anti-immunoglobuline couplés à la peroxydase, pendant 10 minutes. Puis, elles sont rincées à la solution PBS 2 fois pendant 10 minutes.

**h.** La révélation (Figure 25 de l'annexe II).

Les lames sont traitées au chromogène DAB qui sert comme substrat à la peroxydase et incubées pendant 5 minutes. L'enzyme dégrade le substrat DAB et le produit qui en résulte donne une coloration marron. Par la suite, les lames sont rincées à l'eau distillée, puis passées au bain d'alcool pour avoir un montage facile et rapide.

**i.** Contre coloration (Figure 26 de l'annexe II).

Les lames sont immergées 2 minutes dans l'hématoxyline de Mayer pour faire différence entre les noyaux normaux et les noyaux tumorales, puis, rincées à l'eau distillée.

**j.** La déshydratation

Les lames sont plongées dans 2 bains d'alcool benzylique à 96% pendant 10 minutes. Puis, elles sont laissées pour sécher.

**k.** Le montage (Figure 27 de l'annexe II).

Une goutte du milieu de montage (Eukitt) est déposée sur chaque lame puis les lames sont recouvertes par des lamelles.

**l.** L'observation

Elle est réalisée à l'aide d'un microscope photonique aux grossissements Gx20 et Gx40 et les photos sont prises à l'aide d'un appareil photos numérique.

Nos résultats sont répartis en trois études qui concernent les deux catégories enfant et adulte: anatomoclinique (répartition des patients selon : le sexe, les tranches d'âge, les données cliniques et la localisation anatomique cérébrale), histologiques (les différents types histologiques), et immunohistochimique (les marqueurs ki-67 et p53).

### III.1. Etude anatomoclinique

Ce travail a porté sur 31 patients comprenant 15 enfants et 16 adultes qui présentent tous un épendymome.

#### III.1.1. Répartition des patients par catégorie enfant/adulte et selon le sexe.

Les résultats de la répartition des patients selon la catégorie enfant/adulte et le sexe sont rassemblés dans la figure 34 et le tableau XIV de l'annexe III.

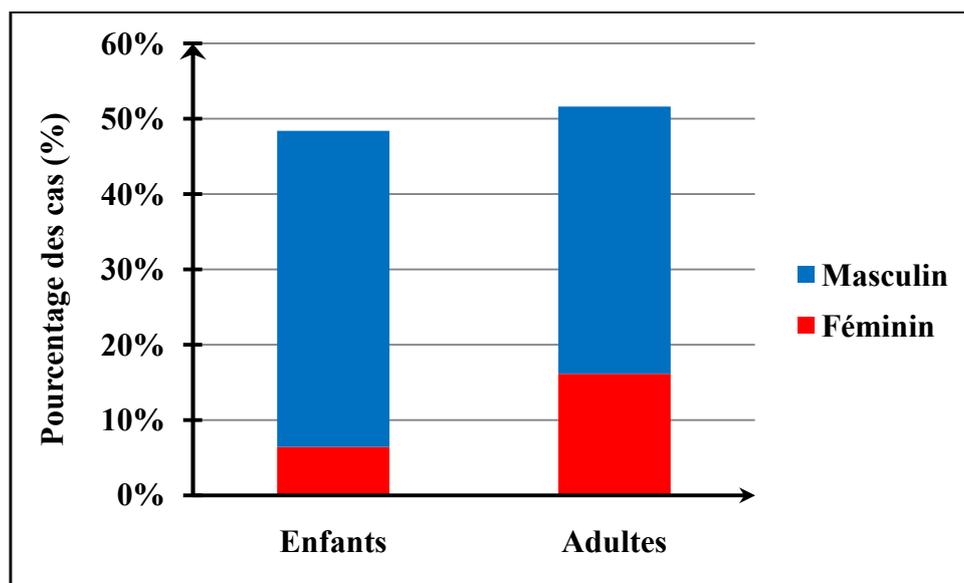
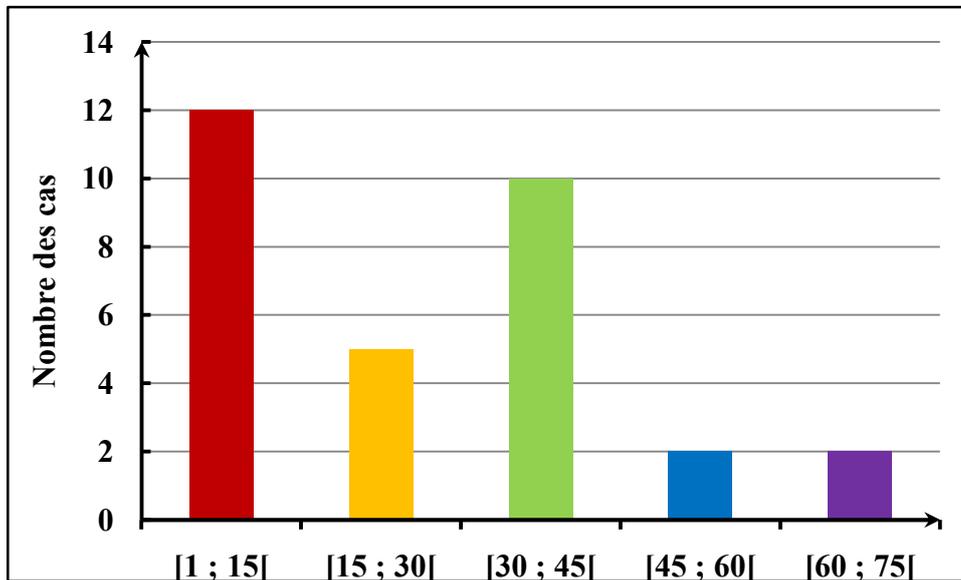


Figure 34: Répartition des patients par catégorie enfant/adulte et selon le sexe.

Dans notre étude, nous avons enregistré 52% des patients étaient des adultes, alors que 48% étaient des enfants, avec une prédominance masculine représentée par 21 cas soit 77% contre 7 cas féminins soit 24%, avec un sex-ratio F/M de  $7/24 \approx 0.29$  concernant les deux catégories.

### III.1.2. Répartition par tranches d'âge :

Les résultats sont rassemblés dans la figure 35 et le tableau XV de l'annexe III.

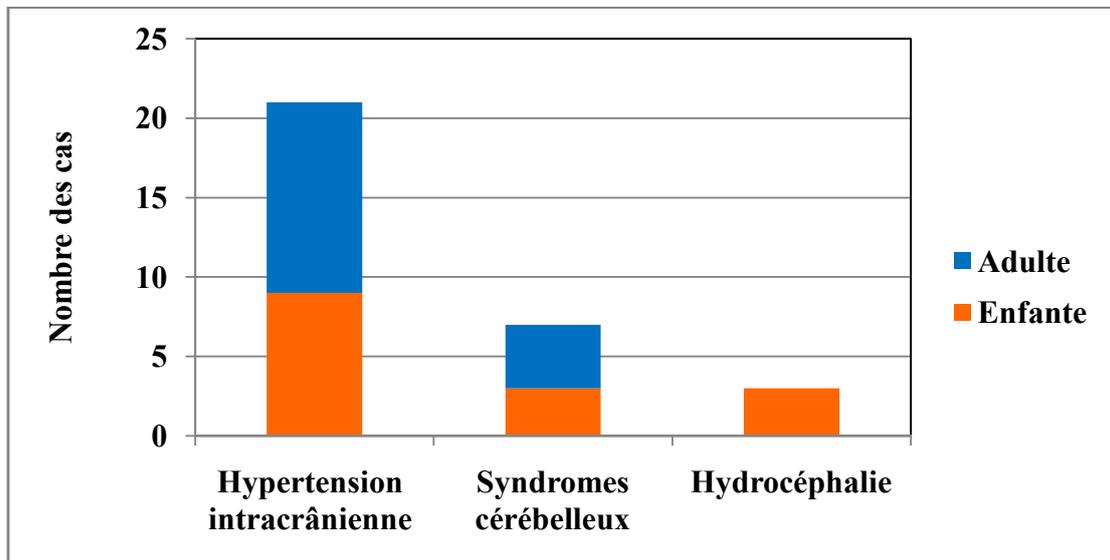


**Figure 35: Répartition des patients par tranches d'âge.**

La répartition par tranches d'âge a montré que l'épendymome survient à tous les âges, avec une moyenne de 8 ans ( $\pm 5$ ) chez les enfants et de 39 ans ( $\pm 14$ ) chez les adultes. La tranche d'âge la plus représentée est celle de  $[1; 15[$  : avec 12 cas soit 39%) suivie par la tranche d'âge  $[30; 45[$  : avec 10 cas soit 33%) puis, celle de  $[15 ; 30[$  avec 5 cas soit 16%). La plus faible fréquence est enregistrée dans les deux dernières tranches ( $[45 ; 60[$  et  $[60 ; 75[$  : avec 2 cas soit 6% pour chaque une) .

### III.1.3.Répartition selon les données cliniques par catégorie enfants/adultes

Les données cliniques observées dans notre population (hypertension intracrânienne ; hydrocéphalie ; syndrome cérébelleux) sont rassemblées dans la figure 36 et le tableau XVI de l'annexe III.



**Figure 36: Les principaux signes cliniques de l'épendymome.**

La répartition clinique de cette population a montré que 68% des patients présentent une HIC (9/15 enfants et 12/16 adultes). 23% des patients ont eu un syndrome cérébelleux (3/15 enfants et 4 /16 adultes). Tandis que 9% des patients se sont présentés avec une hydrocéphalie il s'agissait uniquement d'enfant (3 /15 enfants). Chaque patient peut présenter un ou plusieurs signes cliniques en même temps, mais le symptôme clinique dominant dans notre population est l'HIC chez les deux catégories adulte et enfant.

### III.1.4. Répartition selon la localisation anatomique cérébrale

Les trois localisations anatomiques cérébraux de EP (supra-tentorielle ; spinale ; infra-tentorielle) sont rassemblées dans la figure 37 et le tableau XVII de l'annexe III.

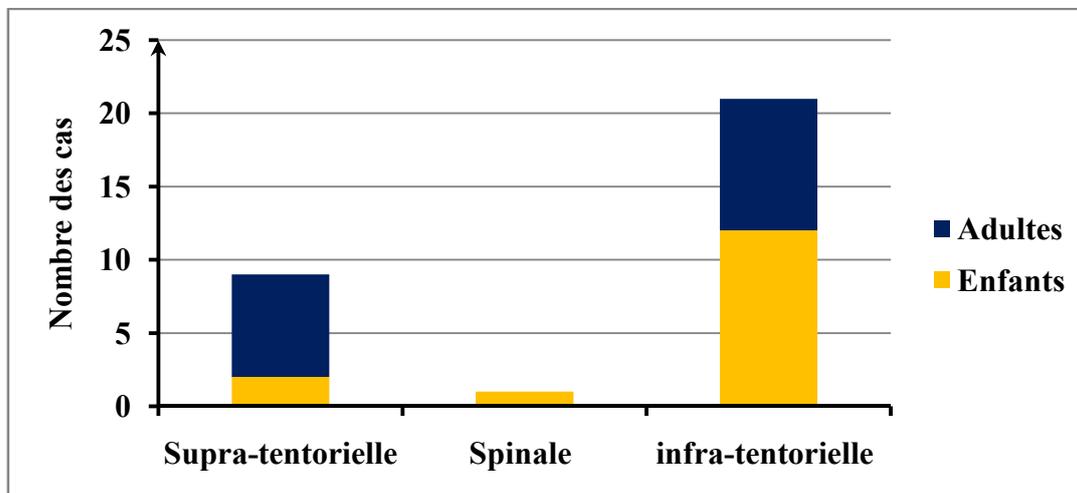


Figure 37: Répartition selon la localisation anatomique cérébrale.

La répartition des épendymomes montre que la région infra-tentorielle est la plus atteinte avec une proportion de 68% (12 /15 enfants et 9/16 adultes) suivies par la région supra-tentorielle avec 28% (2 /15 enfants et 7 /16 adultes) et finalement la région spinale avec 3% (1/15 enfant).

## III.2. Etudes histologiques et immunohistochimique

### III.2.1. Etudes histologiques

Dans cette partie nous avons réalisé cette étude sur 9 enfants et 9 adultes

#### III.2.2.1. Les différents types histologiques

Pour déterminer les différents types histologiques : (grade I Subépendymome ou myxopapillaire; grade II papillaire où a cellule claire ou tancytique; grade III anaplasique), nous avons basé sur la classification de l'OMS de 2007, On éliminent l'épendymome variant cellulaire, qui a été supprimé dans la dernière classification OMS 2016.

La classification OMS 2007 est basée sur les différences microscopiques suivantes :

- l'augmentation de la densité cellulaire "sel poivre" et de l'activité mitotique.
- les pseudo-rosettes périvasculaires et les véritables rosettes.
- la nécrose pseudo palissadique.
- les calcifications (Voir les figures de la coloration de l'HE).

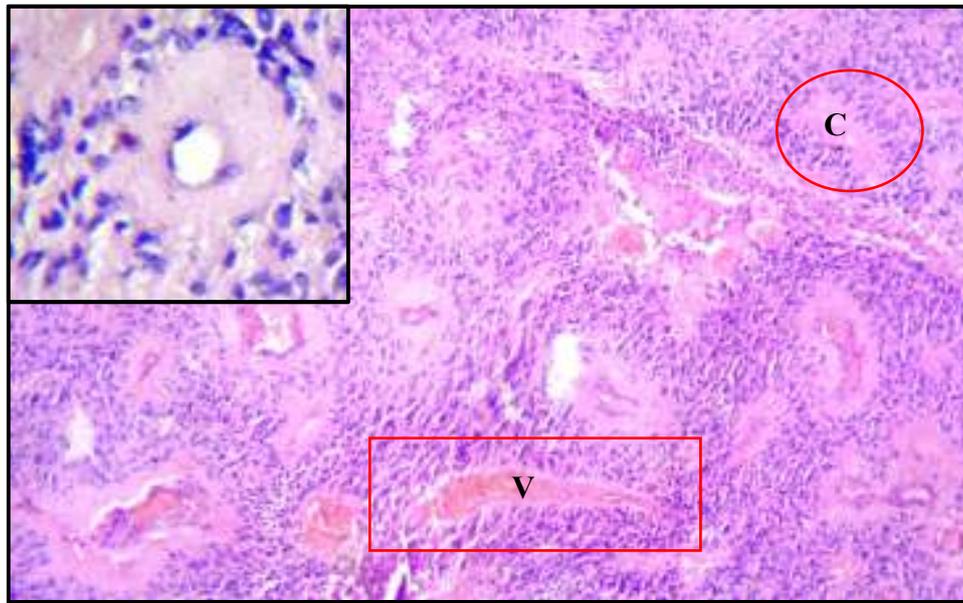


Figure 38 : épendymome grade II GR x 10 / GR x 40: associé à des images de rosette périvasculaire  ou les cellules se dispose autour de vaisseaux et de véritable rosettes  à centre fibrillaire.

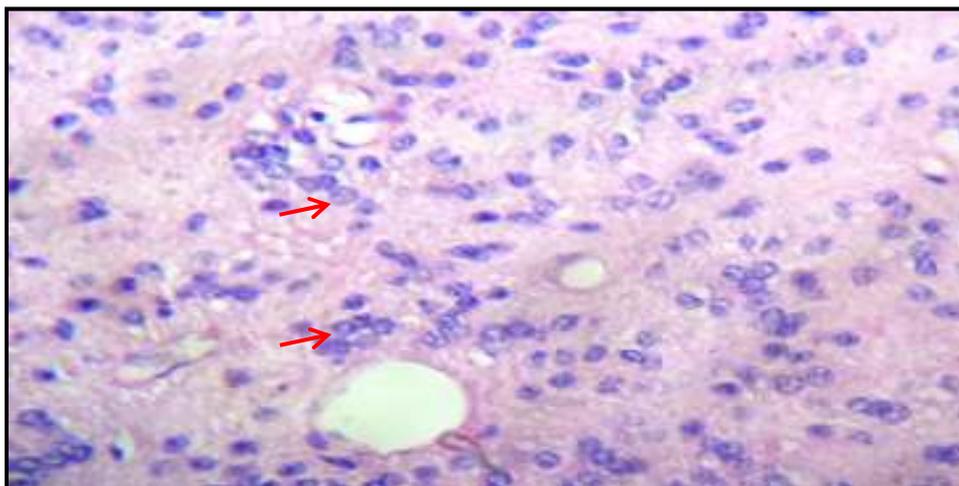


Figure 39 : épendymome grade II GR x40 : montrent prolifération des cellules épendymaires aux noyaux avec chromatine finement dispersée caractéristiques « sel et poivre» → .

