

ANNEE 2009

THESE N° 20/09

**PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE DU
MEDULLOBLASTOME : EXPERIENCE DU SERVICE
DE NEUROCHIRURGIE A L'HOPITAL IBN TOFAIL
(A propos de 23 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE/.../2009

PAR

Mr. **MOHSINE AOUIAL**

Né le 16/08/1983 à Marrakech

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS CLES

MEDULLOBLASTOME – TDM – IRM – CHIRURGIE
RADIOTHERAPIE - CHIMIOTHERAPIE

JURY

Mr. **S. AIT BEN ALI**

Maître de conférence agrégé de neurochirurgie.

PRESIDENT

Mr. **H. GHANNANE**

Professeur agrégé de neurochirurgie.

RAPPORTEUR

Mr. **A.TAHIRI JOUTEH HASSANI**

Professeur agrégé d'oncologie.

Mr. **M. BOUSKRAOUI**

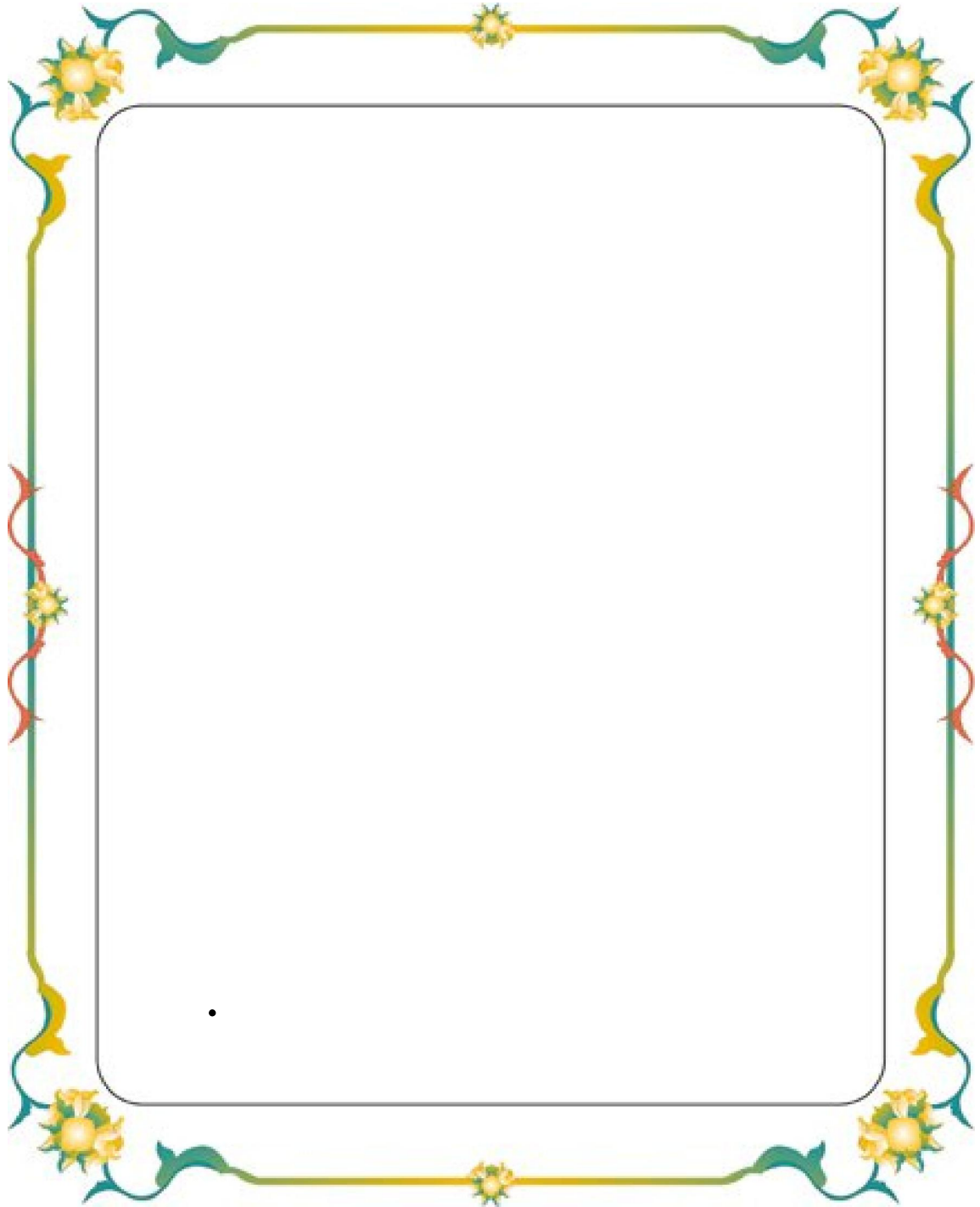
Maître de conférence agrégé de pédiatrie.

JUGES

Mr. **L. MAHMAL**

Professeur agrégé d'hématologie clinique

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ



UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

DOYENS HONORAIRES : Pr. MEHADJI Badie- azzamann
VICE DOYENS HONORAIRES : Pr. FEDOUACH .sabah
: Pr. AIT BEN ALI .said

ADMINISTRATION

DOYEN : Pr. Abdelhaq .ALOUY YAZIDI
VICE DOYEN : Pr. Abdelmounaim ABOUSSAD

PROFESSEURS D'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ALAOUI YAZIDI	Abdelhaq	Pneumo-Phtisiologie
Pr. ABBASSI	Hassan	Gynécologie-Obstétrique
Pr. ABOUSSAD	Abdelmounaim	Pédiatrie
Pr. AIT BEN ALI	Said	Neurochirurgie
Pr. BOUSKRAOUI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. EL IDRISSE DAFALI	My abdelhamid	Chirurgie Générale
Pr. FIKRI	Tarik	Traumatologie
Pr. KRATI	Khadija	Gastro-Entérologie
Pr. OUSEHAL	Ahmed	Radiologie
Pr. RAJI	Abdelaziz	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. SBIHI	Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOUMMANI	Abderraouf	Gynécologie-Obstétrique

PROFESSEURS AGREGES

Pr. ABOUFALLAH	Abderrahim	Gynécologie - Obstétrique
Pr. AMAL	Said	Dermatologie
Pr. AIT SAB	Imane	Pédiatrie
Pr. ASRI	Fatima	Psychiatrie
Pr. ASMOUKI	Hamid	Gynécologie - Obstétrique
Pr. BELAABIDIA	Badia	Anatomie - Pathologique
Pr. BEN ELKHAIAIAT	Ridouan	Chirurgie - Générale
Pr. BOUMZEBRA	Drissi	Chirurgie Cardiovasculaire
Pr. CHABAA	Leila	Biochimie
Pr. EL HASSANI	Selma	Rhumatologie
Pr. ESSAADOUNI	Lamiaa	Médecine Interne
Pr. FINECH	Benasser	Chirurgie - Générale
Pr. GHANNANE	Houssine	Neurochirurgie
Pr. GUENNOUN	Nezha	Gastro - Entérologie
Pr. KISSANI	Najib	Neurologie
Pr. LATIFI	Mohamed	Traumato - Orthopédie
Pr. LOUZI	Abdelouahed	Chirurgie générale
Pr. MAHMAL	Lahoucine	Hématologie clinique
Pr. MANSOURI	Nadia	Chirurgie maxillofaciale Et stomatologie
Pr. MOUDOUNI	Said mohamed	Urologie
Pr. MOUTAOUAKIL	Abdeljalil	Ophtalmologie
Pr. TAZI	Imane	Psychiatrie
Pr. SAMKAOUI	Mohamed Abdenasser	Anesthésie-Réanimation
Pr. SARF	Ismail	Urologie
Pr. YOUNOUS	Said	Anesthésie-Réanimation

PROFESSEURS ASSISTANTS

Pr. ADERDOUR	Lahcen	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. AKHDARI	Nadia	Dermatologie
Pr. AMINE	Mohamed	Epidemiologie - Clinique
Pr. BAHA ALI	Tarik	Ophthalmologie
Pr. BOURROUS	Monir	Pédiatrie
Pr. DAHAMI	ZAKARIA	Urologie
Pr. EL ADIB	Ahmed rhassane	Anesthésie-Réanimation
Pr. ATTAR	Hicham	Anatomie - Pathologique
Pr. EL HATTAOUI	Mustapha	Cardiologie
Pr. EL HOUDZI	Jamila	Pédiatrie
Pr. EL FEZZAZI	Redouane	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. ETTALBI	Saloua	Chirurgie - Réparatrice
Pr. LMEJJATTI	Mohamed	Neurochirurgie
Pr. MAHMAL	Aziz	Pneumo - Phtisiologie
Pr. MAHMAL	Loussine	Hématologie - Clinique
Pr. MANOUDI	Fatiha	Psychiatrie
Pr. NAJEB	Youssef	Anesthésie - Réanimation
Pr. NEJM	Hicham	Traumato - Orthopédie
Pr. OULAD SAIAD	Mohamed	Chirurgie - Pédiatrique
Pr. TAHRI JOUTEH HASSANI	Ali	Radiothérapie
Pr. TASSI	Nora	Maladies - Infectueuses
Pr. SAIDI	Halim	Traumato - Orthopédie
Pr. ZOUGARI	Leila	Parasitologie -Mycologie

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

Déclaration Genève, 1948

Je dédie cette thèse...?

A TOUS LES MEDECINS DIGNE DE CE NOM.

A MES TRES CHERS PARENTS

A qui je dois tout, et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances que vous avez enduré pour pouvoir m'éduquer; pour mon bien être, vous n'avez jamais cessé de lutter. Vos prières ont été pour moi un grand soutien moral tout au long de mes études. Puisse Dieu tout puissant vous protéger, vous procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois.

A MA TRÈS CHÈRE GRANDE MÈRE AICHA

A la plus douce et la plus tendre des grandes mères. Aucune dédicace ne saurait exprimer ma reconnaissance, mon grand attachement et mon grand amour. Que cette thèse soit le témoignage de profonde affection et de mon humble reconnaissance pour les nombreux sacrifices que tu a consentis à notre égard.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND PÈRE TAHAR ET MA GRANDE MÈRE AICHA

Puissent vos âmes reposent en paix. Que Dieu, le tout puissant, vous couvrez de Sa Sainte miséricorde.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND PÈRE HOUSSEINE.

Puissent ton âme repose en paix. Que Dieu, le tout puissant, te couvre de Sa Sainte miséricorde.

A MON TRES CHER FRERE YASSINE ET MA SŒUR MARYEM

Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite. Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent. Pussions-nous rester unis dans la tendresse et fidèles à l'éducation que nous avons reçue. J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser tous vos vœux.

A TOUTE LA FAMILLE AOUIAL : HAFIDA, RQUIA ET SON EPOUX, FATIMA, HIND, MARIA, WISSAL ET SON EPOUX, HAJAR ET SON EPOUX, ZAKARIA ET SON EPOUSE, BOUCHRA, NAILA ET SON EPOUX, SALWA ET SON EPOUX.

A TOUTE LA FAMILLE KHAL-LAYOUN: ABD LKAMAL, ABDLHAY, NOURDINE, ABDELOUHAB, NAJIA, YOUSSEF, ANISSA, ZAHRA, FATIM-ZAHRA, MARGUARETTE, MOHAMMED, SOUAD, REDA, ZINEB, MOUNIA, ANAS, ADNANE, SAFA, HOSNI, AMINE, LAMIA, RAOUJA, LE PETIT MOHAMED ALI, MORAD, ANOUAR, ZAKARIA, MERIEM, MANAR, AMIR, KAWTAR, HANANE, NOURHOUDA ET KHAWLA.

A LA MEMOIRE DE MES DEUX ONGLES: MOHAMED, MUSTAPHA.

Puissent vos âmes reposent en paix. Que Dieu, le tout puissant, vous couvrez de Sa Sainte miséricorde.

A TOUTE LA FAMILLE MORCHID, MAITRE KHALIL, MOUTAOUAKIL, CHANGUITI, OUJAMAA, KHARBACH ET ALAOUI.

A MES CHÈRES AMIS ET COLLÈGUES: KHALIL, AMINE, TACHFINE, NIZAR, REDA, MOULAY DRISS, MEHDI, YAZID, ANAS, AZEDINE, MUSTAPHA, FATHLAH, SALIM, HAMDA,

MEHDI, YASSINE, MOAAD, JALAL, RHILA, EDO MOSSI, MBARK NABIL, BACHIR, NAJWA, SOUKAINA, NAHID, OTHMANE, RACHID, MOULAY MOHAMMED, BADR, ABDSAMAD, ABDLATIF, MAMADOU, RACHID, ZAKARIA, MALEK, ALIX, YASSINE, MEHDI, ALI, WALID, LALA MERIEM, AMAL , Wafa, BOUCHRA, NISSRINE, FATIMA ZOHRA, ASMA, JINANE. ZINEB, SAMIA, SELMA, CHARHAZAD, HIND, LAMIA, SOUAD, ILHAM ET IMANE.

A TOUS MES ENSEIGNANTS DU PRIMAIRE, SECONDAIRE ET DE LA FACULTÉ DE MEDECINE DE MARRAKECH.

REMERCIEMENT

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE : Pr AIT BEN ALI

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de notre jury. Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqués mais encore plus votre gentillesse et votre sympathie.

Veillez accepter, cher maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.

A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE : PR GRANNANE

Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail. Vos qualités scientifiques et humaines ainsi que votre modestie ont profondément marqué et nous servent d'exemple. Vous nous avez à chaque fois réservé un accueil aimable et bienveillant.

Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE : PR BOUSKRAOUI

Nous vous remercions de nous avoir honoré par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.

Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE : PR TAHIRI JOUTEH HASSANI

Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Vous nous faites l'honneur de juger ce modeste travail.. Soyez assuré de notre grand respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE : PR MAHMAL

De votre enseignement brillant et précieux nous gardons les meilleurs souvenirs. Nous sommes toujours impressionnée par vos qualités humaines et professionnelles. Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de faire part de notre jury.

A Dr. ANIBA ; Dr. BOUBRIK : Résidants en Neurochirurgie

Nous vous remercions de l'aide et le soutien que vous nous avez apportés pour la réalisation de ce travail.

ABREVIATIONS

- APC: Angle ponto-cérébelleux.
- FCP: Fosse cérébrale postérieure.
- FNCLCC : Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer.
- HIC: Hypertension intracrânienne.
- IRM: Imagerie par résonance magnétique.
- LCR: Liquide céphalo-rachidien.
- PNET : Primitive neuroectodermal tumor.
- SFOP : Société française d'oncologie pédiatrique.
- SIOP : Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique.
- TDM: Tomodensitométrie.
- VMA: Acide vanylomandélique.



<u>INTRODUCTION</u>	16
<u>MATERIEL ET METHODES</u>	18
I. Matériel.....	19
II. Méthodes.....	19
<u>TABLEAU SYNOPTIQUE DES OBSERVATIONS</u>	23
<u>RESULTATS</u>	28
I. <u>Données épidémiologiques</u>	29
II. <u>Données cliniques</u>	30
III. <u>Données para cliniques</u>	32
1. La tomodensitométrie cérébrale.....	32
1.1. Topographie.....	32
1.2. Densité.....	33
1.3. Prise de contraste.....	33
1.4. Taille tumorale.....	33
1.5. hydrocéphalie.....	33
2. Imagerie par résonance magnétique cérébrale.	33
3. Concordance radio-histologique.....	34
4. Bilan préopératoire.....	34
IV. <u>Traitement</u> :	36
1-Traitement médical.	36
2-Traitement chirurgical.	36
2-1 Dérivation du liquide céphalorachidien.	36
2-2 Chirurgie d'exérèse tumorale.	36
3- suites postopératoires.....	38
4- Radiothérapie.....	39
5- Chimiothérapie.....	39
V. <u>Evolution</u>	40

<u>ICONOGRAPHIES</u>	41
<u>DISCUSSION</u>	47
<u>I- Rappel anatomique et embryologique :</u>	48
1. Embryologie du Cervelet.....	48
2. Anatomie de la fosse cérébrale postérieure.....	50
3. Anatomie du Cervelet.....	53
<u>II- Historique</u>	56
1. Histoire de la tumeur.....	56
2. Concept nosologique.....	56
<u>III- Etiopathogenie</u>	57
1. Origine cellulaire.....	57
2. Oncogenèse et pathologie moléculaire.....	58
<u>IV- Epidémiologie</u>	59
1. Fréquence.....	59
2. Age.....	59
3. Sexe.....	60
4. Siège.....	61
<u>V- Clinique</u>	61
1. Durée d'évolution avant le diagnostic.....	61
2. Syndrome HTIC.....	62
3. Syndrome cérébelleux.....	63
4. Atteinte vestibulaire	65
5. Atteinte des voies longues.....	65
6. Atteinte des paires crâniennes	66
7. Autres atteintes.....	66
<u>VI. Examens para cliniques</u>	67

1. Radiographie standard du crâne	67
2. Tomodensitométrie.....	68
3. Imagerie par résonnance magnétique.....	69
4. Autres examens.....	70
VII. <u>Histologie</u>	70
VIII. <u>Génétique</u>	72
IX. <u>Immunohistochimie</u>	75
X. <u>Bilan d'extension</u>	76
1. Extension locale.....	76
2. Métastases à distance.....	76
XI. <u>Traitement</u>	77
1. Traitement de l'hydrocéphalie.....	77
2. Chirurgie.....	83
2-1. Historique.....	83
2-2. intérêt de la chirurgie.....	83
2-3. Techniques.....	85
2-4. Complications post opératoires.....	89
2-5. Mortalité post opératoire	91
2-6. Bilan post opératoire.....	91
3. Radiothérapie.....	95
4. Chimiothérapie.....	108
XII. <u>Survie et évolution</u>	118
1. Concept de période de risque.....	119
2. Envahissement leptoméninges disséminés.....	120
3. Récidives au niveau de la Fosse cérébrale postérieure.....	120
3.1. Généralités.....	120
3.2. Délai d'apparition.....	120
3.3. Traitement.....	121

3.4. Résultats.....	122
4. Métastases spinales	122
4.1. Localisation.....	122
4.2. Délai.....	123
4.3. Circonstances de découverte.....	123
4.4. Traitement.....	123
4.5. Résultats.....	123
5. Métastases supratentorielles.....	124
6. Métastases extranévraxiques.....	125
XIII. <u>Qualité de survie</u>	125
1. Séquelles neurocognitives.....	125
2. Séquelles neurologiques et sensorielles	127
3. Séquelles endocriniennes.....	128
4. Autres séquelles :.....	129
4.1. Orthopédique.....	129
4.2. Secondes tumeurs.....	130
XIV. <u>Facteurs de pronostic</u>	130
1. Facteurs classiquement discutés dans la littérature.....	130
1.1. Age.....	130
1.2. Sexe.....	131
1.3. Clinique.....	132
1.4. Localisation et extension de la tumeur.....	132
1.5. Qualité de l'exérèse chirurgicale	133
1.6. Type histologique.....	133
1.7. Radiothérapie.....	134
1.8. Chimiothérapie.....	135
2. Nouveaux facteurs pronostic.....	136
<u>CONCLUSION</u>	137
<u>RESUMES</u>	139
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	143



INTRODUCTION

La prise en charge chirurgicale des médulloblastomes : Expérience du service de neurochirurgie de l'hôpital Ibn Tofail.

Le Médulloblastome est une tumeur maligne primitive, qui représente 30 à 35% des tumeurs de la fosse cérébrale postérieure et 10 à 20 % des tumeurs intracrâniennes chez l'enfant. Elle constitue ainsi la tumeur solide la plus fréquente dans cette tranche d'âge, par contre elle est rare chez l'adulte. La malignité de cette tumeur se traduit par sa tendance à envahir les structures locorégionales (cervelet, tronc cérébral et les espaces sous arachnoïdiens) et à métastaser dans le névraxe (liquide céphalorachidiens, moelle épinière, hémisphère cérébraux), plus rarement apparaissent des métastases extranevraxiques (moelle osseuse, os, ganglions, foie, poumon).

C'est en 1925 que BAILEY et CUSHING (1) ont publié la première série anatomopathologique de 29 cas, et ont introduit le terme de médulloblastome comme une entité tumorale distincte qui diffère de tous les autres néoplasmes.

Le médulloblastome comporte des cellules issues des zones sous épendymaires dont la transformation donne des néoformations appartenant aux Primitive Neuro Ectodermic Tumors (PNET), faites de cellules rondes volontiers indifférenciées, mais possédant parfois des signes de différenciation dans le sens neuronal, glial ou épendymaire.

La symptomatologie rejoint celle des autres processus de la FCP, représentée essentiellement par le syndrome d'hypertension intracrânienne et le syndrome cérébelleux.

Le développement de la neuroimagerie (tomodensitométrie et imagerie par résonance magnétique) a permis un diagnostic de plus en plus précoce.

Si le progrès réalisés dans la prise en charge de cette affection concernant les protocoles associant la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, ont été notables, de nombreux problèmes thérapeutiques se posent encore, aussi bien au terme de suivie que de séquelles.

A partir d'une série de 23 cas de médulloblastomes, nous nous proposons de rapporter l'expérience du service de neurochirurgie du CHU Mohamed VI de Marrakech en matière de prise en charge thérapeutique de cette entité pathologique.



I- MATERIEL

Notre étude est une analyse rétrospective de 23 cas de médulloblastomes diagnostiqués et opérés au service de neurochirurgie du CHU Mohammed VI à Marrakech sur une période de 5ans allant de janvier 2003 jusqu'à décembre 2008 et adressés au service d'oncologie pour complément thérapeutique.

II- METHODES

Nous avons retenu les observations confirmés histologiquement.

Nous avons analysé les dossiers cliniques à travers une fiche d'exploitation comprenant l'âge du patient, le sexe, le délai diagnostique, les données de l'examen clinique et paracliniques, ainsi que la prise en charge thérapeutique aussi bien chirurgicale qu'oncologique (radiothérapie et chimiothérapie), et ceci en collaboration avec le service d'oncologie du CHU Mohammed VI.

Dans une première étape, nous exposerons les paramètres épidémiologiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs.

Par la suite, nous comparerons les résultats et ceux rapportés dans la littérature.

Il nous a été difficile de suivre l'évolution des malades au-delà à long terme, car aucun malade n'a répondu à un courrier pour convocation à une consultation de contrôle. Et pour cette raison nous nous sommes contentés des données évolutives à court terme.

Fiche d'exploitation : médulloblastome

1. Nom et prénom.....
2. Numéro du dossier :
3. Age : sexe :
4. Durée d'évolution avant le diagnostic :
5. Clinique :
 - a) HIC :
 - Céphalée :.....
 - Vomissement :.....
 - Périmètre crânien :.....
 - Etat de conscience
 - b) Syndrome cérébelleux :
 - c) Signes oculaires : BAV , Cécité , strabisme
 - d) FO :
 - e) Autres signes :
 -
 -
6. Examens Paracliniques
 - a) TDM :
 - Siège de la tumeur :.....
 - Taille :
 - Densité :.....
 - Hydrocéphalie :.....
 - Extension :.....
 - Prise de contraste :
 - Diagnostic évoqué :.....
 - b) IRM :
 - Siège de la tumeur :.....
 - Taille :
 - T1 :
 - T2 :
 - Hydrocéphalie :.....
 - Extension :.....
 - Diagnostic évoqué :.....

c) AUTRES EXAMENS

.....
.....

7. Traitement chirurgicale

a) Dérivation du LCR :

- Externe :.....
- Interne :.....
- Type de la valve :.....

b) Exérèse tumorale :

- Subtotale :
- Partielle :
- Totale :.....

c) Suites Post-opératoire :

d) Examen histologique :

.....

e) Concordance radio-histologique :.....

8. Traitement complémentaire (**service d'oncologie**)

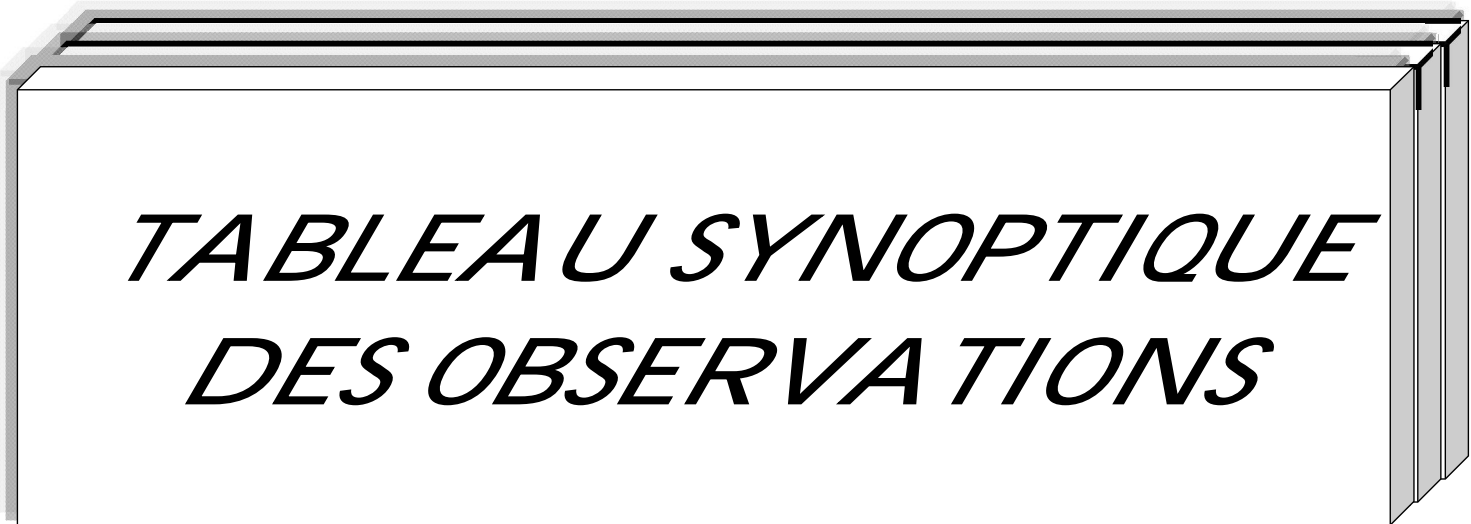
- Radiothérapie :
 1. Date du début de la cure :
 2. Protocole :.....
.....
 3. Effets secondaires :.....
 4. Evolution :.....
- Chimiothérapie
 1. Date du début de la cure :.....
 2. Protocole :.....
.....
 3. Effets secondaires :.....
 4. Evolution :

9. Evolution post thérapeutique :

- Séquelles intellectuelles :.....
- Séquelles endocriniennes :
- séquelles neurologiques :

La prise en charge chirurgicale des médulloblastomes : Expérience du service de neurochirurgie de l'hôpital Ibn Tofail.

- Récidives : localisation :.....
 Délai :.....
 Traitement :.....
- Décès :
 - ✓ Durée de survie :.....
 - ✓ Cause de décès :.....



