



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2020

Thèse N° 048/20

PLACE DE LA RADIOTHERAPIE DANS LA PRISE EN CHARGE DU MEDULLOBLASTOME CHEZ L'ENFANT (A propos de 22 cas)

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 21 /02/2020

PAR

Mme. ZEROUALI Sara
Née le 09 Août 1994 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Médulloblastome – Enfants – Radiothérapie – Séquelles

JURY

M. HASSOUNI KHALID.....	PRESIDENT
Professeur de Radiothérapie	
Mme. BOUHAFI TOURIA	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Radiothérapie	
Mme. HAMMAS NAWAL	JUGES
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique	
Mme. CHATER LAMIAE.....	
Professeur agrégé de Chirurgie pédiatrique	
Mme. ALAMI ZENAB	MEMBRE ASSOCIÉ
Professeur assistant de Radiothérapie	

LISTE DES ABREVIATIONS

- HTIC : hypertension intracrânienne
- V4 : 4^{ème} ventricule
- TDM : tomodensitométrie
- IRM : imagerie par résonnance magnétique
- Lip : lipides mobiles
- NAA : Nacétylaspartate
- TCr : créatinine totale
- Glu : gultamate
- Gln : glutamine
- Gly : glycine
- LCR : liquide céphalorachidien
- Gy : grays
- AV : acuité visuelle
- CS : crânio-spinal
- Carbo : carboplatine
- CPM : cyclophosphamide
- DVP : dérivation ventriculo-péritonéale
- FCP : fosse cérébrale postérieure
- FO : fond d'œil
- BAV : baisse de l'acuité visuelle
- MTX : méthotrexate
- RTH : radiothérapie
- SNC : système nerveux central

- SFOP : société française d'oncologie pédiatrique
- SUFU : suppressor of fused
- VCR : vincristine
- VP16 : vepesid
- HDR : high dose rate
- LCS : liquide cérébro-spinal
- TEP : tomographie par émission de positons
- SRM : spectométrie par résonance magnétique du proton
- DVA : dérivation ventriculo-atriale
- TPS : treatment planning system
- GTV : volume tumoral macroscopique
- CTV : volume cible anatomoclinique
- PTV : volume cible prévisionnel

PLAN

INTRODUCTION.....	6
RAPPELS/ GENERALITES.....	8
1. Rappel anatomique	8
2. Histoire naturelle des médulloblastomes	17
3. Épidémiologie / Facteurs de risque	23
4. Facteurs prédisposant à la genèse du médulloblastome	25
5. Rappel sur la radiothérapie	26
A. Généralités et définitions	26
B. Mécanismes d'action des radiations ionisantes	27
C. Facteurs influençant l'effet des radiations	30
D. Téléradiothérapie	31
E. Curithérapie	34
F. Indications de la radiothérapie	34
G. Nouvelles techniques	35
Matériels et méthodes	39
Résultats	56
Discussion	77
1. Profil épidémiologique	78
2. Clinique	81
3. Imagerie médicale.....	83
4. Bilan d'extension	91
5. Traitement	94
6. Radiothérapie.....	106
7. Place de la chimiothérapie	129
8. Indications thérapeutiques.....	134

9. Surveillance.....	135
10. Évolution.....	137
CONCLUSION	147
RESUME	150
BIBLIOGRAPHIE.....	156

INTRODUCTION

Le médulloblastome est une tumeur 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 alors la tumeur solide la plus fréquente dans cette tranche d'âge. [1]

Il s'agit d'une tumeur neuroectodermique primitive avec une localisation préférentielle au niveau du cervelet et du quatrième ventricule et un grand pouvoir métastatique.

La présentation clinique est liée à un tableau d'hypertension intracrânienne liée à la difficulté d'écoulement du liquide céphalo-rachidien par compression tumorale du quatrième ventricule intracrânien. [2]

Malgré les progrès réalisés dans le domaine de l'imagerie médicale, qui permettent un diagnostic rapide, une meilleure description topographique de la lésion, et un bilan d'extension complet et précis, le diagnostic histopathologique en association aux données de biologie moléculaire reste obligatoire, non seulement pour poser le diagnostic positif de certitude mais également pour en évaluer le pronostic et guider la prise en charge thérapeutique.