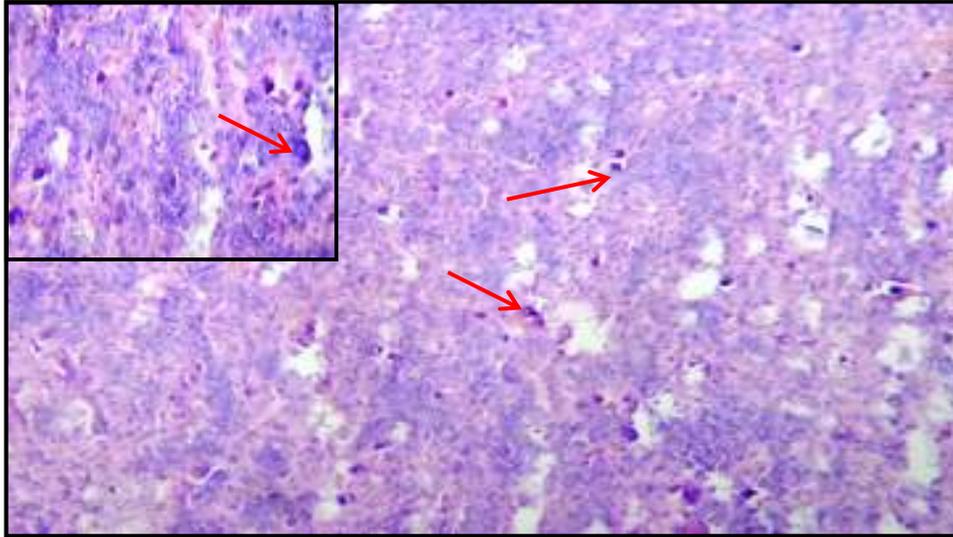


Figure 40: épendymome anaplasique GRx10 / GRx40: avec des multiples calcifications.

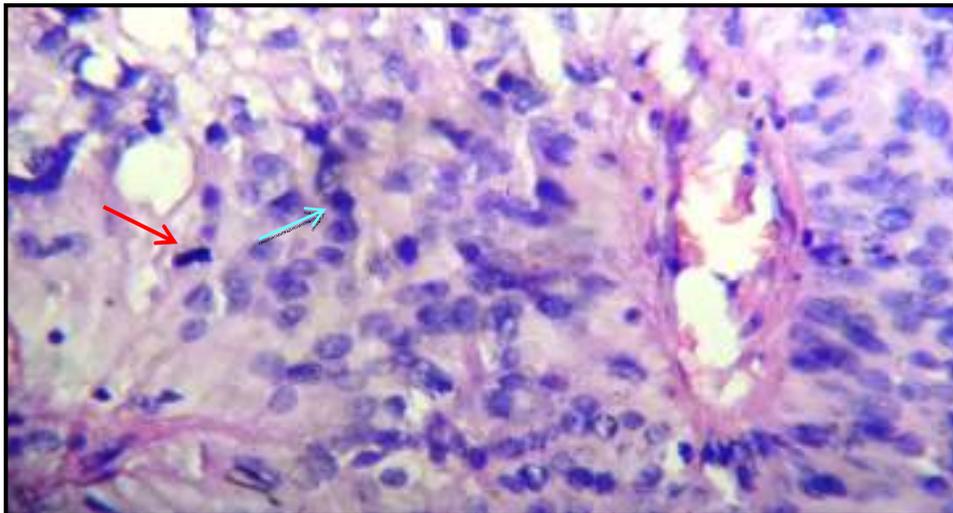


Figure 41: épendymome anaplasique GR x 40 : avec atypies cytonucléaires, noyaux hyperchromatiques et mitose atypique. ↗

### III.2.1.2. Répartition des patients selon le type histologique

La répartition des patients est rassemblée dans la figure 42 et le tableau XVIII de l'annexe III.

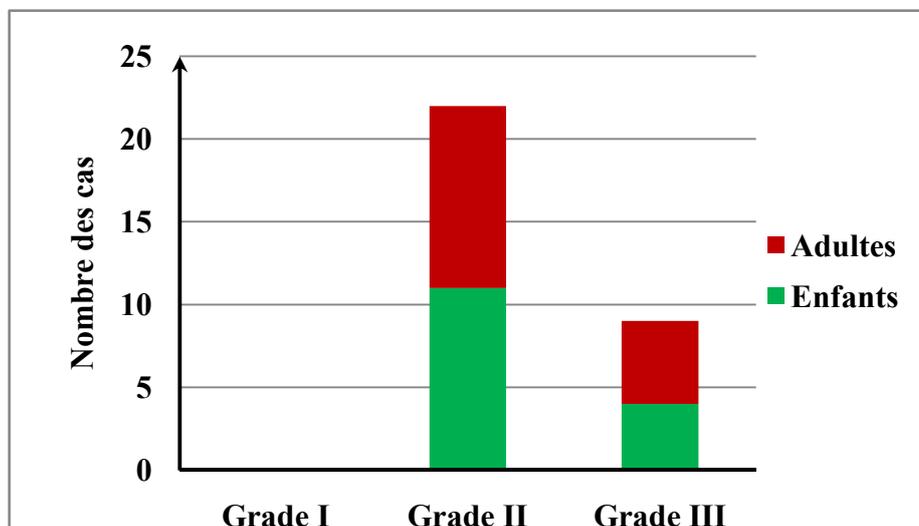


Figure 42 : Répartition selon le type histologique.

Nous avons enregistré chez nos patients 2 principaux types histologiques répertoriés comme suit : le grade II est le plus représenté avec 71% (11/15 enfants et 11/16 adultes), suivis par le grade III avec 29% (4/15 enfants et 5/16 adultes). Absence de grade I.

### III.2.2. Etude immunohistochimique

Dans cette étude nous avons sélectionné 5 cas dont 4 adultes et 1 enfant (quatre de grade II et un de grade III anaplasique).

#### III.2.2.1. Marqueur de la prolifération : Ki67

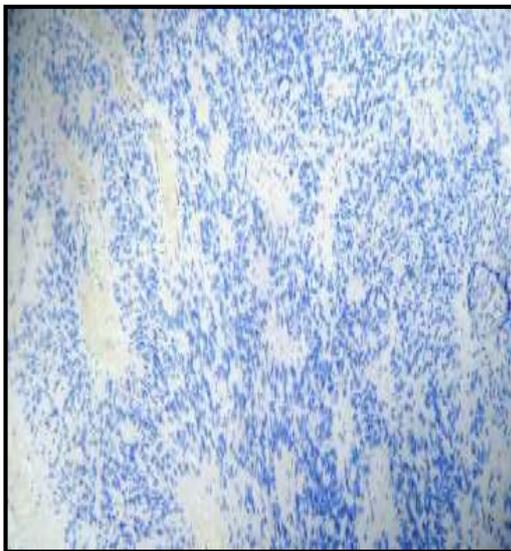
Dans la détection du Ki-67 par IHC les cellules tumorales présentent une expression nucléaire avec un pourcentage de marquage plus ou moins hétérogène, présenté par quatre groupes : très faible 1%, faible 2% plus ou moins fort 15% et fort 50%. Sachant que les quatre des cinq patients présentent un type histologique d'épendymome papillaire (grade II) et un seul patient présente un épendymome anaplasique (grade III). Tableau XIX

### III.2.2.3. Marqueur de la prolifération : P53

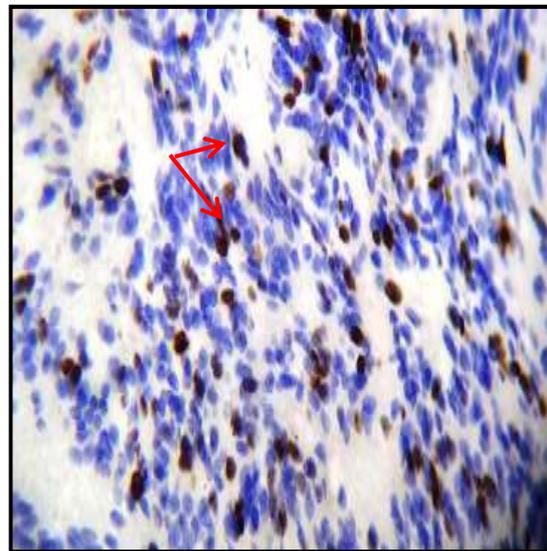
Pour la détection de la P53 par IHC les cellules tumorales présentent une expression nucléaire négative pour tous les 5 cas sélectionnés. Tableau XIX

Nombre des patients	Grade	% de Ki67	% de p53
1	grade II	1%	(-)
2	grade II	2%	(-)
1	grade II	20%	(-)
1	grade III	40%	(-)

**Tableaux XIX : l'expression des marqueurs de la prolifération ki-67 et p53.**



**Figure 43 : épépendymome anaplasique  
GR x10 : p53 négatives.**



**Figure 44: épépendymome anaplasique  
GR x 40: ki-67 élevé estimé à 40%.**

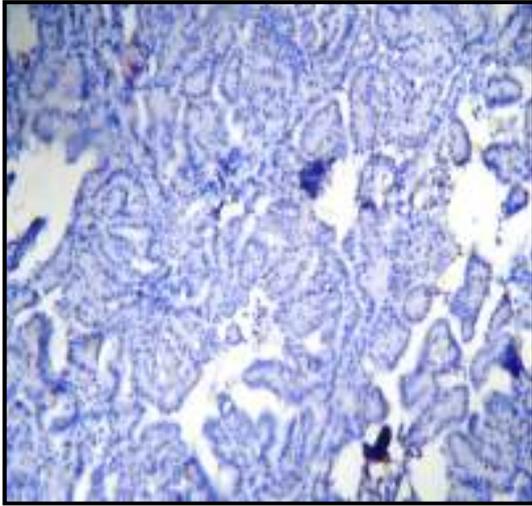


Figure 45: épendymome papillaire GR x10 : p53 négative.

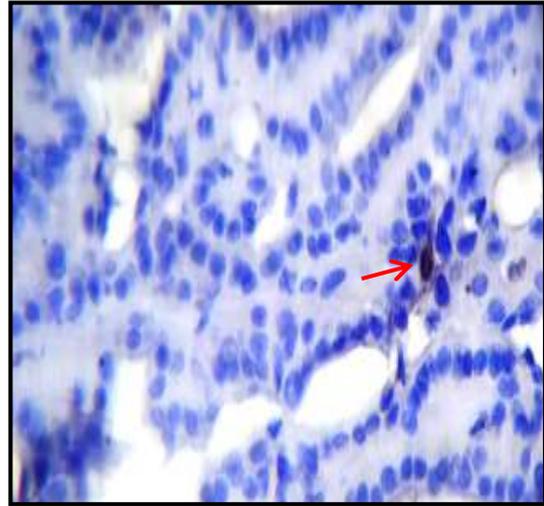


Figure 46 : épendymome papillaire GR x40: KI-67 faible estimé à 1%.

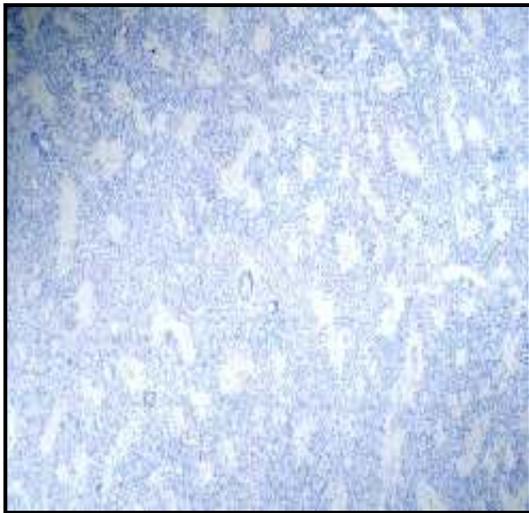


Figure 47: épendymome grade II GR x10 :p53 négative.

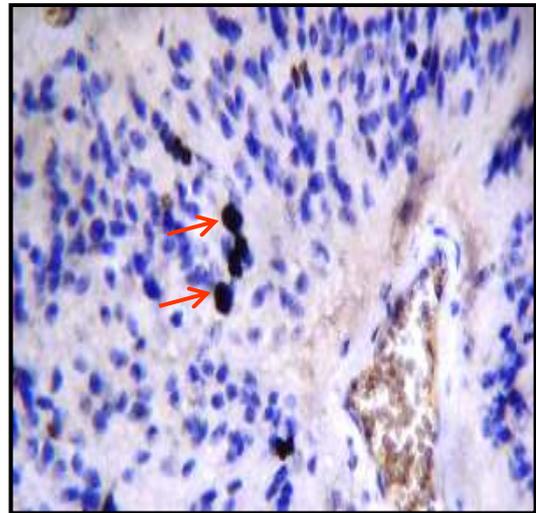


Figure 48: épendymome grade II GR x40: ki-67estimé à 4% avec pseudo-rosettes.

Durant 13 ans allant, de 2004 à 2017 nous avons regroupé 31 cas d'épendymome seulement, ce qui traduit la rareté de cette maladie ; cancer des cellules épendymaires. Pour établir l'âge moyen de l'incidence de l'EP nous avons séparé notre population en une pédiatrique et adulte et on a noté que 52% des patients étaient des adultes, alors que 48% étaient des enfants. Ces résultats sont comparables à ceux (Mcguire *et al.*, 2009; Nizamutdinov *et al.*, 2016). Elles pourraient traduire une légère prédominance chez les adolescents. Ainsi, suite à sa rareté, il n'y a pas eu d'études épidémiologiques sur les facteurs de risque clinique influençant l'incidence chez les enfants et les adultes. Concernant le sexe nous avons enregistré une prédominance masculine représentée par 21 cas soit 77% et 7 cas féminins soit 24% avec un sex-ratio F/M de 7/24. Ces résultats se concordent avec les résultats de (Metellus *et al.*, 2007; Mcguire *et al.*, 2009). L'étude de (Sun *et al.*, 2015) propose que l'origine de cette prédominance masculine est due à des mécanismes spécifiques de la tumorigénicité de l'épendymome et que des populations particulières de cellules pro-génitrices peuvent être sensiblement influencées par le sexe. Aussi, suite à la nouvelle classification des tumeurs épendymaires basées sur le profilage de la méthylation de l'ADN (Pajtler *et al.*, 2015), cette prédominance masculine pourrait être expliquée par l'épigénétique.

L'âge de nos patients était entre 2 ans et demi et 73 ans. L'âge moyen chez les enfants est de 8 ans ( $\pm 5$ ) et de 39 ans ( $\pm 14$ ) chez les adultes. La tranche d'âge la plus représentée est entre 1 an et 15 ans avec 12 cas chez les enfants soit (39%), suivie par la tranche d'âge entre 30 ans et 45 ans avec 10 cas chez les adultes soit (32%). Cette différence entre les enfants et les adultes est aussi observée chez les patients de (Mcguire *et al.*, 2009).

Concernant la localisation de cette tumeur, nous avons observé les trois localisations chez les enfants et les adultes ; infra-tentorielle (la fosse postérieure) avec 68% (13/15 enfants et 9/16 adultes), supra-tentorielle 28% (2 enfants et 6 adultes) et spinal avec 3% (1 enfant et 0 adultes). Cette dominance de la localisation infra tentorielle est semblable au résultat trouvé par (Dohrmann *et Farwell*, 1976; Armstrong *et al.*, 2010). Ces différences de localisation de la tumeur chez les deux catégories pourraient être expliquées par la présence des populations distinctes de cellules souches radiales dans le SNC comme cellules souches candidates (cellules souches cancéreuses) pour les différents sous-groupes de l'épendymome. Ainsi, la présence des cellules progénitrices distinctes peut contribuer à la formation des différents types de tumeurs (supratentorielle, infratentorielle et spinale) (Taylor *et al.*, 2005 ; Mcguire *et al.*, 2009).

La physiologie inhabituelle des cellules épendymaires mène à des symptômes cliniques inhabituelles comme les maux de tête, les maux de dos, l'engourdissement, la faiblesse et parfois la double vision...etc. Selon(Wilne *et al.*,2013)les signes et les symptômes des tumeurs cérébrales dépendent de l'endroit où elles se développent, la capacité de l'enfant ou de l'adolescent à communiquer ces symptômes et si la pression intracrânienne est augmentée. Ce qui traduit la non spécificité et la disproportion des symptômes. Dans notre étude la principale manifestation clinique était l'hypertension intracrânienne chez 68%(9/15 enfants et 12/16 adultes) suivies par les syndromes cérébelleux chez 23% (3/15 enfants et 4 /16 adultes) et hydrocéphalie chez 9% (3 /15 enfants). Ces observations sont comparables aux observations notées par (Lezar, 2006 ; Bouzayen, 2011 ; Saoudi *et al.*, 2012).

Ces symptômes sont aussi sous la dépendance du grade de la tumeur qui varie du bas grade à haut grade. Dans notre étude nous avons remarqué que 71% des patients (11 enfants et 11 adultes) présentent un Ep de grade II, ce pourcentage est comparable à celui de (Mcguire *etal.*, 2009; Armstrong *etal.*, 2010). Pour le grade III, nous l'avons noté chez 29% des patients (4enfants et 5 adultes). Cependant, aucun cas n'a été observé avec le grade I, cela est probablement dû au retard de diagnostic. Les travaux d'(Armstrong *etal.*,2010) ont montré des profils moléculaires qui se diffèrent, des fois, entre les patients, ce qui pourrait expliquer les différences dans la biologie tumorale et le pronostique de l'épendymome.