***TABLEAU SYNOPSIS
DES OBSERVATIONS***

Tableau synoptique des observations : partie 1

N° D'entrée	Cas	Age	Sexe	DEAD	HIC	Sd cérébelleux	Autres signes	FO	TDM
404/03	1	6 ans	F	5 mois	+	Statokinetique	Sd vestibulaire périphérique Atteinte bilatérale du VI	Œdème papillaire bilatérale	Processus tumoral vermien+ Hydrocéphalie active
489/03	2	4ans	M	6 mois	+	Statokinetique	-	normal	Processus tumoral vermien + hydrocéphalie triventriculaire
506/03	3	14 ans	F	8 mois	+	Pas de Sd cérébelleux	-	normal	Processus tumoral de la FCP (vermis + hémisphère cérébelleux) Hydrocéphalie triventriculaire active.
10996/03	4	2ans et 3mois	M	1 mois	+	Statokinetique	Sd méningée + hémiparésie gauche	normal	Processus vermien avec un effet de masse sur le 4ème ventricule + hydrocéphalie
6714/04	5	10 ans	M	6 mois	+	Statokinetique	-	normal	Processus tumoral cérébelleux (vermis + hémisphère) + hydrocéphalie triventriculaire.
7702/04	6	5ans	M	6 mois	+	Statokinetique	BAV + Torticolis	normal	Processus tumoral de l'hémisphère cérébelleux gauche + hydrocéphalie triventriculaire active.
8968/04	7	9ans	M	2 mois	+	statique	Sd vestibulaire centrale + raideur méningée	Atrophie optique bilatérale	Processus tumoral vermien+ hydrocéphalie triventriculaire
390/05	8	16 ans	M	3 mois	+	Statokinetique	-	normal	Processus tumoral cérébelleux (vermis + hémisphère) de la FCP + Hydrocéphalie active
15801/05	9	7 ans	M	1 mois	+	statique	Sd pyramidale gauche	Œdème papillaire bilatérale	Processus tumoral vermien + hydrocéphalie triventriculaire
15960/05	10	17 ans	M	8 mois	+	Statokinetique	-Paralysie du VI + Sd vestibulaire	normal	Processus Tumoral cérébelleux (vermis + hémisphère) avec compression du IV ventricule
17207/05	11	14 ans	M	2 mois	+	Statokinetique	-BAV + Sd méningée	normal	Processus tumoral cérébelleux (vermis + hémisphère) en faveur d'un médulloblastome desmoplastique +hydrocéphalie triventriculaire
27303/05	12	19 ans	M	3 mois	+	statique	-	normal	Processus tumoral vermien+ hydrocéphalie triventriculaire
14585/06	13	21 ans	M	1an	+	statokinetique	-Syndrome vestibulaire	normal	Processus tumoral vermien

Tableau synoptique des observations : partie 1
(la suite)

N° D'entrée	Cas	Age	Sexe	DEAD	HIC	Sd cérébelleux	Autres signes	FO	TDM
30376/06	14	25 ans	F	3 mois	+	statokinétique	-Paralysie faciale centrale -Dysphagie.	normal	Processus du vermis cérébelleux comprimant le 4ème ventricule
93/07	15	6ans	F	2 mois	+	statokinétique	+	normal	Processus tumoral cérébelleux (vermis + hémisphère) de la FCP + hydrocéphalie active
419/07	16	61 ans	M	1 mois	+	Pas de syndrome cérébelleux	Syndrome pyramidale	normal	Processus tumoral cérébelleux (vermis + hémisphère) de la FCP.
3213/07	17	4 ans	F	1 an	+	statokinétique	-Cécité bilatérale -Crise convulsives -paraplégie	normal	Formation hétérogène + nécrose et calcifications du vermis de la FCP
11241/07	18	13 ans	M	3 mois	+	statique	-	normal	Processus tumoral de la FCP (vermien) + hydrocéphalie active
13805/07	19	5ans	M	1 mois	+	statokinétique	-	Œdèmes papillaire bilatérale	Processus tumoral cérébelleux (vermis + hémisphère) de la FCP + hydrocéphalie triventriculaire
710/08	20	10 ans	F	3 mois	+	statique	-	normal	Processus tumoral vermien
8293/08	21	8 ans	M	1 an	+	statokinétique	-Sd vestibulaire -PFP -Atteinte du VI -Syndrome pyramidale	normal	-Processus tumoral du vermis cérébelleux. -Hydrocéphalie triventriculaire
11869/08	22	6 ans	M	1 mois	+	statique	-	normal	-Processus tumoral vermien + nécrose microcalcifications
13631/08	23	54 ans	M	1ms et 1/2	-	kinétique	Syndrome vestibulaire	normal	-

Tableau synoptique des observations (partie 2)

N° D'entrée	Cas	IRM	Dérivation du LCR	Exérèse chirurgicale	Complications post opératoires	Radiothérapie	Chimiothérapie	Evolution
404/03	1	-	+	totale	Troubles respiratoire	Radiothérapie de la totalité du SNC	3 cures de chimiothérapie	Régression du déficit du VI et de l'hydrocéphalie
489/03	2	-	+	subtotale	Pas de documents	Radiothérapie de la totalité du SNC	3 cures de chimiothérapie	Pas de données
506/03	3	-	+	totale	Pas de complications	Radiothérapie de la totalité du SNC	-	Pas de données
10996/03	4	-	+	totale	Pas de données	Ne s'est pas présenté au service d'oncologie	-	Hydrocéphalie + Déficit neurologique
6714/04	5	-	+	totale	Infection nosocomiale	Radiothérapie de la totalité du SNC	3 cures de chimiothérapie	Bonne évolution
7702/04	6	-	+(interne+externe)	partielle	Pas de données	Ne s'est pas présenté au service d'oncologie	-	Récidive
8968/04	7	-	+	subtotale	Pas de données	Radiothérapie de la totalité du SNC	3 cures de chimiothérapie	Récidive : APC Sd vestibulaire + PFP+ atteinte du VI
390/05	8	-	+	totale	Pas de complications	Ne s'est pas présenté au service d'oncologie	-	Amélioration clinique
15801/05	9	-	+	Totale	Pas de complications	Ne s'est pas présenté au service d'oncologie	-	Amélioration clinique
15960/05	10	-	+	totale	Infection nosocomiale	Ne s'est pas présenté au service d'oncologie	-	Amélioration clinique
17207/05	11	-	+	totale	Pas de complications	Radiothérapie de la totalité du SNC	3 Cures de chimiothérapie	Amélioration clinique
27303/05	12	-	-	totale	Pas de complications	Ne s'est pas présenté au service d'oncologie	-	Récidive au niveau du 4 ^{ème} ventricule

**Tableau synoptique des observations : partie 2
(La suite)**

N° d'entrée	Cas	IRM	Dérivation du LCR	Exérèse chirurgicale	Complications postopératoire	Radiothérapie	Chimiothérapie	Evolution
14585/06	13	-	-	subtotale	Mutisme akinétique	Radiothérapie de la totalité du SNC	3 cures de chimiothérapie	Pas de données
30376/06	14	-	+	subtotale	pas de complications	Ne s'est pas présenté au service d'oncologie	-	Pas de données
93/07	15	-	+	totale	infections nosocomiale	Radiothérapie de la totalité du SNC	3 cures de chimiothérapie	Bonne évolution clinique
419/07	16	+	-	totale	pas de données	Ne s'est pas présenté au service d'oncologie	-	Pas de données
3213/07	17	Processus infiltrant la FCP (vermis + l'hémisphère cérébelleux) + hydrocéphalie	+	subtotale	pas de complications	Radiothérapie de la totalité du SNC	3 cures de chimiothérapie	Pas de récurrence
11241/07	18	-	+	subtotale	troubles respiratoire	Ne s'est pas présenté au service d'oncologie	-	Pas de données
13805/07	19	-	+	Totale	pas de complications	Radiothérapie de la totalité du SNC	3 cures de chimiothérapie	Hypotonie séquellaire
710/08	20	-	+	Totale	infections nosocomiale	Radiothérapie de la totalité du SNC	3 cures de chimiothérapie	Pas de séquelles
8293/08	21	-	+	Totale	pas de complications	Radiothérapie de la totalité du SNC	3 cures de chimiothérapie	Amélioration de la symptomatologie
11869/08	22	-	+	subtotale	pas de complications	Radiothérapie de la totalité du SNC	3 cures de chimiothérapie	Pas de données
13631/08	23	Processus tumoral de l'APC -Hydrocéphalie tetraventriculaire active	-	Totale	pas de complications	Radiothérapie de la totalité du SNC	3 cures de chimiothérapie	Bonne évolution clinique



RESULTATS

I- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

1- Fréquence

Le médulloblastome représente 6,76% de l'ensemble des tumeurs cérébrales (2) pris en charge dans le service de neurochirurgie et 26% des tumeurs de la FCP durant la même période.

2- Age

-L'âge moyen des patients est de 15,16 ans avec extrêmes allant de 27 mois à 61 ans (Tableau 1).

-73,9 % des malades sont des enfants âgés de moins de 16 ans.

-2 patients ont un âge qui dépasse 40 ans.

Tableau I : Répartition du médulloblastome par tranche d'âge

Age	Nombre de cas	Pourcentage
0-10ans	14	60,86 %
11-20ans	5	21,73 %
21-30ans	2	08,96 %
31-40ans	0	0,00 %
41-50ans	0	0,00 %
50-61 ans	2	08,96 %
Total	23	100 %

3- Le sexe

Parmi les 23 patients, 18 sont de sexe masculin et 5 de sexe féminin, soit un sexe-ratio de 3,2 (figure1).

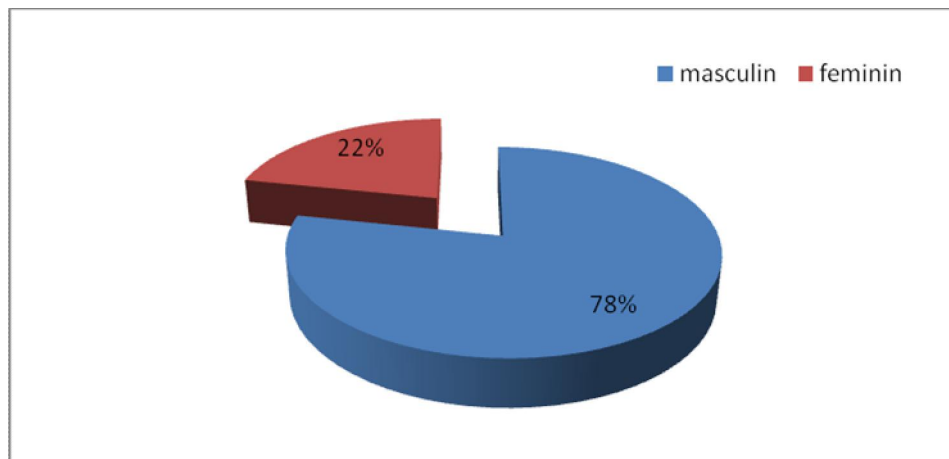


Figure 1 : Répartition des cas en fonction du sexe

II. DONNEES CLINIQUES

1- Durée d'évolution avant le diagnostic

Elle a été précisée dans les 23 cas, le délai d'admission des patients varie de 1 mois à 1 année avec une moyenne de 4.2 mois.

2- Syndrome d'hypertension intracrânienne

Il a été le mode de révélation le plus fréquent puisqu'il est retrouvé chez 22 patients soit 95,6% des cas et il a constitué le tableau inaugural dans tous les cas.

Le syndrome d'HIC associe :

- **Céphalées**

De siège souvent frontal mais peuvent être en casque ou en occipital, de survenue matinale. Ce signe est présent chez 22 cas.

- **Les vomissements**

Ils ont été rapportés dans 20 cas.

- **Les troubles visuels et fond d'œil**

La prise en charge chirurgicale des médulloblastomes : Expérience du service de neurochirurgie de l'hôpital Ibn Tofail.

Parmi les 23 patients, 1 a été admis au stade de cécité bilatérale et 3 avaient une baisse importante et bilatérale de l'acuité visuelle.

Le F.O a mis en évidence un œdème papillaire bilatéral dans 3 cas et une atrophie optique dans un cas.

3- Syndrome cérébelleux

Il a été retrouvé chez 21 des cas, soit 91.30%. Parmi ces 21 malades, 6 présentent un syndrome cérébelleux type statique soit 28,53% des cas et 14 présentent un syndrome cérébelleux stato-kinétique soit 60,86% des cas, le patient restant présente un syndrome cérébelleux kinétique soit 4,34 % des cas(Tableau II).

Tableau II : Type de répartition du syndrome cérébelleux

Sd cérébelleux	Nombre des cas	Pourcentage
statique	6	30%
kinétique	1	5%
Stato-kinétique	14	65%
Total	21	100%

4- Syndrome vestibulaire

Un syndrome vestibulaire fait d'un nystagmus et d'un signe de Romberg positif a été objectivé chez 6 malades, soit 26.08% des cas.

5- Autres symptômes

- Une atteinte des neufs mixtes notamment le XII avec troubles de la déglutition a été noté chez 1 cas.

La prise en charge chirurgicale des médulloblastomes : Expérience du service de neurochirurgie de l'hôpital Ibn Tofail.

- Une atteinte pyramidale a été retrouvée chez 4 de nos patients soit 17,3%
- Une raideur méningée a été retrouvée chez 2 de nos patients soit 8,69%
- Des crises convulsives ont été retrouvées chez 1 patient soit 4,34%.

6- Conscience

Parmi les 23 patients, 20 ont été admis conscients bien orientés dans le temps et dans l'espace avec un score de Glasgow 15/15. Les 3 patients qui restent ont été admis dans un état de somnolence avec un score de Glasgow compris entre 13/15 et 14/15.

III. DONNEES PARA CLINIQUES

1- Tomodensitométrie cérébrale

Chez 22 patients, le diagnostic de la tumeur a été mis en évidence, grâce à la réalisation d'une tomodensitométrie cérébrale sans et avec injection de produit de contraste.

1-1 Topographie

La topographie a été vermienne dans 13 cas, hémisphérique dans 1 cas et vermio-hémisphérique dans 8 cas (Tableau III).

Tableau III : Différentes localisations cérébelleuses du médulloblastome

Localisation	Nombre de cas	Pourcentage
Vermis	13	59,09%
Hémisphères cérébelleux	1	4,54%
Vermio-hémisphérique	8	36,36%
TOTAL	22	100%

1-2 Densité

L'aspect tomodensitométrique spontané de la tumeur a été : hypodense dans 4 cas, hyperdense dans 2 cas et une isodense dans 2 cas.

Alors que chez 13 patients, la lésion avait une densité hétérogène soit 61,90% des cas.

1-3 Prise de contraste

Dans tous les cas, la densité tumorale se rehausse fortement après injection de produit de contraste et de façon hétérogène.

1- 4 Taille tumorale

Elle a été précisée dans les 22 cas, la taille moyenne de la tumeur est de 46mm/40mm de diamètre, avec des extrêmes allant de 30mm/22mm à 62mm/58mm de diamètre.

1-5 Hydrocéphalie

Une hydrocéphalie triventriculaire associée à la tumeur a été objectivée chez 18 patients, et elle a été active dans 10 cas.

2-Imagerie par résonance magnétique cérébrale (IRM)

Cet examen a été réalisé chez seulement 3 patients.

Il a noté :

- Un processus infiltrant la fosse cérébrale postérieure (vermis + l'hémisphère cérébelleux), avec une Hydrocéphalie triventriculaire chez le premier patient.
- Un processus tumoral de la fosse cérébrale postérieure, hyposignal en T1 et hypersignal en T2.
- Une tumeur hémisphérique s'étendant à l'angle ponto cérébelleux avec une hydrocéphalie triventriculaire active chez le dernier patient.

3- Concordance radio-histologique (Tableau IV)

Chez les 23 patients explorés, l'imagerie a évoqué le diagnostic de médulloblastome dans 17 cas. Et de ce fait la concordance radiohistologique est de 73,9%.

4- Bilan préopératoire

Tous nos patients ont bénéficié d'un avis pré-anesthésique et un bilan préopératoire qui a compris :

- Un groupage sanguin.
- Un bilan d'hémostase.
- Un bilan hydroélectrolytique.
- Une numération formule sanguine.
- Radiographie thoracique.

Tableau IV : Diagnostics évoqués par l'imagerie cérébrale

Cas	Type d'Imagerie	Diagnostics évoqués
1	TDM	Médulloblastome
2	TDM	Médulloblastome
3	TDM	Médulloblastome
4	TDM	Médulloblastome épendymome
5	TDM	Médulloblastome
6	TDM	Astrocytome
7	TDM	Médulloblastome
8	TDM	Médulloblastome Astrocytome
9	TDM	Médulloblastome Astrocytome
10	TDM	Ependymome
11	TDM	Médulloblastome desmoplastique Astrocytome solide
12	TDM+IRM	Astrocytome
13	TDM+IRM	Médulloblastome Astrocytome
14	TDM	Astrocytome
15	TDM	Médulloblastome
16	TDM	Astrocytome
17	TDM	Médulloblastome
18	TDM	Médulloblastome
19	TDM	Médulloblastome
20	TDM	Médulloblastome
21	TDM	Médulloblastome
22	TDM	Médulloblastome
23	IRM	Méningiome

IV- TRAITEMENT

1- Traitement médical

Le traitement médical a été à base d'un traitement antalgique contre les céphalées et un traitement antibiotique prophylactique chez les malades opérés associé à une corticothérapie pour lutter contre l'HIC et l'œdème péri tumoral.

2- Traitement chirurgical

2-1 Dérivation du LCR

Elle a été réalisée chez 19 patients, soit 82,60 % des cas, tous ces patients ont bénéficié d'une dérivation interne du Liquide céphalo-rachidien (16 dérivations ventriculo-péritonéales et 3 ventriculocisternostomies) et un patient a bénéficié en plus une dérivation externe du liquide céphalo-rachidien.

2-2 Chirurgie d'exérèse tumorale

a. Voie d'abord

Tous les patients ont été opérés au service de neurochirurgie du CHU Mohammed VI. 19 ont bénéficié d'une voie d'abord suboccipitale médiane allant du processus occipital externe jusqu'au C2 soit 82,60% des cas. Et 4 patients ont bénéficié d'une voie d'abord suboccipitale latérale soit 17,40% des cas (le choix de cette voie a été décidé suite à une extension latérale de la tumeur) (figure2).

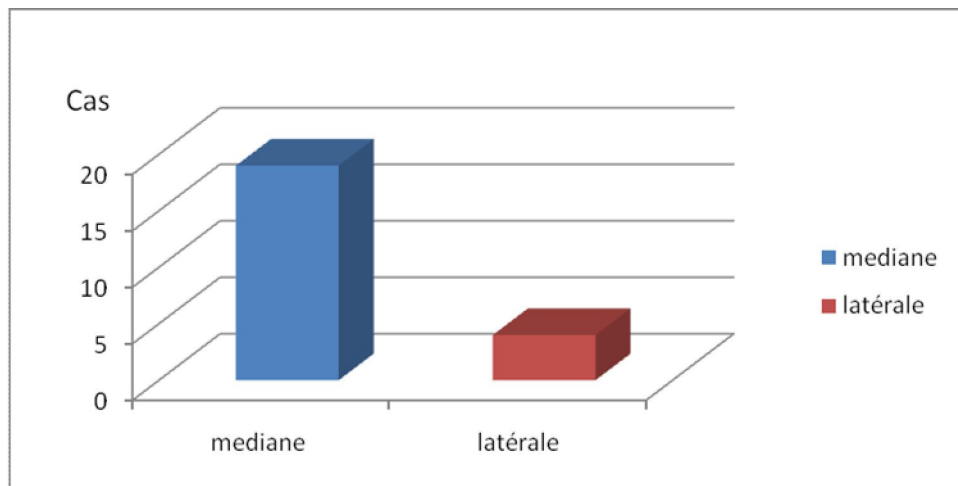


Figure 2 : Type de voie d'abord sous occipitale pour traitement du Médulloblastome

b. Position de malade et matériel

Tous les patients de notre série ont été opérés en position de décubitus ventral et avec utilisation d'un microscope opératoire et d'instruments de microchirurgie.

c. Type d'exérèse

Tous les patients ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse avec une étude histologique de la pièce opératoire qui a confirmé le diagnostic de médulloblastome.

Parmi ces 23 cas : 15 ont bénéficié d'une exérèse macroscopiquement totale soit 65,21% des cas, 7 ont bénéficié d'une exérèse subtotale soit 30,43% des cas et 1 a bénéficié d'une exérèse partielle vu le caractère hémorragique de la tumeur.

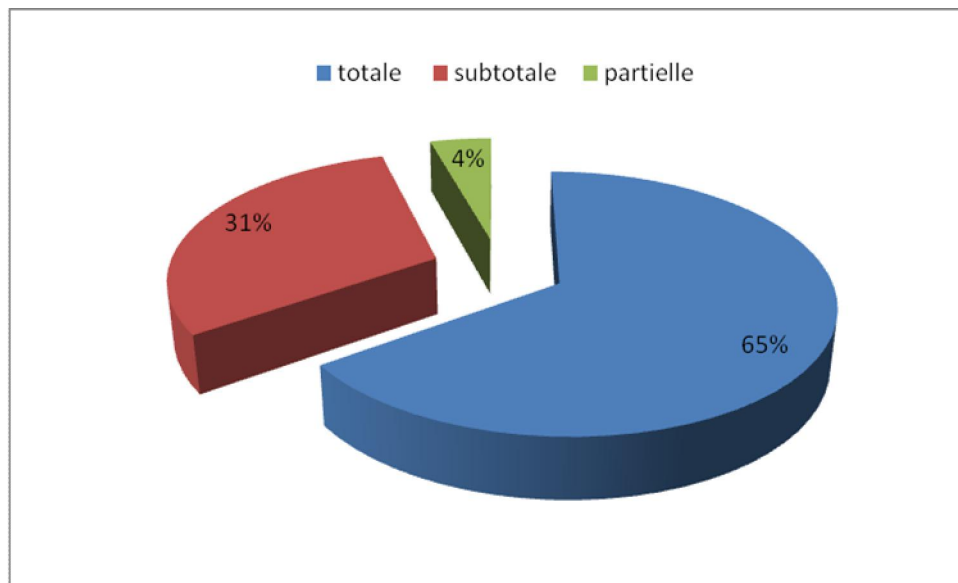


Figure 3 : Type d'exérèse chirurgicale du médulloblastome

3- Suites post opératoire

Tous les patients ont séjournés au service des soins intensifs en postopératoire. Des suites simples ont été observées chez 16 de nos patients soit : 69,56 % des cas. Cette évolution a été élucidée par la reprise de conscience ; l'apyrexie, un bon état hémodynamique avec régression des signes neurologiques notamment le syndrome cérébelleux et le syndrome d'HIC.

Chez 8 cas, on a noté comme complications post opératoires :

- une infection nosocomiale chez 4 patients.
- un mutisme akinétique chez un patient.
- Troubles respiratoires chez 2 patients.
- Une fuite du LCR a été notée chez un patient.

Aucun cas d'hématome postopératoire n'a été noté dans les suites des patients de cette série.

La mortalité post opératoire a été nulle pour les patients de cette série d'études.

4- Radiothérapie

Elle a constitué un volet thérapeutique important dans le traitement en post opératoire pour médulloblastome.

Parmi les 23 cas de notre série seulement, 14 ont bénéficié d'une radiothérapie au service d'oncologie du CHU Mohammed VI.

Le protocole suivi est:

- De 20 grays pour la FCP
- De 36 grays pour névraxe.

1 seul patient a présenté une radiodermite grade II comme effets secondaires.

5- Chimiothérapie

Parmi les 23 patients, 13 ont bénéficiés d'une chimiothérapie après la radiothérapie soit 56,52% des cas. Les protocoles suivis au service d'oncologie du CHU Mohamed VI sont :

Ø Protocole 1 : Pour 6 patients

ü 3 cures de :

- Ifosfamide (HOLOXAN*) : 3500mg
- Etoposide : 200mg
- Cisplatine (CDDP*) : 50 mg

Ø Protocole 2 (PACKER) : Pour 7 patients

ü 3 cures de :

- Cisplatine (PLATAMINE*) : 60 mg
- Vincristine (ONCOVIN*) : 1mg
- Cyclophosphamide (ENDOXAN*) : 300mg

Tous les patients ont utilisé Uromitexan (MESNA *) comme uroprotecteur

Les effets secondaires :

- Alopécie chez 3 patients
- Anémie chez 2 patients
- Thrombopénie chez 1 patient

V. EVOLUTION

1- Evolution à court terme

Après la chirurgie, les patients ont été vus en radiothérapie après un délai allant de 4 mois à 14 mois avec une moyenne de 9 mois.

Une fois la cure de radiothérapie terminée, les patients ont été perdus de vue.

2- Evolution à long terme

Dans notre série, on a objectivé 3 cas de récurrences tumorales, un au site d'origine (vermien), un au niveau de l'angle ponto-cérébelleux et le dernier au 4^{ème} ventricule.

Les caractéristiques de ces récurrences sont regroupées dans le tableau V.

Tableau V : Les principales caractéristiques des récurrences

Cas	Topographie d'origine	Traitement	Délai de récurrence	Topographie de la récurrence
1	Vermien	-Exérèse chirurgicale subtotale. -Radiothérapie. -Chimiothérapie.	8 mois	Angle ponto-cérébelleux
2	Vermien	Exérèse chirurgicale Partielle.	12 mois	Vermien
3	Vermien	Exérèse chirurgicale totale.	10 mois	4 ^{ème} ventricule

La reprise chirurgicale de la récurrence a été réalisée seulement pour un seul patient, puisqu'il a bénéficié d'une exérèse tumorale totale et une dérivation ventriculo-péritonéale suite à une hydrocéphalie triventriculaire associée.



ICONOGRAPHIES



Figure 4: TDM cérébrale en coupe axiale (a) et coronale (b) avec injection de produit de contraste montrant un médulloblastome avec une hydrocéphalie sus-jacente associée.

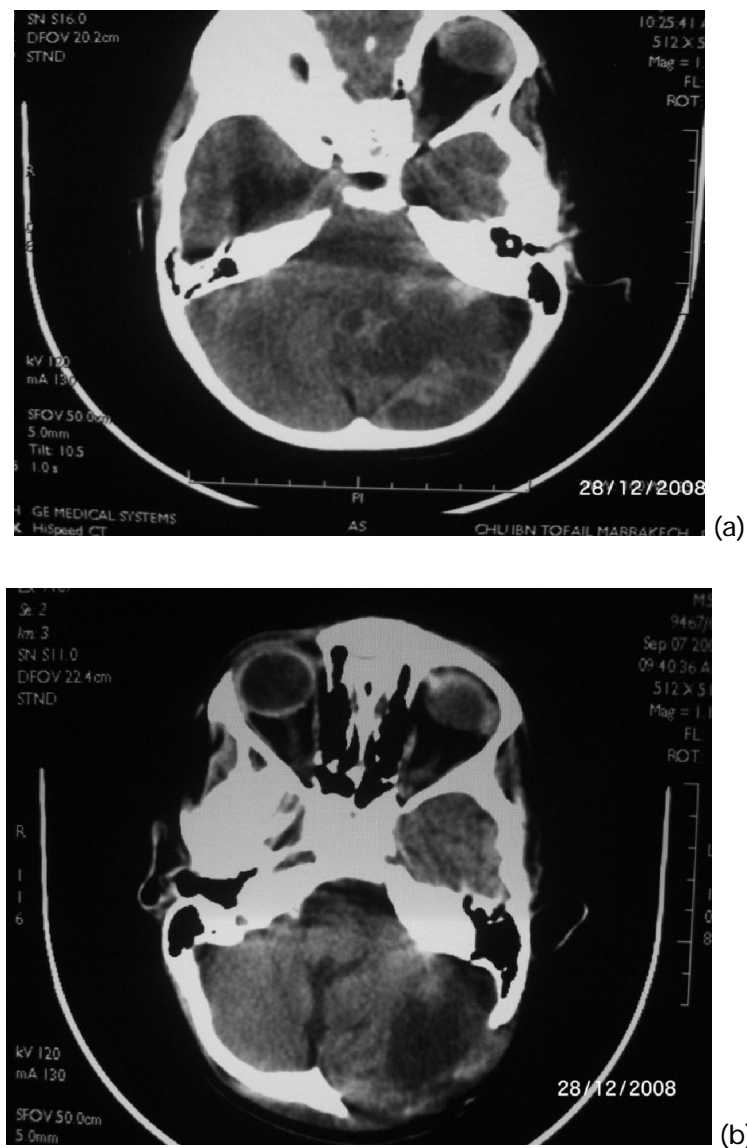


Figure 5 : TDM cérébrale en coupe axiale avec injection de produit de contraste (a) montrant un médulloblastome et son contrôle après exérèse chirurgicale (b).



Figure 6 : IRM cérébrale en séquence pondérée T1, en coupe sagittale sans injection de gadolinium (a) et en coupe coronale avec injection de gadolinium (b), montrant un médulloblastome à localisation vermio-cérébelleuse avec une hydrocéphalie sus jacente associée.

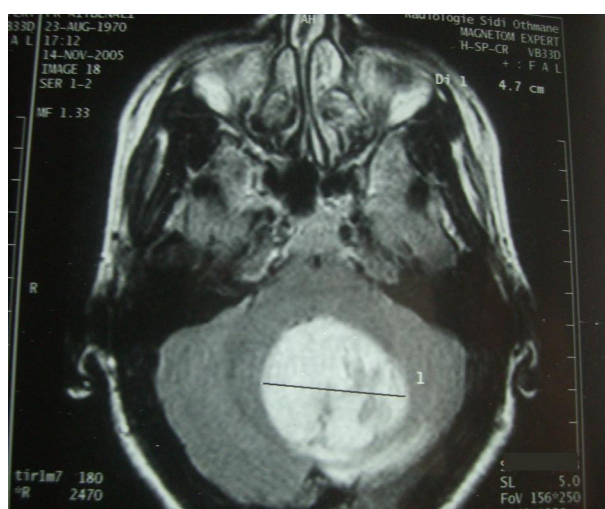
La prise en charge chirurgicale des médulloblastomes : Expérience du service de neurochirurgie de l'hôpital Ibn Tofail.



(a)



(b)



(c)

Figure 7 : IRM Cérébrale préopératoire en séquence pondérée T, sans injection de gadolinium en coupe axiale (a) et sagittale (b) et après injection de gadolinium en coupe axiale (c) en T1 montrant un médulloblastome.

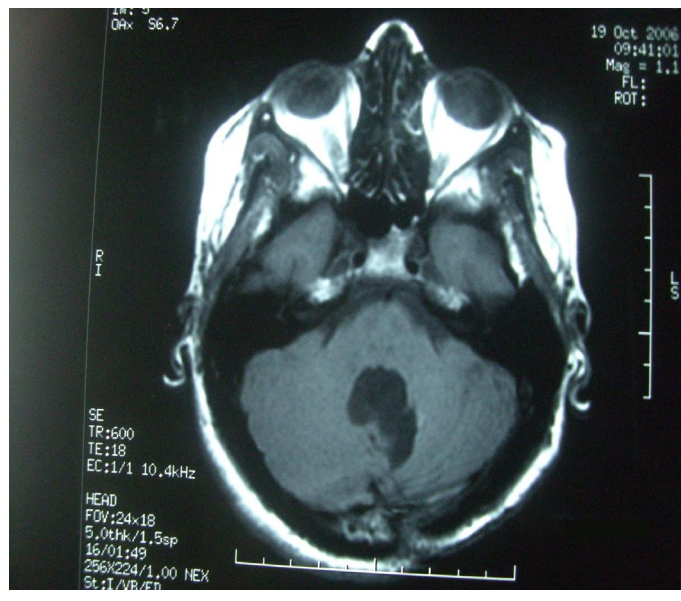


Figure 8 : IRM cérébrale de contrôle, en coupe axiale en T1 avec injection de Gadolinium de la même patiente après exérèse chirurgicale, Radiothérapie et chimiothérapie.



DISCUSSION

I. RAPPEL ANATOMIQUE ET EMBRYOLOGIQUE (3)

1- Embryologie du cervelet

Le cervelet se forme au 45ème jour de la grossesse par la réunion sur la ligne médiane de deux ébauches que le métencéphale donnera au 40ème jour à partir de sa face postéro latérale.

Ces deux derniers montreront ; pendant la période fœtale une lobulation et une lamellation de plus en plus complexe ; qui à la 17^{ème} semaine aura atteint son aspect définitif.

Au début du 3ème mois, il est possible donc de reconnaître le vermis et les deux lobes latéraux. Un sillon transversal visible à la face postérieure de ces premières formations délimitera rapidement le nodule provenant du vermis et les flocculus provenant des lobes latéraux. Vermis, nodule, et les flocculus constituent le paléocervelet qui est le territoire le plus ancien du cervelet.

Vers la fin du 3ème mois, la croissance des lobes s'accroît et donne les hémisphères cérébelleux. Ils forment donc le néo-cervelet.

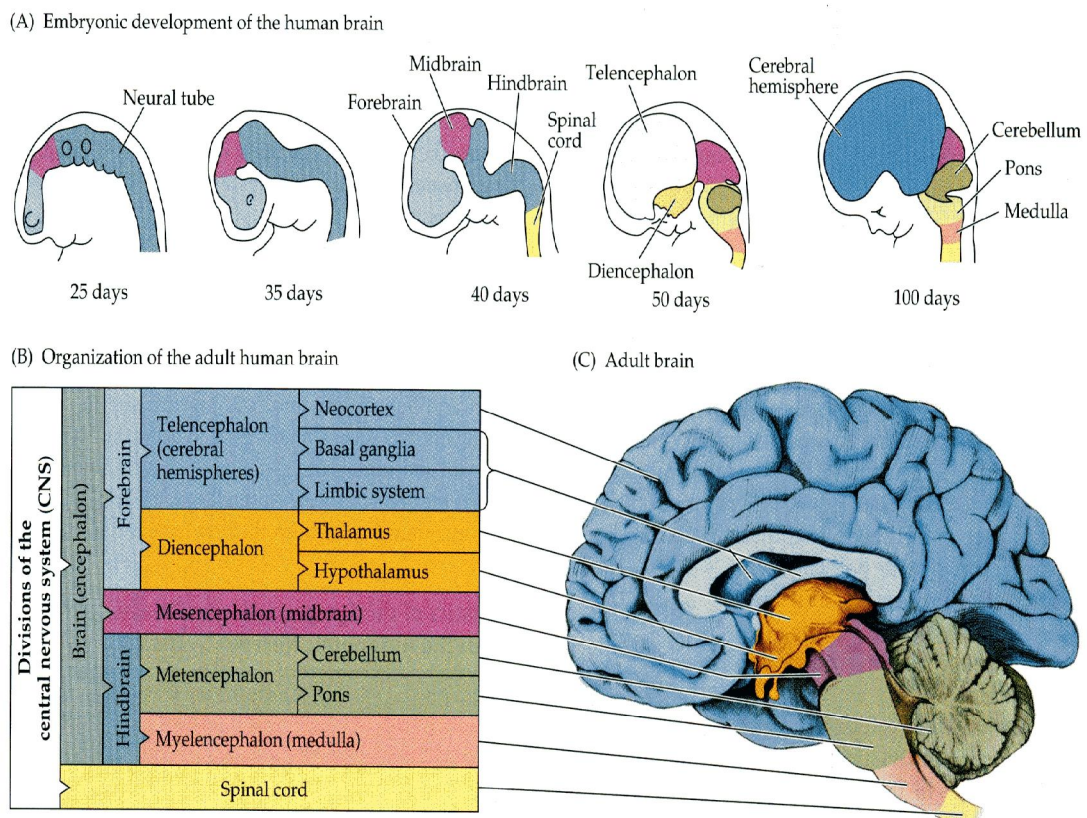


Figure 9: Evolution des vésicules cérébrales.