La prise en charge de cette pathologie doit nécessairement être multidisciplinaire par l'action concertée des équipes de neurochirurgie, neuroradiologie, oncologie pédiatrique, neuro-oncologie et radiothérapie.

La radiothérapie occupe une place importante dans la séquence thérapeutique de prise en charge des médulloblastomes. Elle peut être adjuvante post-opératoire, exclusive ou associée à la chimiothérapie de manière concomitante ou séquentielle.

Les objectifs du traitement sont, d'une part, l'amélioration du pronostic vital et, d'autre part, la diminution des risques de séquelles, en particulier neuro-intellectuelles et endocriniennes liées à l'irradiation du système nerveux en développement chez l'enfant.

Le pronostic de la maladie s'est beaucoup amélioré au cours des vingt dernières années. Actuellement, il existe une augmentation importante des taux de survie à long terme surtout dans les médulloblastomes de risque standard.

Notre travail a pour objectif de décrire le profil épidémiologique, clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutif des enfants traités pour un médulloblastome au service de Radiothérapie du CHU Hassan II de Fès.

RAPPELS/ GENERALITES

I-Rappel anatomique

Le névraxe ou système nerveux central comprend l'encéphale (télencéphale et diencephale), la fosse cérébrale postérieure (le tronc cérébral, le cervelet et le quatrième ventricule) et la moelle épinière en bas. Le névraxe est logé dans la cavité crânienne et dans le canal rachidien (moelle épinière). Il est protégé et nourri par les méninges et le liquide céphalo-rachidien [3].

I. Contenu du névraxe :

A. Encéphale :

L'encéphale ou cerveau proprement dit est formé de deux hémisphères cérébraux, d'aspect plissé dont la substance blanche, interne, est recouverte d'un cortex cérébral gris, d'épaisseur variable. Trois sillons plus accentués (scissure de Sylvius, sillon de Rolando, sillon perpendiculaire) divisent chaque hémisphère en quatre lobes (frontal, temporal, pariétal, occipital) comprenant chacun un certain nombre de circonvolutions.

Chaque hémisphère abrite un système ventriculaire de forme complexe (cavité remplie de liquide céphalo-rachidien).

Les hémisphères sont unis l'un à l'autre par deux ponts de substance blanche : le corps calleux et le trigone. Entre ces deux ponts, les ventricules latéraux ne sont séparés que par une fine cloison transparente. En plus de ces deux cavités, l'encéphale comporte aussi le troisième ventricule situé entre les deux thalamus, et le quatrième ventricule dans le tronc cérébral.

Le trou de Monro fait communiquer les ventricules latéraux et le troisième ventricule, l'aqueduc de Sylvius fait communiquer le troisième et le quatrième ventricule [6].

B. La fosse cérébrale postérieure [3, 4, 5] :

La fosse cérébrale postérieure est une loge ostéo-fibreuse inextensible, située à la partie postéro-inférieure de la base du crâne au-dessus du canal rachidien, limitée en avant par la face dorsale de la selle turcique de l'os sphénoïdal en arrière, en bas par l'écaille de l'os occipital centré en haut, et par la tente du cervelet. Elle contient le cervelet, le quatrième ventricule et le tronc cérébral.

1. Le Cervelet :

Le cervelet occupe la majeure partie de la FCP [7]. Il est situé en arrière du tronc cérébral, dont il masque presque entièrement la face postérieure et auquel il est relié par les pédoncules cérébelleux. Il répond en arrière aux fosses cérébelleuses de l'occipital et en haut à la tente du cervelet. Sa surface (cortex cérébelleux) est creusée par de nombreux sillons de direction grossièrement transversale, séparant des lamelles cérébelleuses. Le cervelet est formé de deux larges lobes latéraux ou hémisphères cérébelleux et une portion médiane correspondant au vermis [4,6]. Il présente trois faces à savoir la face supérieure, la face inférieure et la face antérieure [4].

2. Le quatrième ventricule :

Sous forme d'une boîte losangique le quatrième ventricule communique en haut, par l'aqueduc de Sylvius, avec le troisième ventricule, en bas avec le canal central de la moelle épinière et l'espace sous-arachnoïdien [3,5,8]. Il est situé entre le tronc cérébral, en avant (le pont en haut et la moelle allongée en bas), le cervelet en arrière, et présente un plancher, un toit, quatre bords et quatre angles.