Pour l'immunohistochimie, récemment, la p53 et le Ki-67 ont été largement utilisé comme des marqueurs pour prédire le diagnostic des plusieurs tumeurs malignes (Cattoretto *etal.*, 1992; Popov *etal.*, 1997).Le gène p53 est un gène suppresseur de tumeur. Il est la cible la plus commune pour les altérations génétiques du cancer humain. Le Ki -67 est un marqueur d'indice prolifératif en cycle cellulaire(Gerdes *etal.*,1984)sa présence dans une grande proportion de cellules suggère un néoplasme agressif. Initialement, le Ki -67 et la p53 sont utilisé dans les tumeurs neuroectodermiques astrocytaires (Hamilton *et* Pollack, 1997; Suri *et al.*, 2004). D'autres auteurs (Rushing *et al.* 1998., Verstegen *et al.* 2002) ontproposé que l'immuno-marquage du Ki 67 et du p53 puisse être un marqueur pronostique important dans les épendymomes. Dans ce contexte nous avons testé dans notre étude l'utilisation des deux marqueurs dans le pronostique de l'EP chez nos patients. Ainsi, une immunohistochimie utilisant un anticorps contre KI-67 et P53 a été réalisé sur des coupes de tissu de 5 patients atteint d'un Ep. Les résultats montrent que l'expression du Ki-67 est corrélée avec le grade de la tumeur, car les indices moyens du Ki-67 étaient significativement plus élevés dans les

tumeurs de grade III par rapport aux tumeurs de grade II. Car nous avons noté une expression du Ki-67 avec 50 % de marquage des cellules tumorales chez les patients d'un Ep de grade III et un pourcentage d'expression de 1 %, 2% et 15 % chez les patients d'un EP de grade II. Ces résultats sont semblables aux résultats de (Prayson, 1998 ;Bennetto *et al.*, 1998 ; Rushing *et al.*, 1998 ; Korshunov *et al.*, 2000), qui ont montré que l'étude de l'expression du Ki-67 dans les divers grades d'épendymomes pourrait être un marqueur pronostique important. Cependant, aucune expression de la p53 n'a été observée dans les différents grades de l'EP. Ainsi et contrairement à beaucoup d'autres cancers humains, la mutation du gène de la p53 n'est pas importante dans la pathogenèse ou la progression des épendymomes (Fink *et al.*, 1996; Nozaki *et al.*, 1998).

A travers notre étude sur 31 patients atteints d'épendymomes dans le service d'Anatomie Pathologique du CHU Mustapha, nous avons essayé de déterminer le rôle de la p53 et du ki67 dans le pronostique, le grading et le suivi les deux catégories des patients enfants et adultes atteints d'épendymomes d'une manière comparative et épidémiologique.

D'après nos résultats, nous avons trouvé que l'épendymome est une tumeur rare, représentant environ 3-7 % des tumeurs du système nerveux central. Elle se développe à partir des cellules épendymaires, localisées surtout dans la fosse postérieure. La manifestation clinique la plus habituelle est l'hypertension intracrânienne. Cette tumeur survient à tous les âges avec une prédominance masculine chez les deux catégories.

L'épendymome est classée par l'organisation Mondiale de la santé (OMS) selon le phénotype des cellules tumorales (myxopapillaire, subépendymome, l'épendymome et ses variantes et l'épendymome anaplasique) et le grade de malignité (grade I à III). Le type histologique le plus fréquent est le grade II. Cette tumeur est caractérisée par quatre aspects architecturaux qui signifient « épendymome » : les rosettes (pseudo-rosettes périvasculaires, les véritables rosettes épendymaires), densité cellulaire élevée avec un aspect "sel poivre" et des pseudo-palissades nécroses et des calcifications.

Les résultats de l'IHC montrent que le Ki-67 joue un rôle dans le grading et peut-être un indicateur pronostique potentiel d'épendymome. Alors que le p53 n'a pas de rôle ni dans le pronostique, ou la pathogenèse ou la progression de l'épendymome.

Malgré les nombreux facteurs pronostiques cliniques, histologiques et thérapeutiques qui ont été étudiés, le pronostique des épendymomes reste relativement mauvais.

## **I.1. Système nerveux central**

Le système nerveux central (SNC) est un réseau vital d'intégration et de communication, qui contrôle et régule en permanence toutes les fonctions de l'organisme. Il comprend l'encéphale et la moelle épinière (Kierszenbaum *et al.*, 2006).

### **I.1.1 Encéphale**

Il est situé dans la boîte crânienne et responsable des fonctions intellectuelles, des émotions et de la plupart des commandes de mouvements. Il régit les fonctions vitales en collaboration avec le système endocrinien (Moussard *et* Mouglin, 2005).

#### **I.1.1.1. Fonctions des principales régions de l'encéphale (Tableau I, Annexe I).**

#### **I.1.1.2. Ventricules cérébraux**

L'encéphale est constitué principalement de quatre ventricules : le ventricule latéral droit, le ventricule latéral gauche, le troisième ventricule et le quatrième ventricule. Les ventricules se communiquent entre eux avec le canal central de la moelle épinière, leur face interne est tapissée d'épendymocytes et leurs cavités sont remplies de liquide céphalo-rachidien (LCR) (Marieb *et al.*, 2014).

##### **a. Ventricules latéraux**

Ce sont des grandes cavités symétriques (Marieb *et al.*, 2014), en forme de C, situées à l'intérieur des hémisphères cérébraux. Chaque ventricule latéral est formée de trois parties : la corne frontale, la corne occipitale et la corne temporale (Brooker *et al.*, 2000), et communique avec le troisième ventricule par l'abouchement d'un petit orifice appelé "Foramen interventriculaire du cerveau" (Marieb *et al.*, 2014) (Figure 1).

##### **b. Troisième ventricule**

Il est situé dans le diencephale (Marieb *et al.*, 2014), en forme de fente orientée verticalement, limitée en avant par la lame terminale et latéralement par le thalamus et l'hypothalamus (Brooker *et al.*, 2000). Il communique à son tour avec le quatrième

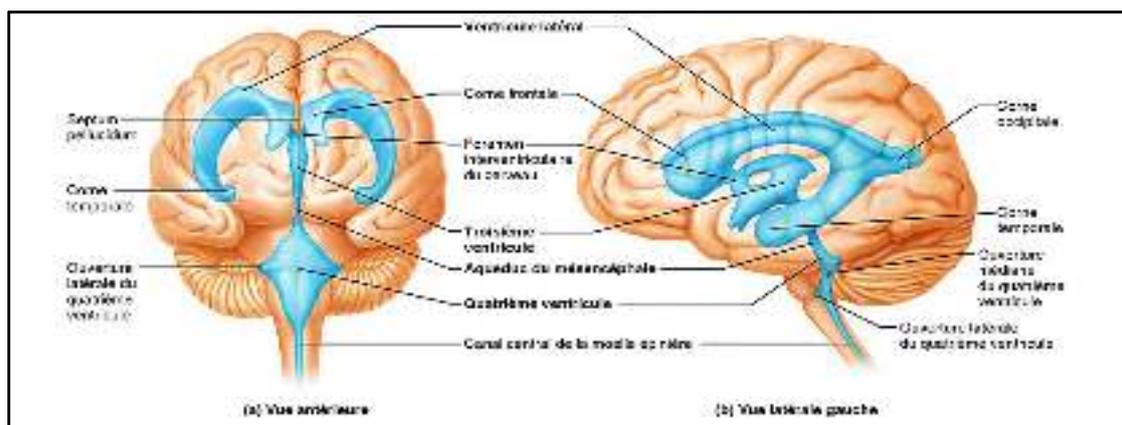
ventricule par l'intermédiaire d'un canal qui traverse le mésencéphale, appelé l'aqueduc du mésencéphale (Marieb *et al.*, 2014) (Figure 1).

### **c. Quatrième ventricule**

Le quatrième ventricule est situé dans le cerveau postérieur derrière le pont et la partie supérieure de bulbe rachidien. Sa partie inférieure communique avec le canal central de la moelle épinière et ses parois latérales sont percées de deux orifices :

- Ouvertures latérales du quatrième ventricule.
- Ouverture médiane du quatrième ventricule.

Ces orifices relient les ventricules à l'espace subarachnoïdien, qui entoure l'encéphale et la moelle épinière et qui est rempli de LCR (Marieb *et al.*, 2014) (Figure 1).



**Figure 1: Ventricules cérébraux (Marieb *et al.*, 2014).**

#### **I.1.1.3. Plexus choroïdes**

Les plexus choroïdes forment l'une des interfaces entre le sang et le SNC et contrôlent l'environnement interne du cerveau (Menager *et al.*, 2009). Ils sont présents dans les quatre ventricules (Schulte *et al.*, 2016), dont la fonction principale est la sécrétion du LCR (Menager *et al.*, 2009).

#### **I.1.1.4. Liquide céphalo-rachidien**

Le LCR ou appelé aussi le liquide cérébrospinal. Il remplit les espaces subarachnoïdiens, les ventricules cérébraux et le canal épendymaire de la moelle épinière (Orsini *et* Pellet,2005).

##### **a. Fonctions du liquide céphalo-rachidien**

Les principales fonctions du LCR sont :

- La protection et le soutien du cerveau et de la moelle épinière contre les pressions externes qui s'exercent sur le crâne et la colonne vertébrale (SP)(Kierszenbaum *etal.*, 2006).
- Le transport des éléments nutritifs des neurones, des hormones et aussi des substances chimiques neurotropes (drogues ou médicaments)(Orsini *et* Pellet,2005).

#### **I.1.2.Moelle épinière**

Elle est protégée par la SP, les méninges et le LCR. Les méninges (la dure-mère, l'arachnoïde et la pie-mère) sont trois membranes de tissu conjonctif qui enveloppent la moelle épinière (Tortora *et* Derrickson,2017). La moelle épinière se compose d'une substance grise en forme d'aile de papillon traversée par un canal, l'épendyme, et entourée par la substance blanche (Moussard *et* Mougine, 2005)(figure2, Annexe I).

La substance blanche forme les potentiels d'action, alors que la substance grise reçoit et intègre les informations. C'est le siège de l'intégration des réflexes (Tortora *et* Derrickson,2017).

#### **I.2.Rappel histologique**

Les composants cellulaires fondamentaux du SNC sont les neurones et les cellules gliales (Kierszenbaum *etal.*,2006).

## I.2.1. Développement du système nerveux

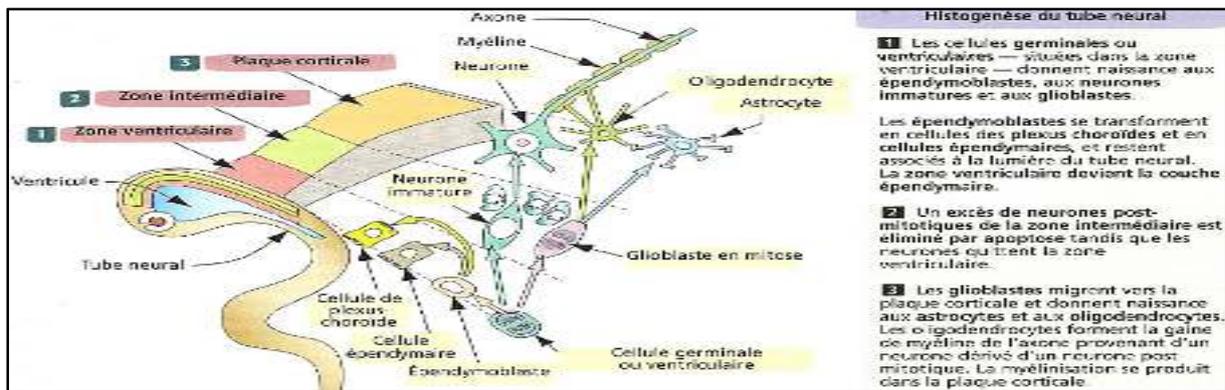


Figure 3 : Développement neuronal et glial (Kierszenbaum *et al.*, 2006).

### I.2.1.1. Neurones

Sont les unités structurales et fonctionnelles du SNC. Ils acheminent les messages sous forme d'influx nerveux ou potentiel d'action entre les différentes parties du corps grâce à trois éléments principaux : un corps cellulaire, des dendrites et un axone (Kierszenbaum *et al.*, 2006) (Figure 4 et 5, Annexe I).

### I.2.1.2. Cellules gliales

Ce sont des éléments satellites des neurones (Orsini *et Pellet*, 2005). Il sont cinq fois plus nombreux que les neurones dans le cerveau (Vanessa, 2007) et conservent la capacité de se proliférer. Le rôle des cellules gliales est de fournir aux neurones un support structural et de maintenir les conditions locales nécessaires à leur fonctionnement (Kierszenbaum *et al.*, 2006). Il existe plusieurs types de cellules gliales : les astrocytes, les oligodendrocytes, les microglies (Figure 6, Annexe I) et les épendymes.

#### a. Ependyme

L'épendyme est constitué de deux types cellulaires : les cellules épendymaires et les tanocytes (Kierszenbaum *et al.*, 2006).

### **Les cellules épendymaires**

Ce sont des cellules épithéliales de forme variable (cubique ou prismatique) différenciées à partir des épendymoblastes (Barbara *et al.*, 2012; Marieb *et al.*, 2014) (Figure 7, Annexe 1). Elles bordent les cavités ventriculaires du cerveau et le canal central de la moelle épinière. Leur domaine apical possède de très nombreuses microvillosités et un ou plusieurs cils (Kierszenbaum *et al.*, 2006), dont, le battement des cils des épendymocytes facilite la circulation du LCR qui forme un coussin protecteur pour l'encéphale et la moelle épinière (Marieb *et al.*, 2014).

Les cellules épendymaires voisines sont unies par des desmosomes, leur domaine basal est en contact avec les prolongements astrocytaires (Kierszenbaum *et al.*, 2006) (Figure 7, Annexe I).

Les cellules épendymaires jouent également le rôle de cellules souches ayant le potentiel de générer d'autres cellules gliales et de nouveaux neurones (Sherwood *et al.*, 2016).

### **Les tanocytes**

Sont des cellules épendymaires spécialisées munies de prolongements basaux qui s'insinuent entre les prolongements astrocytaires pour former des pieds terminaux sur les vaisseaux sanguins (Figure 3).

Au cours du développement, la couche des cellules épendymaires vient au contact avec les méninges très vascularisées, formant ainsi la tela choroïdea du toit des troisième et quatrième ventricules et s'étendant le long de la fissure choroïdienne des ventricules latéraux. Ces cellules se différencient en cellules sécrétrices et s'associent aux vaisseaux méningés pour former les plexus choroïdes (Kierszenbaum *et al.*, 2006) (Figure 7).

### **I.3. Ependymome**

Les épendymomes sont des tumeurs gliales (Rémond, 2008), généralement non-infiltrantes, (Schettini, 2000; Moynihan, 2003) qui ont des bordures distinctes avec le tissu cérébral adjacent (Lehman, 2008). Ils sont relativement peu fréquents en comparaison avec les gliomes du SNC. Ils proviennent du revêtement épendymaires des ventricules et du canal

central de la moelle épinière (Gupta *etal.*,2014). Le quatrième ventricule et la moelle épinière sont les sites les plus courants de ce type de tumeur, suivis par les ventricules latéraux et le troisième ventricule (Louis *etal.*,2007), d'autres localisations sont décrites notamment au niveau des hémisphères cérébraux. Ces tumeurs surviennent à tout âge mais plus fréquemment chez l'enfant (Schettini,2000).

### I.3.1.Épidémiologie

Les épendymomes sont des tumeurs rares qui représentent 3–7 % des tumeurs du SNC et 6–14 % des tumeurs chez l'enfant (Bouaita *etal.*,2014), avec plus de 50% des cas chez des enfants de moins de 5 ans (Hasselblatt, 2009; Kilday *etal.*,2009). Ils représentent le troisième type de tumeurs cérébrales pédiatriques les plus communes après l'astrocytome pilocytique et le médulloblastome.

Selon une étude de surveillance et d'épidémiologie, les résultats finaux recueillis entre 1973 et 2003 montrent que l'incidence des épendymomes est élevée mais stable chez les enfants et peut augmenter chez les adultes (Mcguire *etal.*,2009).

Selon le registre central des tumeurs cérébrales des États-Unis (CBTRUS) :

- Les épendymomes représentent 1,9% de toutes les tumeurs primaires du SNC et 5,9% de tous les gliomes (Ostrom *etal.*,2014).
- L'incidence des épendymomes diminue avec l'âge, où, il existe une distribution bimodale avec un sommet à un âge précoce moins de 4 ans et un deuxième pic pendant la quatrième à la cinquième décennie de vie( Rudà,2017)(Tableau II, Annexe I).
- Les épendymomes intracrâniens prévalent chez les jeunes alors que les épendymomes spinaux surviennent surtout chez les patients plus âgés(Massimino,2004).
- L'épendymome est légèrement plus fréquent chez les hommes que chez les femmes(Shaw *etal.*, 1987; Figarella-Branger *etal.*, 1991; Rousseau *etal.*, 1994) 0,227 contre 0,166 par 100 000 personnes par ans(Rudà,2017).

### **I.3.2. Signes cliniques**

Les signes cliniques dépendent de la taille et de la localisation des tumeurs (Massimino, 2004) ainsi que l'âge des patients (Rudà, 2017). La durée d'évolution qui précède le diagnostic est habituellement courte, voire très courte dans le cas des épendymomes intraventriculaires (Lonjon, 2005), car la croissance dans le système ventriculaire peut entraver l'écoulement du LCR (Rudà, 2017).

#### **I.3.2.1. Ependymomes intraventriculaires**

Dans le cas des épendymomes de la fosse postérieure, les symptômes sont liés à l'obstruction du quatrième ventricule, conduisant à l'hydrocéphalie (Massimino, 2004) et à l'augmentation de la pression intracrânienne (Rudà, 2017). Les symptômes les plus fréquents sont :

- Des nausées et des vomissements, suivis de céphalées (maux de tête).
- L'ataxie, l'hémi-parésie, des troubles visuels, des étourdissements et des douleurs cervicales liés à la compression des structures de la fosse postérieure.
- La léthargie et l'irritabilité chez les enfants de moins de 2 ans (Massimino, 2004).