2- Anatomie de la fosse cérébrale postérieure

2-1 Limites

Les limites de la FCP sont représentées :

En haut par la tente du cervelet.

En bas et en arrière par l'écaille de l'occipital.

En avant par la face postérieure des deux pyramides pétreuses
et la lame quadrilatère.

2-2 Contenu

La FCP est constituée tout d'abord par les parois dont la supérieure est purement fibreuse alors que les deux autres sont ostéofibreuses. La face interne de la paroi crânienne est en effet revêtue par la dure-mère dans l'épaisseur de laquelle cheminent des sinus veineux importants.

Le contenu de la loge est représenté tout d'abord par le tronc cérébral, 4^{ème} ventricule et le cervelet, puis par les dernières paires des nerfs crâniens, les branches artérielles issues de l'artère vertébrale qui contribuent à la vascularisation du névraxe, et enfin par les méninges et les espaces arachnoïdiens.

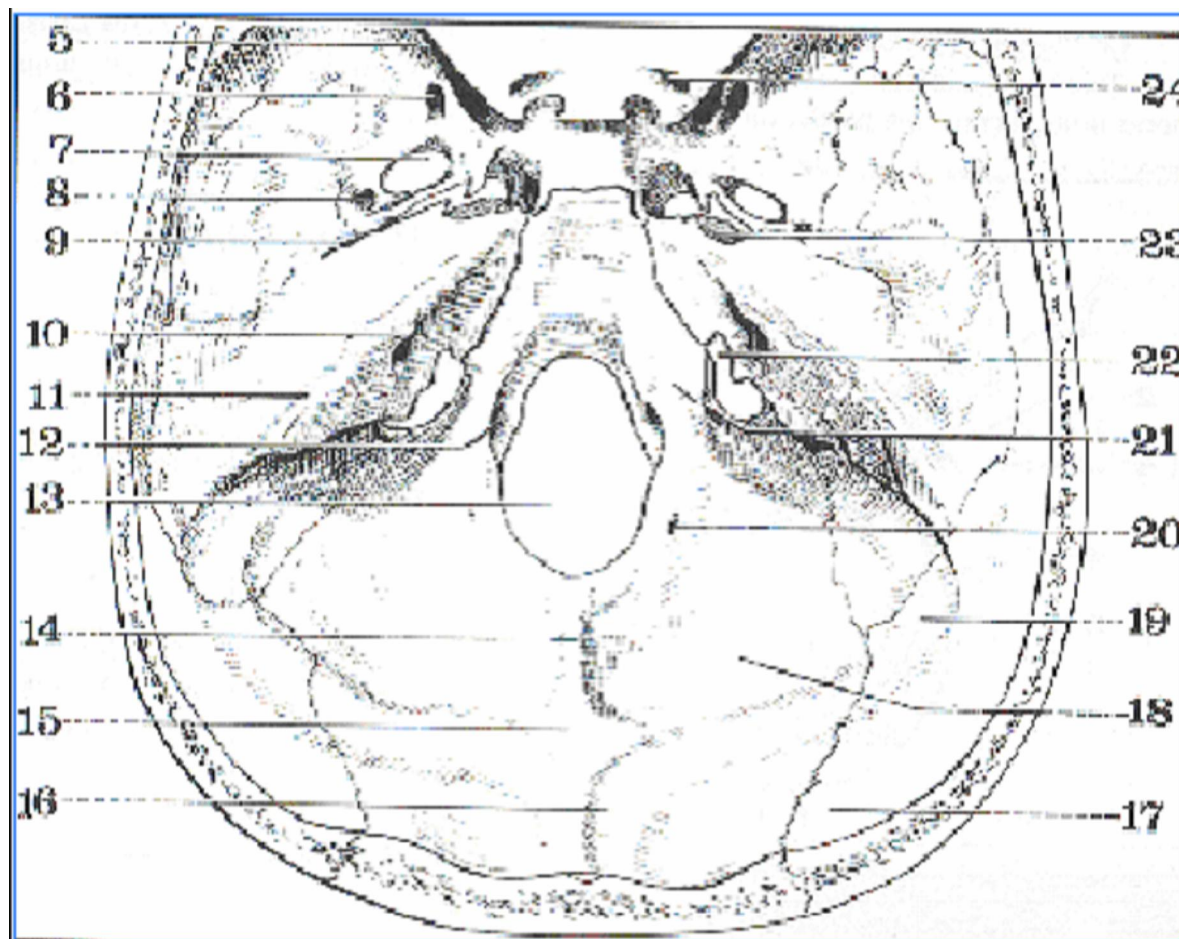


Figure 10 : La paroi osseuse de la fosse cérébrale postérieure.

10. Conduit auditif interne.

11. Rocher

12. Canal condylien antérieur.

13. Trou occipital.

14. Crête occipital interne.

15. Tubérosité occipital interne

16. Gouttière du sinus latéral

18. Ecaille de l'occipital

19. Gouttière du sinus latéral.

20. Trou condylien postérieur.

21. Tubercule de l'occipital.

22. Trou déchiré postérieur

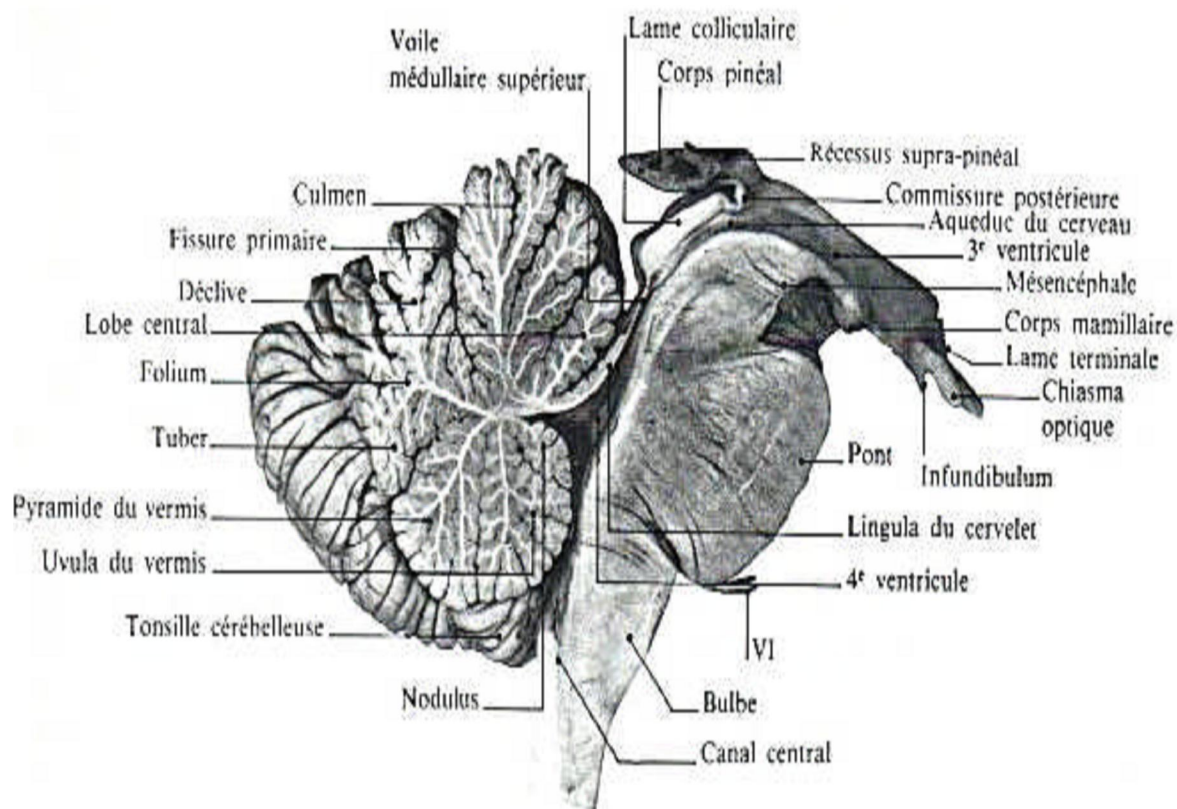


Figure 11 : Coupe médiane du cervelet et du tronc cérébral.

3 - Anatomie du cervelet

Le cervelet ou (petit cerveau) occupe la majeure partie de la FCP .c'est une structure nerveuse importante. Il joue un rôle essentiel dans l'initiation et le contrôle de l'activité motrice.

La connaissance de son anatomie apparaît actuellement de plus en plus indispensable en raison de l'implication du cervelet dans de nombreuses pathologies telle l'autisme ou le retard mental, et de la description récente de différents cas de dysplasies corticales cérébelleuses.

Le cervelet pèse 130g environ chez l'homme adulte, ses mensurations sont :

Diamètre transverse = 10 cm .

Diamètre antéropostérieur = 5 à 6 cm .

Hauteur = 6 à 7 cm .

Il est attaché à la face dorsale du TC par les pédoncules cérébelleux (Trois de chaque côté):

Les pédoncules cérébelleux supérieurs- - - Les pédoncules cérébraux .

Les pédoncules cérébelleux moyens- - - - - La protubérance .

Les pédoncules cérébelleux inférieurs- - - - Le bulbe rachidien .

Extérieurement, il présente une portion médiane ; le vermis et deux lobes latéraux ou hémisphères.

Sa surface est plissée transversalement, creusées de sillons qui en augmentent l'étendue.

A la partie antérieure de sa face inférieure ; les hémisphères cérébelleuses présentent deux masses oblongue ; bordant le vermis et venant au contact de la face postérieure du bulbe : les amygdales cérébelleuses.

3-1 Vermis

D'allure fusiforme, c'est la partie la plus ancienne du cervelet, de point de vue phylogénétique. Il représente le lobe médian du cervelet qui s'étend de haut en bas et de la face antérieure à la face postérieure de celui-ci.

Sa face antérieure répond au toit du 4^{ème} ventricule, et sa face postérieure est formée de lobes :

Le vermis supérieur, répond à l'angle dièdre de la tente du cervelet.

Le vermis inférieur, est au contact de la faux du cervelet.

3-2 Hémisphère cérébelleux

Forment les deux lobes latéraux du cervelet et présentent une face supérieure répondant à la tente du cervelet. Et une face postéro-inferieure moulée sur la partie latérale de l'occipital. Et une face antérieure répond à la face postéro-interne du rocher, du conduit auditif interne, et plus bas au trou déchiré postérieur.

Ils sont parcourus par un certain nombre de sillons, le plus important est le grand sillon circonferentiel de VICQ d'AZYR.

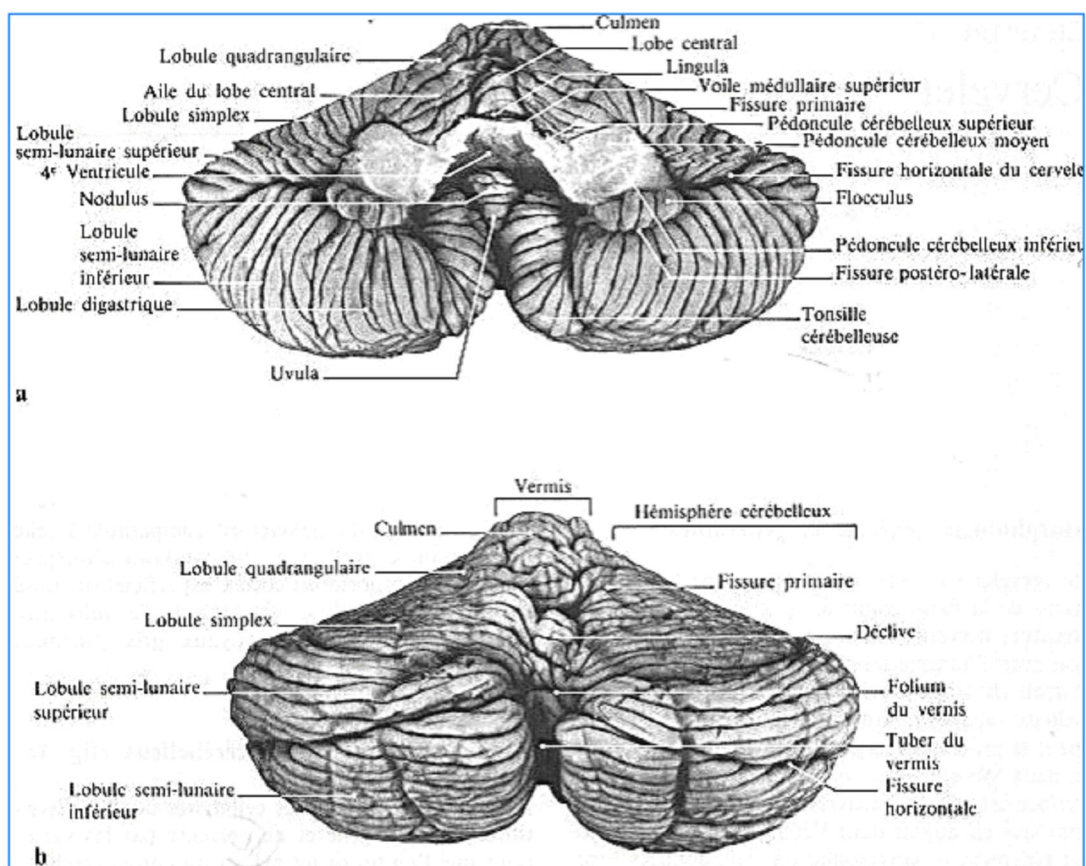


Figure 12 : Vue antérieure (a) et vue postérieure (b) du cervelet.

II. HISTORIQUE

1 - Histoire de la tumeur (4, 5, 6)

Les premières données sur le médulloblastome sont apparues avec OLMER en 1837 puis WRIGTH en 1910 et RBBERT en 1918 qui décrivent la tumeur sous divers noms.

En 1925 ; CUSHING (1) publie la première série anatomoclinique de 29 cas ; il introduit le nom de médulloblastome comme une entité tumorale distincte, il décriva une tumeur hautement maligne.

KORSHMAN en 1938 et ROAF et KERNOHAN en 1944 et RINGERTZ et TOLA en 1950 énoncent les théories qui placent l'origine du médulloblastome au niveau des cellules souches neuro-épithéliales. Depuis, les théories sur l'origine et la nature exacte du médulloblastome se sont multipliées en raison de plusieurs observations : KLERIGA en 1978, puis RUBNSTEN en 1979 et BARNARD PAMBAKIAN EN 1980 voient se transformer un médulloblastome en gliome malin, auparavant RUBNSTEN en 1974 avaient observé la différenciation d'une tumeur astrocytaire en médulloblastome. Enfin en 1970, KEDIN dans une observation d'un médulloblastome congénital situe son origine au niveau de la couche des grains externes, à la différence d'ARSEN I et CARP qui la situent au niveau de la couche des grains internes.

2 - Concept nosologique (4,6)

En 1939, FOESTER et GAEGEL décrivent un groupe de tumeurs cérébrales riches en fibres réticuliniques qu'ils nomment : sarcome du cervelet.

En 1964, RUBNSTEN et NORTHFELD estiment que ces sarcomes n'étaient que des variantes histologiques et topographiques du médulloblastome, naît alors la notion de desmoplasie et formes transitionnelles entre ce dernier et le classique vermien chez l'enfant.

Puis est introduit le terme de PNET (primitive Neuro Ectodermic Tumor) que HART et EARLE, en 1973, avaient initialement utilisé exclusivement pour les tumeurs malignes supratentorielles à petites cellules.

RORKE en 1983 redéfinit le concept de PNET en proposant une nouvelle classification (ne tenant pas compte du site d'origine) basée sur la différenciation cellulaire vers :

- La lignée gliale
- Et/ou la lignée neuronale
- Et ou la lignée épendymaire
- Et ou des lignées cellulaires multipotentes ou l'absence de différenciation.
- A présent, l'abréviation PNET de la fosse postérieure (PNET – FP) est synonyme de médulloblastome.

III. ETIOLOGIE (4,5,7,8)

1 - Origine cellulaire

Le médulloblastome comporte des cellules issues des zones sous-épendymaires dont la transformation donne des néoformations appartenant aux PNET, faite de cellules rondes volontiers indifférenciées, mais possédant parfois des signes de différenciation dans le sens neuronal, glial ou épendymaire. Ces tumeurs ont pu donner issue à des lignées cellulaires.

Les PNET comprennent :

- Le médulloblastome
- Le pinéoblastome
- Le neuroblastome cérébral ou cérébelleux
- L'épendymoblastome

RUBINSTEIN (9) en 1985, déduit de l'incidence élevée des gliomes chez l'enfant que l'origine cellulaire la plus fréquente des tumeurs parmi les cellules neuro-épithéliales serait les

cellules à différenciation gliale. La cellule granulaire externe, à un stade plus tardif (fœtal), pourrait aussi être à l'origine du médulloblastome. La localisation anatomique pourrait être liée au stade de latence clinique du médulloblastome puisque :

Les médulloblastomes vermiens sont plus fréquents avant 10 ans : origine au niveau du bourgeon germinatif primitif du toit du quatrième ventricule ou du voile médullaire postérieur.

Les tumeurs hémisphériques sont plus fréquentes chez l'adolescent que chez l'adulte jeune : en accord avec l'origine au niveau de la couche granulaire externe.

L'appartenance du médulloblastome au groupe PNET pose donc le problème de son origine cytogénétiquement unique ou multiple. Il apparaît toutefois de plus en plus vraisemblable que ces tumeurs puissent prendre leur origine à partir des différents types de cellules neuro-épithéliales rencontrés au cours des différents stades de l'ontogénèse du cervelet.

2- Oncogénèse et pathologie moléculaire

Récemment, des études ont montré qu'une classe de gènes connus comme tumorosuppresseurs jouait un rôle important dans l'origine de plusieurs types de tumeurs, incluant celles du SNC. Des délétions sélectives de séquences d'ADN ont été identifiées sur des médulloblastomes, la plus fréquente à ce jour a été trouvée sur la partie distale du chromosome 17p. Bien que le gène tumorosuppresseur p53 se trouve sur ce chromosome et que les délétions et mutations de ce gène soient les événements génétiques les plus communs d'un grand nombre de cancers, cette altération n'a été que peu fréquemment détectée dans les spécimens de médulloblastome. Ces résultats suggèrent l'inactivation d'un ou de plusieurs autres gènes tumorosuppresseurs situés sur le 17p, et participant à la tumorigénèse du médulloblastome (10).

Dans la connaissance de cette tumorigénèse, subsistent de larges champs d'investigation, tant dans une meilleure approche de l'apoptose qui représente une forme de mort cellulaire physiologique, processus distinct de la nécrose et qui est largement retrouvée dans les tumeurs malignes, que dans la connaissance des facteurs de croissance (PDGF, EGF et

dernièrement les neurotrophines qui n'étaient pas associées , jusqu'à présent à des néoplasie humaines ainsi que leurs récepteurs les Trk) et des proto-oncogènes (11).

IV. EPIDEMIOLOGIE

1- Fréquence (12)

Le médulloblastome représente 20 % des tumeurs cérébraux et 30 % des tumeurs de la fosse cérébrale postérieure. L'incidence annuelle est de 3 nouveaux cas par million d'enfants.

Cette tumeur est rare chez l'adulte, elle représente seulement 1% des tumeurs cérébrales (13)

Tableau VI : Fréquence du médulloblastome chez l'adulte

Auteurs	Fréquence chez l'adulte
CHOUX et LENA (14)	2,60%
MAMOU (7)	18,18%
Notre série	28,60%

2- Age

L'âge médian de survenue du médulloblastome est de 6 ans avec 71% des cas diagnostiqués avant l'âge de 16 ans (12).

Tableau VII: Fréquence du médulloblastome avant l'âge de 16 ans selon les auteurs.

Auteurs	Incidence avant 16 ans
BLOOM(15)	75%
MAMOU(7)	81,81%
AGERLIN(16)	72%
Notre série	71,40%

La prise en charge chirurgicale des médulloblastomes : Expérience du service de neurochirurgie de l'hôpital Ibn Tofail.

Le pic de fréquence d'âge est de 8 ans(14).

Le pic de fréquence d'âge de notre série se situe entre 4 et 7 ans.

Chez l'adulte le médulloblastome est beaucoup moins fréquent. L'âge moyen de survenue chez l'adulte est aux alentours de 30-40 ans (Tableau VIII).

Tableau VIII : Age moyen de survenue du médulloblastome chez l'adulte

Auteurs	Age moyen chez l'adulte
ARAGONES(17)	34 ans
MAMOU(7)	45 ans
Notre série	38 ans

3- Sexe

Il existe classiquement une large prédominance masculine.

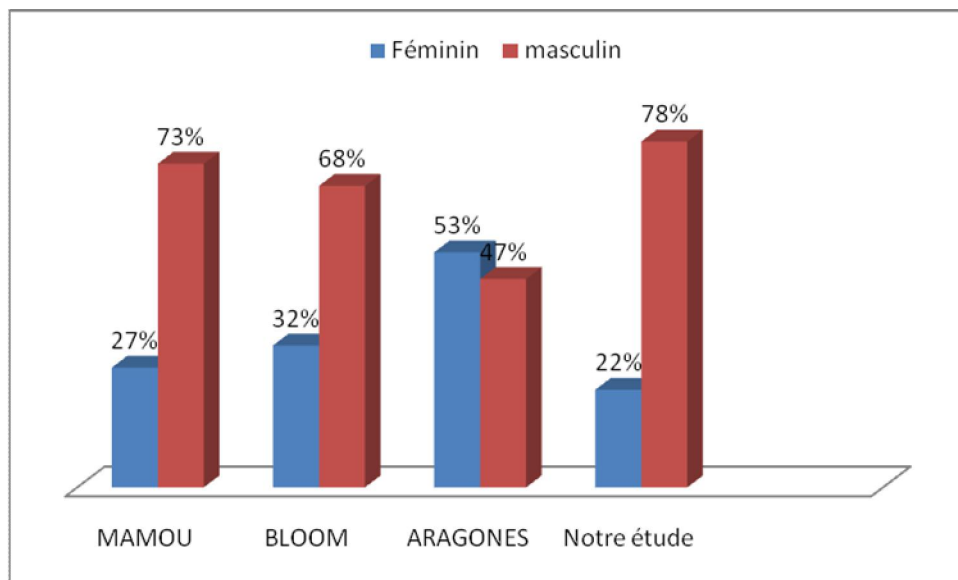


Figure 13 : Fréquence du médulloblastome en fonction du sexe

Le sexe ratio est de 2,2 (12)

4- Siège (14,18)

On retiendra des localisations du médulloblastome que :

- 59,09% sont vermienne.
- 4,54% sont hémisphériques.
- 36,36% sont Paramédianes (vermis + hémisphère)

Dans la série d'ARAGONES (17) (chez l'adulte) :

- La localisation vermienne était 37% des cas.
- La localisation hémisphérique était 43% des cas.
- Localisation paramédiane était 17% des cas.

Par conséquent, chez l'enfant, c'est la topographie vermienne qui domine, contrairement à ce qui se voit chez l'adulte.

V. CLINIQUE (19,20)

La symptomatologie clinique du médulloblastome facilement reconnue et représente le même tableau clinique de toute tumeur de la fosse cérébrale postérieure. Elle associe essentiellement 2 types de manifestations : L'HIC (50 à 100% [18]) et des manifestations cérébelleuses (65%).

Plus rarement, on observe des signes vestibulaires 26,08 %, pyramidaux 17,3 %, un déficit des nerfs crâniens 4,34%.

1- Durée d'évolution avant le diagnostic (DEAD)

Elle représente l'intervalle de temps qui sépare les premières manifestations cliniques et l'hospitalisation du patient qui conduit au diagnostic.

Cette notion a été précisée lors de l'interrogatoire avec le malade et son entourage.

La prise en charge chirurgicale des médulloblastomes : Expérience du service de neurochirurgie de l'hôpital Ibn Tofail.

La durée d'évolution des signes pour le médulloblastome est plus brève que dans les autres types tumoraux (14).

Tableau IX : Variation de la DEAD selon les séries

Série	DEAD
BOUFFET(18)	11 semaines
NOEL(21)	17 Semaines
MAMOU(7)	4,3 mois
ILDAN(22)	3 mois
Notre série	4,2 mois

2- Syndrome d'hypertension intracrânienne (14)

Elle constitue le mode de révélation prédominant et constant dans majorité des cas.

Elle se traduit par :

2.1 Céphalée

Elles sont plus ou moins intenses rebelles aux antalgiques, d'aggravation progressive, frontales et ou occipitales souvent matinales, déclenchées ou exacerbées par les efforts de toux, la défécation et calmés par le lever et les vomissements ce signes est retrouvé chez 22 patients.

2.2 Vomissements

Associés aux céphalées, ils constituent un élément essentiel du syndrome d'HIC.

Dans notre série les vomissements étaient presque rapportés par tous les patients. Ces vomissements sont en jet à prédominance matinale pouvant revêtir tous les types et sont parfois source d'hésitation diagnostique surtout lorsqu'elles sont accompagnées de douleurs abdominaux.

2.3 Augmentation du périmètre crânien

La mesure du périmètre crânien est un temps essentiel chez l'enfant car son augmentation témoigne de l'HIC. La disjonction des sutures est aisément palpable ainsi que le bombement de la fontanelle antérieure, les veines du scalp sont turgescents et la peau est luisante et tendue.

Dans notre série, aucun cas on n'a présenté une macrocranie.

2-4 Troubles visuels et du Fond d'œil

Dans notre série, l'altération de l'acuité visuelle à été assez fréquente allant de la simple baisse de l'acuité visuelle à un stade ultime de cécité totale.

Trois cas ont présenté une baisse importante de l'acuité visuelle et 1 cas a été admis avec une cécité totale bilatérale.

Le FO est un examen complémentaire indispensable chez tout enfant vomisseur se plaignant de céphalée. Il peut être normal n'éliminant pas un processus tumoral de la fosse cérébrale postérieure ; ou pathologique et montrer différents aspects allant du simple flou papillaire à l'atrophie optique en passant par l'œdème papillaire.

Dans notre série, Le F.O a mis en évidence un œdème papillaire bilatéral dans 3 cas et une atrophie optique dans un cas.

3- Syndrome cérébelleux

Ce syndrome a été présent chez 91,30% des patients de notre série.

Les données de la littérature, rapportent ce syndrome dans 27,58 à 81,81% des cas (7,17, 21,).

Tableau X : Fréquence du syndrome cérébelleux dans le médulloblastome

Auteurs	Syndrome cérébelleux
ARAGONES (17)	33%
NOEL(21)	27,58%
MAMOU (7)	81,81%
Notre série	91,30%

3.1 Syndrome cérébelleux statique

Il résulte de l'atteinte du vermis et regroupe les troubles de la marche et de la station debout.

Ce syndrome a été objectivé dans 28,53% des patients de notre série.

3.2 Syndrome cérébelleux kinétique

Il traduit l'atteinte des hémisphères cérébelleux primitive ou secondaire à une atteinte vermienne. Ce syndrome regroupe tous les troubles de l'exécution des mouvements à savoir : dysmétrie et l'hypermétrie, asynergie, dyschronométrie et adiadococinesie.

Dans notre série, ce syndrome a été vu en association avec le syndrome cérébelleux statique dans 60,86% des cas, et seul dans 4,34% des cas.

3.3 Syndrome stato-kinétique

C'est une association entre les 2 précédents, il est retrouvé dans 60,86% des cas dans notre série.

3.4 Troubles du tonus musculaire

L'hypotonie rencontrée dans l'atteinte cérébelleuse, constatée lors des mouvements passifs, est liée à la diminution et au retard de la contraction des muscles antagonistes.

Dans notre série ce syndrome a été retrouvé chez 60,86% des cas.

4- Atteinte vestibulaire

Dans le médulloblastome, l'atteinte vestibulaire est d'ordre central car elle touche les noyaux vestibulaires au niveau du 4^{ème} ventricule.

Elle se manifeste par :

- Vertiges rotatoires intenses qui se retrouvent généralement chez l'adulte, rare chez l'enfant.
- Dérivation des index.
- Marche en étoile
- Epreuve de Romberg positive
- Nystagmus horizonto-rotatoire battant du côté pathologique ou sain.

Le caractère central de l'atteinte vestibulaire est élucidé par le fait que les troubles soient dyharmonieux et incomplets.

- ü Dans notre série ce syndrome a été constaté chez 6 malades soit 26,08 % des cas.
- ü Dans la série de NOEL (21), le syndrome vestibulaire a été vu chez 21,42% des cas.
- ü Dans la série de MAMOU(7), le syndrome vestibulaire a été vu dans 9.1% des cas.

5- Atteinte des voies longues

Elle traduit une compression du tronc cérébral et réalise généralement un syndrome pyramidal des quatre membres dans les tumeurs évoluées.

Dans notre série 4 patients ont présenté une atteinte pyramidale soit 17,3%.

Tableau XI : Fréquence de l'atteinte pyramidale dans le médulloblastome selon les études.

Auteurs	Atteinte pyramidale
MAMOU (7)	0%
CHANG (23)	14%
ZAOUI (24)	23,5%
Notre série	17,3%

Les données de la littérature, rapportent ce syndrome dans 0 à 23,5% des cas (7,23,24)

6- Atteinte des paires crâniennes

L'atteinte la plus fréquente a été celle de la paralysie du VI entraînant un strabisme convergent, elle est le résultat de l'hypertension intracrânienne. L'atteinte des autres paires crâniennes est inhabituelle et rend compte de la compression ou de l'infiltration du plancher du 4ème ventricule.