3. Le tronc cérébral :

Le tronc cérébral est la partie du névraxe située entre la moelle spinale en bas, et le cerveau en haut et il comporte trois parties [3, 4, 6]:

a. La moelle allongée (bulbe rachidien) :

Elle dérive du myélencéphale et prolonge la moelle épinière, sa limite inférieure est située juste au-dessus de l'émergence de la première racine cervicale alors que sa limite supérieure correspond au sillon bulbo-pontique. La moelle allongée est réunie au cervelet par une paire de pédoncules cérébelleux inférieurs.

b. Le pont (protubérance annulaire) :

Il correspond au deuxième étage du tronc cérébral, et comme le cervelet, il dérive du métencéphale.

Le pont est limité en bas par le sillon bulbo-pontique, et en haut par le sillon ponto-pédonculaire qui le sépare des pédoncules cérébraux.

c. Le mésencéphale :

Il présente en avant deux volumineux faisceaux blancs ou pédoncules cérébraux, en arrière se trouve le tectum qui contient les quatre colliculis (deux supérieurs et deux inférieurs) et en haut, il se continue avec la jonction méso-diencephalique.

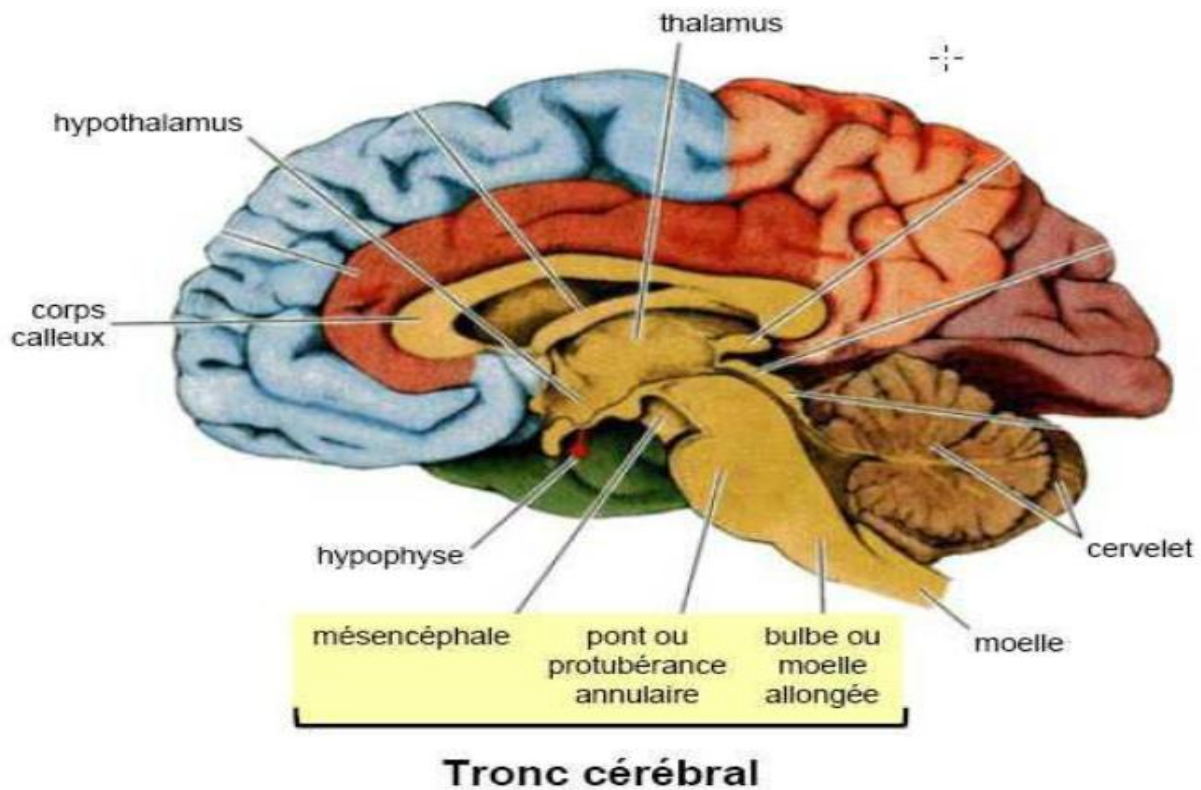


Figure 1 : Schéma montrant le tronc cérébral

4. Les rapports de la fosse cérébrale postérieure :

En haut, les rapports de la fosse cérébrale postérieure s'effectuent tout d'abord avec la région de l'isthme de l'encéphale, la région basale du cerveau, et plus en arrière la tente du cervelet qui sépare la fosse cérébrale postérieure du cerveau. Le rapport essentiel étant représenté par les lobes occipitaux [3]. En avant, ils s'effectuent avec les cavités de l'oreille interne et moyenne, et le cavum de Meckel contenant le ganglion de Gasser [3]. En bas, le trou occipital (apophyse odontoïde de l'axis affleure le foramen magnum). En arrière, les plans musculo-ligamentaires de la région nucale.

5. Vascularisation de la FCP :

Afin d'optimiser l'abord chirurgical de la fosse cérébrale postérieure, une bonne connaissance de la relation des artères par rapports aux nerfs crâniens, du tronc cérébral et des pédoncules cérébelleux paraît nécessaire [9].

a. Les artères :

Elles sont représentées par les deux artères vertébrales qui s'unissent pour former le tronc basilaire d'où naissent des rameaux artériels destinés à vasculariser le tronc cérébral et le cervelet [3, 6].

b. Les veines :

Les veines de la FCP aboutissent dans des sinus situés dans des dédoublements de la dure-mère [3], ces sinus sont le sinus droit, les sinus pétreux supérieur et inférieur, le sinus occipital transverse, le sinus occipital postérieur, le torcular, le sinus latéral, et le sinus [6,9].