#### **I.3.2.2. Les épendymomes extra-ventriculaires**

Les patients atteints d'un épendymome supratentorial peuvent présenter un manque de mémoire, des changements comportementaux, une léthargie, des crises d'épilepsie et des déficits neurologiques focaux (Reni *et al.*, 2007). Ces signes cliniques ne sont pas spécifiques aux épendymomes (Massimino, 2004).

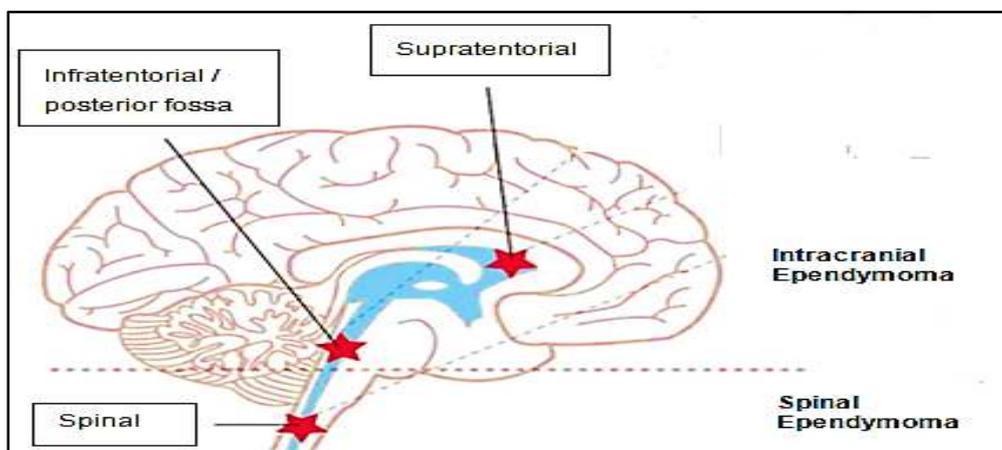
#### **I.3.2.3. Les épendymomes de la moelle épinière**

Généralement, ils sont associées à une douleur dorsale de longue durée et des déficits moteurs ou sensoriels des membres inférieurs et supérieurs (Reni *et al.*, 2007).

### **I.3.3. Classification**

#### **I.3.3.1. Anatomique**

Les tumeurs épendymaires comprennent un groupe hétérogène de tumeurs neuroépithéliales du SNC avec un pronostic variable qui peut survenir chez les enfants et les adultes le long de l'axe neurale, y compris les régions du cerveau supratentorielles, la SP et la fosse postérieure (Pajtler *et al.*, 2015). Ces derniers sont plus souvent infratentorielles (60%) et localisées en particulier dans le quatrième ventricule (McLaughlin *et al.*, 1998; Schild *et al.*, 1998) (Figure 8 et Tableau III, Annexe I).



**Figure 8: Les différents types d'épendymomes dans différents endroits du cerveau (Yuan, 2011)**

#### **I.3.3.2. Histologique**

Les deux dernières classifications de l'OMS, celle de 2007 et de 2016, ont individualisés 3 grades d'épendymome. Elles se basent sur quatre critères histologiques de malignité pour grader ces tumeurs, qui sont : l'augmentation de la densité cellulaire, l'activité mitotique, la prolifération micro vasculaire et la nécrose pseudo-palisadique (Godfraind, 2009). Un autre critère très important, le profil moléculaire est récemment intégré dans la nouvelle classification de l'OMS de 2016. Cette dernière a supprimé la variabilité cellulaire de la classification parce qu'elle a été considérée comme un chevauchement avec l'épendymome standard (Louis *et al.*, 2016).

## RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE

Les principaux types d'épendymome avec les grades et les caractéristiques associées sont :

Type	Caractéristiques	Grade
Subépendymome	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumeurs bénignes avec une évolution lente.</li> <li>- Attachées aux parois des ventricules.</li> <li>- Le plus souvent de découverte fortuite au cours d'autopsie.</li> </ul>	I
Ependymome myxopapillaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Présence des cellules tumorales cuboïdes, entourant les vaisseaux sanguins dans une matrice mucoïde.</li> <li>- Activité mitotique est très faible voir absente.</li> </ul>	I
Ependymome	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tumeur bien délimitée à noyaux monomorphes comportant une chromatine sous aspect «poivre et sel».</li> <li>- Mitoses sont rares ou absentes.</li> <li>- Présence de pseudo rosettes périvasculaires et de rosettes épendymaires.</li> <li>- 3 variantes histologiques sont décrites: épendymome papillaire, épendymome à cellules claires et épendymome tancytique.</li> </ul>	II
Ependymome avec gène de fusion RELA	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ependymome à cellules claires.</li> <li>- Localisation supratentorielle essentiellement chez l'enfant (70%).</li> </ul>	II ou III
épendymome anaplasique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hypercellularité et pléomorphisme cellulaire et nucléaire.</li> <li>- Index mitotique élevé, nécrose pseudo-palissadique et prolifération endothéliale.</li> <li>- Présence des rosettes périvasculaires.</li> </ul>	III

**Tableau IV : Classification OMS des épendymomes(Reni *et al.*, 2007 ; Peltier *et al.*, 2011 ; Cancer *et Louis*, 2016 ; Frappaz *et al.*, 2016 ) .**

**I.3.4.Étiologie et facteurs de risque :**

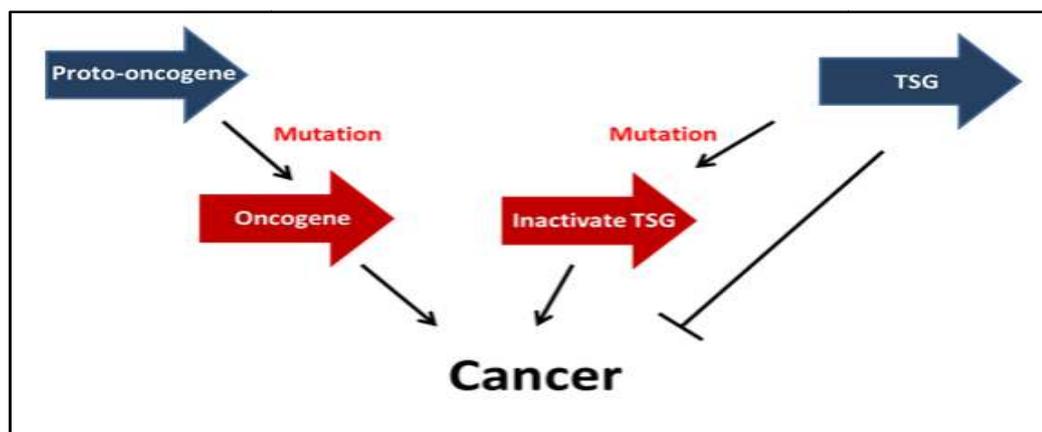
On sait peu de choses sur l'étiologie des épendymomes. D'une manière générale les enfants atteints de certains syndromes génétiques, y compris le syndrome de Turcot, le syndrome de Li-Fraumeni, la neurofibromatose de type 1 et la neurofibromatose de type 2, présentent un risque accru de développer des tumeurs cérébrales (Blaney *et al.*,2011).

De plus, une relation possible entre la présence de polyomavirus SV40 a été suggéré (Bergsagel *et al.*, 1992; Lednický *et al.*,1995), mais, elle n'a pas pu être confirmé par d'autres études (Strickler *et al.*, 1998; Engels *et al.*, 2003). Un incidence accrue d'épendymomes a également été rapporté dans la neurofibromatose de type 2 (Schottenfeld *et* Fraumeni, 2006).

Une association inverse entre la consommation maternelle des suppléments vitaminiques pendant la grossesse et les tumeurs cérébrales ont été observé dans cinq sur six études (Little,1999), dont, une de ces études s'est intéressé des épendymomes (Bunin *et al.*,1993). Une seule étude a mis en évidence une association entre le tabagisme de la mère pendant la grossesse et le risque de développer un épendymome(Schüz *et al.*,2001).

**I.3.5. Oncogenèse**

Les tumeurs cérébraux sont le résultat d'un déséquilibre d'expression des oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur (TSG). L'activation d'un oncogène ou l'inactivation du TSG associée à l'homozygotie chromosomique constituent le point de départ d'une prolifération tumorale (Thamburaj,2012).



**Figure9 : Oncogenèse**

<http://www2.le.ac.uk/projects/vgec/schoolsandcolleges/topics/genetics-mutation-and-cancer/cancer-genetics>

Les cascades de transduction du signal médiate la détection et le traitement des stimuli. Ces circuits moléculaires détectent, amplifient, et intègrent divers signaux externes pour générer des réponses telles que des changements dans l'activité enzymatique, l'expression génique ou l'activité des canaux ioniques. Les proto-oncogènes ont été identifiés à tous les niveaux des différentes cascades de transduction de signal qui contrôlent la prolifération et la différenciation de la cellule (Liu *et al.*, 2009).

L'oncogenèse peut résulter de la dérégulation de ces cascades de transduction des signaux en raison de l'accumulation de mutation, de l'amplification des gènes, de la perte de signaux régulateurs ou de toute combinaison de ceux-ci. Les premiers événements incluent : l'inactivation de la p53, l'activation du PDGF / PDGFR, la délétion au niveau du chromosome 10. L'amplification et le réarrangement génétique de l'EGFR prédominent dans les derniers stades (Thamburaj, 2012).

### **I.3.6. Altérations**

#### **I.3.6.1. Altérations moléculaires et cellulaires**

En raison de la rareté des épéndymomes et de leur hétérogénéité clinique, le rôle des altérations moléculaires spécifiques dans le comportement biologique de ces tumeurs reste incertain. En outre, lorsque des altérations sont détectées, elles ne contribuent pas systématiquement à distinguer les tumeurs de haut et de bas grade (Hamilton *et* Pollack, 1997).

De façon intéressante, 50% des tumeurs sont caractérisées par un profil génomique équilibré, avec des déséquilibres chromosomiques partiels focaux (médiane 3,8 par tumeur) qui prédominent dans les tumeurs pédiatriques (Scheil *et al.*, 2001).

Les aberrations cytogénétiques spécifiques à la localisation des tumeurs intracrâniennes par rapport à la SP peuvent se référer aux différents endroits tumoraux observés chez les enfants et les adultes (Figueiredo, 2016) (Tableau VI, Annexe I).

#### **I.3.6.2. Altérations chromosomiques**

Les aberrations chromosomiques les plus fréquemment identifiées dans l'épéndymome comprennent : le gain du nombre des copie chromosomique 1q21-32, une

pertechromosomique de 22q6q et 9p, le gain chromosomique 7q est exclusivement associé à une tumeur spinale(Hirose *etal.*, 2001; Hasselblatt, 2009).

Chromosome	Locus	Gènes suppresseurs de tumeurs	Oncogène
Chromosome 22	22q12.3	<i>NF2</i>	/
	22q12	<i>SULT4A1</i>	
Chromosome 1	1q23.3	/	<i>DUSP12</i>
	1q32.1	/	<i>CHI3L1</i>
Chromosome 6	6p21.32	/	<i>NOTCH4</i>
Chromosome 9	9q22	/	<i>EDG3 ; SHC3</i>
	9q33.1	/	<i>TNC</i>
	9q34.3	/	<i>NOTCH1</i>
	9p21.3	<i>CDKN2A</i>	/
	9p24.31	<i>FOXD4</i>	

**Tableau V:les fréquentes Régions de gains et de pertes chromosomique, les gènes suppresseurs de tumeur et les oncogènes impliqué dans les épendymomes (Yuan,2011).**

### I.3.6.3. Amplification des gènes, surexpression, mutations et délétions

Plusieurs études ont rapporté une régulation positive de la voie de Notch dans les épendymomes, en soutenant son rôle potentiel dans la pathogenèse de ces tumeurs (Taylor *etal.*, 2005; Palm *etal.*, 2009; Puget *etal.*,2009).

En effet,les épendymomes intracrâniens sont caractérisés par un niveau élevé d'expression des gènes impliqués dans la signalisation de Notch (Taylor *etal.*,2005).La protéine morphogénétique osseuse (BMP) a aussi n rôle dans les épendymomes intracrâniens (Modena *etal.*,2006;Palm *etal.*, 2009).

Les épendymomes supratentoriaux ont exprimé des niveaux nettement élevés de membres des voies de signalisation Notch (JAGGED 1/2) (Figure 10 et 11, Annexe I) et EphB-Ephrin (EPHB2 / 3/4 et EPHRIN A3 / 4) (Figure12, Annexe I), ainsi que des gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire (Cyclin B2 / D1 / G2, CDK2 / 4 et CDKN1C / 2C).

Les épendymomes de la SP sont définis par la surexpression de nombreux gènes HOX et des gènes impliqués dans la régulation ascendante des hérissons soniques (SHH) (Figure 13, Annexe I)(Modena *et al.*, 2006; Palm *et al.*, 2009).

#### **I.3.6.4. Altération épigénétique**

Les modificateurs épigénétiques impliqués dans la formation d'épendymomes ont récemment été identifiés.

Le statut de méthylation des îlots CpG se produit plus fréquemment dans les tumeurs du groupe A (PFA) de la fosse postérieure, conduisant à une transcription silencieuse du complexe répressif Polycomb d'histone méthyltransférase2 (PRC2), ce qui entraîne un effet répressif sur l'expression de gènes de différenciation cellulaire(Mack *et al.*, 2014).

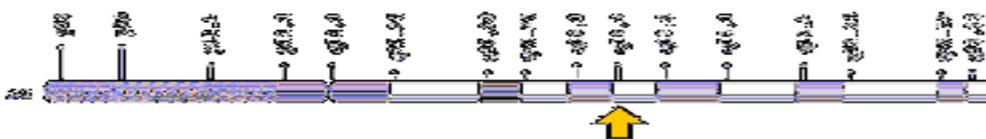
Ce mécanisme épigénétique prédit pour le comportement plus agressif des tumeurs du groupe A. Les modèles de xénogreffes de souris implantés avec de la PFA humaine ont montré une diminution du volume tumoral et une survie plus longue après que la PRC2 a été réactivée par déméthylation par administration de médicaments épigénétiques établis qui visaient l'ADN ou la méthylation d'histone(Mack *et al.*, 2014).

#### **I.3.7. Gène liée à l'épendymome**

L'inactivation ou la perte du gène NF2 (Neurofibromin 2) est souvent associée au développement des tumeurs du système nerveux comme l'épendymome(<http://genome.ucsc.edu/>).

##### **I.3.7.1. Définitions**

Le gène NF2 est localisé sur le chromosome 22 en position 22q12.3 et code pour la protéine merlin.



**Figure14 : localisations du gène NF2.**

(<http://genome.ucsc.edu/>)

### **I.3.7.2. Fonction de NF2**

Le NF2 a un rôle dans la régulation de la voie de signalisation hippo/SWH (Sav / Wts / Hpo). Cette voie joue un rôle central dans la suppression des tumeurs en limitant la prolifération et favorisant l'apoptose (<http://string.embl.de/>).

### **I.3.8. Facteurs pronostiques :**

L'identification des facteurs pronostiques dans les épendymomes a évolué. Le registre de la SEERa révélé que dans 2408 épendymomes : l'âge plus jeune, le sexe masculin, le grade de la tumeur, l'emplacement intracrânien et l'incapacité de subir une résection chirurgicale étendue étaient associés à un pronostic médiocre (Rudà,2017).

#### **I.3.8.1. L'âge**

L'âge des patients joue un rôle important dans le pronostic pour plusieurs raisons : la distribution anatomique des tumeurs épendymaires varie selon les différents groupes d'âge, des considérations supplémentaires basées sur l'âge sont également prises pour décider des options de traitement(Figueiredo, 2016).

Les enfants âgés de moins de 4 ans et les adultes de plus de 60 ans ont une survie médiocre. Les enfants plus les âgés et les jeunes adultes ont une meilleur survie(Rudà, 2017).

#### **I.3.8.2. Le sexe**

L'influence du genre n'a pas fait l'objet d'une enquête approfondie dans les études d'épendymome, car il affecte aussi bien les hommes que les femmes et progresse de la même manière chez les deux sexes(Nizamutdinov *etal.*,2016).Mais, le sexe féminin a montré une meilleure survie que le sexe masculin dans une seule série (Pierre *etal.*,1983).

#### **I.3.8.3. La résection Chirurgicale :**

Le facteur pronostique le plus important est la qualité de la résection tumorale. Les patients pour lesquelles la tumeur a été complètement réséquée ont un meilleur taux de survie que ceux pour lesquels la tumeur est partiellement réséquée (Strother *et al.*,2002).

#### **I.3.8.4. Le grade des tumeurs**

Beaucoup d'études incluant pour la majorité des enfants et des adultes mettent en évidence un meilleur pronostique pour les épendymomes de grade II que pour ceux de grade III en analyse univariée (Garrett *et* Simpson, 1983; Shaw *et al.*,1987; Wolfsberger *et al.*, 2004) et aussi en analyse multivariée (Kovalic *et al.*, 1993; Ernestus, 1997; Oya *et al.*, 2002).