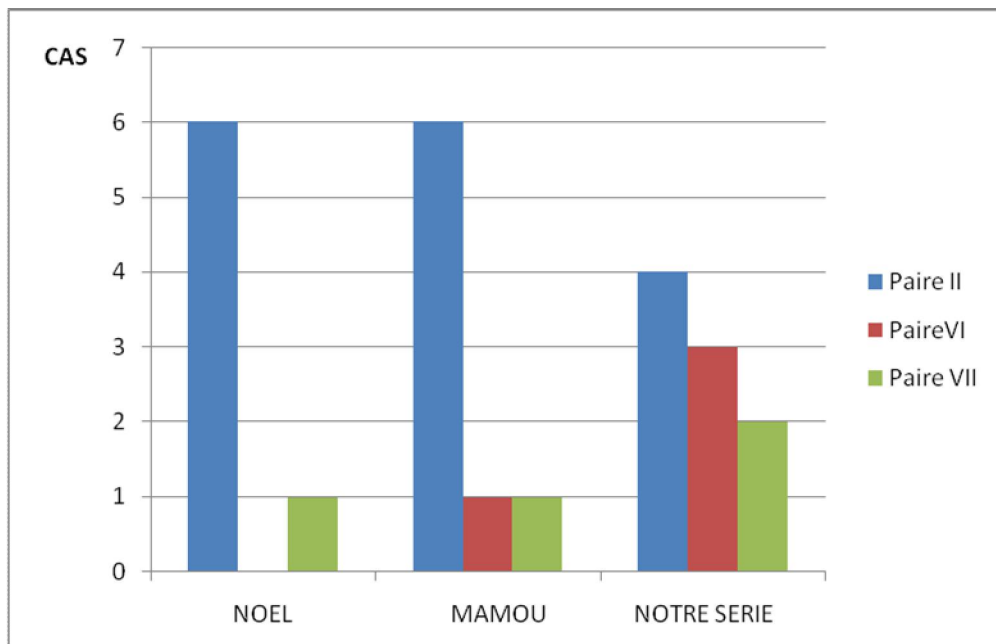


Figure 14 : Atteinte des paires crâniennes selon les études

7- Autres atteintes

7-1 Atteinte des méninges

Elle est caractéristique de l'extension métastatique du médulloblastome. C'est probablement le point de départ de l'extension métastatique de cette tumeur à tout le névraxe par la voie du liquide céphalo-rachidien (25).

7-2 Altération de l'état de conscience

Elle traduit une HIC sévère et peut aller de la simple somnolence au coma, ce dernier souvent précédé d'une phase d'obnubilation.

7-3 Altération de l'état général

Elle est fréquente et importante, témoignant de la malignité du médulloblastome, 16 à 40 % dans la littérature jusqu'en 1981, ne dépassant pas 5% actuellement(23).

VI. EXAMENS PARACLINIQUES

L'imagerie médicale (TDM et IRM) moderne a simplifié le diagnostic de cette tumeur et il a détrôné les examens classiques.

1- Radiographie standard du crâne

Elle peut montrer seulement des signes de l'hypertension intracrânienne surtout chez l'enfant mais elle n'a aucun intérêt diagnostique.

Quand, elle est réalisée, elle montre des signes comme :

- Disjonction des sutures
- Impressions digitiformes de la voutes qui peuvent se voir à l'état physiologique entre 3 et 6ans
- Elargissement de la selle turcique

Elle peut montrer aussi les signes directs de l'HIC sur la paroi osseuse de la fosse cérébrale postérieure notamment :

- Soufflure de la corticale occipitale
- Concavité postérieure du clivus.
- Calcifications anormales.

Dans notre série la radiographie du crâne a été réalisée pour seulement 3 cas.

Dans toute les publications récentes aucun auteur n'a mentionné la réalisation d'une radiographie du crane dans le diagnostic du médulloblastome.

2- Tomodensitométrie

Cet examen était jusqu'à quelques années l'examen de référence en matière de tumeur de la fosse cérébrale postérieure.

Bien qu'il soit actuellement dépassé par L'IRM, il reste un examen d'un grand intérêt cependant il reste insuffisant à l'établissement du diagnostic lésionnel complet. Il permet de préciser les caractères de la tumeur, sa morphologie, sa topographie et les conséquences qu'elle entraine sur le parenchyme cérébral et les cavités ventriculaires.

Elle montre une tumeur volumineuse (dépassant volontiers 3cm de diamètre), plus ou moins latéralisé mais touchant de façon quasi constante le vermis cérébelleux. C'est une masse le plus souvent compacte de hyperdense, homogène, aux limites arrondies, généralement nettes dont les contours sont imprégnés après injection intraveineuse du produit de contraste (4).

L'hydrocéphalie, par obstruction de l'aqueduc de Sylvius, est plus souvent présente au moment du diagnostic, se manifestant par une dilatation ventriculaire. On observe parfois la présence de petits kystes, de calcifications, d'hémorragie intra tumorale (4).

L'absence de prise de contraste est possible.

Certaines localisations peuvent être latéralisées ou comportées un développement supra tensoriel.

Dans notre série, 21 les patients ont bénéficié d'une tomodensitométrie cérébrale qui a permis la mise en évidence de la tumeur.

2-1 Topographie tumorale

Tous les auteurs (26,27), approuvent le fait que la localisation préférentielle du médulloblastome soit le vermis pour l'enfant, et les hémisphères cérébelleux pour l'adulte

Tableau XII : Localisations cérébelleuses du médulloblastome selon les études.

Auteurs	Vermis	Hémisphères cérébelleux
A.MALECI (28)	70%	20%
ARAGONES (Adultes) (17)	43%	37%
MAMOU(7)	50%	33,33%
Notre série	59,09%	4,54%

2-2 La Densité

Dans la série de P.ARAGONES (17) : la tumeur était hyperdense dans 78% des cas, hypodense dans 11% des cas et isodense dans 7% des cas.

Dans notre L'aspect tomодensitométrique spontané de la tumeur a été : hypodense dans 4 cas, une hyperdense dans 2 cas et une isodense dans 2 cas.

Alors que chez 13 patients, la lésion avait une densité hétérogène soit 61,90% des cas.

3- Imagerie par résonance Magnétique (29,30)

L'IRM constitue l'examen fondamental et indispensable qui est actuellement prescrit avant même la TDM dans le but diagnostique d'une masse tumorale quelle que soit sa localisation.

C'est un examen non invasif très sensible qui permet d'obtenir une imagerie dans les 3 plans de l'espace : sagittal, axial et coronal et ainsi avoir une excellente étude anatomique et morphologique des lésions expansives encéphaliques et leurs retentissement

Sur les différentes structures nerveuses(31).

Grace à cette étude dans les 3 plans de l'espace, IRM est capable de mieux définir l'extension de la tumeur et donc d'optimiser ses caractéristiques topographiques et tissulaires.

L'apport des coupes sagittales est particulièrement intéressant dans l'étude des lésions de la ligne médiane et de la fosse postérieure (14,27). Elle permet une visualisation de la tumeur ainsi que ses rapports avec le tronc cérébral et le 4^{ème} ventricule.

C'est l'examen de choix, incontournable dans le diagnostic du médulloblastome et l'extension locale ainsi que le dépistage des métastases intramédullaires ou sustentorielles sans omettre les récidives.

Il faut juste souligner que comme la TDM, l'IRM ne permet pas de préjuger de manière fiable de la nature de la tumeur.

4- Electroencéphalogramme (32)

Cet examen permet une exploration fonctionnelle renseignant sur les modifications de l'activité électrique cérébrale. Il a pour principal intérêt d'éliminer une pathologie supratentorielle.

Dans les tumeurs de la fosse cérébrale postérieure, L'EEG est normal ou met en évidence des anomalies discrètes sous forme d'ondes lentes postérieures aspécifiques ou bilatéraux symétriques à projection frontale ou temporale témoin d'une souffrance du tronc cérébral.

Il peut néanmoins comporter des anomalies en relation avec des manifestations de l'hypertension intracrânienne, notamment un ralentissement global du tracé.

Dans notre série, cet examen n'a été réalisé chez aucun patient.

VII. HISTOLOGIE (14,26,33,34)

L'origine neuroectodermique du médulloblastome est admise pour la plupart des auteurs. Cette tumeur se développe à partir des neuroblastes résiduels de la couche granuleuse externe du cortex cérébelleux (14).

La prise en charge chirurgicale des médulloblastomes : Expérience du service de neurochirurgie de l'hôpital Ibn Tofail.

Macroscopiquement : cette tumeur cérébelleuse siège le plus souvent dans le vermis, plus rarement dans les hémisphères cérébelleux.

A la coupe : la tumeur est le plus souvent homogène, rose grise peu vascularisée, de consistance molle.

Les formes kystiques s'observent dans 2 à 3% des cas ; les formes hémorragiques dans 3 à 5% des cas.

Microscopiquement : l'aspect peut être assez différent d'un cas à l'autre et parfois même d'une région à l'autre de la tumeur(26).

On peut distinguer :

Ø Les PNET sans signes de différenciation, plus fréquents, qui comportent des petites cellules rondes dépourvues de cytoplasme et des cellules plus grandes contenant un à 2 nucléoles.

Tous les marqueurs histologiques sont négatifs. Des foyers de nécroses, des régions kystiques ou hémorragiques sont possibles.

Ø Les PNET à différenciation gliales (marqué à la Glialacidic Fibrillary protein : GFAP) ; oligodendrogiales ; ependymales, neuronales (marqué à la Neuron Specific Enolase NSE), mélanocytaire et mésenchymateuses.

Parfois plusieurs différenciations concomitantes sont observées.

Ø Les exceptionnels médulloépithéliomes.

Selon la littérature, il existe 4 formes principales de médulloblastomes :

- Classique
- Desmoplastique
- Transitionnel (9).
- Lipomateux (35).

Tableau XIII : Différents formes du médulloblastome selon les études.

Auteurs	Forme classique	Forme desmoplastique
RUBINSTEIN (9)	55%	38%
BAYLAC (IN 18)	78,57%	21,43%
Notre étude	91,30%	8,69%

VIII. GENETIQUE

1- Généralité (36, 37, 38)

Les études cytogénétiques retrouvent fréquemment des anomalies structurales à types de délétion de translocation non réciproques, aussi des gains ou pertes de chromosomes entiers.

On note comme dans d'autres tumeurs une hétérogénéité de ces anomalies entre les cellules d'une même tumeur.

Les anomalies structurales les plus fréquentes touchent les chromosomes : 1, 11, 22 et surtout 17(39,40). C'est l'iso-chromosome du bras long de 17 : I(17) q ; cette anomalie résulte de l'altération de l'expression du gène oncoprécursseur : P53 qui occupe le site 17p. l'isochromosome Iq est ainsi retrouvé et pourrait être un marqueur pronostique.

Des aspects de double minute ou des zones de coloration homogènes (HSR) sont également retrouvés dans 10 à 20 % des médulloblastomes.

L'analyse de l'ADN des patients atteints de médulloblastome a montré que ceux ayant une tumeur aneuploïde ont un pronostic nettement meilleur par rapport à ceux ayant des médulloblastomes diploïdes (38) (diploïdes contiennent une quantité d'ADN différente de la normale).

Les tumeurs diploïdes ont une grande tendance à la dissémination métastatique et sont rencontrées le plus souvent chez des patients jeunes. Les médulloblastomes à cellules larges représentent une variété distincte et très agressive.

2- Syndromes de prédisposition au médulloblastome (12)

Plusieurs syndromes sont reconnus comme prédisposant à la survenue de médulloblastomes. Il s'agit de syndromes rares et la grande majorité des médulloblastomes est sporadique.

La connaissance de ces syndromes permet toutefois de mieux comprendre la physiopathologie des médulloblastomes et d'appréhender le risque de médulloblastome lors de la surveillance des sujets qui en sont atteints.

Le syndrome de Gorlin (ou naevomatose basocellulaire) est lié à une mutation d'un gène suppresseur de tumeur (PTCH) situé sur le chromosome 9 (9q22.3). Cette mutation est

Retrouvée chez plus de 50 % des patients. Ce syndrome se transmet selon le mode autosomique dominant et sa prévalence est de 1/60 000. Les critères diagnostiques sont repris dans la figure 5. Selon certains auteurs, 3 à 5 % des patients atteints du syndrome de Gorlin développent un médulloblastome à un âge moyen de 2 ans (contre 6,5 ans dans la population générale). Le type histologique de médulloblastome rapporté dans ce syndrome est le plus souvent desmoplasique. Pour certains auteurs, un médulloblastome desmoplasique avant 2 ans est pathognomonique du syndrome de Gorlin, et impose, chez tout enfant de moins de 5 ans, de rechercher une anomalie du gène PTCH .

Des mutations de SUFU, gène suppresseur de tumeur située sur le chromosome 10 (10q24.3), ont également été rapportées chez des enfants atteints de médulloblastome desmoplasiques, en association à une dysmorphie faciale (bosse frontale, hypertélorisme, mâchoire proéminente, large ensellure nasale) et à un retard psychomoteur .Le syndrome de Turcot associe un cancer colorectal et une tumeur primitive du système nerveux central dont le

La prise en charge chirurgicale des médulloblastomes : Expérience du service de neurochirurgie de l'hôpital Ibn Tofail.

type histopathologique (médulloblastome ou glioblastome) permet d'individualiser 2 entités cliniques différentes. La forme prédisposant au médulloblastome classique est une variante de la polypose adénomateuse familiale : elle est associée à une polypose rectocolique d'évolution presque inévitable vers un cancer colorectal et est liée à une mutation du gène APC (5q21) de transmission autosomique dominante.

Le syndrome de Rubinstein-Taybi associe un retard de développement psychomoteur, un retard de croissance, une dysmorphie (notamment pouces et hallux larges) et une prédisposition au développement de tumeurs du système nerveux central (médulloblastome, gliome, méningiome). Sa prévalence est estimée à 1/125 000. Il s'agit le plus souvent de formes sporadiques, mais il existe de rares formes familiales suggérant une hérédité de type autosomique dominante (16p13.3).

Enfin, le syndrome de Li-Fraumeni est un syndrome rare, de transmission autosomique dominante, lié dans 70 % des cas à une mutation du gène suppresseur de tumeur p53 situé en 17p13. Il prédispose au développement de certains cancers chez l'enfant et l'adulte jeune – cancer du sein, ostéosarcome, sarcome des tissus mous, corticosurrénalome, tumeurs cérébrales – mais sa relation avec le médulloblastome reste très discutée.

Critères majeurs	Critères mineurs
2 carcinomes basocellulaires avant 20 ans	Macrocéphalie
Kyste de la mâchoire prouvé histologiquement	Malformations congénitales : fente labiopalatine, bosse frontale, hypertélorisme, anomalie oculaire
≥ 3 pits palmaires ou plantaires	Anomalies du squelette : déformation sternale, syndactylie
Calcification bilamellaire de la faux du cerveau	Anomalies radiologiques : vertèbres, mains, pieds, selle turcique en pont
Côtes bifides, fusionnées ou évasées	Fibrome ovarien, cardiaque
Parent du 1 ^{er} degré atteint	Médulloblastome
	± kystes mésentériques

Figure 15 : Critères diagnostiques du syndrome de Gorlin.

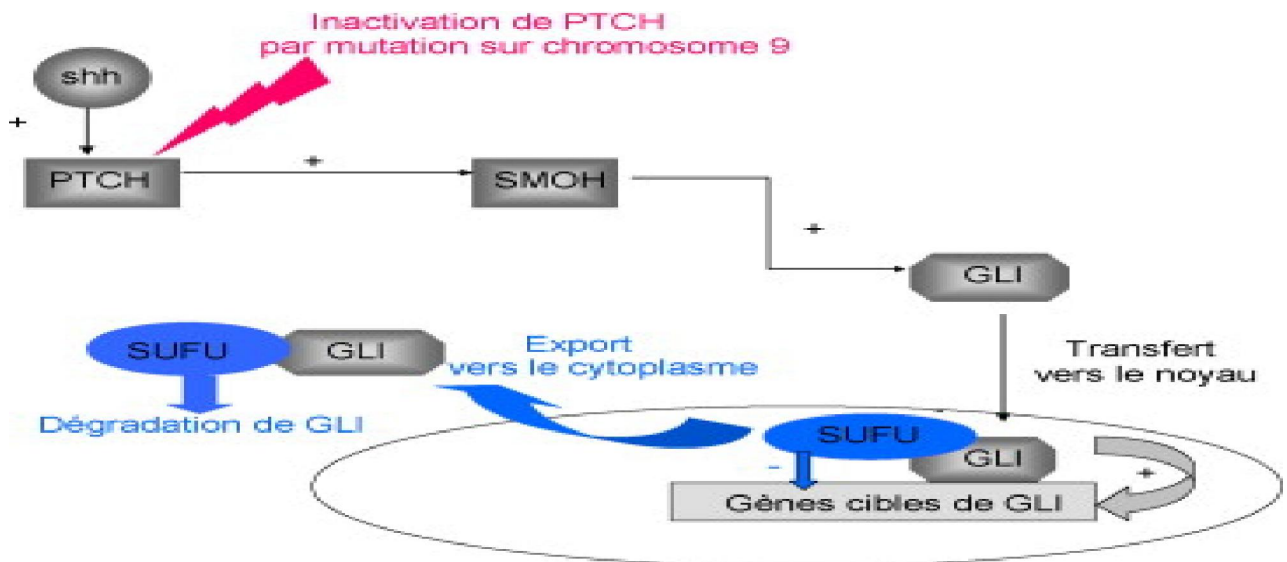


Figure 16 : La voie de signalisation *sonic hedgehog* au cours de l'oncogenèse du médulloblastome.

IX. IMMUNOHISTOCHEMIE (41, 42)

La protéine gliofibrillaire acide (GFAP) est dans tous les cas faible : 5%, cet élément constitue un facteur pronostique selon GOLDBERG STERN (In 41) qui a fait une étude immunohistochimique à propos d'une série de 53 médulloblastomes et a abouti aux conclusions suivantes : 82% des patients avec GFPA positive survivent plus de 5 ans alors que seulement 30 % des patients avec GFPA négative survivent pendant cette durée.

La protéine du neurofilament (NFD), utilisée comme marqueur neuronal a été également détectée de façon très diverses dans les séries de médulloblastomes selon des auteurs.

D'autres marqueurs neuronaux comme le NSE (Neuron Specific Enolase), La protéine PGP 9,5 et surtout la synaptophysine, semblent plus fiables et sont détectés par certains dans la majorité des médulloblastomes.

X. BILAN D'EXTENSION

Il se fait souvent en postopératoire étant donné l'urgence chirurgicale; il débouche sur la classification TM.

1- Extension locale

Il se fait évalué essentiellement par l'IRM, qui permet une excellente étude de l'extension locale, supérieure à la constatation du chirurgien peropératoire.

2- Métastases à distance

Leur recherche passe par :

- L'analyse cytologique du LCR ventriculaire si possible avant l'exérèse chirurgicale pour le piège des faux positifs postopératoire précoces.
- L'IRM cérébromédullaire.
- La radiographie pulmonaire ainsi qu'un ou plusieurs myélogrammes pour les métastases viscérales, non systématiques si le LCR et la moelle sont normaux.

Plus inconstamment par :

- La détection des polyamines (putrescine , spermidine) dans le LCR(qui semblent être des marqueurs fiables et spécifiques d'une récidence si le taux est très élevé. Les variations de taux ont été corrélées aux résultats de l'examen neurologique, du scanner, de la cytologie du LCR et de la myélographie.
- L'élévation dans le LCR serait corrélée à l'évolutivité du processus tumoral. Néanmoins, elles peuvent être élevées dans d'autres processus (méningites, certaines hydrocéphalies obstructives).

- Le dosage des catécholamines puisqu'il existe une corrélation étroite entre l'existence d'une tumeur neuroectodermique primitive et la positivité de certaines métabolites des catécholamines notamment du VMA, d'où l'intérêt dans le suivi thérapeutique des patients en raison de la relation inverse entre le taux de catécholamines et la réponse thérapeutique.

XI. LE TRAITEMENT (43)

IL y a 70 ans CUSHING (1) publiait que l'on ne pouvait pas guérir un médulloblastome par la chirurgie seule. Six ans plus tard CULTER publiait les premiers cas de guérison avec une association radiochirurgicale. Depuis l'irradiation craniospinale est devenu un standard. L'adjonction de la chimiothérapie surtout dans les médulloblastomes à haut risque permet actuellement un meilleur taux de survie (14).

Les objectifs du traitement sont d'une part l'amélioration du pronostic vital, surtout dans les formes métastatiques qui restent à très haut risque et d'autre part, la diminution des risques des séquelles le plus souvent liées à l'irradiation du SNC en développement (particulièrement chez le jeune enfant)(44).

Pour atteindre ces objectifs, les thérapeutiques considérées sont :

- La chirurgie de la tumeur de la fosse cérébrale postérieure
- L'irradiation de l'ensemble du SNC
- Une chimiothérapie avant, pendant et ou suivant l'irradiation.

1- Traitement de l'hydrocéphalie

La fréquence de l'hydrocéphalie associée (dans 60 à 80% des cas), oblige à discuter au préalable l'opportunité d'une dérivation liquidienne qu'elle soit externe ou interne. Dans la série

La prise en charge chirurgicale des médulloblastomes : Expérience du service de neurochirurgie de l'hôpital Ibn Tofail.

de NOEL (21). 15 cas sur 180 ont subi une dérivation interne. Cette dérivation en préopératoire ne doit pas être systématique.

Un traitement corticoïde anti-œdémateux peut être suffisant pour attendre le moment de l'intervention de la fosse postérieure.

Les indications du drainage liquidien sont :

- Hydrocéphalie très marquée et d'évolution aiguë.
- Hydrocéphalie symptomatique.
- Enfant de bas âge susceptible de décompenser plus rapidement.

Si une dérivation interne par valve a été placée en premier lieu ; elle pourra être enlevée secondairement dans la mesure du possible durant le premier mois suivant la chirurgie d'exérèse.

Tableau XIV : La fréquence de la dérivation interne du LCR.

Auteurs	Dérivation interne du LCR
ARGELIN (16)	88%
MAMOU(7)	63,63%
Notre série	82,60%

Dans notre série, une dérivation interne a été réalisée chez 19 patients, soit 82,60% des cas. ce pourcentage est expliqué par le retard diagnostique au stade d'atteinte visuelle avec 3 cas de ventriculo-cisternostomie.

Quelques observations signalent des aggravations secondaires après dérivation par saignement intra-tumoral. Elles sont très rares par rapport au nombre de dérivations installées.

Les disséminations tumorales sont absolument décrites dans la littérature mais toutefois rares par rapport au nombre de dérivations ventriculaires installées. Elles se localisent dans un premier niveau du péritoine (douleurs abdominales, masse dure indolore, ascite, parfois les

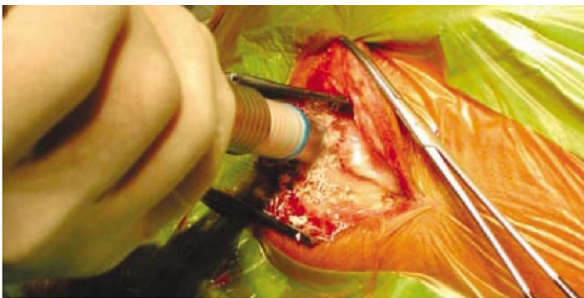
La prise en charge chirurgicale des médulloblastomes : Expérience du service de neurochirurgie de l'hôpital Ibn Tofail.

trois) et disséminent rapidement en l'absence de traitement énergétique avec des métastases extranevraxiques, osseuses le plus souvent.

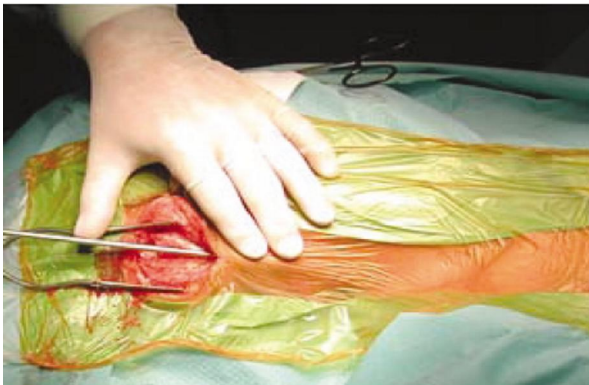
La prévention consiste en la mise en place d'un filtre millipore dans le réservoir, qui ne laisse passer que des particules de plus de 3,9mm qui est placé derrière la mastoïde pour être intéressé par le champ d'irradiation postérieure et qui est enlevé à la fin de la radiothérapie. Mais il présente également le risque de s'obstruer.



1. Tracé de l'incision rétro-auriculaire droite (anesthésie générale, décubitus dorsal, tête tournée vers la gauche). L'incision peut être faite dans la région frontale pour ponction de la corne ventriculaire frontale en fonction du choix de la technique.

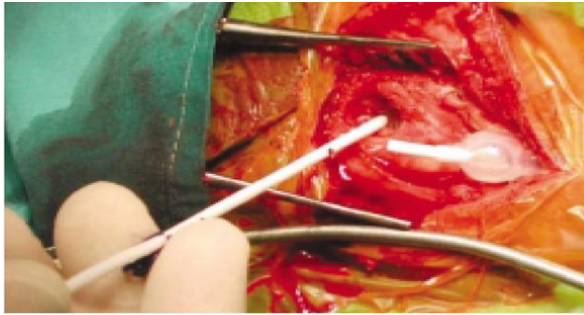


2. Trou de trépan.



3 et 4. Tunnélisation sous-cutanée du drain, au moyen du tunnélisateur, de l'incision cutanée céphalique jusqu'à l'incision abdominale.

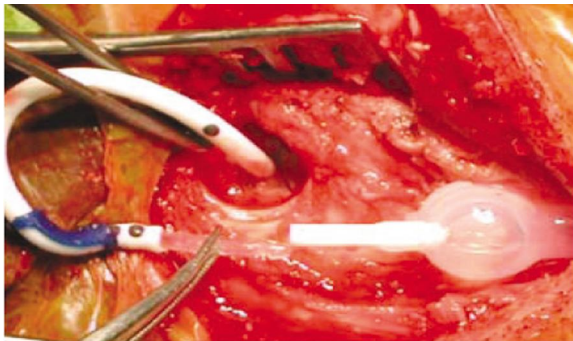




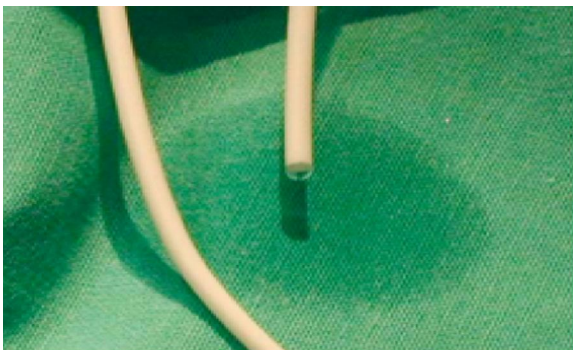
5. Ponction de la corne occipitale (ou frontale) ventriculaire droite : après ouverture de la dure-mère au bistouri fin, coagulation punctiforme du cortex à la pince bipolaire.



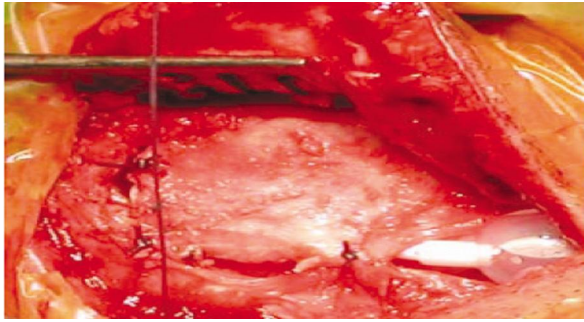
6. Prélèvement du LCR pour analyse cytochimique.



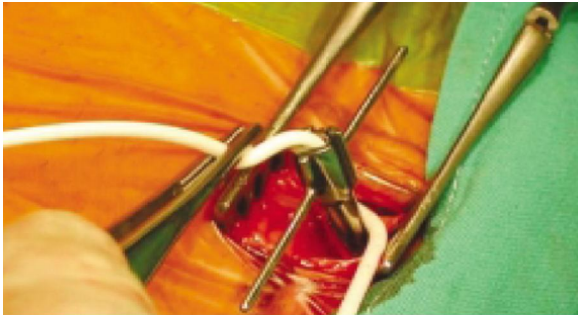
7. Raccordement du drain ventriculaire à la valve de DVP: le choix du type de valve dépend du type de l'hydrocéphalie (valves simples ou valves réglables en débit ou pression d'ouverture) et des possibilités matérielles locales.



8. Vérification de son bon fonctionnement au niveau de l'extrémité distale abdominale du drain.



9. Suture de l'épicrâne.



10. Mise en place de l'extrémité distale du drain dans la grande cavité péritonéale au moyen du trocart de Portnoy (ou par mini-laparotomie).

Les incisions cutanées céphaliques et abdominales sont alors suturées.

Figure 17 : Etapes d'une dérivation ventriculo-péritonéale

2- La chirurgie (45,46,47)

2-1 Historique (45)

CUSHING (1) déclarait en 1930 : j'estime que l'exérèse complète au moyen de bistouri ou de l'aspiration est le procédé de choix. Il rapportait une mortalité de 32% et spécifiait bien que la chirurgie seule était constamment inefficace.

CULTER en 1936, devant les résultats décevants de la chirurgie et les progrès de la radiothérapie, préconisait la radiothérapie, sans chirurgie préalable.

FRAZIER en 1937, réalisait une biopsie ou une exérèse partielle à visé diagnostique.

BAILEY en 1939, préférait la biopsie associée à une décompression large.

SPITZ en 1947, enlevait suffisamment de la tumeur pour ouvrir les voies de circulation du LCR. La mortalité opératoire restait importante et PEIRCE en 1949 conseillait la biopsie aspiration, mais même la biopsie comportait une mortalité de 13 à 17%.

BERGER ET ELVIDGE en 1963 réalisaient des exérèses totales ou subtotaux mais ne négligeaient pas la biopsie à l'aiguille selon la méthode de CONE.

Depuis le début des années 1960, le progrès de la chirurgie et de l'anesthésie réanimation a permis des exérèses aussi larges que possibles et la plupart des auteurs se sont ralliés à l'opinion que les meilleures survies se rencontrent après les exérèses les plus complètes.

Pour CHOUX en 1982, l'abstention chirurgicale est injustifiée pour 2 raisons principales :

- La méconnaissance du diagnostic histologique avant l'irradiation.
- Le danger de laisser en place une masse tumorale souvent volumineuse sur laquelle l'irradiation agira de manière moins radicale.