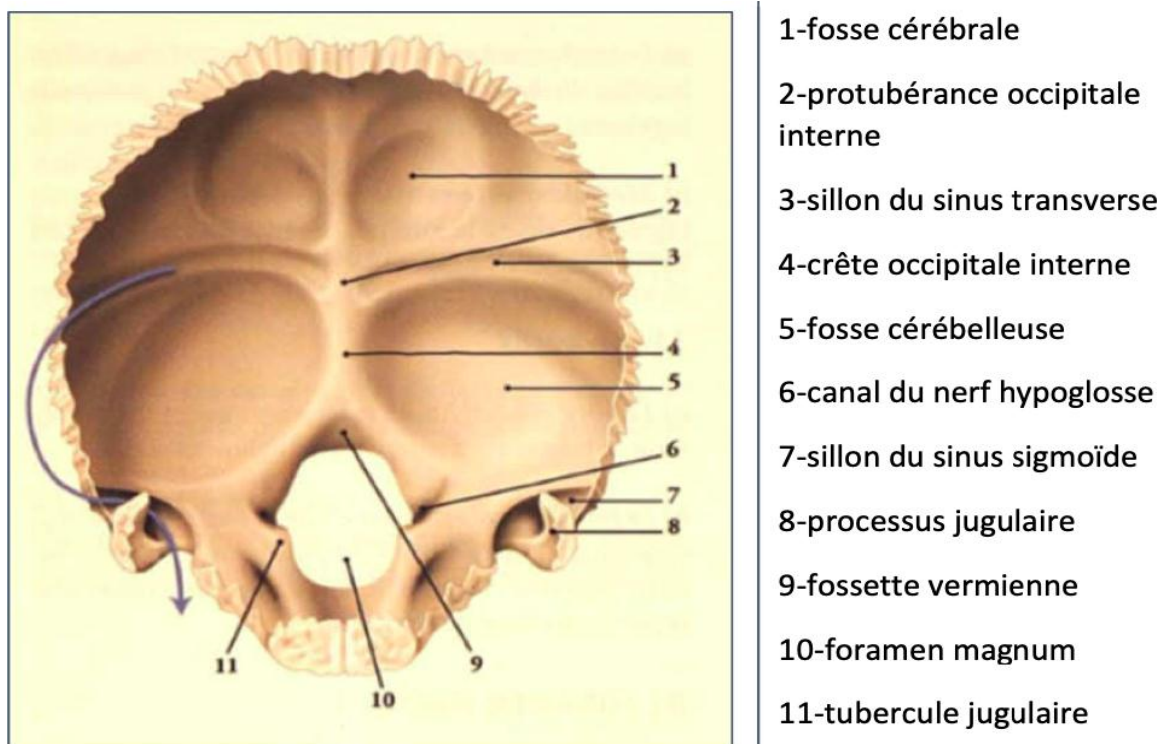


Figure 2 : Vue endocrânienne de la fosse cérébrale postérieure

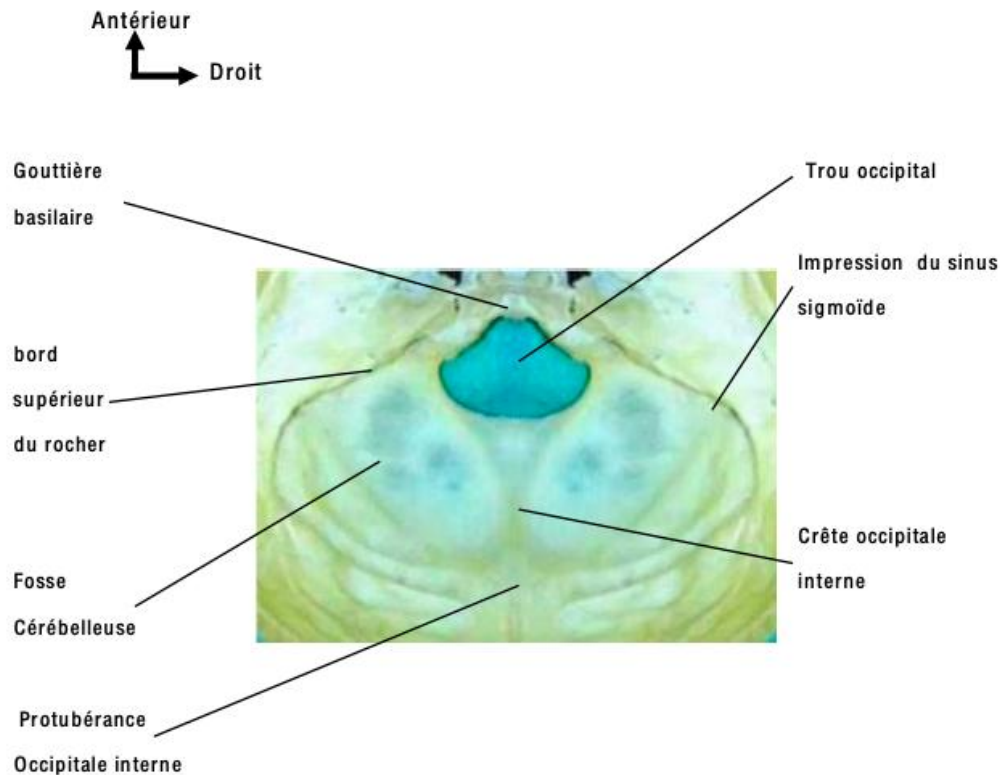


Figure 3 : Vue endocrânienne de la fosse cérébrale postérieure

[Laboratoire d'anatomie, faculté de médecine de Fès]

C. Moelle épinière :

La moelle épinière est la partie la plus primitive du système nerveux central. Elle est située dans le canal vertébral dont elle épouse les courbures sagittales. Son extrémité supérieure siège au niveau du trou occipital et fait suite au bulbe, son extrémité inférieure est conique et prolongée vers le bas par un cordon fibreux (le filum terminal) qui va du sommet du cône terminal à la base du coccyx. La moelle épinière peut être subdivisée en :

- Segment cervical supérieur qui s'étend de C1 à C3.
- Segment cervical inférieur ou renflement cervical d'où naissent les nerfs destinés aux membres supérieurs qui s'étend de C3 à D2.
- Segment dorsal qui va de D2 à D10.

- Renflement lombaire d'où naissent les nerfs destinés aux membres inférieurs et correspond à D10 – L1.
- Cône terminal ou cône médullaire, situé en regard de L2.