#### **I.3.8.5. L'emplacement de la tumeur**

Les variantes crâniennes de l'épendymome sont de meilleur pronostique que les épendymomes primaires de la moelle épinière (Nizamutdinov *et al.*,2016).

#### **I.3.9. Les marqueurs moléculaires**

Le rôle des marqueurs moléculaires dans la prédiction pronostique des épendymomes est un domaine beaucoup plus nouveau que ceux de la résection chirurgicale, de l'histologie, de l'âge etc. En tant que telle, la plupart des données n'ont été publiées qu'au cours des dernières années(Figueiredo,2016).

##### **I.3.9.1. Le Ki-67**

Cette protéine nucléaire associée à la prolifération cellulaire est un indice d'immunomarquage qui a été jugé utile comme indicateur pronostique dans les épendymomes pédiatriques et les épendymomes de la fosse postérieure(Figueiredo,2016). Pour déterminer la fraction de croissance d'une population cellulaire donnée (Scholzen et Gerdes, 2000), il aide à mesurer le taux de croissance des tumeurs et indique donc le caractère agressif de la tumeur. Il est en corrélation avec le pronostique, y compris le temps de récurrence et de survie, et également en corrélation avec le grade de la tumeur (Jaiswal,2016).

Cependant, l'un des inconvénients du marquage par le Ki-67 est la grande variabilité des ses valeurs, ce qui peut poser des problèmes lors de l'utiliser comme moyen de distinction

entre des tumeurs avec un comportement biologique significativement différent(Figueiredo, 2016).

### **I.3.9.2. La p53**

Les gliomes de bas grade montrent un marquage positif par rapport à cette protéine qui joue un rôle suppresseur des tumeurs, car ils sont associés à une durée de survie courte et une progression rapide vers des gliomes de haut grade. Les glioblastomes secondaires montrent généralement des mutations de la p53 tandis que les glioblastomes primaires présentent rarement les mutations de la p53.

La mutation de la p53 n'est pas observée dans l'épendymome, le médulloblastome et le pineocytome / pineoblastome(Jaiswal,2016).

### **I.3.10. Traitement**

La prise en charge actuelle pour l'épendymome débute par la chirurgie (Frappaz *et al.*, 2016) qui possède un impact pronostique très important(Figarella *et al.*, 2000; Vinchon *et al.*,2001). Les traitements complémentaires sont déterminés en fonction de : l'âge, le type d'exérèse (complète ou non), le sous-type histologique et l'éventuelle dissémination (Frappaz *et al.*, 2016).

#### **I.3.10.1. La chirurgie**

La chirurgie a pour objectifs : la réalisation du diagnostic histologique, l'élimination des obstacles au flux de LCR et l'obtention d'une résection tumorale complète (Ruda *et al.*,2008). Dans certains rapports, l'étendue de la chirurgie est en corrélation avec la diffusion du LCR et le taux métastatique (Rezai *et al.*, 1996; Korshunov *et al.*, 2004;Kawabata *et al.*, 2005).La chirurgie peut être entravée par des facteurs anatomiques tels que l'adhérence de la tumeur au quatrième ventricule, au tronc cérébral, à des nerfs crâniens inférieurs ou à des structures vasculaires majeures (Ruda *et al.*,2008). Aussi l'infiltration du plancher du quatrième ventricule et/ou des nerfs mixtes dans les épendymomes de la fosse cérébrale postérieure, de la région hypothalamique dans ceux du troisième ventricule, des noyaux gris dans ceux des

ventricules latéraux et des zones fonctionnelles dans ceux du parenchyme, expliquent ainsi les difficultés d'une excision complète (Ikezaki *et al.*, 1993; Schwartz *et al.*, 1999; Spagnoli *et al.*, 2000).

La résection chirurgicale n'est pas garantie (Figueiredo, 2016), car, il y'a un risque de rompre la capsule de tumeur et de causer de ce fait la diffusion des cellules tumorales dans le LCR environnant (Gilbert *et al.*, 2010).

### **I.3.10.2. Traitements complémentaires**

#### **a. Radiothérapie**

La nature agressive de l'épendymome chez les nourrissons et les jeunes enfants, combinée à un manque de chimiothérapies efficaces a justifié l'utilisation de la radiothérapie modulaire conforme aux nourrissons (Mack, 2014). Chez les enfants les plus âgés et les adultes, la radiothérapie est le traitement standard après la résection. La radiothérapie est généralement réservée aux tumeurs récurrentes qui ne peuvent pas être complètement réséquées et pour les formes malignes et rare de la SP (Figueiredo, 2016).

#### **b. Chimiothérapie**

Les informations concernant l'efficacité de la chimiothérapie dans le traitement des épendymomes est très limitée (Reni *et al.*, 2007).

Les quelques résultats encourageants constatés dans les séries pédiatriques prospectives peuvent difficilement être extrapolés à l'adulte (Timmermann *et al.*, 2000).

### **Limites et Perspectives**

Même si notre série couvre un délai de 13 ans (2004-2017), avec des cas rétrospectifs, cette étude a plusieurs limites notamment : la variabilité des critères diagnostiques, le caractère modeste de notre série est le manque de suivi des patients ce qui nous a empêché d'avoir des conclusions finales.

D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre la relation qui existe entre l'expression du ki-67 et de la p53 avec le pronostic, pour cela il faudrait un échantillon de patient plus représentatif et un suivi de l'épendymome diagnostiqués en soulignant les critères retenus pour ce diagnostic et le schéma thérapeutique utilisé.

Les progrès en biologie moléculaire ont amélioré la compréhension de ces tumeurs permettant ainsi dans le futur une thérapie adéquate de ces épendymomes allant au-delà de la simple résection chirurgicale, ce qui amènera à une meilleure survie des patients.

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>CHAPITRE I : RAPPELLE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
<b>I.1. Système nerveux central</b> .....	2
<b>I.1.1. Encéphale</b> .....	2
<b>I.1.1.1. Fonctions des principales régions de l'encéphale</b> .....	2
<b>I.1.1.2. ventricules cérébraux</b> .....	2
<b>I.1.1.3. Plexus choroïdes</b> .....	3
<b>I.1.1.4. Liquide céphalo-rachidien</b> .....	4
<b>I.1.2. Moelle épinière</b> .....	4
<b>I.2. Rappel histologique</b> .....	4
<b>I.2.1. Développement du système nerveux</b> .....	5
<b>I.2.1.1. Neurones</b> .....	5
<b>I.2.1.2. Cellules gliales</b> .....	5
<b>I.3. Ependymome</b> .....	6
<b>I.3.1. Épidémiologie</b> .....	7
<b>I.3.2. Signes cliniques</b> .....	8
<b>I.3.2.1. Ependymomes intra-ventriculaire</b> .....	8
<b>I.3.2.2. Ependymomes extra-ventriculaires</b> .....	8
<b>I.3.2.3. Les épendymomes de la moelle épinière</b> .....	8
<b>I.3.3. Classification</b> .....	9
<b>I.3.3.1. Anatomique</b> .....	9
<b>I.3.3.2. Histologique</b> .....	9
<b>I.3.4. Étiologie et facteurs de risque</b> .....	11

<b>I.3.5. Oncogenèse</b> .....	11
<b>I.3.6. Altérations</b> .....	12
<b>I.3.6.1. Altérations moléculaires et cellulaires</b> .....	12
<b>I.3.6.2. Altérations chromosomiques</b> .....	12
<b>I.3.6.3. Amplification des gènes, surexpression, mutations et délétions</b> .....	13
<b>I.3.6.4. Altération épigénétique</b> .....	14
<b>I.3.7. Gène liée à l'épendymome</b> .....	14
<b>I.3.7.1. Définitions</b> .....	14
<b>I.3.7.2. Fonction de NF2</b> .....	15
<b>I.3.8. Facteurs pronostiques</b> .....	15
<b>I.3.8.1. L'âge</b> .....	15
<b>I.3.8.2. Le sexe</b> .....	15
<b>I.3.8.3. L'excision Chirurgicale</b> .....	16
<b>I.3.8.4. Le grade des tumeurs</b> .....	16
<b>I.3.8.5. L'emplacement de la tumeur</b> .....	16
<b>I.3.9. Marqueurs moléculaires</b> .....	16
<b>I.3.9.1. Le Ki-67</b> .....	16
<b>I.3.9.2. La P53</b> .....	17
<b>I.3.10. Traitement</b> .....	17
<b>I.3.10.1. La chirurgie</b> .....	17
<b>I.3.10.2. Traitements complémentaires</b> .....	18

## **CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES**

<b>II.1 MATERIEL</b> .....	19
<b>II.1.1.</b> Population étudiée.....	19
<b>II.1.2.</b> Matériel non biologique .....	19
<b>II.2. METHODES</b> .....	20
<b>II.2.1.</b> Étude histopathologique .....	20
<b>II.2.1.1.</b> Principe .....	20
<b>II.2.1.2.</b> Mode opératoire.....	20
<b>II.2.2.</b> Étude immunohistochimique .....	22
<b>II.2.2.1.</b> Principe .....	22
<b>II.2.2.2.</b> Mode opératoire.....	22

## **CHAPITRE III : RESULTATS**

<b>III.1.</b> Etude anatomoclinique .....	25
<b>III.1.1.</b> Répartition des patients par catégorie enfant/adulte selon le sexe .....	25
<b>III.1.2.</b> Répartition par tranches d'âge.....	26
<b>III.1.3.</b> Répartition selon les signes cliniques.....	27
<b>III.1.4.</b> Répartition selon la localisation anatomique cérébrale.....	28
<b>III.2.</b> Etudes histologiques et immunohistochimique.....	28
<b>III.2.1.</b> Etudes histologiques .....	28
<b>III.2.2.1.</b> Répartition des patients selon le type histologique .....	31
<b>III.2.2.</b> Etude immunohistochimique.....	31
<b>III.2.2.1.</b> Marqueur de la prolifération : Ki67 .....	31
<b>III.2.2.3.</b> Marqueur de la prolifération : P53 .....	32

<b>CHAPITRE IV : DISCUSSION</b> .....	34
<b>CONCLUSION</b> .....	37
<b>LIMITES ET PERSPECTIVES</b> .....	38
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	
<b>ANNEXES</b> .....	

**Matériels non biologiques**

1) Technique d'histopathologie (technique de routine)

**Tableau VII: Les réactifs utilisés en histopathologie.**

Réactifs	Références
Formol à 10%	SIGMA ALDRICH Réf : 4N2203
Ethanol( l'alcool )	CARLO-ERBA
Xylène	SIGMA ALDRICH Réf : 16 446
Paraffine	Panreac CE 232-315-6
Hématoxyline de Mayer	CRESCENT DIAGNOSTICS
Eosine	SIGMA life science 45 240
Eukit	FLUKA 03989

**Tableau VIII: Les appareillages utilisés en anatomie pathologie.**

Appareil	Référence
Appareil d'incubation	THERMO
Circulateur	LEICA TP 1020
Microscope photonique	LEICA DM 750
Microtome rotatif	LEICA RM 2125 RTS
L'étuve	MEMMERT
plaque chauffante	LEICA HI 1220
Plaque froide	LEICA EG 1150 C
Appareil photographique numérique	CANON 5X ET SAMSUNG 18X
circulateur automatique (Leica TP 10 20),	LEICA TP 10 20

**Petit matériel utilisés dans l'histopathologie**

Cassettes	
-----------	---

Bloc	
Moules d'incubation	
Lamelles	
Lames	
Porte lame	
Pince	
Bistouri	

**Tableau IX: Petit matériel utilisés dans l'histopathologie.**

2) Etude immunohistochimie

Tableau X: Les réactifs utilisés en immunohistochimie.

Réactif	Référence
Monoclonal mouse antihumain p53 protein clone Do-7	IS 616
L'anticorps monoclonal MIB-1	
TRS à pH=9 (Solution Target Retrieval high pH 50x)	k8000
DAKO Real <sup>TM</sup> Antibody Diluent	S 2022
Solution PBS Wash buffer (20x)	K 8000
DAKO REAL <sup>TM</sup> Peroxidase-Blocking solution	S 2023
Dako REAT <sup>TM</sup> HRP anti RABBIT/MOUSE (ENV)	K 5007
DAKO DAB+CHROMONGENE (substrat chromogène contenant le 3,3'-dibenzidine) (DM827)	K 8000
DAKO SUBSTRATE BUFFER (SM803)	K 8000
Eau distillée (Distillateur)	ELGA
Eau oxygénée (DAKO Real <sup>TM</sup> )	S2023
Eau ammoniacquée (Flux BOIX)	R36/37/38
DAKO Faramount aqueous mounting medium ready to use	S 3025
Hématoxyline de Mayer's DAKO	S3309
Eukit	FLUKA 03989

Tableau XI: Les appareillages utilisés en l'immunohistochimie.

Appareillages	Références
Etuve	Sakura
Bain marie	Memmert
Microtome	Leica RM 2235
Microscope photonique	Leica
Appareil photos	SAMSUNG LENS HD 1 :2.5-6.3

### Equipement médical

#### Petit matériel de l'immunohistochimie

Lames silanisées /lamelles (deltalab D102440)	
--	--

Micropipettes	
Bac en verre	
Porte-lames en verre	
Mircotubes (tube eppendorf)	
Embouts micropipette	
DAKO pen S2002	
Chronomètre	

chambre humide	
----------------	--

**Tableau XII:Petit matériel de l'immunohistochimie.**

Figures représentant le matériel et la méthode utilisés en technique de routine



**Figure15:**Fixation dans du formol dilué à 10%.



**Figure 16 :**remplissage de paraffine des tissus dans des moules sur plaque froide



**Figure 17:** Coupe au microtome (confection des rubans fins).



**Figure 18:** Déparaffinage des lames à l'aide de l'étuve



**Figure 19:** Coloration histochimique à l'HE



**Figure 20 :** Lame HE



**Figure21:**Déparaffinage et réhydratation



**Figure22:**Démasquage antigénique



**Figure 23:**Blocage de la peroxydase endogène



**Figure 24:**l'application d'anticorps 1aire et 2aire .



**Figure 25:**Révélation



**Figure 26:**Contre-coloration



**Figure 27:**Le montage des lames HE et silanisées



Les appareillages utilisés



Figure 28: Etuve



Figure 29: bain marie



Figure 30 : Circulateur automatique.



Figure 31: Appareil d'inclusion.



Figure 32 : Microtomie.



Figure 33 : Microscope photonique.

Tableau XIII: Caractéristiques des patients

N°	Sexe	Age (an)	Localisation	Type histologique
1	M	6	Infratentorielle	Grade II
2	M	2,5	Infratentorielle	Grade II
3	M	15	Infratentorielle	Grade III
4	M	15	Infratentorielle	Grade II
5	M	4	Infratentorielle	Grade II
6	M	14	Infratentorielle	Grade II
7	M	12	Infratentorielle	Grade II
8	M	2	Infratentorielle	Grade II
9	M	12	Spinal	Grade II
10	M	3	Infratentorielle	Grade II
11	F	6	Infratentorielle	Grade III
12	M	6	Supra-tentorielle	Grade III
13	M	6	Supra-tentoriel	Grade III
14	M	3,5	Infratentorielle	Grade II
15	F	16	Infratentorielle	Grade II
16	M	30	Supra-tentorielle	Grade II
17	M	44	Infratentorielle	Grade II
18	M	47	Infratentorielle	Grade II
19	M	19	Infratentorielle	Grade III
20	M	32	Infratentorielle	Grade III
21	F	35	Infratentorielle	Grade III
22	F	35	Infratentorielle	Grade II
23	M	30	Supra-tentoriel	Grade II
24	M	73	Supra-tentoriel	Grade II
25	M	33	Supra-tentoriel	Grade II
26	F	30	Supra-tentoriel	Grade III
27	M	20	Supra-tentoriel	Grade II
28	F	39	Infratentorielle	Grade III
29	F	41	Supra-tentoriel	Grade II
30	M	45	Infratentorielle	Grade II
31	M	66	Infratentorielle	Grade II

**Tableau XIV: Répartition des patients par catégorie enfants/adultes et selon le sexe**

	Enfants	Adultes	Total
Féminin	2	5	7
Masculin	13	11	24
Total	15	16	31
%	48	52	100

**Tableau XV : Répartition par tranches d'âge**

Age	Nombre des cas	%
[1 ; 15[	12	39
[15 ; 30[	5	16
[30 ; 45[	10	32
[45 ; 60[	2	6
[60 ; 75[	2	6
Total	31	100

**Tableau XVI: Répartition selon les données cliniques**

Données clinique	Enfants	Adultes	Total	%
HIC	9	12	21	68
Syndromes cérébelleux	3	4	7	23
Hydrocéphalie	3	0	3	9
Total	15	16	31	100

**Tableau XVII : Répartition selon la localisation anatomique cérébrale**

Localisation	Supra-tentorielle	Spinal	infra-tentorielle	Total
Enfants	2	1	12	15
Adultes	7	0	9	16
Total	9	1	21	31
%	29	3	68	100

**Tableau XVIII : Répartition selon le type histologique**

	Grade I	Grade II	Grade III	Total
Enfants	0	11	4	15
Adultes	0	11	5	16
Total	0	22	9	31
%	0	71	29	100

**Tableau XIX: L'expression des marqueurs de la prolifération ki67 et p53**

Cas	Grade	% de Ki67	% de p53
1	grade II	1%	(-)
2	grade II	2%	(-)
3	grade II	2% à 4%	(-)
4	grade II	15%	(-)
5	grade III	50%	(-)

## I. Calcul statistique

Soit une série statistique  $\{x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, \dots, x_n\}$  dont  $n$  appartient à  $\mathbb{N}^*$  (entiers naturels non nul).