Il reconnaît toutefois que la radiothérapie seule peut faire disparaître un médulloblastome en totalité.

2-2 Intérêt de la chirurgie (14,48)

Initialement seule thérapeutique possible, elle a donc gardé longtemps la réputation d'une chirurgie, non seulement dangereuse à cause de la mortalité opératoire extrêmement

élevée, mais aussi uniquement palliative. Les biopsies stéréotaxiques n'étant pas envisageable dans la région sous-tentorielles, l'abord chirurgical de la fosse postérieure est indispensable après la découverte d'une tumeur à l'imagerie. nous verrons que les progrès des techniques de radiothérapie, l'apport de la chimiothérapie, loin de reléguer la chirurgie en rôle de geste biopsique, ont souligné l'importance d'un geste efficace, le plus radical possible et le moins traumatisant, les apports techniques que représentent le microscope chirurgical , la coagulation bipolaire, le laser, l'aspirateur ultrasonique, les progrès de l'anesthésie-réanimation et l'imagerie ont permis de minimiser le risque chirurgical et de réaliser, dans la majorité des cas, des exérèses tumorales quasi totales sans mortalité immédiate excessive et n'aggravant pas le tableau initial.

Il faut noter qu'à l'exception des rares cas où des signes d'engagement sont apparus, l'exérèse d'une tumeur de la fosse postérieure n'est plus une intervention réalisée en extrême urgence au milieu de la nuit ; il est actuellement possible de prendre le temps d'optimiser les conditions de l'intervention en corrigeant les troubles métaboliques et ou nutritionnels parfois importants et en mettant éventuellement en place un drainage externe.

La chirurgie est appelée à conserver la première chronologie dans la stratégie thérapeutique du médulloblastome et ce pour 2 raisons essentielles :

1. Le mode de révélation clinique de la maladie. En effet l'hypertension intracrânienne présentée par la plupart des patients au diagnostic justifie un abord rapide de la lésion responsable de l'hydrocéphalie obstructive.
2. Seul un examen anatomo-pathologique du tissu tumoral permet d'affirmer actuellement le diagnostic de médulloblastome ; dans l'avenir, la possibilité de marqueurs spécifiques dosables dans le sang ou le LCR ou les progrès de la spectroscopie permettront de franchir le pas d'un traitement médical de première intention.

En terme de résection tumorale, les possibilités de progrès sont limitées même si l'utilisation d'agents photosensibilisants tels que des dérivés de l'hématoporphyrine pourrait, en

provoquant une fragilisation des cellules tumorales et une protection relative des tissus sains, optimiser dans les prochaines années l'efficacité du laser et permettre des exérèse encore plus complètes.

2-3 Techniques (49,50)

Nous donnons ici, quelques points particuliers de technique opératoire.

a. Position du malade (Figure 19)

Le malade est assis ou en procubitus : le choix est fonction de l'habitude du chirurgien et de l'âge du patient.

Ø Position assise :

Elle rend plus aisée la dissection en empêchant l'accumulation de sang au fond de la cavité opératoire handicap sérieux de procubitus, son risque est l'embolie gazeuse ainsi que les hématomes sous duraux en postopératoire.

Ø Décubitus ventral :

Le procubitus facilite l'installation du patient, surtout dans les premières années de la vie ; elle permet un contrôle plus aisé de la tension artérielle et évite un déplacement des hémisphères cérébelleux après exérèse de tumeurs volumineuses. Elle expose aux troubles ventilatoires et à la stase sanguine.

Dans notre série cette position a été précisée dans tous les cas.

b. Voies d'abord

L'abord chirurgical de la fosse cérébrale postérieure est généralement occipital et la voie utilisée est l'occipito-cervicale médiane (51, 52) dans la majorité des cas suivie de la voie translabyrinthique ou rétrolabyrinthique (occipitale latérale) surtout pour les tumeurs latéralisées.

Dans notre série, la voie d'abord a été occipito-cervicale médiane dans 82,60% et occipito-cervicale latérale dans 17,40%.

Craniectomie sous-occipitale médiane : (Figure 18)

Indiquer pour les lésions de la région médiane : Vermis et région paramédiane des hémisphères cérébelleux, IV^{ème} ventricule, région pinéale (en cas de voie supra cérébelleux), lésions postérieurs du tronc cérébral. Elle peut être réalisée :

Soit en position assise, dont les avantages sont bien connus : Facilitation à la fois du drainage du LCR et du sang veineux, entraînant une réduction de PIC, meilleur ventilation et bonne orientation anatomique. Inversement, elle peut être à l'origine de complications dont la principale est l'embolie gazeuse. Soit en décubitus ventral, avec la tête légèrement fléchi.

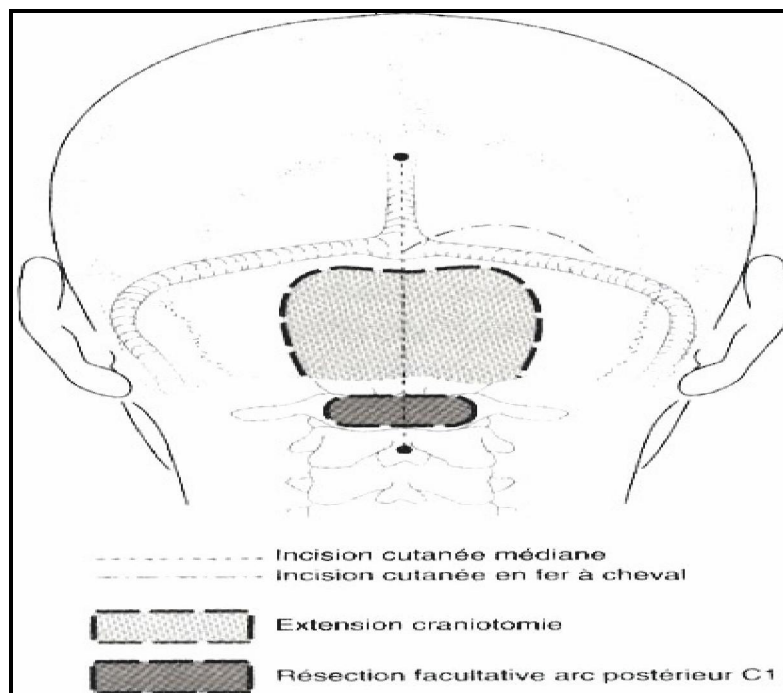


Figure 18 : Craniectomie sous-occipitale médiane

Craniectomie sous-occipitale latérale

Utilisée dans les lésions de l'angle ponto cérébelleux et d'une manière générale, dans les lésions antéro latérales par rapport au tronc cérébral. Le patient peut être placé en position

assise ou demi-assise, ou en décubitus dorsal, avec une surélévation de l'épaule et un plan sagittal céphalique presque horizontal ou latéral oblique.

***Avantages :**

- Excellente visualisation des structures anatomiques de l'angle.
- Position plus physiologique des bras du chirurgien en cas d'intervention plus longue.
- Risque faible d'hypotension ou d'embolie gazeuse.

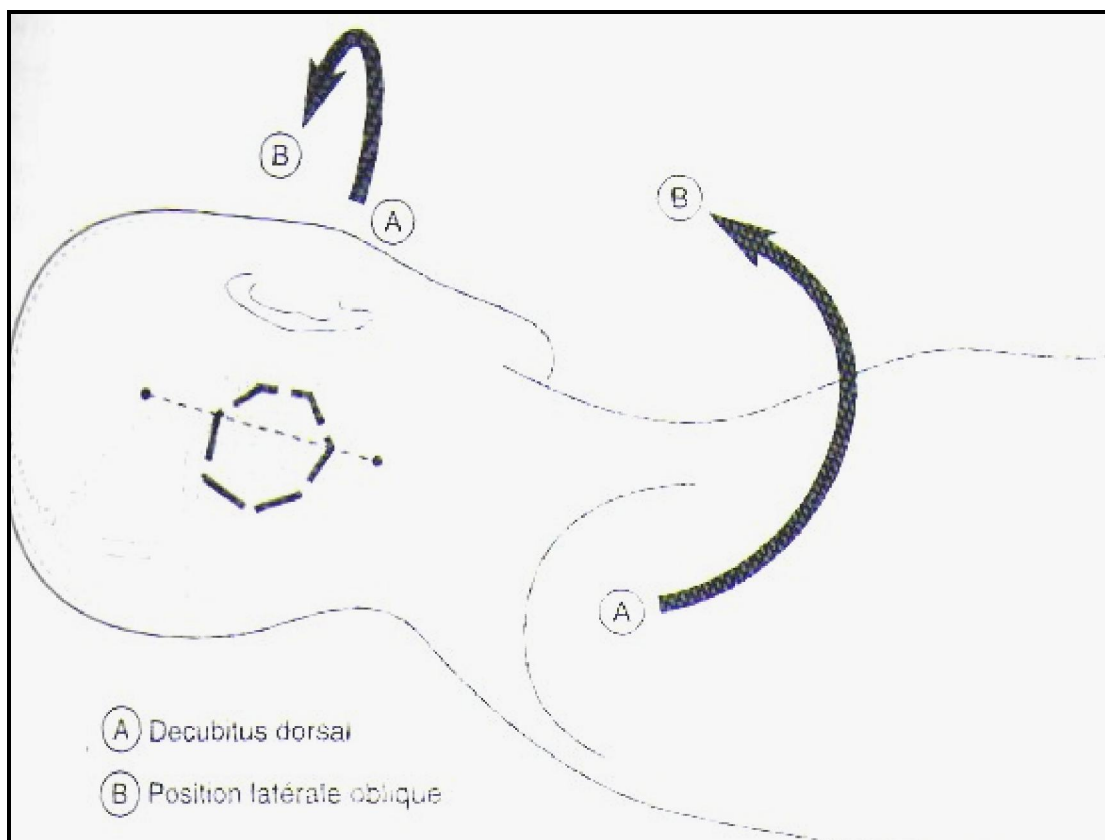


Figure 19 : Craniectomie sous-occipitale latérale.

c. Problèmes d'anesthésie-réanimation

Les accidents inhérents à la chirurgie du médulloblastome sont liés à l'existence d'envahissement du tronc cérébral ou des pédoncules cérébraux. Ils sont de plusieurs ordres :

Des troubles de la fréquence cardiaques

Des troubles du rythme

Une hypertension artérielle

Des troubles de la thermorégulation, le plus souvent à type d'hyperthermie progressive.

L'anesthésie doit prévenir le risque hémorragique (neuroleptanalgie, hypotension artérielle contrôlée, assistance respiratoire) et prévenir le risque d'embolie gazeuse.

d. Intérêt de l'exérèse chirurgicale

Cette chirurgie d'exérèse a un double but : diagnostique et thérapeutique.

L'exérèse tumorale obéit à trois principes fondamentaux :

Elle doit conduire à porter le diagnostic de médulloblastome en obtenant des prélèvements tumoraux en quantité suffisante.

Elle doit tendre à enlever la tumeur dans sa totalité sachant que le pronostic ultérieur sera moins bon si l'on se contente d'une biopsie ou même d'une exérèse partielle. Une exérèse totale est possible dans plus de 90% des cas ; l'exérèse complète de la tumeur permet de libérer le 4ème ventricule et l'aqueduc de Sylvius et le rétablissement de ce fait des voies de circulation du LCR.

Elle doit être la moins invalidante possible en évitant l'aggravation du tableau cérébelleux et une atteinte du tronc cérébral. Les limites d'une exérèse complète et la prévention d'une aggravation clinique sont liées à la présence ou non d'une infiltration du plancher du 4ème ventricule. Ce point anatomique est la clef du traitement chirurgical. Lors de l'exérèse chirurgicale, le degré de cette infiltration peut être apprécié. Il est préférable dans ce cas, de ne pas essayer d'enlever à tout prix la pellicule tumorale attachée au tronc cérébral.

La chirurgie, doit être réalisée au mieux par un neurochirurgien expérimenté. Donc le chirurgien doit faire une résection aussi totale que possible sans tenir compte de l'âge et du stade des métastases.

Tableau XV : Pourcentage du type d'exérèse chirurgicale utilisée

Auteurs	Exérèse totale	Exérèse subtotale	Exérèse partielle
ISMAILI(53)	71,43%	-	28,57%
MALECI(28)	68%	-	32%
NOEL(21)	64,2%	-	28,57%
MAMOU(7)	27,27%	54,54%	18,18%
Notre série	65,21%	30,43%	4,34%

Selon les données de la littérature l'exérèse chirurgicale totale est notée dans 27,27% à 71,43% (7, 21, 28, 53).

2-4 Complications post opératoire (54, 55, 56)

Elles dépendent de l'âge du patient, du tableau clinique initial et surtout des caractéristiques de la tumeur (volume, extension et rapports avec le plancher du quatrième ventricule).

L'examen clinique postopératoire évalue :

Les fonctions neurovégétatives avec, en particuliers : l'autonomie de la respiration, aussi l'hyperthermie, hypotension, HTA, myosis ou mydriase.

Les signes de localisations : syndrome cérébelleux, paire crânienne, atteinte des voies longues(en comparant à l'état clinique préopératoire)

L'existence d'un syndrome de la fosse postérieure avec mutisme akinétique dont la régression peut s'étaler sur plusieurs mois.

L'existence d'escarres occipitales qu'il faut éviter en changeant les points d'appuis.

L'existence d'un épanchement de LCR au niveau cervico-occipital qui peut nécessiter des mesures thérapeutiques spécifiques (compression locale, voire drainage lombaire).

On peut classer les complications selon un ordre chronologique :

a. Immédiates

Dans les cas de tumeurs très volumineuses ou lorsque existe une infiltration du plancher du quatrième ventricule, peuvent survenir :

- Un retard de réveil.
- Troubles neurovégétatifs.
- Un hématome dans le foyer opératoire dans les premières heures.

b. Secondaires

Vers le 2^{ème} ou 4^{ème} jour, peuvent apparaître :

- Des troubles de la conscience
- Des anomalies neurovégétatives.
- Une hyperthermie n'est pas rare pendant quelques jours, en général expliqué par une hémorragie méningée,
- Un tremblement parkinsonien lentement régressif, surtout chez l'adulte.

c. Tardives

Il est possible d'observer :

- Une escarre occipitale,
- Un épanchement liquidien, dans des cas non dérivées,
- Les infections méningées : les méningites post opératoires sont peu fréquentes, leur diagnostic n'est pas toujours facile, car habituelles sont les réactions méningées aspécifiques aseptiques avec pleiocytose importante et hyperglycorachie qui peuvent en imposer pour une infection.

Enfin à tout moment, peuvent survenir :

- Les hémorragies digestives : à tout moment de l'évolution post opératoire immédiate peuvent survenir des hémorragies digestives. Elles sont toujours liées à des ulcères duodénaux, et leur importance met parfois en jeu le pronostic ; imposant l'intervention pour l'hémostase.
- Un épanchement sous dural,
- Des manifestations épileptiques

Dans notre série 8 patients ont présenté des complications postopératoires:

- Une infection nosocomiale chez 4 patients.
- Un mutisme akinétique chez un patient.
- Troubles respiratoires chez 2 patients.
- Fuite de LCR chez un patient.

Aucun cas d'hématome postopératoire n'a été noté dans les suites des patients de cette série.

2-5 Mortalité opératoire (14,48)

Par mortalité opératoire, on entend per et post opératoire au cours du premier mois. Les statistiques d'avant 1960 montrent une mortalité importante oscillant autour de 30%. Dans un grand nombre de cas, elle était en per opératoire. Ensuite les résultats sont plus encourageants mais il faut interpréter le taux de 1960 à 1980 selon l'importance de la série.

Tableau XVI : Pourcentage de la mortalité opératoire

Auteurs	Mortalité opératoire
BLOOM (15)	20-25% en 1967, 10% en 1977
ISMAILI(53)	5%
CHOUX(14)	17,8% avant 1970 et 11,3% après 1970
MAMOU(7)	Mortalité nulle entre 1996 et 2001
ARAGONES(17)	36% en 1974
Notre série	Mortalité nulle entre 2003 et 2008

La mortalité opératoire du médulloblastome ne dépasse pas actuellement 5%. Cela est dû au développement des techniques d'anesthésie et de la neurochirurgie.

2-6 Bilan postopératoire (Tableau XVIII)

a. Imagerie neuroradiologique

Elle a 2 objectifs :

Ø Rechercher un résidu de la fosse cérébrale postérieure :

En période postopératoire immédiate (au plus tard dans les 48h suivant l'intervention chirurgicale), une imagerie neuroradiologique sans, puis avec injection de produit de contraste (le plus souvent la TDM) parfois une IRM) permet d'étudier au mieux l'existence d'un reliquat tumoral de la fosse postérieure en confrontation avec les données du compte rendu opératoire. Il faut souligner qu'un examen fait sans produit de contraste ou avec injection de produit de contraste d'emblée ou bien trop tardifs, n'a pas de valeur car il ne permet pas de distinguer un reliquat tumoral, un saignement postopératoire, voir une cicatrisation postopératoire. En ce qui concerne la fosse postérieure, IRM postopératoire n'est interprétable que très précocement avant 48h en postopératoire ou au-delà d'un mois.

Sur le plan pratique, cet examen devant avoir lieu dans la période postopératoire précoce, très généralement chez un enfant intubé et ventilé, la tomодensitométrie sans, puis avec injection de produit de contraste est le plus souvent utilisée en France et dans les autres pays de l'Europe. Néanmoins, L'IRM postopératoire précoce pourrait prochainement devenir l'examen standard.

Ø Rechercher une dissémination au niveau de l'axe spinal si cette recherche n'a pu être faite en préopératoire :

Cette recherche se fait par L'IRM de l'axe spinal sans, puis avec injection de produit de contraste qui doit être complète, incluant le cul de sac dural.

b. Etude du liquide céphalorachidien

Elle a comme objectif la recherche d'une dissémination méningée. Cependant, la positivité du LCR n'a pas un grand intérêt car la radiothérapie intéressera tout l'axe rachidien.

Tableau XVII : Bilan pré-opératoire recommandé par la FNCLCC

BILAN PREOPERATOIRE	Objectifs	Recommandation
fond d'œil	Recherche de signes d'hypertension Intracrânienne.	//////////
IRM cérébrale : T1 et T2 sans et avec injection de gadolinium	<ul style="list-style-type: none"> • Définition de la localisation, de la taille et de l'extension de la tumeur • Recherche de métastases Supratentorielles. • Recherche d'une dissémination Méningée. 	//////////
IRM de l'axe spinal : T1 sans et avec injection de gadolinium	<ul style="list-style-type: none"> • Recherche de métastases le long de la moelle ou au niveau du cul-de-sac. 	Recommandation : réalisation avant la chirurgie.

Tableau XVIII : Bilan post-opératoire recommandé par la FNCLCC

BILAN POSTOPERATOIRE	Objectifs	Recommandation
Imagerie neuroradiologique sans et avec produit de contraste Options : <ul style="list-style-type: none"> • scanner cérébral • IRM cérébrale 	recherche d'un résidu dans la fosse postérieure.	Recommandation : confrontation de l'imagerie avec les données du compte rendu opératoire à effectuer dans les 24 heures à 48 heures en postopératoires.
Examen cytologique du liquide céphalo-rachidien par ponction lombaire.	recherche d'une dissémination méningée	Recommandation : entre le 7 ^e et le 15 ^e jour postopératoire.

*FNCLCC : fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (France)

c. Classification post opératoire

Le standard de classification du médulloblastome est celui proposé par CHANG (L.T° qui a élaboré en 1969 une classification TM (figure 20)

T1	Tumeur ≤ 3 centimètres de diamètre limitée au vermis, au toit du quatrième ventricule, voire aux hémisphères cérébelleux
T2	Tumeur > 3 centimètres de diamètre avec envahissement d'une structure adjacente locale ou un comblement partiel du quatrième ventricule
T3 a	Tumeur envahissant deux structures adjacentes ou comblant le quatrième ventricule avec une extension au niveau de l'aqueduc de Sylvius, du foramen de Magendie ou du foramen de Luschka entraînant ainsi une hydrocéphalie marquée
T3 b	Tumeur issue du plancher du quatrième ventricule ou du tronc cérébral comblant le quatrième ventricule
T4	Tumeur envahissant localement au-delà de l'aqueduc de Sylvius jusqu'au troisième ventricule ou envahissant le tronc cérébral ou envahissant la moelle cervicale supérieure
M0	Pas d'évidence de métastase sous-arachnoïdienne ou hémato-gène
M1	Envahissement méningé à l'examen du LCR
M2	Dépôt nodulaire sous-arachnoïdien au niveau de cervelet, de l'espace sous-arachnoïdien cérébral ou dans le troisième ventricule ou les ventricules latéraux
M3	Envahissement méningé sous-arachnoïdien au niveau spinal
M4	Métastases en dehors du système nerveux central

Figure 20 : Classification TM de CHANG (1969)

Sur le plan pratique, au terme du bilan pré et postopératoire, on distingue en fait :

- **Les médulloblastomes à « risque standard » :**
 - Exérèse totale ou subtotale (absence de reliquat tumoral identifiable en imagerie Postopératoire précoce),
 - Absence de métastase supratentorielle ou le long de l'axe spinal,
 - Absence de dissémination méningée ;
 - **Les médulloblastomes à « haut risque » :**
 - Reliquat tumoral mesurable,
 - Existence de métastases supratentorielles ou le long de l'axe spinal,
 - Présence d'un envahissement du liquide céphalo-rachidien.

De plus, la conduite thérapeutique actuelle est guidée par l'âge de l'enfant :

- En effet, chez les enfants les plus jeunes, en raison des effets délétères de l'irradiation sur le système nerveux en développement, les études actuelles cherchent à éviter ou retarder l'irradiation du SNC(33).
- La borne d'âge en dessous de laquelle on souhaite éviter l'irradiation de l'ensemble du SNC dépend des études en cours ; dans la SFOP, elle est désormais fixée à 5 ans.

3- Radiothérapie (15,48,57,58)

La radiothérapie est la deuxième étape obligatoire du traitement du médulloblastome chez les enfants de plus de cinq ans. Le médulloblastome est une tumeur hautement radiosensible. Dans les années 1950, l'association à l'exérèse chirurgicale d'une irradiation de tout le système nerveux central a modifié le pronostic de cette maladie et permis un nombre important de guérisons.

La radiosensibilité du médulloblastome soupçonnée depuis 1919 s'est confirmée sur le plan clinique par les résultats des multiples équipes qui ont publié sur le sujet. Cependant cette radiosensibilité n'est pas une donnée intrinsèque du médulloblastome. La radiosensibilité du médulloblastome tient, in vivo, à des facteurs d'oxygénation tumorale, de cinétique de croissance et de repopulation.

La radiothérapie comprend systématiquement une irradiation du site primitif au niveau de la fosse cérébrale postérieure ainsi qu'une irradiation prophylactique de l'ensemble du système nerveux central (moelle épinière et encéphale), selon une technique rigoureuse, afin de limiter les risques de surdosage de l'axe médullaire et de sous-dosage des espaces sous-arachnoïdiens. Elle est réalisée dès que possible après la chirurgie. Lorsqu'une chimiothérapie est intercalée, le délai entre le geste chirurgical et la radiothérapie, protocolairement défini, doit être respecté. En cas de statut hématologique altéré par la chimiothérapie (besoins transfusionnels en plaquettes, $PN < 500$), la radiothérapie peut être réalisée sous couvert de

transfusion plaquettaire. Dans le cas des formes sans métastases ni dissémination méningée, la radiothérapie peut débuter par la fosse cérébrale postérieure.

L'objectif des thérapeutiques modernes est de parvenir, à terme, non tant à augmenter les taux de survie qu'à améliorer sa qualité.

3-1 Source

Les rayonnements utilisées sont des rayons de haute énergie, ainsi on utilise actuellement le photocobalt 60 pour le cerveau et la FCP, et on utilise les électrons pour la moelle.

3-2 Les volumes cibles

L'irradiation concerne :

- L'encéphale
- La fosse postérieure
- La moelle épinière

En raison des métastases frontales et sous frontales, il est utile d'irradier systématiquement l'étage antérieur du crâne (métastases au niveau de la lame criblée) (4).

3-3 Position de traitement (59,60)

En procubitus (décubitus ventral). Le rachis est aligné et horizontalisé autant que possible au niveau de la colonne cervicale et de l'ensellure lombaire.

Un système de contention personnalisé est indispensable pour assurer l'immobilisation de l'enfant lors de la réalisation du traitement par les différents faisceaux d'irradiation ; il facilite également la reproductibilité du traitement d'un jour à l'autre.

3-4 Délais (59)

Dans les meilleures conditions, le délai du début de la radiothérapie ne doit pas excéder dix à quinze jours après la chirurgie, en 1980, une radiothérapie préopératoire de 20 Gy a été

faite en quatre jours. Cette technique a diminué les risques hémorragiques et la dissémination peropératoire des métastases.

Tableau XIX : Délai et durée de la radiothérapie.

Auteurs	Délai	Durée
BOUFFET (18)	29 jours	45 jours
MAMOU (7)	70 jours	42 jours
Notre série	60 jours	42 jours

3- 5 Description des faisceaux (61)

a. Faisceaux crânio-cervicaux latéraux (Figure 21)

Standard :

Deux faisceaux latéraux, droit et gauche, symétriques, parallèles et opposés, centrés à mi-épaisseur du crâne, sans rotation du collimateur :

- limites supérieure et postérieure : au-dessus et en arrière du cuir chevelu.
- limite antérieure : en avant de la peau du front,
- limite inférieure : à la racine du cou, au-dessus des épaules ; à la hauteur de C7-D1 si possible, sinon C6-C7.

Options :

Rotation du collimateur selon la divergence du faisceau spinal dorsal ; angle de rotation à calculer cas par cas. Un cache personnalisé protège les yeux, la face, la thyroïde et les voies aérodigestives supérieures. La limite cervicale antérieure est située à cinq millimètres en avant du mur antérieur des corps vertébraux. Une attention particulière est portée au dessin du cache et à sa mise en place quotidienne afin de ne pas protéger indûment les espaces sous-frontaux (en raison du risque de récurrence).

La prise en charge chirurgicale des médulloblastomes : Expérience du service de neurochirurgie de l'hôpital Ibn Tofail.

Un contrôle par film ou une imagerie numérique est effectué au moins une fois par semaine.

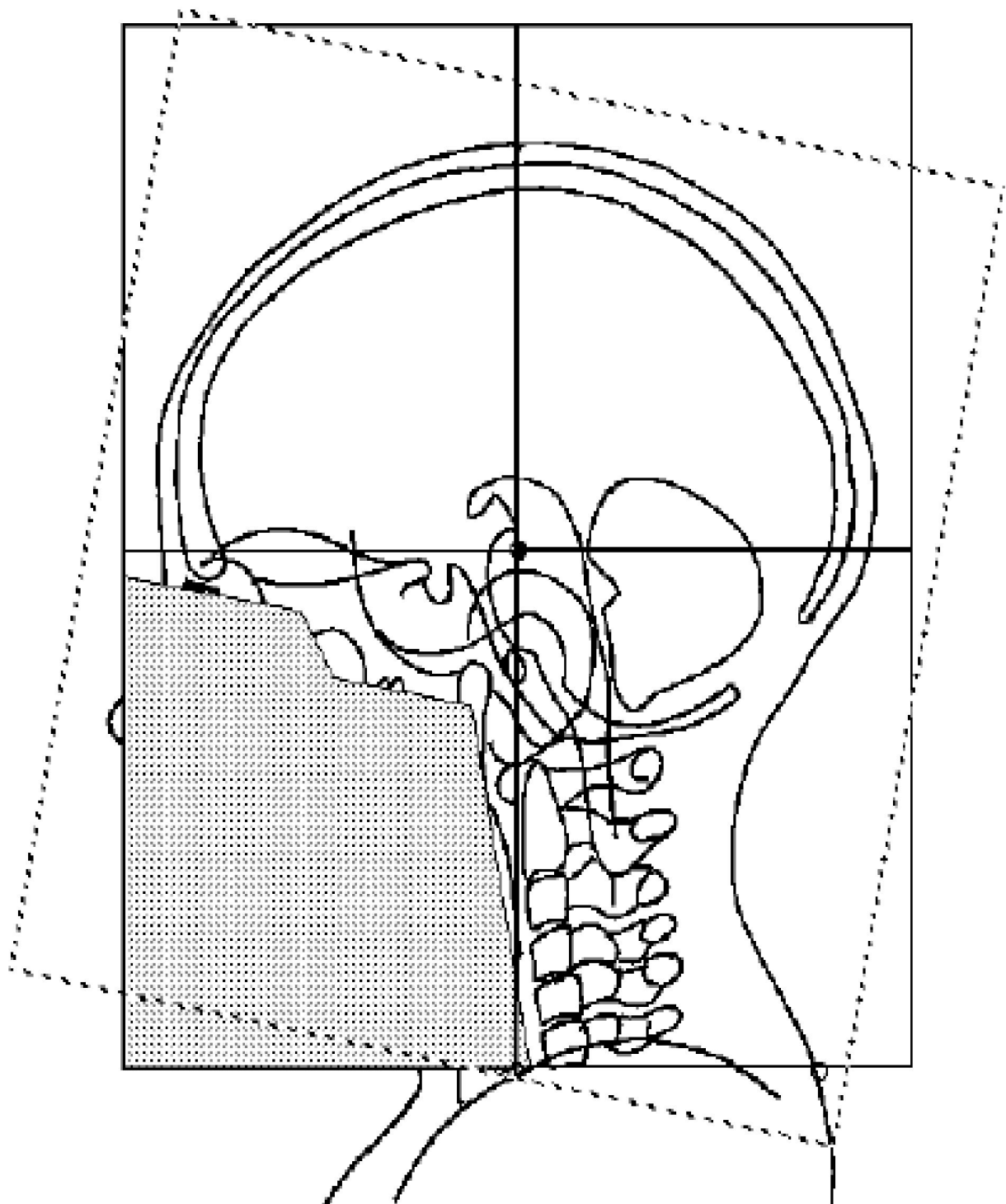


Figure 21 : Faisceau crânio-cervical

b. Faisceaux spinaux (figure 22)

Un ou deux faisceaux, supérieur et inférieur (dorsal et lombo-sacré), selon la taille de l'enfant. Vertical (aux), centré(s) à la peau sur la ligne des épineuses et contrôlé(s) au simulateur.

- Limite supérieure : jonction mobile jointive à la profondeur du canal médullaire avec les faisceaux latéraux précédents. Si l'option rotation du collimateur a été retenue pour les faisceaux latéraux crânio-cervicaux, la limite supérieure est une jonction mobile jointive à la peau, sur la ligne médiane, avec les faisceaux latéraux précédents.
- Limite inférieure : au niveau de S2-S3, ou un centimètre sous le cul de sac dural visualisé sur l'IRM, surtout chez la fille afin de limiter l'irradiation ovarienne.

Largeur des champs :

- Au niveau du rachis dorsal et du rachis lombaire : les limites latérales sont placées au sommet des apophyses transverses, soit au minimum cinq à six centimètres au niveau du rachis dorsal et plus large au niveau du rachis lombaire.
- Au niveau du sacrum : les limites latérales sont les mêmes que celles du rachis lombaire, en l'absence de métastase spinale et de dissémination méningée, surtout chez la fille afin de limiter l'irradiation ovarienne. En cas de dissémination méningée ou de métastases spinales, les limites latérales sont d'un centimètre en dehors des trous sacrés, dessinant ainsi une « bêche sacrée ».

Si deux faisceaux : jonction mobile jointive à la profondeur du canal médullaire entre D12 et L2.

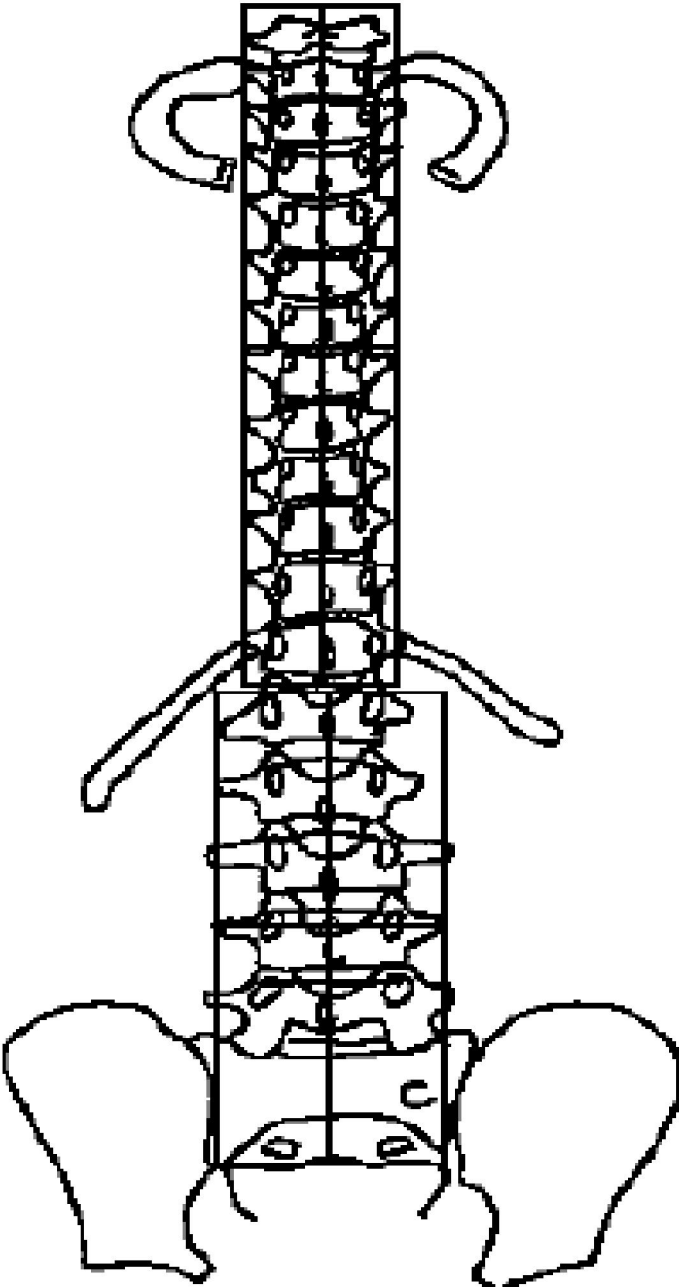


Figure 22 : Faisceaux spinaux

c. Faisceaux « fosse cérébrale postérieure » (Figure 23)

Deux faisceaux latéraux, droit et gauche, symétriques, parallèles et opposés, centrés à mi-épaisseur de la fosse cérébrale postérieure :

- limites supérieure et postérieure : de façon à inclure la tente et le cervelet en s'aidant des coupes sagittales de l'IRM postopératoire,
- limite antérieure : clinoides postérieures et clivus,
- limite inférieure : un centimètre sous le trou occipital.

d. Autres faisceaux réduits

Au lit tumoral ou au reliquat tumoral : ils consistent en une réduction des faisceaux « fosse cérébrale postérieure » pratiquée par certaines équipes lors des dernières séances d'irradiation.

A des métastases cérébrales ou spinales : un à deux faisceaux centrés sur le volume cible (volume tumoral visible sur l'IRM + marges de sécurité).

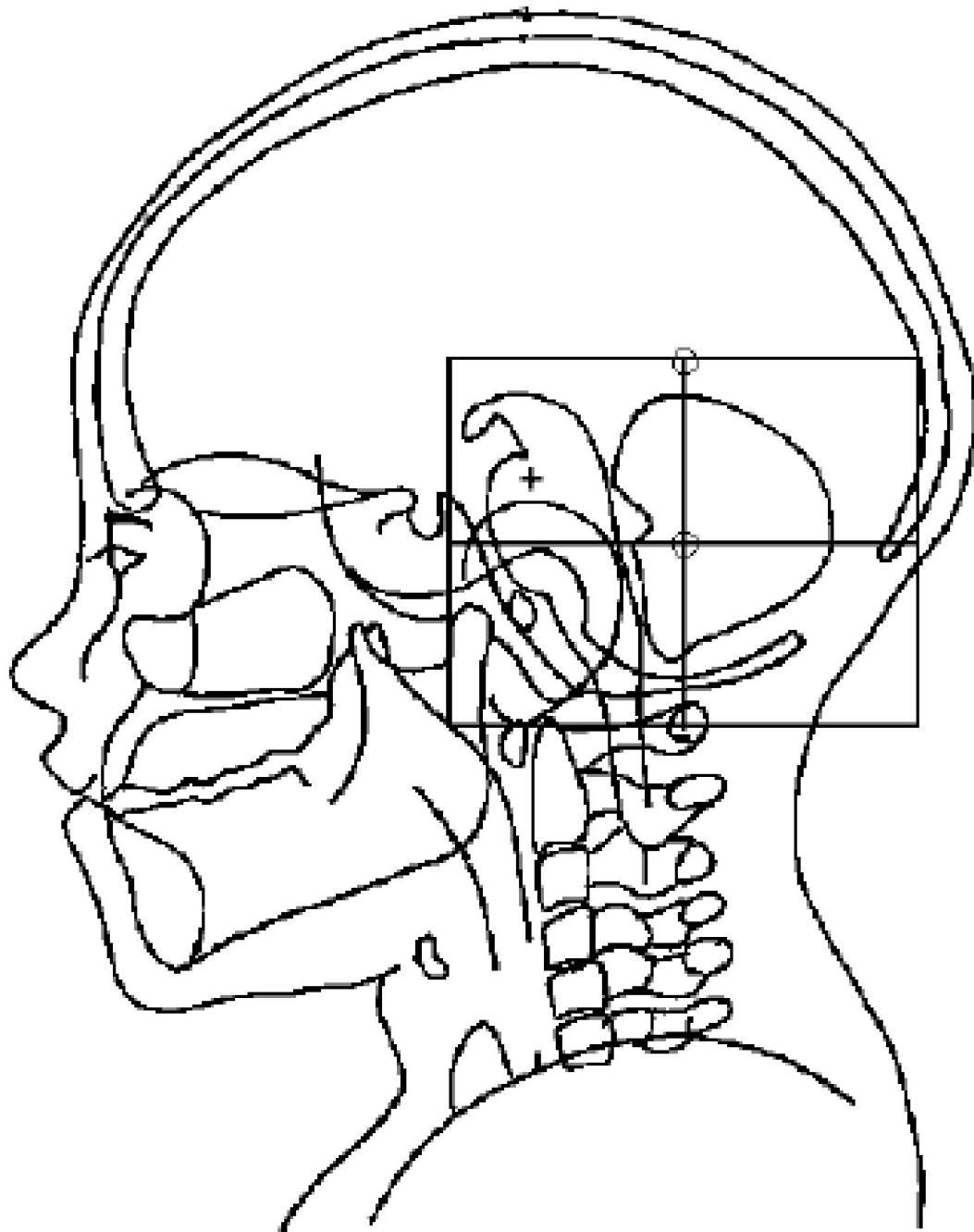


Figure 23 : Faisceau (fosse postérieure)

3-6 Rayonnements et énergie (60,62)

a. Faisceaux crânio-cervicaux latéraux

Radiothérapie de 4 à 10 MeV ou à défaut cobalt.

b. Faisceaux spinaux

Electrons d'énergie souvent égale ou supérieure à 19 MeV, afin d'inclure le mur antérieur des corps vertébraux dans l'isodose 85 % (voire 80 %) ; à défaut d'électrons d'énergie suffisante, radiothérapie de 4 MV ou cobalt 60.

c. Faisceaux « fosse cérébrale postérieure »

Radiothérapie > 10 MeV ou à défaut RX de 4 à 10 MV. Eviter le cobalt 60.

d. Autres faisceaux réduits

Rayonnement et énergie adaptés à la localisation du volume cible.

3-7 Dosimétrie

Les points de prescription de la dose sont :

- **Encéphale et axe cervical**

Sur l'axe des faisceaux crânio-cervicaux latéraux, à mi-épaisseur du crâne.

- **Axe dorso-lombaire**

Sur l'axe du ou des faisceau(x) spinal(aux), à la profondeur du canal médullaire pour les photons et à 100 % de la dose pour les électrons.

- **Fosse cérébrale postérieure**

Sur l'axe des faisceaux « fosse cérébrale postérieure », à mi-épaisseur de la fosse cérébrale postérieure.

- **Métastase**

Au centre du volume cible.

- a. Dose (53).**

- **Standards (15,63)**

- Encéphale + axe spinal : 36 Gy.
- Fosse cérébrale postérieure : 54 Gy.
- Métastase cérébrale : de 45 à 54 Gy (variable selon le volume cible).
- Métastase spinale au-dessus de L2 : de 39,6 à 45 Gy (variable selon le volume cible).
- Métastase spinale au-dessous de L2 : de 50,4 à 54 Gy (variable selon le volume cible).
- Fractionnement et étalement : 1,8 Gy par séance, cinq séances par semaine. Tous les volumes cibles encéphaliques et spinaux sont irradiés à chaque séance par tous les faisceaux.

- **Option**

Encéphale + axe spinal : 25,2 Gy pour les médulloblastomes à risque standard dont le traitement postopératoire comporte en outre une chimiothérapie.

Recommandation

La diminution des doses d'irradiation crânio-spinale à 25,2 Gy (pour les médulloblastomes à risque standard, voire à haut risque lorsqu'il s'agit d'un reliquat tumoral postopératoire ayant régressé complètement après chimiothérapie), dans le but de diminuer le taux de séquelles tardives, n'est recommandée que dans le cadre de protocoles évalués (Société française d'oncologie pédiatrique, Société internationale d'oncologie pédiatrique, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer).

Les essais randomisés étudiant dans le bras expérimental la baisse de la dose de l'irradiation crâniospinale prophylactique dans les médulloblastomes de risque standard ne concluent pas en faveur de la désescalade.

Toutefois, l'interprétation de leurs résultats doit être prudente :

- dans l'étude SIOP [64], le groupe des malades traités par radiothérapie à dose réduite non retardée par une chimiothérapie sandwich a un pronostic voisin de celui traité par radiothérapie à dose conventionnelle.
- dans l'étude POG-CCG (IN 64) qui compare deux groupes (irradiation prophylactique à dose conventionnelle de 36 Gy *versus* à dose réduite de 23,4 Gy) et qui rapporte un taux de récurrence axiale plus fréquent dans le groupe irradié à dose réduite, aucune chimiothérapie n'était associée à l'irradiation.

3-8 Contrôle de qualité

La radiothérapie du médulloblastome est difficile à exécuter. Un contrôle de qualité incluant la révision des clichés de centrage et des gammagraphies est nécessaire pour évaluer les résultats thérapeutiques.

3-9 Complications

Certaines sont gravissimes et mortelles, d'autres sont bénignes et transitoires, d'autres enfin sont séquellaires. Elles sont toutefois de moins en moins fréquentes.

a. Atteintes du système nerveux central :

² Atteintes fréquentes :

Elles sont l'objet de préoccupation permanente des radiothérapeutes et consistent-en :

- Des troubles psycho-intellectuels avec impossibilité de scolarisation normale pour près des deux tiers des survivants.
- Des séquelles endocriniennes dominées par le déficit statural lié à l'effet combiné du déficit en hormone de croissance et des lésions cartilagineuses rachidiennes.

² Les atteintes rares :

Il s'agit de :

- Radionécrose (notion de seuil de radiosensibilité).
- Tumeurs radio induites (tumeurs sarcomateuses, méningiomes, gliomes) survenant de la 5^{ème} à la 20^{ème} année après le traitement et ne concernant que les médulloblastomes traités dans l'enfance.
- Myélites.

b. Atteintes d'autres tissus :

² La peau

Atteinte se traduit par :

- Une radio-épidermite sèche, constante et bénigne.
- Des séquelles (rares) : pigmentation cutanée, télangiectasies.
- Une alopecie : les hautes énergies permettent une repousse des cheveux, qui se fait généralement dans les six mois, l'alopecie peut exceptionnellement persister, surtout sur la région occipitale.

² Le rachis :

Il a été observé des troubles de la croissance rachidienne fréquents en fonction de la dose et de l'âge : il semble que la radiothérapie soit la plus néfaste pour le rachis avant 6ans et vers 12-13 ans, au moment de la croissance maximale. Toutefois, bon nombre d'auteurs n'ont observé aucune lésion de ce type.

² Système hématopoïétique et immunitaire :

Peuvent survenir :

- Une leucopénie et/ou une thrombopénie, habituelle mais transitoire.
- Une seule leucose a été décrite.

² Tumeurs thyroïdienne :

Ce sont les tumeurs les plus fréquentes chez l'enfant après la radiothérapie, elles surviennent généralement entre la 5^{ème} et la 20^{ème} année.

² Autres :

- Des complications oculaires : cataracte (exceptionnelle et opérable),
- Des complications vestibulaires (exceptionnelles)

4- Chimiothérapie (4,48,64,65)

C'est la troisième étape dans le traitement du médulloblastome. Pour plusieurs auteurs l'introduction de la chimiothérapie complémentaire dans le traitement des médulloblastomes de l'enfant a pour principal objectif d'amener une réduction de la fréquence des récives qui restent très élevées malgré l'association chirurgie et radiothérapie. Depuis les années soixante, de nombreux agents chimiques ont été utilisés dans le traitement des médulloblastomes récidivant et ont fait preuve d'une certaine efficacité. Mais leur utilisation au moment des récives, alors qu'une détérioration neurologique était déjà installée, ne pouvant constituer qu'un traitement palliatif.

L'efficacité d'une chimiothérapie complémentaire, dans le traitement initial du médulloblastome, restait à démontrer, et sa place chronologie à définir.

Le médulloblastome est une maladie hautement chimio sensible : cela est bien démontré dans les formes avec cibles évaluables initiales(63), ou dans les formes récidivantes(48) .Les taux de réponse (diminution de volume tumoral supérieure à 50 %) varient entre 60 et 100 % dans les études de phase II où le nombre de malades évaluables est compris entre six et trente. Les meilleurs taux de réponse dans les essais de phase II ont été obtenus par des polychimiothérapies telles que « huit drogues en un jour » « étoposide-cisplatine » (66) « étoposide-carboplatine » ou MOPP (chlormétine , vincristine, procarbazine, prednisone).

La prise en charge chirurgicale des médulloblastomes : Expérience du service de neurochirurgie de l'hôpital Ibn Tofail.

Plusieurs essais randomisés testant la chimiothérapie associée à l'irradiation ont été réalisés (67) aucun n'a formellement démontré le bénéfice d'une chimiothérapie ajoutée à la radiothérapie.

Néanmoins, les résultats rapportés plaident en faveur du bénéfice de la chimiothérapie dans les formes à haut risque (tableau XX).

Tableau XX : Rôle de la chimiothérapie

Références	[PACKER1994]	[BAILEY1995]	[GENTET1995]
Tiré au sort	Non	Oui	Non
Année d'inclusion	Entre 1983 et 1993	Entre 1984 et 1989	Entre 1985 et 1988
Description	Patients à haut risque (= envahissement du tronc cérébral, résection subtotale, présence de métastases) : - radiothérapie conventionnelle chez les patients âgés de plus de 5 ans ; désescalade à 24 Gy de l'irradiation prophylactique chez les patients âgés de 18 mois à 5 ans - chimiothérapie vincristine CCNU, cisplatine	Pour tous les patients, randomisation : administration ou non d'une « chimiothérapie sandwich » par vincristine, procarbazine et méthotrexate. Patients de « risque standard », randomisation supplémentaire : radiothérapie crânio-spinale à dose standard ou à dose réduite (25 Gy). Patients à haut risque : chimiothérapie postirradiation par vincristine, CCNU	Patients à « risque standard » : - « chimiothérapie sandwich », 2 cures « 8 en 1 » et 2 cures méthotrexate, - irradiation du SNC : fosse postérieure 55 Gy ; axe spinal 30-35 Gy ; encéphale 27 Gy Patients à haut risque : - « chimiothérapie sandwich » : <i>idem</i> - irradiation : <i>idem</i> avec <i>boost</i> sur les métastases - chimiothérapie après irradiation : 4 cures de « 8 en 1 »
Stratification		« Risque standard » ou haut risque	« Risque standard » ou haut risque
Nombre de patients	63	446 Randomisés et inclus dans l'essai : 364	70
Survie	85 % à 5 ans	Non communiquée	Non communiquée
DFS	Globales : 85 % à 5 ans Métastatiques : 67 % à 5 ans Localisées : 90 % à 5 ans (p = 0,04)	59 % à 5 ans Avec « CT sandwich » : 58 % sans « CT sandwich » : 60 % Différence NS	62 % à 5 ans 59 % à 7 ans
Commentaires	Confirme le bénéfice de la chimiothérapie dans les formes métastatiques	Hétérogénéité du stadage - Pas de bénéfice démontré de la « chimiothérapie sandwich » dans aucune des catégories de risque - Hypothèse d'un risque accru lorsque la « chimiothérapie sandwich » retarde une irradiation prophylactique à dose désescaladée dans les médulloblastomes de « risque standard »	Pas de différence de survie selon le groupe à risque Diminution de la dose d'irradiation de l'encéphale sans altérer les résultats de survie

CCNU: lomustine.

CT : chimiothérapie.

DFS : *Disease Free Survival (survie sans rechute)*.

MOPP : chlormétine, vincristine, procarbazine, prednisone.

NS : non significative.

RT : radiothérapie.

Le pronostic des formes de médulloblastome à haut risque reste mauvais. Le bénéfice de la chimiothérapie dans l'amélioration de la survie paraît hautement probable pour les médulloblastomes à haut risque, en particulier pour les formes métastatiques (40).

4-1 Médulloblastome à risque standard

L'intérêt de la chimiothérapie dans les formes à risque standard n'est pas clairement démontré (niveau de preuve C). En conséquence, l'utilisation d'une polychimiothérapie associée à l'irradiation aux doses conventionnelles du système nerveux central ne peut être une recommandation dans les formes à risque standard. Toutefois, lorsque l'on décide de prendre l'option, dans ces formes à risque standard, de diminuer la dose d'irradiation prophylactique du système nerveux central afin de tenter de diminuer le risque d'apparition de séquelles tardives, comme c'est le cas dans le protocole actuel de la Société française d'oncologie pédiatrique, l'utilisation d'une polychimiothérapie associée à l'irradiation devient fortement recommandée afin de compenser la diminution des doses de radiothérapie.

4-2 Schémas thérapeutiques (3)

La conduite thérapeutique actuelle est guidée par l'âge de l'enfant. On distingue :

- les enfants pour lesquels l'irradiation du système nerveux central fait partie intégrante du traitement.
- les enfants les plus jeunes pour lesquels, en raison des effets délétères de l'irradiation sur le système nerveux en développement, les études actuelles cherchent à éviter l'irradiation du système nerveux central.

La borne d'âge en dessous de laquelle on souhaite éviter l'irradiation de l'ensemble du SNC dépend des études en cours ; dans la SFOP, elle est désormais fixée à cinq ans.

a. Enfants de plus de cinq ans

Schéma thérapeutique

Standards

Chirurgie suivie de l'irradiation aux doses conventionnelles du système nerveux central :

- 55 Gy sur la fosse postérieure,
- 35 Gy sur l'encéphale,
- 35 Gy sur l'axe spinal.

Ce traitement standard est le bras de référence des différents essais thérapeutiques randomisés évaluant soit l'efficacité de la chimiothérapie(109), soit la possibilité d'une radiothérapie prophylactique à dose réduite.

La recommandation essentielle concernant le choix thérapeutique est l'inclusion de ces patients dans des études nationales (SFOP) ou internationales (Société internationale d'oncologie pédiatrique (SIOP)) pour la prise en charge conjointe par des équipes spécialisées en neurochirurgie infantile, en radiothérapie et en oncologie pédiatrique.

Options

Le choix des cures de chimiothérapie est effectué selon les résultats des études de phase II sur les médulloblastomes avec cible évaluable lors du diagnostic initial ou lors de la rechute.

Lorsqu'une chimiothérapie est indiquée, l'utilisation conjointe de plusieurs drogues paraît souhaitable. L'option prise par la SFOP concernant le choix des chimiothérapies s'est faite sur deux associations dont les taux de réponse en phase II sont les meilleurs : huit drogues en un jour (associant cisplatine, étoposide, cyclophosphamide, BCNU, Aracytine, solumedrol, procarbazine, hydroxyurée et étoposide, carboplatine.

Chronologie des traitements postopératoires (68, 69)

Options

Les options concernant le moment de l'administration de la chimiothérapie sont :

- chimiothérapie postopératoire précédant l'irradiation.
- chimiothérapie pendant l'irradiation.
- chimiothérapie succédant à l'irradiation.

La chimiothérapie postopératoire précédant l'irradiation (« chimiothérapie *sandwich* »), a été utilisée chez les jeunes enfants afin de retarder le début de l'irradiation et, dans les formes

métastatiques ou incomplètement réséquées(66), dans le but d'améliorer la qualité de la rémission au moment de l'irradiation. Ses avantages théoriques et pratiques en ont fait étendre le champ d'application aux formes non métastatiques, même après exérèse complète(70,71).

Recommandation

Il est recommandé de ne pas débiter l'irradiation au-delà de 90 jours après la chirurgie . L'inclusion dans un protocole évalué et la prise en charge par une équipe spécialisée sont recommandées.

b. Enfants les plus jeunes

Standard

Chimiothérapie postopératoire pendant un ou deux ans pour retarder l'irradiation jusqu'à ce que l'enfant atteigne au moins trois ans.

Options

L'option actuelle prise par la SFOP est celle d'une polychimiothérapie alternée de seize mois comprenant des cures associant carboplatine et procarbazine, étoposide et cisplatine, vincristine et cyclophosphamide. Les modalités de la chimiothérapie peuvent être plus intensives en cas de formes métastatiques(53,72).

L'option est également prise chez ces patients de prévoir systématiquement une cryopréservation de cellules souches hématopoïétiques, afin d'être dans des conditions de pouvoir réaliser une chimiothérapie intensive avec secours hématopoïétique(73,72).

Les résultats actuels chez les jeunes enfants atteints de médulloblastome de risque standard font discuter de préconiser l'attitude de chimiothérapie exclusive de première intention chez les enfants allant jusqu'à un âge de cinq ans (39) . La borne d'âge en dessous de laquelle on souhaite éviter l'irradiation de l'ensemble du SNC dépend des études en cours ; dans la SFOP, elle est désormais fixée à cinq ans.

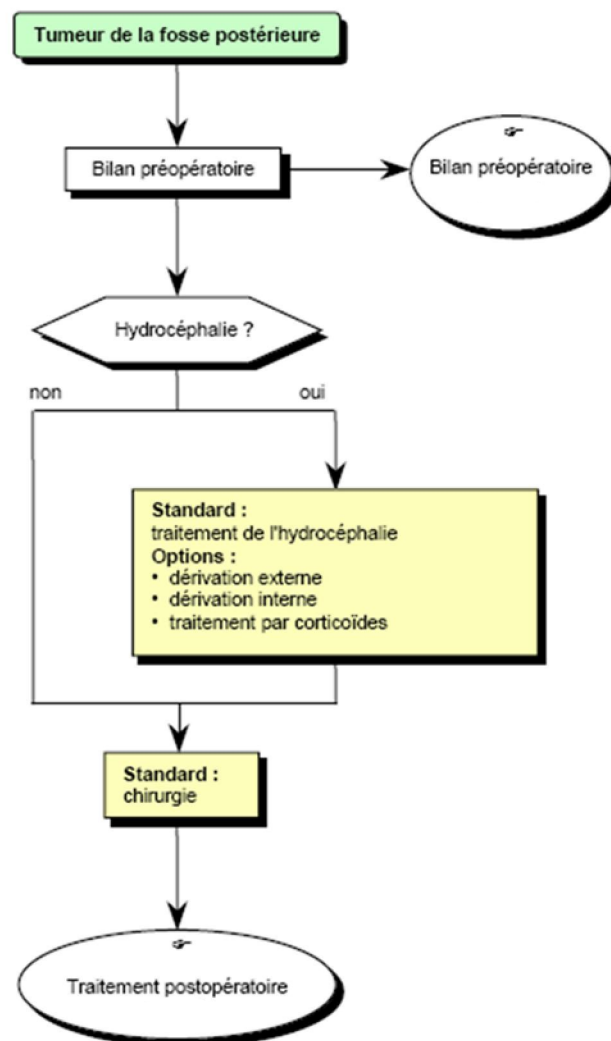


Figure 24 : Conduite à tenir devant une tumeur de la fosse cérébrale postérieure (64)

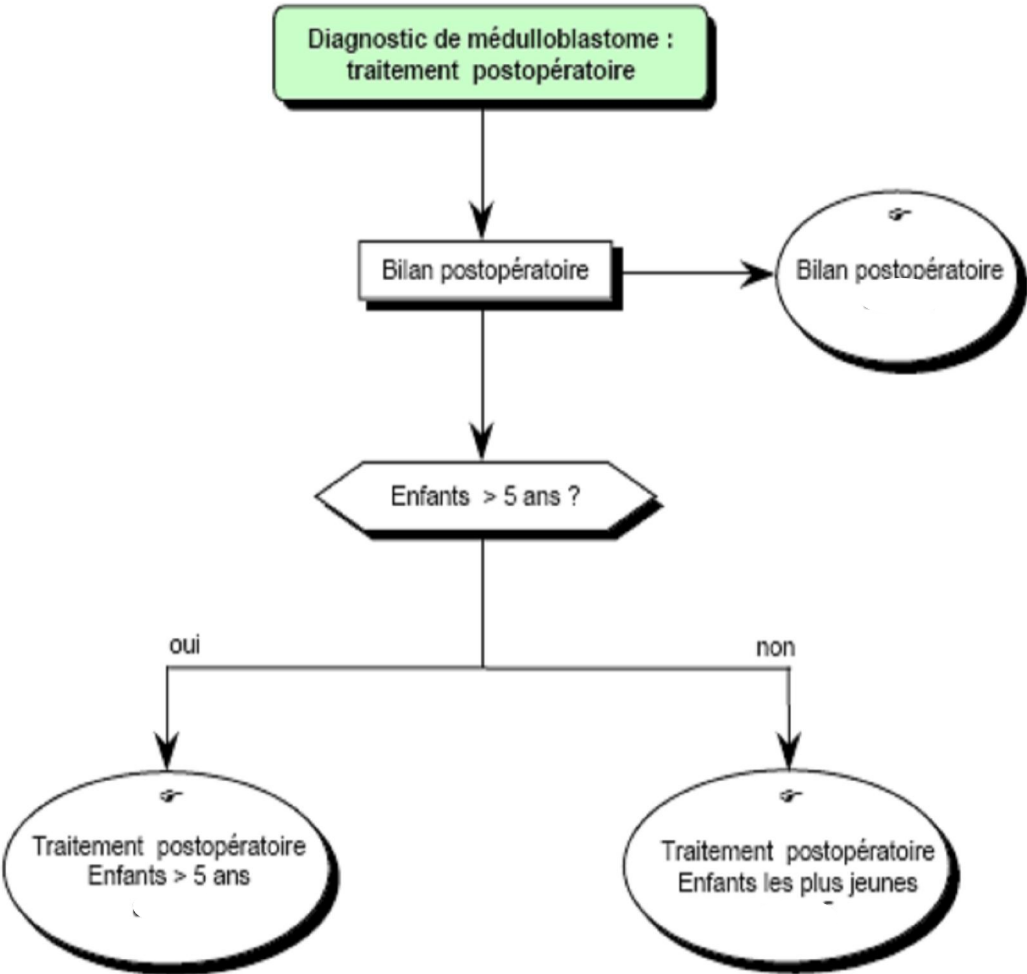


Figure 25 : Diagnostic de médulloblastome (Traitement postopératoire) (64).