### I.1. La moyenne arithmétique

$$m = \frac{x_1 + x_2 + x_3 + \dots + x_n}{n} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$$

dont :

$m$  : la moyenne arithmétique.

$n$  : l'effectif de la série.

$x$  : le caractère étudié.

### I.2. La variance

$$v = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - m)^2}{n}$$

dont :

**v** : la variance.

**m** : la moyenne aréthmétique.

**n** : l'effectif de la série.

**x**: le caractère étudié.

### I.3. L'écart type

$$\delta = \sqrt{v}$$

où

**δ**: l'écart type.

**v**: la variance.

### I.4. La règle de Sturges

Cette règle est utilisée pour déterminer le nombre de classe à utiliser pour représenter une variable statistique continue.

**Le nombre de classe** est égal à l'entier le plus proche de la quantité  $1 + 3,3 \log(n)$

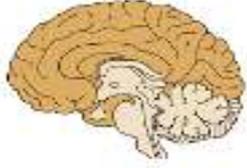
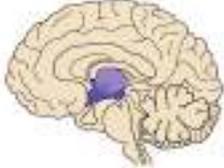
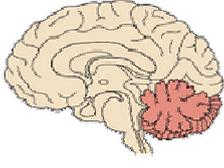
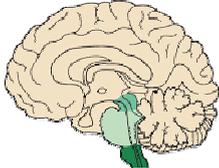
**L'amplitude** constante de ces classes sera égale à :

$$a = \frac{X_{\max} - X_{\min}}{\text{Nombre de classes}}$$

Une autre méthode est aussi utilisée pour déterminer le nombre de classe on vérifie les conditions suivantes :

- $n = \text{nombre de classe}$  et  $nk > E$  ( $k$  est l'amplitude et  $E$  est l'étendu).
- $\text{nombre de classe} \times \text{amplitude} > E$  ( $a = k = \frac{E}{\sqrt{N}}$ ).
- $5 \leq \text{nombre de classe} \leq 15$ .

Tableau I : Les Fonctions des principales régions de l'encéphale (Marieb *et al.*, 2014).

Région	Fonction
<p><b>Hémisphères cérébraux</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Substance grise corticale :</b> Contrôle de l'activité des muscles squelettique volontaires.</li> <li>■ <b>Noyaux basaux :</b> Centres moteurs sous-corticaux. Participe au contrôle des mouvements des muscles squelettiques.</li> </ul>
<p><b>Diencéphale</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Thalamus</b> Relais des influx sensitifs vers le cortex cérébral pour y être Interprétés. Intervient dans la mémorisation d'informations</li> <li>■ <b>Hypothalamus</b> Principal centre d'intégration du système nerveux Autonome (Involontaire). Régulation de la sécrétion hormonale de L'adénohypophyse.</li> </ul>
<p><b>Cervelet</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Cervelet :</b> Traite l'information reçue du cortex moteur. Maintient l'équilibre et la posture.</li> </ul>
<p><b>Tronc cérébral</b></p> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Mésencéphale</b> Contient des centres moteurs sous-corticaux.</li> <li>■ <b>Bulbe rachidien</b> Abrite les noyaux des nerfs crâniens.</li> <li>■ <b>Pont</b> Relais des informations qui partent du cerveau pour se rendre au cervelet.</li> </ul>

**Tableau II : Épidémiologie des épendymome d'après les localisations cérébrale chez les enfants et les adultes.**

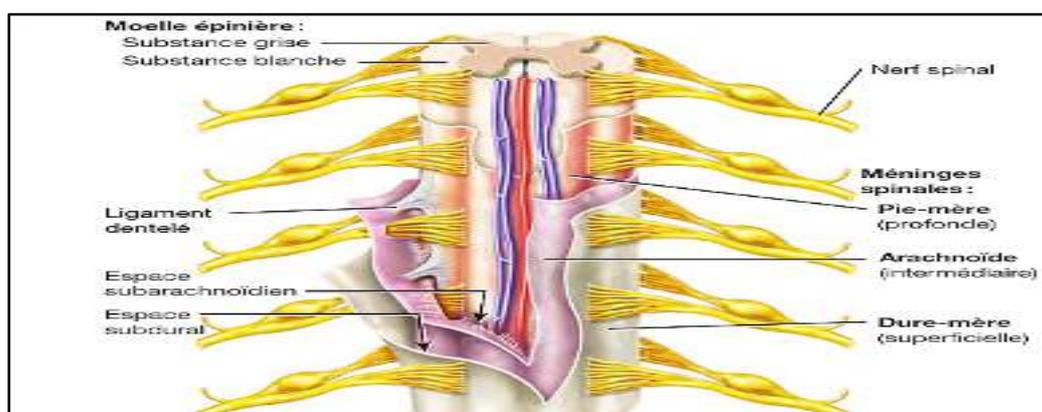
	Chez les enfants	Chez les adultes
Les épendymomes intracrâniens	comprend la deuxième Tumeur cérébrale maligne le plus commun chez les enfants(Korshunov <i>etal.</i> , 2010), dont la fréquence Près de 90%, et les deux tiers apparaissant dans la fosse postérieure(Duffner <i>etal.</i> , 1998; Grill <i>etal.</i> , 2001) . Suivie d'un emplacement supra-tentorielle (32%)(Mcguire <i>etal.</i> , 2009)	sous-tentorielle ( 24%) et emplacement supra-tentorielle (11%)(Mcguire <i>etal.</i> , 2009).
Les épendymome spinaux	11% (Mcguire <i>etal.</i> , 2009)sont extrêmement rares chez les enfants et les adolescents, contrairement aux adultes(Lundar <i>etal.</i> ,2014).	Apparaissent généralement(64%)(Mcguire <i>etal.</i> ,2009)

**Tableau III :Classification OMS des épendymomes(Thamburaj,2012).**

Grade	Nom	Predominant location
I	Muxopapillaryependymoma	Cauda equina
I	Subependyomoma	Fourth and lateralventricles
II	Ependymoma (classic) Variants ; papillary ; cellular ; clear cell and tanycytic	Cerebropontine angle Fourthventricle
III	Anaplasticependymoma	Cerebralhemispheres

**Tableau VI: Différences entre les épendymomes chez les enfants et les adultes sur le plan oncogénique.**

	Ependymome pédiatrique	Ependymome Adulte
aberrations génomiques	présente plus fréquemment des gains de 1q, 7 et 9 et des pertes de Chromosomes 22, 3, 9p, 13q 6p, 1p 17 et 6( Kilday <i>et al.</i> , 2009; Andreiuolo, 2012)	affichent plus souvent des gains du chromosome 7, 9 12, 5, 18 x 2 et une perte de 22 / 22q, 10, 13q 6 et 14q( Kilday <i>et al.</i> , 2009; Andreiuolo, 2012)
Les différences statistiquement	les plus pertinentes sont la plus grande fréquence de gains 1q chez les enfants, au-dessus de 20% contre 8% ( $p < 0,0040$ )(Andreiuolo, 2012; Kilday John-Paul <i>et al.</i> , 2009)	une prévalence plus élevée des gains des chromosomes 7, 9 et 12 chez les adultes ( $P < 0,001$ )( Kilday <i>et al.</i> , 2009; Andreiuolo, 2012)
nombre et à la complexité des aberrations génomiques	- Un profil génomique équilibré, sans gain ou perte chromosomique, peut être observé chez 36% à 58% des épendymomes pédiatriques et est significativement associé à des enfants de moins de 3 ans et se trouve dans moins de 10% des cas adultes(Andreiuolo, 2012; Kilday <i>et al.</i> , 2009). - déséquilibres partiels et complexes fréquemment observés dans les cas pédiatriques(Andreiuolo, 2012)	-Les lésions adultes présentent des aberrations chromosomiques plus fréquentes( Kilday <i>et al.</i> , 2009; Andreiuolo, 2012) -Les aberrations chromosomiques chez les adultes impliquent plus souvent des réarrangements chromosomiques entiers (Isola <i>et al.</i> , 1995; Rooney <i>et al.</i> , 2001; Birkbak <i>et al.</i> , 2011; Andreiuolo, 2012)



**Figure 2 : La structure de la moelle épinière (Tortora *et* Derrickson, 2017).**

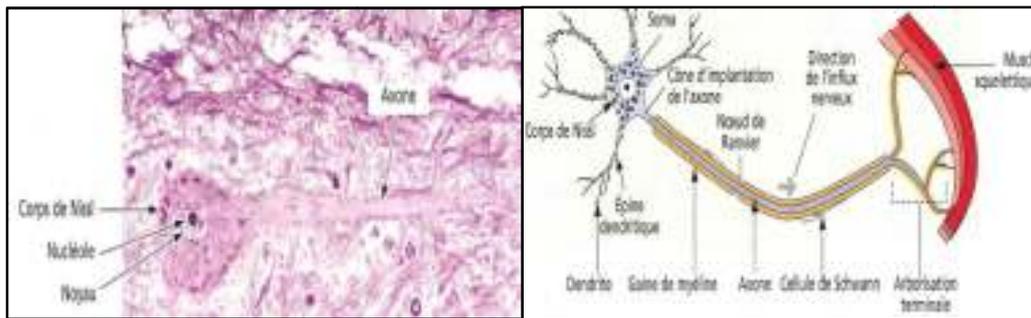


Figure4 :structure d'un neurone(Kierszenbaum *etal.*,2006).

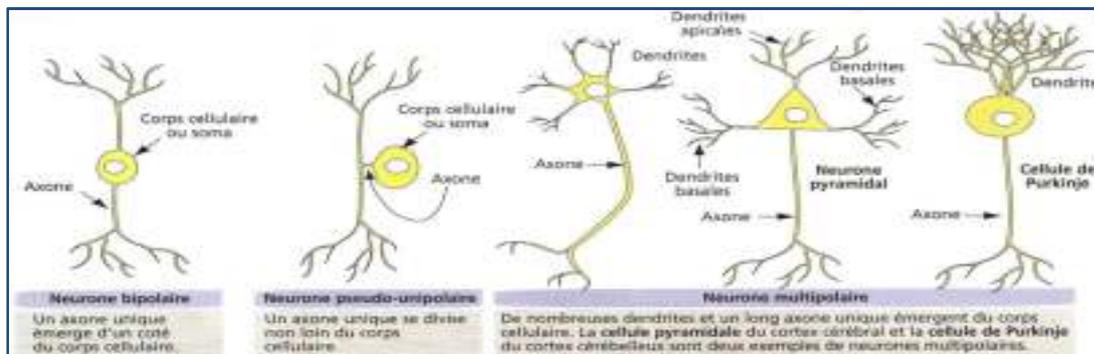


Figure 5: Les trois principaux types de neurones: neurones bipolaire, Pseudo-unipolaire et multipolaire (Kierszenbaum *etal.*,2006).

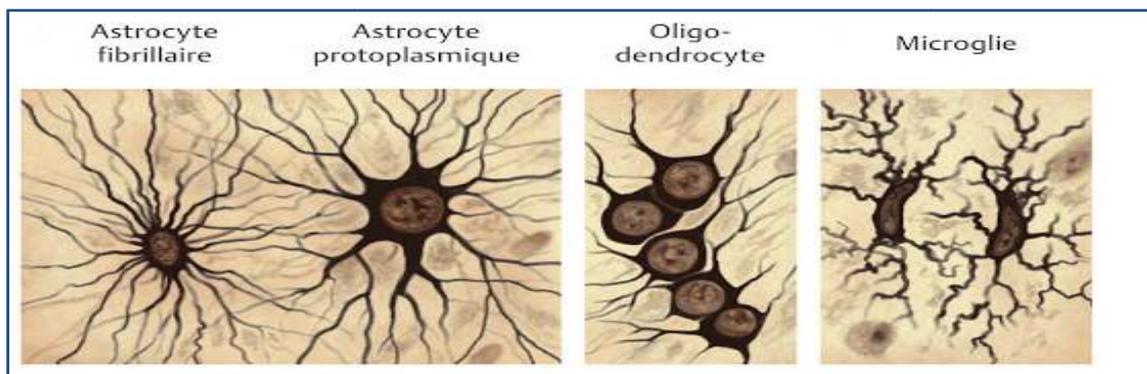


Figure 6:Différents types de cellules gliales (Schulte *etal.*,2016).

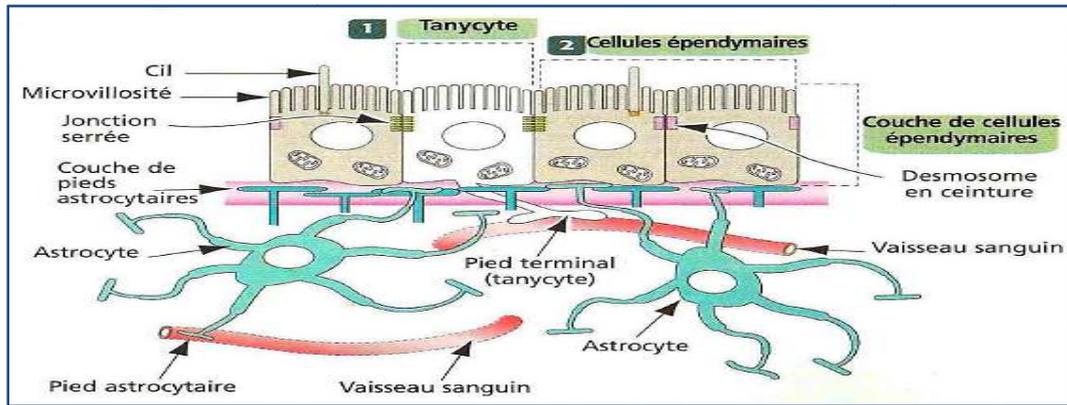


Figure 7: l'épendyme (Kierszenbaum *et al.*,2006).

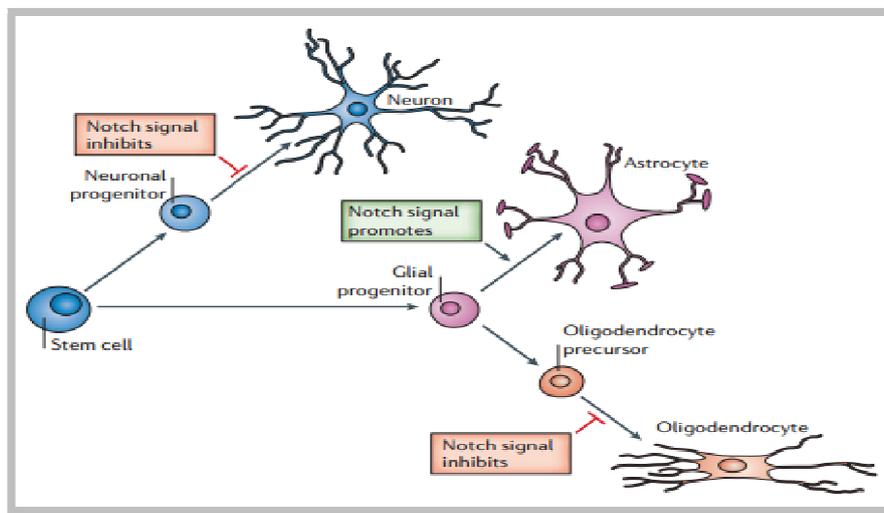
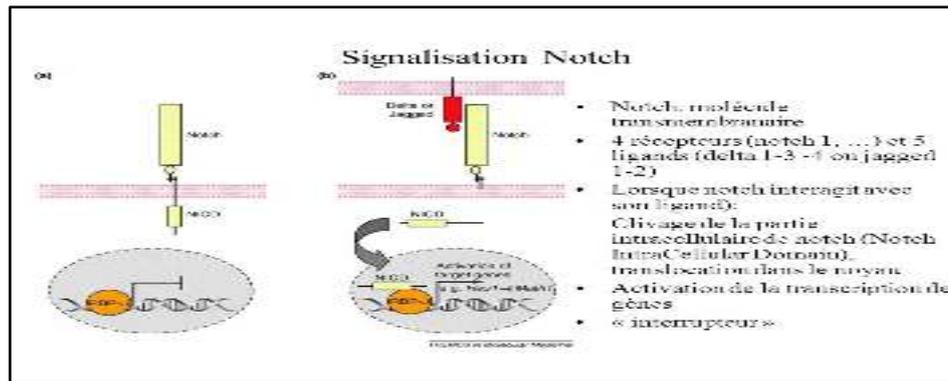
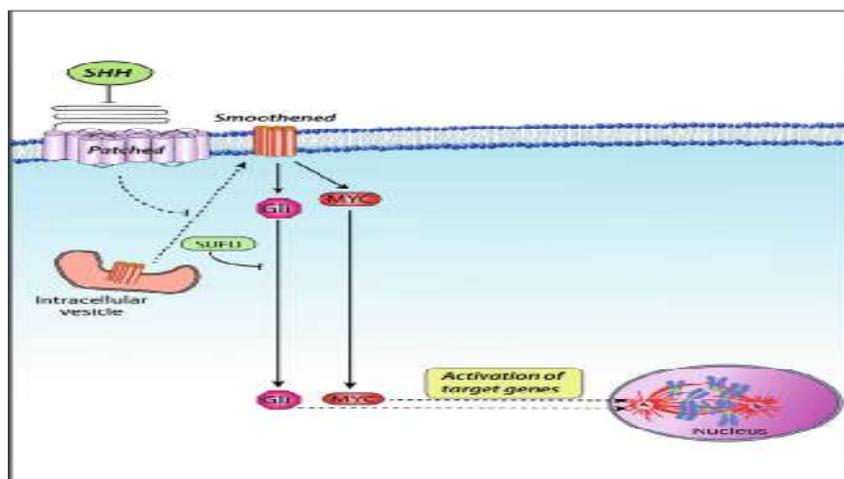