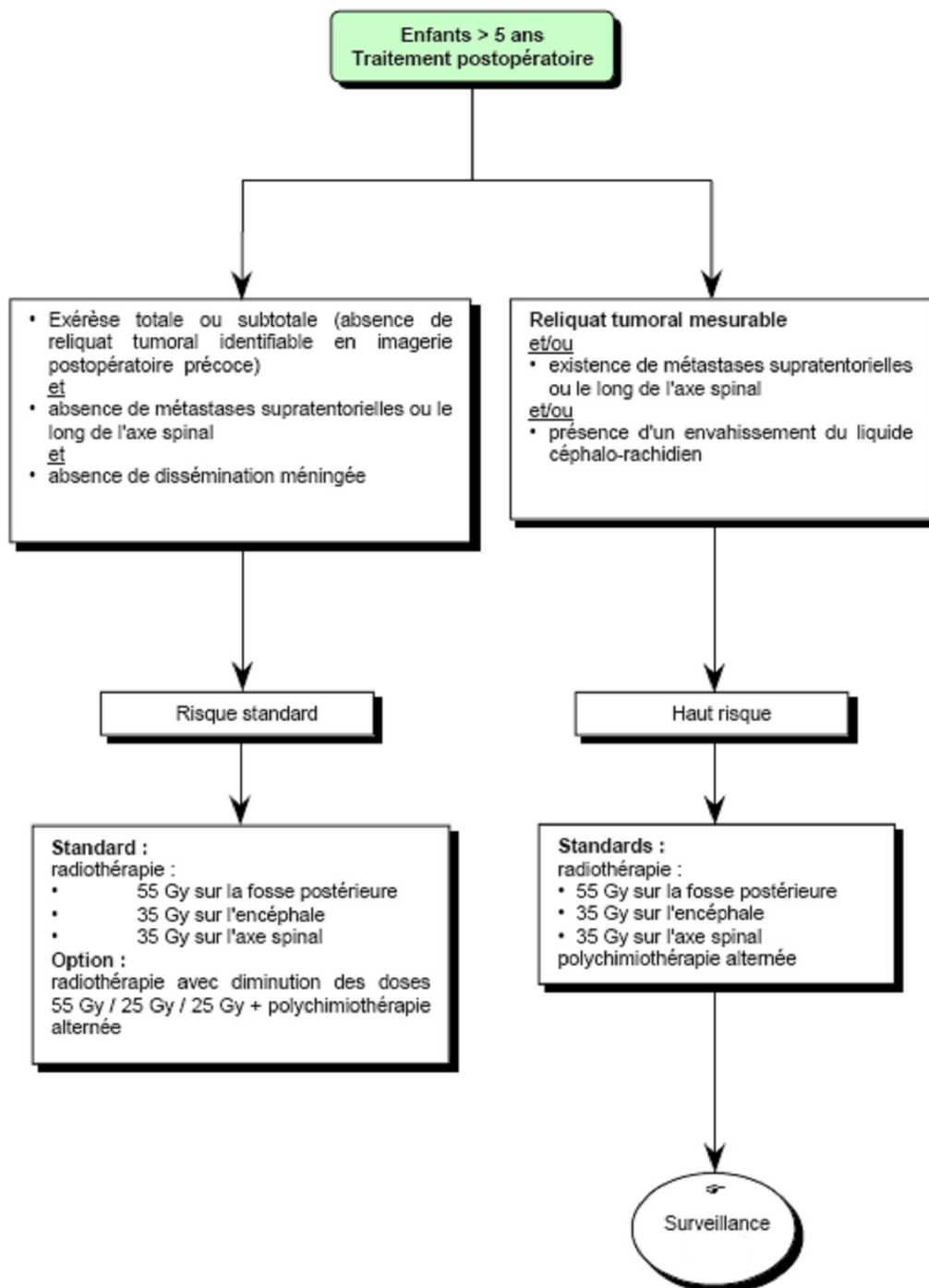


Figure 26 : Traitement post opératoire des enfants > 5ans (64)

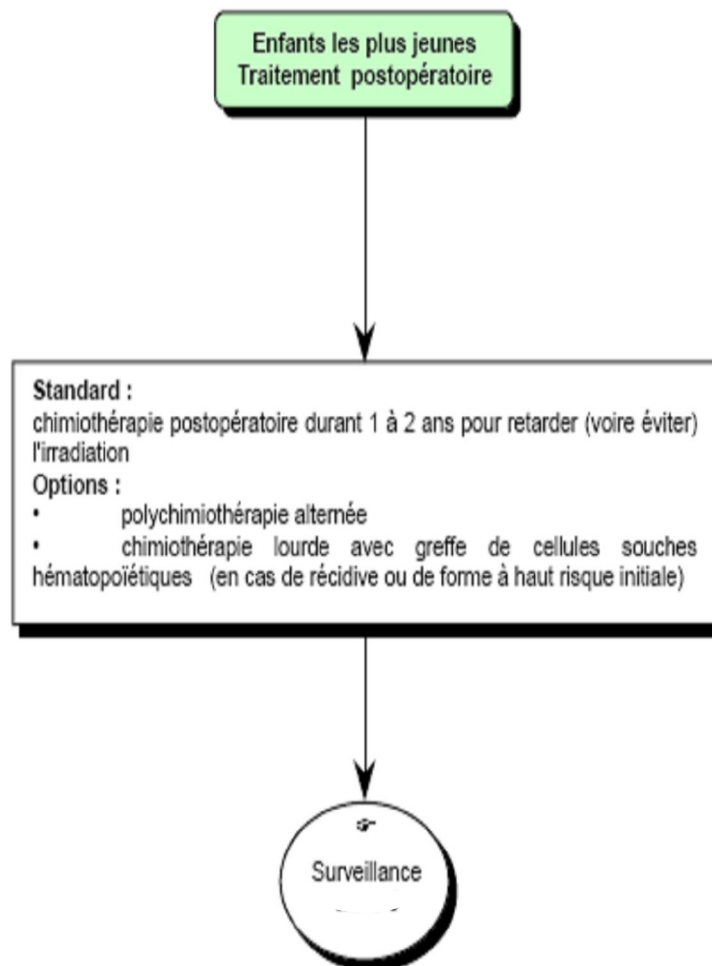


Figure 27 : Traitement post-opératoire des enfants < 5ans (64)

XII. SURVIE ET EVOLUTION (14, 74, 75)

Le médulloblastome impose une longue surveillance qui va durer des années et pratiquement toute la révolution est jalonnée de nombreux examens, de désillusions et d'espoirs, de rechutes et de ré-interventions. On ne peut méconnaître le traumatisme psychique que cela représente pour le malade et son entourage. Il est par conséquent essentiel de réduire au maximum ces contrôles et de les grouper dans certaines périodes de l'année.

Le diagnostic précoce d'une récurrence, d'une métastase souvent muette cliniquement justifie la reprise du traitement dont les effets, même dans les cas de dissémination, sont loin d'être négligeables.

La surveillance comporte essentiellement des examens cliniques, scanner, contrôle du LCR et IRM à intervalles réguliers. Les 2 premières années, la périodicité est peu près de quatre contrôles cliniques et trois IRM et examens du LCR par an. puis deux fois par an les années suivantes.

Tableau XXI: Surveillance après traitement du médulloblastome.

Examen standard		1ère année	2ème année	3ème année	4ème année
Examen Clinique	2 mois après la fin du traitement	Tous les 2 mois	Tous les 4 mois	Tous les 4 mois	Tous les 6 mois
IRM Cérébrale IRM de l'axe spinal		Tous les 4mois	Tous les 4mois	Tous les 6 mois	1 fois par an

MARTON a travaillé sur l'augmentation des polyamines, qui refléterait assez fidèlement l'évolutivité de la tumeur, sa progression, sa régression et la réponse à la thérapeutique. Il a

étudié les variations des taux des trois polyamines : la putrescine, spermidine et la spermine chez 32 patients :

- Chez 15 patients : l'élévation du taux de putrescine a signalé une récurrence avant les autres examens.
- Chez 8 patients, les taux de putrescine étaient élevés au moment de la récurrence
- Chez trois patients, il y eut une récurrence sans élévation des polyamines

Il n'y a eu dans cette série aucun cas positif, MARTON a préconisé par conséquent que ces dosages deviennent un examen de routine dans la surveillance des médulloblastomes.

Le médulloblastome est la tumeur cérébrale qui donne le plus de métastases à l'intérieur du système nerveux central, il partage en effet avec l'épendymome l'extraordinaire faculté de se propager le long de l'axe cérébro-spinal.

On entendra par récurrence, des localisations secondaires au niveau de la fosse postérieure, par les métastases les localisations autres, Toutes confondues. La fosse cérébrale postérieure est établie comme étant le site préférentiel des rechutes.

1- Concept de période de risque (23)

Pour les tumeurs embryonnaires, le concept de période de risque a été défini par COLLINS (IN 23) en 1955 pour le néphroblastome. Il postule que la période de risque de reprise du processus tumoral est égale à l'âge du patient au moment du diagnostic, auquel s'ajoutent les 9 mois de gestation. COLLINS affirme que la tumeur débutant in utero deviendra évidente après une période de temps correspondant à sa potentialité de croissance qui reste constante pour chaque tumeur. En conséquence, les cellules tumorales non détruites par les traitements reviendront cliniquement détectables durant la même période de temps. Un patient survivant à la période de risque sans reprise tumorale est théoriquement guéri.

BLOOM (15) (1969-1971) ; le premier a l'a appliqué au médulloblastome et WILSON en 1970, a insisté sur l'intérêt d'apprécier les résultats du médulloblastome, non par les survies à 5 et 10 ans mais par la période de risque.

2- Envahissement leptoméninges disséminés (14)

Il est présent dans plus de la moitié des cas autopsiques. Il est suspecté devant une détérioration de l'état général, un tableau d'hypertension intracrânienne et des troubles de la conscience. Le diagnostic est confirmé par la tomodensitométrie, Imagerie par résonnance magnétique (IRM) et la cytologie du LCR mais il existe des faux négatifs.

Une dissémination sous-arachnoïdienne est souvent associée à une récurrence ou une métastase.

3- Récidives au niveau de la fosse cérébrale postérieure (14)

3-1 Généralités

Les récurrences sont la cause la plus fréquente des décès secondaires.

Elles sont signalées dans 30% dans la littérature mais il s'agit principalement de récurrences cliniquement décelées or Un certain nombre reste longtemps infracliniques et ce sont souvent les métastases supratentoriels. Avant même les métastases extranévraxiques, Qui sont les premières décelées.

La fréquence des récurrences locales par rapport aux disséminations secondaires du médulloblastome représente de 40 à 60% des cas. Lorsqu'elle survient, elle est isolée dans 60% des cas et dans 21% des cas associée à une dissémination spinale. Il y a parfois des modifications histologiques : différenciation de la tumeur initiale et effets de la radiothérapie.

3-2 Délai d'apparition

Schématiquement, on peut dire que 50 % apparaissent entre 6 et 12 mois, 20% après 2 ans. Le diagnostic est évoqué devant : une reprise des symptômes d'hypertension

La prise en charge chirurgicale des médulloblastomes : Expérience du service de neurochirurgie de l'hôpital Ibn Tofail.

intracrânienne, une aggravation du syndrome cérébelleux résiduel ou par un examen systématique de surveillance.

La cytologie du LCR n'est pas toujours positive.

Tableau XXII : Délai d'apparition des récurrences au niveau de la FCP

Auteurs	Délai d'apparition
NOEL (21)	24 mois
ARAGONES(17)	36 mois
ISMAILI (53)	36 mois
Notre étude	10 mois

3-3 Traitement (14)

En pratique, l'immense majorité des récurrences locales ne sont pas chirurgicales et ne bénéficient simplement que d'un drainage liquidien en raison de l'aspect illusoire d'une chirurgie agressive : la tumeur est presque toujours adhérente au plancher ventriculaire et infiltrante et la mortalité opératoire est de 40 à 60%

Dans les rares cas, des survies importantes ont été décrites mais avec une association à la radiothérapie. Le sous dosage initial de cette dernière est la principale cause de récurrence tumorale annoncée par les auteurs.

La sommation des doses du traitement primitif est un facteur limitant de l'irradiation de la récurrence. Cette irradiation localisée de la récurrence peut, dans certains cas où l'irradiation première a été faible, s'accompagner d'une nouvelle irradiation de tout l'axe ; les doses publiées par les auteurs sont variables.

L'utilisation de la chimiothérapie dans le traitement du médulloblastome a débuté en 1965 et a été longtemps réservée au traitement des récurrences locales et des métastases.

3-4 Résultats

La survie moyenne après récurrence varie essentiellement de 10 et 19 mois dans les séries rapportées par CHOUX(14), qui estimée pour sa part, qu'il a 91% dans la 1ère année.

Il existe dans les séries, des cas généralement uniques de survie particulièrement longue après récurrence.

4- métastases spinales (14)

La dissémination spinale reste l'une des évolutions les plus redoutables du médulloblastome au même titre que la récurrence locale. Les rechutes spinales sont souvent secondaires à une reprise évolutive de la tumeur initiale. Mais peuvent apparaître de façon isolée comme dans deux cas de notre série. Une dose d'irradiation spinale inférieure à 30 Gy est un facteur de risque de rechute spinale. La fréquence des rechutes spinales augmente au fur et à mesure que l'on descend le long du rachis, ceci peut s'expliquer par le dépôt de cellules (flottantes) au niveau du cul de sac dural La présence de cellules néoplasiques dans le LCR est fréquente dès le début de la maladie, en cas de recherche systématique. Leur présence est associée à un plus haut risque de rechute spinale.

4-1 Localisation

Tableau XXIII : Localisation des métastases spinales du médulloblastome (14).

Localisation	Pourcentage
lombosacrée	44%
dorsales	23%
Cervicales	17,5%
Généralisées	15,5%

La plupart sont intradurales et extramédullaires constituées de nodules tumoraux plus ou moins accolés les uns aux autres elles sont rarement intramédullaires. Elles sont associées dans la majorité des cas à une autre localisation particulière ou à une récurrence locale.

4-2 Délai

Elles apparaissent majoritairement dans les deux premières années mais surviennent parfois jusqu'à huit ou dix ans après, elles peuvent se révéler avant la tumeur de la fosse postérieure ou avant la récurrence.

4-3 Circonstance de découverte

Leur découverte se fait soit grâce au dépistage systématique par une IRM de la moelle épinière soit devant :

- Des douleurs.
- Signes moteurs.
- Un syndrome de la queue de cheval.
- Ou plus exceptionnellement devant une quadriplégie ou troubles de la respiration.

4-4 Traitement

Contrairement aux autres localisations secondaires, elles sont encore volontiers chirurgicales, notamment les localisations lombo-sacrées. Cette chirurgie peut être : une décompression chirurgicale, une laminectomie décompressive en cas d'urgence parfois ou bien une abstention en cas de lésions multiples ou disséminées.

La radiothérapie est difficile du fait des doses déjà reçues. Les métastases se faisant souvent dans le cul de sac dural en raison de la pesanteur, la dose délivrée à la queue de cheval peut être plus forte, puisque le risque de myélite est dans ce cas absent.

Quant à la chimiothérapie, elle est identique à celle qui est utilisée dans toute reprise tumorale.

4-5 Résultats

Les localisations spinales peuvent s'accompagner contrairement aux métastases supratentorielles et aux récives locales, de survies assez longues.

5- Métastases supratentorielles (76)

Leur fréquence est inférieure aux localisations spinales. La clinique est volontiers sournoise, le diagnostic souvent tardif, elles sont fréquemment la cause d'un décès.

Pour ARAGONES (17), elles représentent 5% des cas. Un des facteurs favorisant essentiels est une radiothérapie techniquement insuffisante (absence de couverture de la lame criblée).

Elles sont diffuses ou se présentent sous la forme d'une masse tumorale de localisation frontale ou temporale.

Dans 38% des cas, la métastase supratentorielle est isolée ; sinon elle est associée à une récive au niveau de la fosse cérébrale postérieure ou une localisation spinale.

En réalité, même lorsque la localisation supratentorielle paraît isolée, elle est souvent accompagnée d'un envahissement diffus des citernes de la base et quelques fois de localisations ventriculaires.

Elles surviennent dans la plupart des cas plus tardivement que les localisations spinales.

5-1 Clinique

Elles se traduisent généralement par une reprise de l'hypertension intracrânienne. Une altération de l'état général ou une comitialité beaucoup plus que par des signes neurologiques de localisations.

5-2 Traitement

Certaines peuvent bénéficier d'une exérèse chirurgicale dans le cas d'une lésion unique, de volume modéré, sous frontale ou corticale avec un bon état clinique ou une lésion plus

volumineuse dans le but de diminuer ses dimensions et faciliter le traitement complémentaire. Des survies correctes sont décrites après l'intervention.

Pour ce qui est de la radiothérapie, les doses dépendent de la dosimétrie de la première irradiation. L'association radiothérapie/chimiothérapie donne les plus longues survies surtout si elle est précédée d'une exérèse chirurgicale. Une chimiothérapie seule est indiquée s'il existe plusieurs masses supratentorielles ou profondément situées.

6- Métastases extranévraxiques (77,78)

Dans 5 % des cas, il existe des métastases systémiques touchant principalement l'os, puis les aires ganglionnaires. Tous les organes peuvent cependant être atteints, et à l'autopsie, il a été noté que 90 % des patients qui avaient des métastases viscérales avaient aussi des métastases osseuses, très souvent non diagnostiquées. La plupart des métastases systémiques apparaissent dans les 2 ans après le traitement initial. Dans la série de NOEL, les lésions systémiques sont apparues 2 à 3 et 4 ans après l'arrêt du traitement. Certains auteurs ont mis en cause les shunts ventriculoperitoneaux, si bien qu'à la suite de Hoffman et al (IN 21), il a été conseillé de poser des filtres à pores de 3 mm pour éviter la dispersion cellulaire. D'autres auteurs (IN 21) ont retrouvé des cellules néoplasiques au niveau de ces filtres. Cependant, sans retrouver d'augmentation de fréquence entre les patients ayant ou non un shunt, certaines études ont montré une diminution du délai d'apparition des métastases systémiques de siège préférentiellement pulmonaire lorsqu'un shunt avait été posé.

XIII. QUALITE DE SURVIE (12)

On constate actuellement une augmentation des taux de survie à long terme, atteignant jusqu'à 85 % dans les médulloblastomes de risque standard. L'attention est donc de plus en plus

portée sur les séquelles et la qualité de vie des survivants, afin d'adapter au mieux les décisions thérapeutiques.

1- Séquelles neurocognitives (79)

Toutes les études tendent à montrer que la cognition est le facteur le plus fréquemment atteint à long terme.

Développer des outils performants d'évaluation de ces séquelles est l'un des enjeux actuels. Les études ont principalement utilisé les échelles de quotient intellectuel (QI), mais aussi des tests spécifiques permettant d'évaluer la mémoire, les capacités d'apprentissage, ou de tester les capacités d'attention, avec les mêmes contraintes de faisabilité que les tests de QI. De plus en plus d'études s'attachent maintenant à tester la validité des échelles et des questionnaires permettant d'évaluer de façon globale l'état de santé des survivants de tumeurs cérébrales ainsi que leur qualité de vie. Les échelles actuellement les plus simples et plus utilisées sont les échelles health utility index mark 2 et 3 (HUI Mark 2 et 3). On notera qu'il existe de nombreuses intrications entre la sévérité des séquelles neurocognitives et certains facteurs tels que le niveau socioéconomique, les séquelles neurologiques, sensorielles ou endocriniennes et l'état de santé antérieur à la maladie. Il est enfin important de constater qu'aucun de ces outils seuls ne permettent d'évaluer de façon pertinente les séquelles neurocognitives et leur impact sur la qualité de vie. Il est donc recommandé d'utiliser plusieurs de ces échelles de façon complémentaire. L'évaluation au moyen de l'échelle HUI Mark 2 et 3, montre que 80 % des enfants ayant été traités pour une tumeur cérébrale rapportent une morbidité, les 2/3 étant principalement affectés sur le plan cognitif.

Les effets neurocognitifs portent avant tout sur l'apprentissage de nouvelles connaissances plus que sur la perte de connaissances et de capacités antérieurement maîtrisées par l'enfant. On observe principalement des troubles de l'attention et de la capacité à se

concentrer, avec pour conséquence des troubles de la mémoire portant surtout sur la mémoire de travail, ainsi qu'un ralentissement global de la compréhension et de l'intégration des informations. Ces troubles de l'apprentissage ont pour conséquences une diminution des performances scolaires pouvant aller jusqu'à l'échec scolaire et la nécessité d'un enseignement en milieu spécialisé (dans 25 à 50 % des cas selon les études), ainsi que des difficultés d'intégration sociale et professionnelle. Par ailleurs, même chez les patients ne présentant aucune séquelle cognitive « mesurable » par les moyens décrits précédemment, on observe des difficultés à vivre en couple et à fonder une famille.

Du point de vue psychologique, on observe une très grande fréquence de troubles anxiodépressifs chez les patients ayant été traités pour une tumeur cérébrale dans l'enfance, nécessitant fréquemment une hospitalisation en psychiatrie.

Par ailleurs, il existerait un plus grand risque de psychose chez ces patients. Les principaux facteurs de risque de ces séquelles sont : le jeune âge au diagnostic, l'HTIC au diagnostic et le délai de sa prise en charge, la survenue d'un traumatisme chirurgical ayant pu entraîner des lésions cérébelleuses –cette observation illustrant ainsi le rôle majeur du cervelet dans le développement cognitif. La radiothérapie, plus particulièrement la radiothérapie crânio-spinale, est un facteur très défavorable, d'autant plus que la dose totale et le volume cérébral irradié ont été importants. La chimiothérapie adjuvante est également un facteur péjoratif dans la survenue de séquelles, bien que cela soit discuté selon les études.

Il est à noter, enfin, que le déclin des fonctions cognitives est un phénomène dynamique et évolutif qui se poursuit pendant plusieurs années (en moyenne 5 à 10 ans) après la fin du traitement. Compte tenu de l'évolutivité des déficits, il est primordial d'évaluer précocement et de façon répétée l'impact de la maladie et du traitement sur la cognition afin de dépister ces séquelles et d'instaurer une prise en charge adaptée.

2- Séquelles neurologiques et sensorielles (12,79,)

Ce type de séquelles a été essentiellement évalué par des études rétrospectives.

Les séquelles auditives sont parmi les plus fréquentes. Leurs principales causes sont une radiothérapie supérieure à 50 Gy sur la fosse postérieure et le cisplatine. Elles peuvent se révéler par une hypoacousie unique ou bilatérale, pouvant aller jusqu'à une surdité nécessitant un appareillage, par des acouphènes très invalidants ou par des vertiges. Le dépistage par audiogramme est donc nécessaire chez ces patients même en l'absence de signe fonctionnel.

Les séquelles visuelles à type de cécité uni ou bilatérale par atrophie optique sont principalement dues à l'HTIC. On peut également observer des séquelles neuro-ophtalmologiques à type de diplopie ou de nystagmus. La cataracte est une conséquence directe de la radiothérapie.

Les atteintes neurologiques, essentiellement cérébelleuses, ont tendance à s'améliorer au cours du temps, notamment grâce à une rééducation adaptée. Les plus fréquentes sont les troubles de l'équilibre (49 % des survivants de tumeurs cérébrales) les tremblements, les troubles moteurs divers (26 %, dont presque 5 % d'apparition tardive).

3- Séquelles endocriniennes (12,79)

Une atteinte endocrinienne est rapportée dans 60 à 95 % des cas, selon les études, chez les enfants traités pour un médulloblastome. Ces séquelles ont un impact négatif sur la croissance, la composition corporelle, la fertilité, la morbidité, la qualité de vie et la mortalité. Elles sont évolutives et peuvent survenir très tardivement, jusqu'à 10 à 20 ans après la fin du traitement.

L'atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire est la plus fréquente. Les cellules les plus touchées sont les cellules somatotropes. On n'observe jamais de diabète insipide ni d'anomalie secondaire de la sécrétion de prolactine. Un déficit en hormone de croissance (GH) s'installe dans 65 à 100 % des cas, avec une prévalence proche de 100 % pour des doses de radiothérapie supérieures à 30 Gy. Il apparaît entre quelques mois et plusieurs années après la fin du traitement (généralement dans la 1^{re} année). Ce déficit est la plupart du temps symptomatique

et peut entraîner une diminution de la taille finale (40 % des cas), des modifications de la composition corporelle et une augmentation du risque cardiovasculaire. Les autres atteintes hypophysaires sont plus rares. Une anomalie des gonadotrophines est observée dans 20 à 50 % des cas, selon les séries, avec pour conséquence une avance ou un retard pubertaire selon les doses d'irradiation. Les déficits thyroïdiques et corticotrope sont rares, généralement retardés et asymptomatiques.

L'atteinte gonadique primitive, avec gonadotrophines élevées, n'est pas rare. Les causes reconnues sont la chimiothérapie adjuvante, notamment lorsqu'elle comporte des alkylants, de la procarbazine, du cisplatine et la radiothérapie spinale chez la fille. La thyroïde reste l'organe le plus sensible aux rayons X. On observe une hypothyroïdie franche ou compensée dans 20 à 80 % des cas, le plus souvent asymptomatique. Le dépistage répété et prolongé de ces endocrinopathies est primordial car elles peuvent être longtemps asymptomatiques.

Le traitement doit être instauré le plus précocement possible pour être efficace. En cas de déficit avéré en GH, de nombreuses études avec un recul supérieur à 25 ans ont démontré l'efficacité de la substitution par GH en vue d'améliorer la taille finale. Il est donc indispensable d'adresser ces enfants rapidement en milieu spécialisé afin de discuter des indications de substitution par GH (30 à 40 % des cas), de freination pubertaire en cas de puberté avancée ou de traitement hormonal substitutif. Le débat actuel porte sur la poursuite de la substitution en GH à l'âge adulte. Il faut noter que plusieurs études ont montré l'absence de récurrence de la maladie primitive due au traitement par GH.

4- Autres séquelles (12)

4.1 Séquelles orthopédiques

La radiothérapie spinale est connue pour être un facteur de risque de scoliose et de cyphose sévères. Outre la réduction de la taille finale due aux troubles de la croissance vertébrale, les survivants de tumeurs cérébrales sont significativement plus souvent atteints de

déminéralisation osseuse d'origine multifactorielle (radiothérapie spinale, déficit en GH, déficit gonadique, troubles nutritionnels, troubles ioniques dus au cisplatine et autres) pouvant aller jusqu'à l'ostéoporose et à la survenue de fractures pathologiques. Cela altère la qualité de vie en raison des douleurs qu'elle occasionne et de la réduction de la mobilité.

4-2 Secondes tumeurs

Des études rétrospectives et des études prospectives sur de plus courtes périodes ont montré clairement le haut risque de survenue de cancers secondaires après traitement d'un médulloblastome. Le risque est 5 fois plus élevé que dans la population générale. Les facteurs de risque identifiés sont la radiothérapie et la chimiothérapie (alkylants, nitrosourée, étoposide). Les tumeurs surviennent fréquemment dans le champ d'irradiation (méningiome, tumeurs gliales). Le délai moyen de survenue est de 5 à 10 ans, mais peut être beaucoup plus long et justifie un suivi prolongé. Il est important de différencier la survenue de cancers secondaires au traitement et la survenue de néoplasies multiples dans le cadre de syndromes de prédisposition. Des lésions vasculaires cérébrales à type de cavernome peuvent également survenir en territoire irradié.

XIV. FACTEURS DE PRONOSTIC (80, 81, 82)

MAIRE (83) a appliqué la classification la plus employée(18,20)aux patients de la série de bordeaux, Séparant les enfants en 2 groupes dits {haut} et {bas}} risque, en tenant compte de l'âge, de la qualité d'exérèse, de l'infiltration du tronc cérébral et de la présence de métastases et a été surpris de certains d'entre eux dits de bas risque, dont l'évolution a été rapidement mortelle.

1- Facteurs classiquement discutés dans la littérature

1-1 Age

En dépit de conclusions souvent contradictoires dans la littérature, ce qui est retenu par tous les auteurs, c'est la gravité indiscutable du médulloblastome chez le jeune enfant en particulier de moins de 2 ans et ce, pour des raisons multiples :

- La taille souvent exceptionnelle du médulloblastome
- L'état clinique souvent précaire entraînant une mortalité opératoire plus importante
- Les conséquences de la radiothérapie à cet âge
- L'évolution particulière de la tumeur, probablement présente à la naissance.

Toutefois, le très jeune âge n'est pas retenu comme ayant une incidence péjorative pour certains.

Dans la série de KYU-CHANG (81), l'âge est un facteur pronostic crucial. Les enfants de bas âge présentant un médulloblastome ont un mauvais pronostic, et cela est dû à plusieurs raisons : la haute malignité des tumeurs, le diagnostic qui se fait tardivement, la dissémination importante de la tumeur à cet âge et la faible dose d'irradiation sur le SNC.

Dans la série d'ALBRIGHT(84), l'âge aussi est un facteur pronostic pour le médulloblastome de l'enfant surtout pour les moins de 3 ans.

Dans la série de STARVON(85), l'âge est l'un des facteurs pronostics du médulloblastome.

1-2 Sexe

CHOUX(14) estime, en reprenant les mêmes séries, que :

- Le meilleur pronostic classiquement admis du médulloblastome dans le sexe féminin n'est pas une donnée toujours exacte.
- La survie à long terme est plus fréquente dans le sexe masculin.
- Chez l'enfant, la survie à court terme est meilleure chez la fille que chez le garçon.

Pour ARAGONEZ(17), le sexe n'est pas un facteur pronostic déterminant du taux de survie.

1-3 Clinique

Pour CHOUX(14) :

- Il n'y a pas de différence significative selon que la durée des symptômes préopératoires soit inférieure ou supérieure à 2 mois.
- Il n'ya aucune corrélation entre la durée préopératoire des symptômes et la présence d'une dissémination tumorale à l'intervention.
- La présence de l'hydrocéphalie préopératoire influe sur la survie à court terme mais pas à long terme.

Par contre, quelques auteurs ont décrit l'influence de l'état clinique post opératoire pour les tumeurs de la fosse postérieure, quelle que soit l'histologie.

1-4 Localisation et extension de la tumeur (4, 14, 33)

a) Topographie

Selon la localisation de la tumeur, l'exérèse sera plus ou moins facile : les localisations médianes s'accompagnent plus volontiers d'une infiltration ou d'une adhérence du tronc cérébrale et sont souvent plus volumineuses ; elles seraient par conséquent, pour beaucoup d'auteurs, de moins bon pronostic.

b) Extension dans la fosse postérieure

L'adhérence au plancher du quatrième ventricule ou l'infiltration du tronc cérébral jouent un rôle incontestable sur la durée de la survie surtout à moyen terme, sauf dans l'essai de la S.I.O.P, de même, l'extension tumorale à distance joue un rôle péjoratif (14).

Pour un bon nombre d'auteurs, les patients ne présentant pas d'envahissement du tronc cérébral et qui ont pu bénéficier d'une chirurgie totale ou subtotale ont un meilleur pronostic (19).

1-5 Qualité de l'exérèse chirurgicale

La question fondamentale a longtemps été de savoir s'il est licite de tenter une exérèse la plus complète possible en prenant certains risques, tout en sachant que le médulloblastome est une tumeur éminemment radiosensible. Selon CHOUX (14), l'exérèse totale est susceptible de donner de meilleurs résultats aussi bien qu'à court qu'à long terme.

Selon NOEL (21), Une exérèse chirurgicale complète entraîne une meilleure survie. La réalisation d'une biopsie sans exérèse est souvent liée à une extension tumorale importante et à un pronostic médiocre. Dans la série faite de 14 patients, NOEL n'a pas trouvé de différence significative selon la qualité de l'exérèse.

Pour ALBRIGHT (84), il n'existe qu'une faible corrélation entre l'importance de l'exérèse et le taux de survie à un médulloblastome.

Dans toutes les séries récentes, le caractère total de l'exérèse est de bon pronostic pour le médulloblastome car cela diminue le taux de rechutes dans l'avenir.