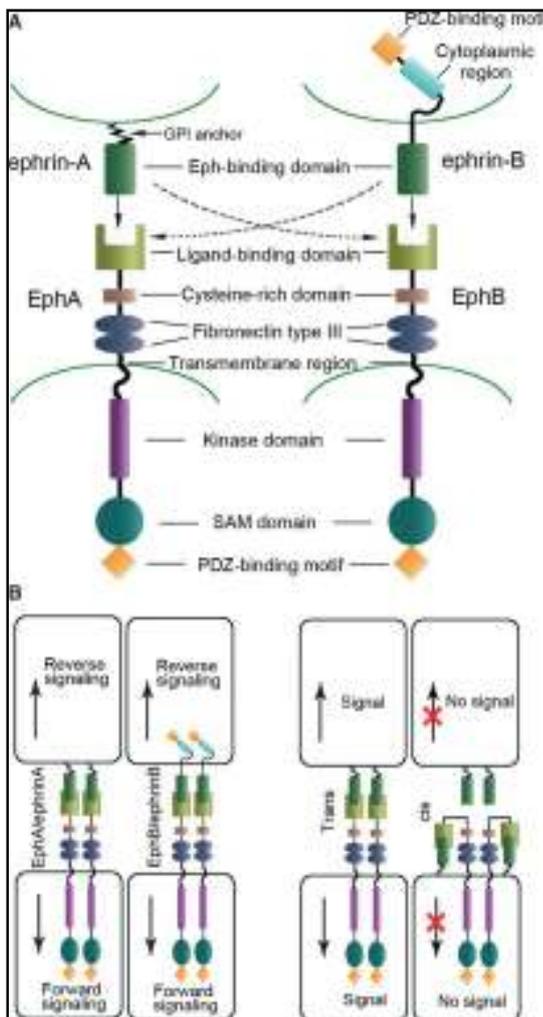
Figure 10 : La voie de signalisation de Notch médiate la signalisation cellule-cellule est une voie de développement clé régulant les décisions cellulaires concernant la survie cellulaire, la maintenance de l'auto-renouvellement des cellules souches, la prolifération, la différenciation et l'apoptose (Lasky *et Wu*,2005; Kopan *et Ilagan*, 2009)(<http://slideplayer.fr/slide/514330/>).



**Figure 11 :**Un schéma résumant les effets de l'activation du signal NOTCH sur la cellule décisions du destin dans le système nerveux des vertébrés. Les signaux NOTCH affectent plusieurs nœuds de différenciation des précurseurs neuronaux, révélés par les études de perte et de gain de fonction. Les cellules souches auto-renouvelables peuvent donner naissance à des progéniteurs neuronaux, dont la progression vers les neurones peut être inhibée par l'activation du signal de NOTCH. En revanche, un progéniteur gliale dérivé d'une cellule souche se différencie en astrocyte à l'aide de signaux NOTCH. Enfin, les précurseurs d'oligodendrocytes dérivés de progéniteurs gliales ne se différencient pas en oligodendrocytes matures en présence de signaux notch actifs (Louvi *et Artavanis*, 2006) (<http://slideplayer.fr/slide/514362/>)



**Figure 12:** la voie de signalisation SHH : joue un rôle primordial dans le développement morphogène de différents organes pendant l'embryogenèse (Villavicencio *et al.*, 2000). SHH est nécessaire pour la différenciation des cellules des plaques de plancher et des neurones ventrales dans le tube neurologique précoce (Echelard *et al.*, 1993; Roelink *et al.*, 1994; Altaba *et al.*, 1995), la régulation adéquate de SHH est particulièrement critique pour le développement normal du cervelet (Leung *et al.*, 2004; Wang *et al.*, 2012; Coleman, 2017).



**Figure 13 :** Eph/ephrine structure et signalisation. (Xi *et al.*, 2012)

(A) Structure de domaine des récepteurs Eph et des ligands d'éphrine. La région extracellulaire des récepteurs Eph contient un domaine de liaison au ligand, un domaine riche en cystéine et deux répétitions de fibronectine de type III. La région intracellulaire contient un domaine tyrosine kinase, un domaine de motif  $\alpha$  stérile (SAM) et un domaine de liaison PDZ. Les ligands ephrinA (GPI-ancré) et les ligands ephrinB (transmembranaires) interagissent avec le domaine globulaire N-terminal du récepteur Eph. (B) Les molécules Eph / ephrine liées forment des hétérotétramères pour initier des signaux. Les deux classes de récepteurs Eph et les éphrins activent la signalisation bidirectionnelle: signalisation directe et signalisation inverse. Les récepteurs Eph et les ligands d'éphrine exprimés dans des cellules opposées interagissent dans le trans et conduisent à une transduction du signal bidirectionnel. EphA et ephrin A coexprimé dans la même cellule interagissent en cis. Cela diminue l'activation du récepteur et inhibe l'interaction trans.

- (1) Aizer AA., Ancukiewicz M., Nguyen PL., Macdonald SM., Yock TI., Tarbell NJ., Shih HA., Loeffler JS., Oh KS. 2013. Natural history and role of radiation in patients with supratentorial and infratentorial WHO grade II ependymomas: results from a population-based study. *Journal of neuro-oncology* 115: 411-419.
- (2) Alami Z., Bouhafa T., Farhane F., Elmazghi A., Hassouni K. 2015. Gliosarcome: tumeur rare du système nerveux central - présentation de deux cas. *The Pan African Medical Journal* 22: 305.
- (3) Amirian ES., Armstrong TS., Aldape KD., Gilbert MR., Scheurer ME. 2012. Predictors of survival among pediatric and adult ependymoma cases: a study using surveillance, epidemiology, and end results data from 1973 to 2007. *Neuroepidemiology* 39: 116-124.
- (4) Andreiuolo F. 2012. TARGET IN CONTEXT: MOLECULAR PATHOLOGY OF PEDIATRIC EPENDYMOMA AND HIGH GRADE GLIOMA Université Paris Sud - Paris XI, 2012., <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00913042>.
- (5) Armstrong TS., Vera-Bolanos E., Bekele BN., Aldape K., Gilbert MR. 2010. Adult ependymal tumors: prognosis and the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Neuro-Oncology* 12: 862-870.
- (6) Barbara F., Damien G., Catherine V. 2012. Précis de neurochirurgie stéréotaxique appliquée aux rongeurs de laboratoire: *La voisier*.
- (7) Bergsagel DJ., Finegold MJ., Butel JS., Kupsky WJ., Garcea RL. 1992. DNA sequences similar to those of simian virus 40 in ependymomas and choroid plexus tumors of childhood. *New England Journal of Medicine* 326: 988-993.
- (8) Bennetto L., Foreman N., Harding B., Hayward R., Ironside J., Love S., Ellison D., 1998. Ki-67 immunolabelling index is a prognostic indicator in childhood posterior fossa ependymomas. *Neuropathology and applied neurobiology* 24: 434-440.
- (9) Birkbak NJ., Eklund AC., Li Q., McClelland SE., Endesfelder D., Tan P., Tan IB., Richardson AL., Szallasi Z., Swanton C. 2011. Paradoxical relationship between chromosomal instability and survival outcome in cancer. *Cancer research* 71: 3447-3452.
- (10) Blaney S., Haas-Kogan D., Poussaint TY., Santi M., Gilbertson R., Parsons D., Pollack I. 2011. Gliomas, ependymomas, and other nonembryonal tumors of the central nervous system. *Principles and practice of pediatric oncology* 26: 717-771.
- (11) Bouaita K., Hamrouche R., Ioualalen O. 2014. Les épendymomes intracrâniens. *Neurochirurgie* 60: 357.
- (12) Bouzayen F MN., Gaha M., Ladib M., CHabaane K., Daadoucha A., Gamaoun W., Mrad Dali K., Tlili K. 2011. IMAGERIE DES ÉPENDYMOMES INTRACRÂNIENS : À PROPOS D'UNE SÉRIE DE 28 PATIENTS. *Report no.*
- (13) Brooker C., Langlois-Wils I., Lepresle É. 2000. Le corps humain: Étude, structure et fonction: *De Boeck Supérieur*.
- (14) Bunin GR., Kuijten RR., Buckley JD., Rorke LB., Meadows AT. 1993. Relation between maternal diet and subsequent primitive neuroectodermal brain tumors in young children. *New England Journal of Medicine* 329: 536-541.
- (15) Cattoretti G., Becker MH., Key G., Duchrow M., Schlüuter C., Galle J., Gerdes J. 1992. Monoclonal antibodies against recombinant parts of the Ki-67 antigen (MIB 1 and MIB 3) detect proliferating cells in microwave-processed formalin-fixed paraffin sections. *The Journal of pathology* 168: 357-363.
- (16) Coleman WB., Tsongalis., Gregory J. (Eds.). 2017. The Molecular Basis of Human Cancer: *Humana Press*.
- (17) Depierre A. 2006. CANCERS BRONCHO-PULMONAIRES : mise au point: *John Libbey Eurotext*.

- (18) Dohrmann GJ., Farwell JR. 1976. Ependymal neoplasms in children. *Trans Am Neurol Assoc* 101: 125-129.
- (19) Duffner PK., Krischer JP., Sanford RA., Horowitz ME., Burger PC., Cohen ME., Friedman HS., Kun LE. 1998. Prognostic factors in infants and very young children with intracranial ependymomas. *Pediatric neurosurgery* 28: 215-222.
- (20) Echelard Y., Epstein DJ., St-Jacques B., Shen L., Mohler J., McMahon JA., McMahon AP. 1993. Sonic hedgehog, a member of a family of putative signaling molecules, is implicated in the regulation of CNS polarity. *Cell* 75: 1417-1430.
- (21) Engels EA., Katki HA., Nielsen NM., Winther JF., Hjalgrim H., Gjerris F., Rosenberg PS., Frisch M. 2003. Cancer incidence in Denmark following exposure to poliovirus vaccine contaminated with simian virus 40. *Journal of the National Cancer Institute* 95: 532-539.
- (22) Ernestus RS., H. Stützer., N. Klug., R-I. 1997. The clinical and prognostic relevance of grading in intracranial ependymomas. *British journal of neurosurgery* 11: 421-428.
- (23) Figarella-Branger D., Gambarelli D., Dollo C., Devictor B., Perez-Castillo AM., Genitori L., Lena G., Choux M., Pellissier JF. 1991. Infratentorial ependymomas of childhood. Correlation between histological features, immunohistological phenotype, silver nucleolar organizer region staining values and post-operative survival in 16 cases. *Acta Neuropathol* 82: 208-216.
- (24) Figarella-Branger D., Civatte M., Bouvier-Labit C., Gouvernet J., Gambarelli D., Gentet J-C., Lena G., Choux M., Pellissier J. 2000. Prognostic factors in intracranial ependymomas in children. *Journal of neurosurgery* 93: 605-613.
- (25) Fink KL., Rushing EJ., Schold SC., Jr., Nisen PD. 1996. Infrequency of p53 gene mutations in ependymomas. *J Neurooncol* 27: 111-115.
- (26) Frappaz D., Vasiljevic A., Beuriat PA., Alapetite C., Grill J., Szathmari A., Faure-Contier C. 2016. [Pediatric ependymomas: Current diagnosis and therapy]. *Bull Cancer* 103: 869-879.
- (27) Isola JJ., Kallioniemi O-P., Chu LW., Fuqua S., Hilsenbeck SG., Osborne CK., Waldman FM. 1995. Genetic aberrations detected by comparative genomic hybridization predict outcome in node-negative breast cancer. *The American journal of pathology* 147: 905.
- (28) Altaba AR., Jessell T., Roelink H. 1995. Restrictions to floor plate induction by hedgehog and winged-helix genes in the neural tube of frog embryos. *Molecular and Cellular Neuroscience* 6: 106
- (29) Ikezaki K., Matsushima T., Inoue T., Yokoyama N., Kaneko Y., Fukui M. 1993. Correlation of microanatomical localization with postoperative survival in posterior fossa ependymomas. *Neurosurgery* 32: 38-44.
- (30) Garrett PG., Simpson W. 1983. Ependymomas: results of radiation treatment. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 9: 1121-1124.
- (31) Gerdes J., Lemke H., Baisch H., Wacker H-H., Schwab U., Stein H. 1984. Cell cycle analysis of a cell proliferation-associated human nuclear antigen defined by the monoclonal antibody Ki-67. *The Journal of Immunology* 133: 1710-1715.
- (32) Gilbert MR., Ruda R., Soffietti R. 2010. Ependymomas in adults. *Current neurology and neuroscience reports* 10: 240-247.
- (33) Godfraind C. 2009. Classification and controversies in pathology of ependymomas. *Childs Nerv Syst* 25: 1185-1193.
- (34) Grill J., et al. 2001. Postoperative chemotherapy without irradiation for ependymoma in children under 5 years of age: a multicenter trial of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 19: 1288-1296.

- (35)Gupta RK., Sharma MC., Suri V., Kakkar A., Singh M., Sarkar C. 2014. Study of chromosome 9q gain, Notch pathway regulators and Tenascin-C in ependymomas. *J Neurooncol* 116: 267-274.
- (36)Hamilton RL., Pollack IF. 1997. The molecular biology of ependymomas. *Brain pathology* 7: 807-822.
- (37)Hasselblatt M. 2009. Ependymal Tumors. in von Deimling A, ed. Gliomas. Berlin, Heidelberg: *Springer Berlin Heidelberg* 51-66.
- (38)Hirose Y., Aldape K., Bollen A., James CD., Brat D., Lamborn K., Berger M., Feuerstein BG. 2001. Chromosomal abnormalities subdivide ependymal tumors into clinically relevant groups. *The American journal of pathology* 158: 1137-1143.
- (39)Horn B., Heideman R., Geyer R., Pollack I., Packer R., Goldwein J., Tomita T., Schomberg P., Ater J., Luchtman-Jones L. 1999. A multi-institutional retrospective study of intracranial ependymoma in children: identification of risk factors. *Journal of pediatric hematology/oncology* 21: 203-211.
- (40)Jeuge-Maynard I. KL., Haboury F., Maire P., Houssemaine-Florent H., Ouvrard, C. KJM, Knecht P., Bédard J., Auger P., Boulanger J. C., Faye S., Durand, B. R-NN, Tamine M., Delacroix F., Charrier A., La Cotardière P., Margotin, M. GM, Girerd L., Baladier C., Bardintzeff J. M., Barthélemy G., Cheruette P., Collet J. CG, Eudes M. T., Fortier D., Geoffroy E., Géré F., Grenié M., Laupies, F. LN, Lemaire V., Margotin P., Mathivet E., Morvan P., Mouglin P., Perrichet, C. PA, Saffar D., Sanfourche J. P., Watin-Augouard M., Zalkind S., Grosse F., Vaugeois D. DS, Charniot J. N., Chiesa P., Cuq M. L., Florent J., Grisat C., Olivaux T. TJC. 2010. Le petit larousse illustré.
- (41)Jaiswal S. 2016. Role of immunohistochemistry in the diagnosis of central nervous system tumors. *Neurology India* 64: 502-512.
- (42)Kawabata Y., Takahashi JA., Arakawa Y., Hashimoto N. 2005. Long-term outcome in patients harboring intracranial ependymoma. *Journal of neurosurgery* 103: 31-37.
- (43)Kierszenbaum AL., Validire-Charpy P., Validire P. 2006. Histologie et biologie cellulaire: *Une introduction à l'anatomie pathologique De Boeck Supérieur*.
- (44)Kilday JP., Rahman R., Dyer S., Ridley L., Lowe J., Coyle B., Grundy R. 2009. Pediatric ependymoma: biological perspectives. *Mol Cancer Res* 7: 765-786.
- (45)Kleihues P., Louis DN., Scheithauer BW., Rorke LB., Reifenberger G., Burger PC., Cavenee WK. 2002. The WHO classification of tumors of the nervous system. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 61: 215-225.
- (46)Kopan R., Ilagan MXG. 2009. The canonical Notch signaling pathway: unfolding the activation mechanism. *Cell* 137: 216-233.
- (47)Korshunov A., Golanov A., Sycheva R., Timirgiz V. 2004. The histologic grade is a main prognostic factor for patients with intracranial ependymomas treated in the microneurosurgical era. *Cancer* 100: 1230-1237.
- (48)Korshunov A., Witt H., Hielscher T., Benner A., Remke M., Ryzhova M., Milde T., Bender S., Wittmann A., Schöttler A. 2010. Molecular staging of intracranial ependymoma in children and adults. *Journal of Clinical Oncology* 28: 3182-3190.
- (49)Korshunov, A., Golanov, A., and Timirgiz, V. (2000) Immunohistochemical markers for intracranial ependymoma recurrence: An analysis of 88 cases, *Journal of the neurological sciences* 177, 72-82.
- (50)Kovalic JJ., Flaris N., Grigsby PW., Pirkowski M., Simpson JR., Roth KA. 1993. Intracranial ependymoma long term outcome, patterns of failure. *Journal of neuro-oncology* 15: 125-131.
- (51)Lasky JL., Wu H. 2005. Notch signaling, brain development, and human disease. *Pediatric research* 57: 104.

- (52) **Lednický JA., Garcea RL., Bergsagel DJ., Butel JS.** 1995. Natural simian virus 40 strains are present in human choroid plexus and ependymoma tumors. *Virology* 212: 710-717.
- (53) **Lehman NL.** 2008. Patterns of Brain Infiltration And Secondary Structure Formation in Supratentorial Ependymal Tumors. *Journal of neuropathology and experimental neurology* 67: 900-910.
- (54) **Lezar NM., Hassen., W. Zamiaty., R. Kadiri.** 2006. APPORT DE L'IMAGERIE DANS LES ÉPENDYMOMES.
- (55) **Leung C., Lingbeek M., Shakhova O., Liu J.** 2004. Bmi1 is essential for cerebellar development and is overexpressed in human medulloblastomas. *Nature* 428: 337.
- (56) **Little J.** 1999. Epidemiology of childhood cancer. *IARC scientific publications*.
- (57) **Liu Q., Huang J., Liu H., Wan P., Ye X., Xu Y.** 2009. Analyses of domains and domain fusions in human proto-oncogenes. *BMC bioinformatics* 10: 88.
- (58) **Louis DN., Ohgaki H., Wiestler OD., Cavenee WK., Burger PC., Jouvet A., Scheithauer BW., Kleihues P.** 2007. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 114: 97-109.
- (59) **Louis DN., Perry A., Reifenberger G., von Deimling A., Figarella-Branger D., Cavenee WK., Ohgaki H., Wiestler OD., Kleihues P., Ellison DW.** 2016. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 131: 803-820.
- (60) **Louvi A., Artavanis-Tsakonas S.** 2006. Notch signalling in vertebrate neural development. *Nat Rev Neurosci* 7: 93-102.
- (61) **Lundar T., Due-Tønnessen BJ., Scheie D., Brandal P.** 2014. Pediatric spinal ependymomas: an unpredictable and puzzling disease. Long-term follow-up of a single consecutive institutional series of ten patients. *Child's Nervous System* 30: 2083-2088.
- (62) **M.Lonjon FV., D.Von Langsdorff S., Litrico, M. Chatel.** 2005. tumeurs épendymaires intracrâniennes. *neurologie Elsevier*.
- (63) **Mack SC.** 2014. The Genetic and Epigenetic Basis of Posterior Fossa Ependymoma.
- (64) **Marieb E., Hoehn K., Lachaine R., Moussakova L.** 2014. Anatomie et physiologie humaines: Livre + eText + plateforme numérique MonLab - Licence étudiant 60 mois: ERPI.
- (65) **Massimino M.** 2004. Ependymoma. *Orphanet*.
- (66) **Mccarthy B., Dolecek T., Danciu O., Villano J.** 2010. Descriptive epidemiology of ependymal tumors in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 28: e12524-e12524.
- (67) **Mcguire CS., Sainani KL., Fisher PG.** 2009. Incidence patterns for ependymoma: a surveillance, epidemiology, and end results study. *Journal of neurosurgery* 110: 725-729.
- (68) **Mclaughlin M.D MP., Marcus Jr MDRB., Buatti M.D JM., Mccollough M.D WM., Mickle M.D JP., Kedar M.D A., Maria M.D BL., Million M.D RR.** 1998. Ependymoma: Results, Prognostic Factors and Treatment Recommendations. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 40: 845-850.
- (69) **Menager., Gayffon., Garniner.** 2009. Toxicologie nucléaire environnementale et humaine: *Lavoisier*.
- (70) **Metellus P., Barrie M., Figarella-Branger D., Chinot O., Giorgi R., Jouvet A., Guyotat J.** 2007. Épendymomes intracrâniens de l'adulte. Analyse rétrospective de 121 cas provenant de l'étude multicentrique française. *Neurochirurgie* 53: 66-75.
- (71) **Modena P., et al.** 2006. Identification of tumor-specific molecular signatures in intracranial ependymoma and association with clinical characteristics. *J Clin Oncol* 24: 5223-5233.
- (72) **Moussard C., Mouglin C.** 2005. Biologie moléculaire. Biochimie des communications cellulaires: *De Boeck Supérieur*.
- (73) **Moynihan TJ.** 2003. Ependymal tumors. *Curr Treat Options Oncol* 4: 517-523.

- (74) Figueiredo RF., Sergio Castelo. 2016. INTRAMEDULLARY AND MYXOPAPILLARY EPENDYMOMAS: AN EVIDENCE-BASED APPROACH. *Nova Science Publishers* ISBN: 978-1-63484-420-8.
- (75) Nizamutdinov D., Dandashi J., Stock E., Kirmani B., Stroberg E., Wu E. 2016. Prognostic Factors for Ependymoma Survival: A Retrospective Study. *Clin Oncol* 1: 1063.
- (76) Nozaki M., Tada M., Matsumoto R., Sawamura Y., Abe H., Iggo RD. 1998. Rare occurrence of inactivating p53 gene mutations in primary non-astrocytic tumors of the central nervous system: reappraisal by yeast functional assay. *Acta Neuropathol* 95: 291-296.
- (77) Orsini JC., Pellet J. 2005. Introduction biologique à la psychologie: Bréal.
- (78) Ostrom QT., Gittleman H., Liao P., Rouse C., Chen Y., Dowling J., Wolinsky Y., Kruchko C., Barnholtz-Sloan J. 2014. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro-oncology* 16: iv1-iv63.
- (79) Oya N., Shibamoto Y., Nagata Y., Negoro Y., Hiraoka M. 2002. Postoperative radiotherapy for intracranial ependymoma: analysis of prognostic factors and patterns of failure. *Journal of neuro-oncology* 56: 87-94.
- (80) Pajtler KW., Pfister SM., Kool M. 2015. Molecular dissection of ependymomas. *Oncoscience* 2: 827-828.
- (81) Palm T., Figarella-Branger D., Chapon F., Lacroix C., Gray F., Scaravilli F., Ellison DW., Salmon I., Vikkula M., Godfraind C. 2009. Expression profiling of ependymomas unravels localization and tumor grade-specific tumorigenesis. *Cancer* 115: 3955-3968.
- (82) Peltier J., Lejeune JP., Nicot B., Capel C., Baroncini M., Fichten A., Toussaint P., Desenclos C., Lefranc M., Legars D. 2011. [Subependymomas of lateral ventricle. Analysis of our series and review of literature]. *Neurochirurgie* 57: 210-214.
- (83) Perrière N. 2010. Franchissement de la Barrière Hémato-Encéphalique: *Editions universitaires europeennes EUE*.
- (84) Pierre-Kahn A., Hirsch JF., Roux FX., Renier D., Sainte-Rose C. 1983. Intracranial Ependymomas in Childhood Survival and Functional Results of 47 Cases. *Pediatric Neurosurgery* 10: 145-156.
- (85) Popov Z., Hoznek A., Colombel M., Bastuji-Garin S., Lefrere-Belda MA., Bellot J., Abbou CC., Mazerolles C., Chopin DK. 1997. The prognostic value of p53 nuclear overexpression and MIB-1 as a proliferative marker in transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer* 80: 1472-1481.
- (86) Prayson RA. 1998. Cyclin D1 and MIB-1 immunohistochemistry in ependymomas: a study of 41 cases. *American journal of clinical pathology* 110: 629-634.
- (87) Puget S., Grill J., Valent A., Bieche I., Dantas-Barbosa C., Kauffmann A., Dessen P., Lacroix L., Georger B., Job B. 2009. Candidate genes on chromosome 9q33-34 involved in the progression of childhood ependymomas. *Journal of Clinical Oncology* 27: 1884-1892.
- (88) Reni M., Brandes AA. 2002. Current management and prognostic factors for adult ependymoma. *Expert review of anticancer therapy* 2: 537-545.
- (89) Reni M., Gatta G., Mazza E., Vecht C. 2007. Ependymoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 63: 81-89.
- (90) Rémond J TR., Fischer G. 2008. Les épendymomes intra-crâniens, *Campus de Neurochirurgie*.
- (91) Rezai AR., Woo HH., Lee M., Cohen H., Zagzag D., Epstein FJ. 1996. Disseminated ependymomas of the central nervous system. *Journal of neurosurgery* 85: 618-624.
- (92) Roelink H., Augsburger A., Heemskerk J., Korzh V., Norlin S., Altaba AR., Tanabe Y., Placzek M., Edlund T., Jessell TM. 1994. Floor plate and motor neuron induction by vhh-1, a vertebrate homolog of hedgehog expressed by the notochord. *Cell* 76: 761-775.

- (93)Roberta Rudà MRG., 2 and Riccardo Soffietti1. 2017. Ependymomas. Textbook of Uncommon Cancer, Fifth Edition. Edited by Derek Raghavan, Manmeet S. Ahluwalia, Charles D. Blanke, Jubilee Brown, Edward S. Kim, Gregory H. Reaman, and Mikkael A. Sekeres.
- (94)Robertson PL., Zeltzer PM., Boyett JM., Rorke LB., Allen JC., Geyer JR., Stanley P., Li H., Albright AL., Mcguire-Cullen P. 1998. Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children: a report of the Children's Cancer Group. *Journal of neurosurgery* 88: 695-703.
- (95)Rodríguez D., Cheung MC., Housri N., Quinones-Hinojosa A., Camphausen K., Koniaris LG. 2009. Outcomes of malignant CNS ependymomas: an examination of 2408 cases through the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database (1973–2005). *Journal of Surgical Research* 156: 340-351.
- (96)Rooney P., Boonsong A., McKay J., Marsh S., Stevenson D., Murray G., Curran S., Haites N., Cassidy J., McLeod H. 2001. Colorectal cancer genomics: evidence for multiple genotypes which influence survival. *British journal of cancer* 85: 1492-1498.
- (97)Rousseau P., Habrand J-L., Sarrazin D., Kalifa C., Terrier-Lacombe M-J., Rekacewicz C, Rey A. 1994. Treatment of intracranial ependymomas of children: review of a 15-year experience. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 28: 381-386.
- (98)Ruda R., Gilbert M., Soffietti R. 2008. Ependymomas of the adult: molecular biology and treatment. *Current opinion in neurology* 21: 754-761.
- (99)Rushing EJ., Brown DF., Hladik CL., Risser RC., Mickey BE., White 3rd C. 1998. Correlation of bcl-2, p53, and MIB-1 expression with ependymoma grade and subtype. *Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc* 11: 464-470.
- (100)Saoudi H., Ghannane H., BENALI S. 2012. Prise en charge Neurochirurgicale des tumeurs ventriculaires Expérience du service de neurochirurgie du CHU Med VI, Marrakech période allant de l'an 2006 à l'an 2010.
- (101)Scheil S., Brüderlein S., Eicker M., Herms J., Herold-Mende C., Steiner HH., Barth TF., Möller P. 2001. Low frequency of chromosomal imbalances in anaplastic ependymomas as detected by comparative genomic hybridization. *Brain Pathology* 11: 133-143.
- (102)Schettini LPCMZ. 2000. The importance of surgery in supratentorial ependymomas Long-term survival in a series of 23 cases. *Child's Nerv Syst* 16: 16: 170.
- (103)Schild SE., Nisi K., Scheithauer BW., Wong WW., Lyons MK., Schomberg PJ., Shaw EG. 1998. The results of radiotherapy for ependymomas: the Mayo Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42: 953-958.
- (104)Scholzen T., Gerdes J. 2000. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 182: 311-322.
- (105) Schottenfeld D., Fraumeni Jr JF. 2006. Cancer epidemiology and prevention: *Oxford University Press*.
- (106)Schulte E., Schumacher U., Schünke M., Vitte E. 2016. Atlas d'anatomie Prométhée: Tête, cou et neuroanatomie: *De Boeck Supérieur*.
- (107)Schüz J., Kaletsch U., Kaatsch P., Meinert R., Michaelis J. 2001. Risk factors for pediatric tumors of the central nervous system: Results from a German population-based case-control study. *Pediatric Blood & Cancer* 36: 274-282.
- (108) Schwartz TH., Kim S., Glick RS., Bagiella E., Balmaceda C., Fetell MR., Stein BM., Sisti MB., Bruce JN. 1999. Supratentorial ependymomas in adult patients. *Neurosurgery* 44: 721-731.
- (109)Shaw EG., Evans RG., Scheithauer BW., Ilstrup DM., Earle JD. 1987. Postoperative radiotherapy of intracranial ependymoma in pediatric and adult patients. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 13: 1457-1462.

- (110) Sherwood L., Klandorf H., Yancey P., Cornec JP. 2016. Physiologie animale: *De Boeck supérieur*.
- (111) Strother D., Pollack I., Fisher P., Hunter J., Woo S., Pomeroy S., Rorke L. 2002. Tumors of the central nervous system. *Principles and practice of pediatric oncology* 42003: 778-785.
- (112) Spagnoli D., Tomei G., Ceccarelli G., Grimoldi N., Lanterna A., Bello L., Sinisi MM., De Santis A., Villani RM. 2000. Combined treatment of fourth ventricle ependymomas: report of 26 cases. *Surgical neurology* 54: 19-26.
- (113) Strickler HD., Rosenberg PS., Devesa SS., Hertel J., Fraumeni Jr JF., Goedert JJ. 1998. Contamination of poliovirus vaccines with simian virus 40 (1955-1963) and subsequent cancer rates. *Jama* 279: 292-295.
- (114) Sun T., Plutynski A., Ward S., Rubin JB. 2015. An integrative view on sex differences in brain tumors. *Cellular and molecular life sciences* 72: 3323-3342.
- (115) Suri VS., Tatke M., Singh D., Sharma A. 2004. Histological spectrum of ependymomas and correlation of p53 and Ki-67 expression with ependymoma grade and subtype. *Indian journal of cancer* 41: 66.
- (116) Taylor MD., Poppleton H., Fuller C., Su X., Liu Y., Jensen P., Magdaleno S., Dalton J., Calabrese C., Board J. 2005. Radial glia cells are candidate stem cells of ependymoma. *Cancer cell* 8: 323-335.
- (117) Thamburaj VA. 2012. Textbook of Contemporary Neurosurgery (Volumes 1 & 2): *Jaypee Brothers, Medical Publishers Pvt. Limited*.
- (118) Timmermann B., Kortmann R-D., Kühl J., Meisner C., Slavic I., Pietsch T., Bamberg M. 2000. Combined postoperative irradiation and chemotherapy for anaplastic ependymomas in childhood: results of the German prospective trials HIT 88/89 and HIT 91. *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics* 46: 287-295.
- (119) Tortora GJ., Derrickson B. 2017. Manuel d'anatomie et de physiologie humaines: *De Boeck supérieur*.
- (120) Vaidya K., Smee R., Williams JR. 2012. Prognostic factors and treatment options for paediatric ependymomas. *Journal of Clinical Neuroscience* 19: 1228-1235.
- (121) Vanessa S. 2007. Rôle des métaux et des membranes sur la structure et la réactivité des peptides  $\beta$ -amyloïdes liés à la maladie d'Alzheimer.
- (122) Verstegen M., Troost D., Leenstra S., IJlst-Keizers H., Bosch D. 2002. Proliferation- and apoptosis-related proteins in intracranial ependymomas: an immunohistochemical analysis. *Journal of neuro-oncology* 56: 21-28.
- (123) Villano J., Parker C., Dolecek T. 2013. Descriptive epidemiology of ependymal tumours in the United States. *British journal of cancer* 108: 2367.
- (124) Vinchon M., Soto-Ares G., Riffaud L., Ruchoux M-M., Dhellemmes P. 2001. Supratentorial ependymoma in children. *Pediatric neurosurgery* 34: 77-87.
- (125) Villavicencio EH., Walterhouse DO., Iannaccone PM. 2000. The sonic hedgehog-patched-gli pathway in human development and disease. *The American Journal of Human Genetics* 67: 1047-1054.
- (126) Wang X., Venugopal C., Manoranjan B., McFarlane N., O'farrell E., Nolte S., Gunnarsson T., Hollenberg R., Kwiecien J., Northcott P. 2012. Sonic hedgehog regulates Bmi1 in human medulloblastoma brain tumor-initiating cells. *Oncogene* 31: 187.
- (127) Wolfsberger S., Fischer I., Höftberger R., Birner P., Slavic I., Dieckmann K., Czech T., Budka H., Hainfellner J. 2004. Ki-67 immunolabeling index is an accurate predictor of outcome in patients with intracranial ependymoma. *The American journal of surgical pathology* 28: 914-920.
- (128) Wilne S., Dineen R., Dommett R., Chu T., Walker D. 2013. Identifying brain tumours in children and young adults. *Bmj* 347: f5844.

- (129)Xi HQ., Wu XS., Wei B., Chen L. 2012. Eph receptors and ephrins as targets for cancer therapy. *J Cell Mol Med* 16: 2894-2909.
- (130)Yuan Y CS., Michael D. 2011. Molecular genetics of ependymoma. 10:669-679.

**les sites :**

- (131)<http://www2.le.ac.uk/projects/vgec/schoolsandcolleges/topics/genetics-mutation-and-cancer/cancer-genetics/>.
- (132)<http://genome.ucsc.edu/>.
- (133)<http://slideplayer.fr/slide/514330/>.
- (134)<http://slideplayer.fr/slide/514362/>.