1-6 Type histologique (86)

a) Desmoplasie

Plusieurs auteurs retrouvent une corrélation entre le type histologique et la longueur de la survie. Ce sont, dans la grande majorité des cas, les médulloblastomes desmoplastiques qui bénéficient d'un meilleur pronostic (53).

b) Score mitotique

Selon TOMITA (42), un haut index mitotique est corrélé à une diminution de la survie sans récurrence.

c) Ploidie (65)

Les tumeurs cérébrales dont le haut grade de malignité a été déterminé par des critères histologiques ont un pronostic d'autant plus péjoratif qu'elles sont aneuploïdes et montrent des index de prolifération élevés.

d) Nécrose de coagulation

Deux auteurs (38) ont montré que la présence de nécrose de coagulation, quelque soit son étendue, aggrave de façon significative le pronostic.

e) Hyperplasie vasculaire et hyperplasie endothéliale (40) :

L'hyperplasie vasculaire a une influence hautement péjorative.

GERMANO (IN 81) trouvait une corrélation entre le potentiel prolifératif de 152 tumeurs gliales de différents types analysé par marquage Brdu et la présence de nécrose et d'hyperplasie vasculaire.

1-7 Radiothérapie (14)

Il n'est plus nécessaire d'insister sur la nécessité d'instaurer une radiothérapie après l'intervention ni sur l'intérêt du bilan lésionnel post chirurgical permettant d'orienter l'irradiation, elle donne des résultats extrêmement décevant si elle est limitée à la fosse postérieure, même si quelques cas de longue survie ont été décrits.

La majorité des auteurs pense que le taux de survie de survie à 5ans dépend étroitement des doses de radiothérapie, surtout celles délivrée au niveau de la fosse cérébrale postérieure (85).

Pour NOEL (21), la dose au dessous de laquelle il ne faut pas descendre pour la fosse postérieure est de 35 Gray. L'incidence des récives dépend étroitement des taux d'irradiation de la fosse postérieure.

Pour quelques auteurs, la qualité de la radiothérapie n'a pas d'influence significative sur la survie mais une irradiation de qualité peut corriger l'effet péjoratif théorique d'une exérèse partielle (15,87). Il est par contre quasi assuré d'une exérèse partielle associée à une mauvaise

radiothérapie conduit à un échec, l'association d'une exérèse totale ou subtotale et d'une radiothérapie correcte ne conduisant cependant qu'à un succès partiel.

Les études récentes comparant des doses craniospinales différentes ont démontré que la survie à 5ans sans progression tumorale n'était pas affectée par la réduction des doses (mais presque tous les patients avaient reçu une chimiothérapie) et ont proposé de réduire les doses de la radiothérapie dans l'axe cérébro-spinal, en l'absence de métastase, et en conservant la dose de 50 à 55 Gray dans la fosse postérieure.

1-8 Chimiothérapie (88)

a) Pour l'enfant.

Le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante n'a été montré que récemment. Une étude européenne randomisée a montré une survie sans évènement à 5 ans, de 75 % pour les patients traités par chimiothérapie et radiothérapie versus 60 % pour les patients traités par radiothérapie seule.

Ainsi, la tendance actuelle du traitement des médulloblastomes de risque standard est elle d'associer une chimiothérapie et une radiothérapie à dose réduite autour de 25 Gy en zone craniospinale mais maintenue à 54 Gy au niveau du site tumoral.

En cas de maladie métastatique, le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante a été montré par des études multicentriques utilisant la lomustine et la vincristine durant et après la radiothérapie, qui ont obtenu une augmentation de la survie sans récidence en comparaison avec la radiothérapie seule. Malgré les progrès récents de la chimiothérapie, la survie à 5 ans a longtemps été rapportée à des taux autour de 30 à 50 % dans cette situation. Les alternatives proposées aujourd'hui pour tenter d'améliorer le pronostic des formes métastatiques font appel à l'intensification de la chimiothérapie (chimiothérapies à hautes doses avec support de cellules souches hématopoïétiques) plutôt qu'à des augmentations de doses d'irradiation, source de séquelles majeures.

Certains résultats de chimiothérapie intensive récemment rapportés permettent d'espérer une amélioration du contrôle tumoral

b) Pour l'adulte

La chimiothérapie a un rôle controversé. Pour certains, elle retarde l'apparition des métastase sans améliorer la survie, pour d'autres, elle permet une amélioration de la survie .Pour PRADOS et al (IN 12) il est nécessaire de calquer la conduite à tenir sur celle appliquée aux enfants.

Chez les patients ayant une tumeur a risque de rechute, une chimiothérapie adjuvante conduirait à une amélioration de la survie, mais devant l'absence d'étude randomisée, son rôle, chez l'adulte, ne peut être précis.

2- Nouveaux facteurs de risques (89,90)

Selon une étude récente faite par MARCHETTI (89), la présence de haut niveaux d'expression d'une variété de récepteurs des neurotrophines (récepteurs de la tyrosine kinase Trk A, Trk B et surtout Trk C) chez les malades ayant un médulloblastome est un bon pronostic(90).

La même étude a montré que l'expression excessive de heparanase (HPSE), (une enzyme de la matrice extracellulaire) est un mauvais pronostic car elle est un marqueur du médulloblastome de haut risque de malignité.

Enfin, de multiples voies d'investigation subsistent ; signalons par exemples le rôle à explorer de la glycoprotéine de membrane CD-44 molécule d'adhésion dont l'expression est plus élevée dans les zones desmoplastiques. Or, on trouverait également sur ces tumeurs desmoplastiques, des ilots nodulaires contenant des petites cellules neuronales avec une activité proliférative réduite et des études récentes ont montré qu'une différenciation neuronale était corrélée à un index de marquage diminué.



CONCLUSION

Au terme de cette étude, les données sur la survie des médulloblastomes ont montré une amélioration considérable de celle-ci. Néanmoins, la tumeur conserve un pronostic extrêmement péjoratif : d'une part sur le plan mortalité, puisque à terme, presque la moitié des patients vont décéder ; D'autre part sur le plan de la qualité de survie en raison des séquelles fréquentes et importantes engendrées par le traitement.

Pour cette raison, il est nécessaire de posséder un système pronostic simple qui permette d'adapter le poids du traitement à la présence ou l'absence d'éléments péjoratifs chez un patient. Le gain en serait double : donner les meilleures chances de survie aux patients présentant d'emblée ces facteurs péjoratifs et assurer une meilleure qualité de survie aux patients dont l'absence de ces facteurs permet un traitement moins appuyé sans grever leur pronostic.

La prise en charge des enfants avec un médulloblastome doit se faire le plus précocement possible en raison d'atteindre ses objectifs :

- Contrôler la tumeur et donc amener le patient à une guérison.
- Assurer une tolérance immédiate correcte du traitement.
- Diminuer les séquelles de l'ensemble du traitement.

Ce qui conduit à adapter le traitement aux situations anatomo-cliniques.

La randomisation pour le choix du protocole thérapeutique reste-t-elle d'actualité ?

Il est vraisemblable que cette dernière ait un impact délétère sur un certain nombre d'enfants ; or les connaissances sur les facteurs pronostiques se sont considérablement affinés et devraient permettre un thérapeutique optimale et idéale : ni trop lourde lorsque ce n'est pas nécessaire mais suffisamment agressive lorsqu'elle devient indispensable.



RESUMES

RESUME

Notre travail rapporte l'étude de 23 cas de médulloblastome diagnostiqués et traités au service de neurochirurgie du CHU Mohammed VI de Marrakech entre 2003 et 2008.

Le médulloblastome survient plus fréquemment chez l'enfant : 73,9% des patients sont âgés de moins de 16ans. 78 % des cas sont de sexe masculin.

La symptomatologie clinique est dominée par HIC, associée à un syndrome cérébelleux.

La localisation préférentielle est le vermis cérébelleux (59,09 %) suivie par la localisation vermio-hémisphérique (36,36%) puis enfin la localisation hémisphérique (4,54 %).

65% des patients ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale totale.

La mortalité opératoire était nulle.

Un complément thérapeutique par la radiothérapie et la chimiothérapie est obligatoire et indispensable surtout en matière de récurrence et métastases.

Le taux de survie n'a pas pu être précisé dans notre série car le suivi des malades s'est arrêté au stade du traitement complémentaire par radiothérapie et chimiothérapie.

Le pronostic du médulloblastome reste très péjoratif d'où la nécessité d'un diagnostic plus précoce, d'un traitement adéquat : exérèse tumorale la plus totale possible, une association de radiothérapie et chimiothérapie obligatoire en post chirurgicale pour améliorer le taux de survie avec le minimum de séquelles possible et la meilleure qualité de survie ; sans oublier un suivi multidisciplinaire pour détecter précocement d'éventuelles métastases ou récurrences.

SUMMARY

We report in our study 23 cases of medulloblastoma diagnosed and treated at the neurosurgery department in HC Mohamed VI of Marrakech between 2003 and 2008.

The medulloblastoma occurs frequently with children: 73,9 % of patients are under 16th. 78% of the cases are males.

The clinical symptomatology is dominated by intracranial hypertension, associated to cerebellar syndrome.

The most occurred area is the cerebellar vermis (59,09 %), followed by the vermio-hemispheric area (36,36 %), and finally the hemispheric area (4,54 %).

65 % of patients received a surgery exeresis.

The operative mortality was nile in our serie.

A therapeutic Complement by radiotherapy and chemotherapy, is obligatory and necessary especially in a case of recidivism or metastases.

In our study we couldn't define the average rate of survival, because the patients monitoring stopped at the stage of complementary treatment by radiotherapy and chemotherapy.

The prognosis of the medulloblastoma is still very pejorative, hence necessity of a more precocious diagnosis, appropriate treatment: the most total possible tumoral exeresis, obligatory association of the radiotherapy and chemotherapy after the surgical operation in order to improve the rate of survival with minimal sequeale and best life without forgetting a multidisciplinary supervision in order to detectas precociously as possible metastases or recidivisms.

La prise en charge chirurgicale des médulloblastomes : Expérience du service de neurochirurgie de l'hôpital Ibn Tofail.

	2008	2003
	16 (78%)	23 (59.09%)
	23 (65%)	23 (73.9%)



BIBLIOGRAPHIE

1. BAILEY, H. CUSHING.

Medulloblastoma cerebelli. A common type of midcerebellar glioma of childhood.
Archives of Neurology and Psychiatry, Chicago, 1925, 14: 192-224.

2. M.CHAHBOUNI

Prise en charge chirurgicale des tumeurs cérébrales au service de neurochirurgie du
CHU Mohammed VI.
Thèse de médecine, Marrakech, 2007, n°25

3. A.AMJAHDI

Anatomie et radio-anatomie de la fosse cérébrale postérieure.
Thèse de médecine, Casablanca ; 2007, n° 329

4. C. BERNARD

Médulloblastome : généralités (Clinique, traitement) ; facteurs pronostics dans une série
de cinquante cas.
Thèse Méd. N°75, université de bordeaux 11, 1991

5. P.GAUTRIS

Signification pronostique du potentiel prolifératif du médulloblastome ; évalué en
cryométrie de flux et en immunohistochimie.
Thèse Med. N°3030, université bordeaux 11, 1993

6. T. JAMES . RUTKA AND HAROLD J. HOFFMAN

Medulloblastoma: A historical perspective and overview
Journal of Neuro-Oncology, 1996, 29: 1-7.

7. N.MAMOU

Médulloblastome : a propos de 11 cas et revue de littérature.

Thèse de Médecine, Casablanca 2003 ; N°27.

8. DAVID ZAGZAG, DOUGLAS C. MILLER, EDMOND KNOPP,

Primitive Neuroectodermal Tumors of the Brainstem: Investigation of Seven Case.

Pediatrics,2000;106;1045-1053

9. RUBINSTEIN LJ

Medulloblastoma

Atlas of tumor pathology, fascicule 6, second serie, Washington, 1985

10. COGEN , MCDONALD

Tumor suppressor genes and medulloblastoma.

J. Neurooncol. 1996 Jul; 29(1):103-12.

11. PROVIAS JP, BECKER LE.

Cellular and molecular pathology of medulloblastoma.

J Neurooncol. 1996 Jul; 29(1):35-43.

12. YAZIGI-RIVARD, C. MASSEROT, J. LACHENAUD, I. DIEBOLD-PRESSAC, A. APRAHAMIAN,

D. AVRAN, F. DOZ.

Le médulloblastome de l'enfant.

Archives de Pédiatrie 2008;15:1794-1804

13. LEPAGE E, BATAINI J, POUILLARD P.

Traitement du médulloblastomes de l'adulte.

Revue de neurologie, 1986, 142(6-7) : 607-612

14. CHOUX M, LENA G, ALFONSI S, BERNARD JL, CLEMENT R, ELBAZE F, GAMBARELLI D, HASSOUN J, LERPINIÈRE JP, LUCAS C, PINSARD N, RAYBAUD C, RAYBAUD C, RIGAUD F, RUFFO M, TAPOUNIE E.

Le médulloblastome.

Neurochirurgie. 1982;28 Suppl 1:1-229.

15. BLOOM, WALLACE and J. M. HENK,

The treatment and prognosis of medulloblastoma in children.

Am J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl.med, 1969, 105: 43-62

16. AGERLIN, F. GJERRIS, H. BRINCKER, J. HAASE, H. LAURSEN, K. Å. MØLLER, N. OVESEN, E.RESKE-NIESEL, K. SCHMIDT

Childhood medulloblastoma in Denmark 1960-1984 : A population-based retrospective study.

Child's Nerv Syst, 1999, 15:29-37

17. ARAGONES, R. MAGALLON, C. PIQUERAS, L. LEY, J. VAQUERO AND G. BRAVO

Medulloblastoma in adulthood: prognostic factors influencing survival and recurrence.

Acta Neurochir (Wien),1994,127:65-68

18. BOUFFET E, FRAPPAZ D, CARRIE C, FREYCON F, BRUNAT-MENTIGNY M.

Le médulloblastome.

Pédiatrie.1991;46(1):71-78

19. A.BRANDES, V. PALMISANO, S. MONFARDINI

Medulloblastoma in adults: clinical characteristics and treatment.

Cancer treatment reviews 1999; 25: 3-12

20. RAJ KUMAR , GOPAL ACHARI, DEEPU BANERJEE, D. K. CHHABRA

Uncommon presentation of medulloblastoma.

Child's Nerv Syst, 2001, 17:538-542

21. G. NOEI, J. MERRER

Médulloblastome de l'adulte. Expérience de l'hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grace (1975-1994) et revue de la littérature.

Cancer/Radiotherapie1997;1:60-7

22. ILDAN ET AL.

Cerebellar medulloblastomas in adult.

Neurosurg. Rev, 1994, 17 : 205-209

23. CHANG CH, HOUSEPIAN EM, HERBERT C JR.

An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas.

Radiology. 1969; 93(6):1351-9.

24. ZAOUI.

Le médulloblastome du cervelet.

Thèse de médecine, Rabat, 1979, n°91

25. RENIER G, PIERRE KHAN

Diagnostic du médulloblastome chez l'enfant.

La médecine infantile, 1976, 83(4) : 449-477

26. BERYL A. HATTON, JOEL I. PRITCHARD, JAMES M. OLSON.

Nervous system cancer models: Medulloblastoma.

Drug discovery today: disease models, 2006 , 3 , N°2

27. WALKER RW, ROSENBLUM MK

Childhood medulloblastoma.

Rev Neurol (Paris). 1992; 148(6-7):467-76.

28. A.MALECI, L. CERVONI, AND R. DELFINI

Medulloblastoma in Children and in Adults: a Comparative Study.

Acta Neurochir (Wien) 1992,119:62-67

29. ADAMSBAUM, V. MERZOUG, C. ANDRE, S. FERREY, G. KALIFA

Imagerie du cervelet de l'enfant.

J. Neuroradiol., 2003, 30, 158-171

30. MUELLER, S.A. MOORE, Y. SATO, ND W.T.C. YUH.

MRI spectrum of medulloblastoma.

Clinical imaging 1992;16:250-255

31. HARISIADIS L, CHANG CH.

Medulloblastoma in children: a correlation between staging and results of treatment.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1977 ;2(9-10):833-41

32. BOUFFET E, BERNARD JL, FRAPPAZ D, GENTET JC, ROCHE H, TRON P, CARRIE C, RAYBAUD C, JOANNARD A, LAPRAS C, ET AL.

M4 protocol for cerebellar medulloblastoma: supratentorial radiotherapy may not be avoided.

Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992; 24(1):79-85.

33. DOBERSECQ O.

Le médulloblastome chez l'enfant de moins de 15 ans; à propos de 41 cas.

Thèse Méd. Université bordeaux 11, 1987, N°275.

34. EIRIK HELSETH, BERNT DUE-TØNNESEN, FINN WESENBERG ,KNUT LOTE ,TRYGGVE .

Posterior fossa medulloblastoma in children and young adults (0-19 years): survival and performance

Child's Nerv Syst, 1999, 15:451-456

35. A.AKHADDAR, I. ZRARA, M. GAZZAZ, B. EL MOUSTARCHID, S. BENOMARM. BOUCET.

Cerebellar liponeurocytoma (lipomatous medulloblastoma).

J. Neuroradiol.,2003,*30*, 121-126

36. A.M. VAGNER-CAPODANO ET AL.

De la cytogénétique à la cytogénomique des tumeurs cérébrales Les Médulloblastome.

Bull Cancer 2003; 90, 4: 315-8

37. ELLISON.D

Classifying the medulloblastoma: insights from morphology and molecular genetics.

Neuropathology and Applied Neurobiology, 2002, 28: 257-282

38. TOMITA T, YASUE M, ENGELHARD HH, MCLONE DG, GONZALEZ-CRUSSI F, BAUER KD.

Flow cytometric DNA analysis of medulloblastoma. Prognostic implication of aneuploidy.

Cancer. 1988 ;61(4):744-9.

39. LUC TAILLANDIER

Médulloblastomes de l'adulte au diagnostic.

Etude ANOCEF - EDOMAD - 2001

40. SURE U, BERGHORN WJ, BERTALANFFY H, WAKABAYASHI T, YOSHIDA J, SUGITA K, SEEGER W.

Staging, scoring and grading of medulloblastoma. A postoperative prognosis predicting system based on the cases of a single institute.

Acta Neurochir (Wien). 1995; 132(1-3):59-65.

41. PACKER,1 PHILIP COGEN, GILBERT VEZINA, AND LUCY B. RORKE

Medulloblastoma: Clinical and biologic aspects

Neuro-Oncology July 1999

42. TOMITA T, RADKOWSKI M, MCLONE DG.

Medulloblastomas in childhood: postsurgical evaluation with myelography and cerebrospinal fluid cytology.

J Neurooncol. 1990 Apr;8(2):149-51.

43. D. FRAPPAZ, A. SZATHMARI, S. GONZALEZ, A. PAGNIER

Prise en charge des tumeurs cérébrales pédiatriques

Oncologie ,2006 (8): 568-571

44. DUFFNER PK, HOROWITZ ME, KRISCHER JP, FRIEDMAN HS, BURGER PC, COHEN

ME,SANFORD RA, MULHERN RK, JAMES HE, FREEMAN CR.

Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors.

N Engl J Med. 1993 ; 328(24):1725-31

45. BASSEM Y. SHEIKH

Simple and safe method of cranial reconstruction after posterior fossa craniectomy

Surgical Neurology, 2006, 65: 63- 66

46. DIETER VOTH, MANFRED SCHWARZ, AND MICHAEL GEIBLER

Surgical treatment of posterior fossa tumors in infancy and childhood: techniques and result.

Neurosurg. Rev. 1993(6):135-143

47. JUNYA FUKAI, YUJI UEMATSU, AKI SHINTANI, KUNIO NAKAI, TORU ITAKURA

Intraoperative hemorrhage in medulloblastoma: a case report and review of the literature.

Child's Nerv Syst, 2002, 18:356-360

48. GENTET JC, GENITORI L, MANCINI J, BERNARD JL, COZE C, NICOLAS C, RAYBAUD C.

Médulloblastome de l'enfant : traitements actuels et perspectives d'avenir.

Ann Pediatr.(Paris). 1991; 38(3):137-41.

49. J.P. GRAFTIEAUX, F. LITRE, P. GOMIS, J.M. MALINOVSKY

Chirurgie de la fosse postérieure en décubitus dorsal modifié : faisabilité et intérêt
Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation, 2004 ,23 : 751-754.

50. K.I. KIKUTA, S.MIYAMOTO, H.KATAOKA, T.SATOW, K.YAMADA AND N. HASHIMOTO.

Use of the prone oblique position in surgery for posterior fossa lesions.
Acta Neurochir (Wien), 2004, 146: 1119-1124

51. GAUTRIS P.

Signification pronostique du potentiel prolifératif du médulloblastome ; évalué en
cytométrie de flux et en immunohistochimie.
Thèse Med. N°3030, université bordeaux 11, 1993

52. RENIER G, PIERRE KHAN

Diagnostic du médulloblastome chez l'enfant.
La médecine infantile, 1976, 83(4) : 449-477

53. ISMAILI K, SARIBAN E, OTTEN J, REGNIER R

Medulloblastoma: analysis of 14 cases treated at the J. Bordet Institute and literature
Review.
Rev Med Brux. 1992;13(3):51-60.

54. DEREK J.ROEBUCK ,JUDITH G.VILLABLANCA

Surveillance imaging in children with medulloblastoma (posterior fossa PNET).
Pediatri Radiol, 2000, (30): 447-450

55. HONGO ET AL/SAEKI ET AL

Paraplegia following surgery for medulloblastoma in the posterior fossa.

Journal of Clinical Neuroscience, 1999, 6(6): 522-524

56. TUFAN HICDONMEZ, CUMHUR KILINCER, M. KEMAL HAMAMCIOGLU, SEBAHATTIN COBANOGLU

Paraplegia due to spinal subdural hematoma as a complication of posterior fossa surgery: Case report and review of the literature.

Clinical Neurology and Neurosurgery, 2006, 108 : 590-594.

57. BRIAN R. ROOD, TOBEY J. MACDONALD, AND ROGER J. PACKER

Current Treatment of Medulloblastoma: Recent Advances and Future Challenges

Semin Oncol. 2004, 31:666-675

58. GIEDR RUTKAUSKIEN , LIUTAURAS LABANAUSKAS, LAIMONAS JARUŠEVI IUS

The results of the treatment of childhood medulloblastoma with radiotherapy at Kaunas University of Medicine Hospital in 1994-2000.

Medicina (Kaunas) 2006; 42(1): 22-32

59. E. B. BONGARTZ , M. BAMBERG , H. E. NAU 1, G. SCHMITT , AND C. BAYINDIR

Optimal Therapy in Medulloblastoma.

Acta Neurochirurgica, 1979,50, 117—125.

60. J. VERLOOYA, V. MOSSERIA, S. BRACARDB, A. LELLOUCH TUBIANAC, C. KALIFAD, F. PICHONE, D. FRAPPAZF, P. CHASTAGNERB, A. PAGNIERG, A.-I. BERTOZZIH, J.C. GENTETI, E. SARIBANJ, X. RIALLANDK, C. EDANL, D. BOURSA, M. ZERAHC, C. LE GALESMA, C. ALAPETITEA, F. DOZAN,
- Treatment of high risk medulloblastomas in children above the age of 3 years: A SFOP Study.
- European journal of cancer, 2006, 42: 3004-3014
61. KOCSIS B, SZÉKELY G, PAP L, NÉMETH G.
- Effects of radiation treatment planning and patient fixation on the results of postoperative radiotherapy of childhood medulloblastoma
- Strahlenther Onkol. 2003 Dec; 179(12):854-9.
62. YUEPING LIU¹, YUNPING ZHU², LI GAO¹, GUOZHEN XU¹, JUNLIN YI¹, XINFAN LIU¹ AND YEXIONG LI
- Radiation Treatment for Medulloblastoma: a Review of 64 Cases at a Single Institute
- Jpn J Clin Oncol 2005;35(3)111-115
63. KUN LE, CONSTINE LS.
- Medulloblastoma-caution regarding new treatment approaches.
- Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991 Apr; 20(4):897-9.
64. ALAPETITE , P. CHASTAGNER, M. CHOUX, F. DOZ.
- Standards, options et recommandations médulloblastome de l'enfant.
- Recommandations du FNCLCC validé le 23.03.1999

65. T. S. VATS

Adjuvant Chemotherapy of Pediatric Brain Tumors.

Ann N Y Acad Sci. 1997 , 824:156-66

66. KOVNAR EH, KELLIE SJ, HOROWITZ ME, SANFORD RA, LANGSTON JW, MULHERN RK, JENKINS JJ, DOUGLASS EC, ETCUBANAS EE, FAIRCLOUGH DL.

Preirradiation cisplatin and etoposide in the treatment of high-risk medulloblastoma and other malignant embryonal tumors of the central nervous system: a phase II study
J Clin Oncol. 1990 Feb; 8(2):330-6.

67. TAIT DM, THORNTON-JONES H, BLOOM HJ, LEMERLE J, MORRIS-JONES .P

Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma: the first multi-centre control trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I).

Eur J Cancer. 1990 Apr; 26(4):464-9.

68. FREEMAN CR, TAYLOR RE, KORTMANN RD, CARRIE C.

Radiotherapy for medulloblastoma in children: a perspective on current international clinical research efforts.

Med Pediatr Oncol. 2002 Aug;39(2):99-108.

69. GENTET JC, BOUFFET E, DOZ F, TRON P, ROCHE H, THYSS A, PLANTAZ D, STEPHAN JL, MOTTOLESE C, PONVERT D, ET AL.

Preirradiation chemotherapy including "eight drugs in 1 day" regimen and high-dose methotrexate in childhood medulloblastoma: results of the M7 French Cooperative Study

J Neurosurg. 1995 Apr;82(4):608-14.

70. BOUFFET E, GENTET JC, DOZ F, TRON P, ROCHE H, PLANTAZ D, THYSS A, STEPHAN JL, LASSET C, CARRIE C, ET AL.

Metastatic medulloblastoma: the experience of the French Cooperative M7 Group.
Eur. J Cancer. 1994;30A(10):1478-83

71. TOMITA T, MCLONE DG

Medulloblastoma in childhood: results of radical resection and low-dose neuraxis radiation therapy.
J Neurosurg. 1986 Feb;64(2):238-42.

72. KALIFA C. VITA RIDOLA, JACQUES GRILL,FRANCOIS DOZ,JEAN-CLAUDE GENTET,DIDIER FRAPPAZ, MARIE-ANNE RAQUIN,

High-dose Chemotherapy With Autologous Stem Cell Rescue Followed by Posterior Fossa Irradiation for Local Medulloblastoma Recurrence or Progression After Conventional Chemotherapy.
Cancer, July 1, 2007, Volume 110(1): 156-164

73. DUPUIS-GIROD S, HARTMANN O, BENHAMOU E, DOZ F, MECHINAUD F, BOUFFET E,

Will high dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation supplant cranio-spinal irradiation in young children treated for medulloblastoma?
Neurooncol. 1996 Jan;27(1):87-98.

74. E. B. BONGARTZ , M. BAMBERG , H. E. NAU 1, G. SCHMITT , AND C. BAYINDIR

Optimal Therapy in Medulloblastoma.
Acta Neurochirurgica, 1979,50, 117—125

75. JONATHAN H. SHERMAN, JASON P. SHEEHAN, W. JEFFREY ELIAS, JOHN A. JANE SR.

Cerebellar mutism in adults after posterior fossa surgery: a report of 2 cases
Surgical Neurology, 2005, 63: 476-479.

76. HELTON KJ, GAJJAR A, HILL DA, BOOP FA, KUN LE, LANGSTON JW

Medulloblastoma metastatic to the suprasellar region at diagnosis: a report of six cases with clinicopathologic correlation.
Pediatr Neurosurg. 2002 Sep; 37(3):111-7

77. ROCHKIND, I BLATT, M SADEH AND Y GOLDHAMMER

Extracranial metastases of medulloblastoma in adults: literature review.
Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 1991; 54: 80-86.

78. RUBINSTEIN LJ

Extracranial metastases in cerebellar medulloblastoma.
J Pathol Bacteriol. 1959 Jul;78:187-95

79. PAQUIER, M. VAN MOURIK, H. VAN DONGEN, C. CATSMAN-BERREVOETS, A. BRISON

Syndrome de mutisme cérébelleux et dysarthrie subséquente : étude de trois enfants et revue de la littérature.
Rev Neurol (Paris) 2003 ; 159 : 11, 1017-1027

80. ALBA A. BRANDES, MYRIAM K. PARIS

Review of the prognostic factors in medulloblastoma of children and adults.
Critical Reviews in Oncology/Hematology., 2004 (50): 121-128

81. KYU-CHANG, JUNG LL LEE AND AL.

Treatment outcome and prognosis factors of medulloblastoma.

Journal of Korean medical service, 1994, 9(1): 64-73

82. PROBERT, STANFORD, MARCOS LEDERMAN.

Medulloblastoma-Treatment and Prognosis

Calif Med, 1973, 118:14-17.

83. MAIRE JP, GUÉRIN J, RIVEL J, SAN GALLI F, BERNARD C DAUTHERIBES M, CAUDRY M

Medulloblastoma in children. Prognostic incidence of vascular hyperplasia, coagulation necrosis and postoperative clinical state on survival

Neurochirurgie.1992; 38(2):80-8.

84. ALBRIGHT AL, WISOFF JH, ZELTZER PM, BOYETT JM, RORKE LB, STANLEY P.

Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group.

Neurosurgery. 1996 Feb;38(2):265-71.

85. STARVON T. BROMLEY AND AL.

Prognosis factors and secondary malignancies in childhood medulloblastoma.

J.Pediatr.Hematol.Oncol. 2001,23(7):4316.

86. KATSUSHI TAOMOTO , TADANORI TOMITA . ANTHONY J. RAIMONDI , AND JAN E.

LEESTMA

Medulloblastomas in childhood: histological factors influencing patients' outcome.

Child's Nerv Syst, 1987, 3: 354-360

87. BERRY , JENKIN RD, KEEN CW, NAIR BD, SIMPSON WJ.

Radiation treatment for medulloblastoma. A 21-year review.

J Neurosurg. 1981 Jul; 55(1):43-51

**88. JAN PARÍZEK, PAVEL MERICKA, STANISLAV NEMECEK ,JANA NEMECKOVÁ, JOSEF SPACĚK,
PETR SUBA ,MIROSLAV SERCL.**

Posterior cranial fossa surgery in 454 children, Comparison of results obtained in pre-CT and CT era and after various types of management of dura mater

Child's Nerv Syst, 1998, 14: 426-439.

89. MARCHETTI D, MRAK RE, PAULSEN DD

Neurotrophin receptors and heparanase: a functional axis in human medulloblastoma invasion
Neurotrophin receptors and heparanase: a functional axis in human medulloblastoma invasion.

J Exp Clin Cancer Res. 2007 Mar;26(1):5-23

90. CHOUX M, LENA G

Tumeurs cérébrales chez l'enfant.

EMC, 9-1980, 4092 A 10, 1-1.