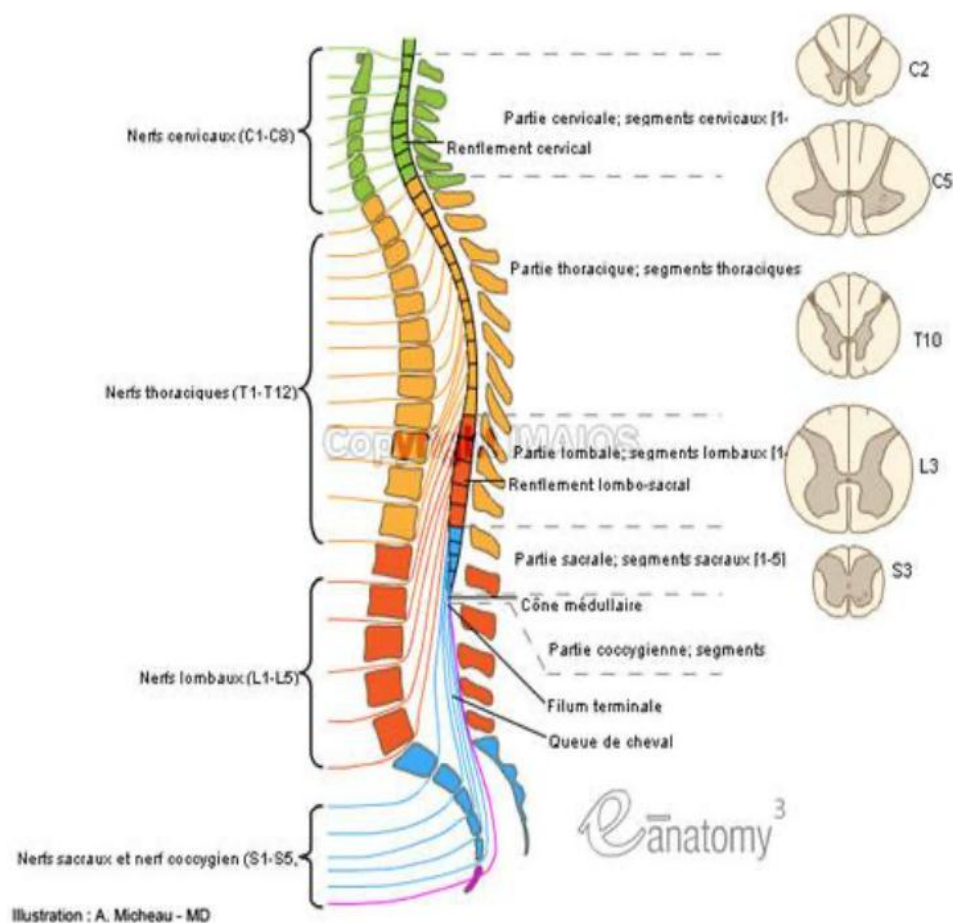


Figure 4 : Schéma montrant la configuration de la moelle épinière

II. Les formations méningées :

Elles sont représentées par d'importants lacs cérébro-spinaux et par des formations choroïdiennes du toit du quatrième ventricule.

- La dure-mère: située au contact de l'os, elle englobe dans ses dédoublements des sinus veineux et constitue la faux du cerveau et la tente du cervelet [3].
- La pie-mère : beaucoup plus fine et plus proche du système nerveux central, elle comprend deux enveloppes : l'arachnoïde et la pie-mère [3].
- Les citernes : Les espaces arachnoïdiens, situés entre la pie-mère et la membrane externe de l'arachnoïde forment au niveau de la FCP plusieurs lacs contenant le liquide céphalo-rachidien appelés citernes, qui sont le lac cérébelleux supérieur, la grande citerne, la citerne pré-pontique et les citernes ponto-cérébelleuses [9].
- Ces différentes formations arachnoïdiennes communiquent directement avec le quatrième ventricule au niveau des trous de Magendie et de Lushka [7].

III. Les nerfs crâniens :

Ils émergent du névraxe, la plupart au niveau de la face antérolatérale du bulbe et de la protubérance annulaire, ces nerfs crâniens traversent les espaces arachnoïdiens pour se diriger vers les orifices de la base du crâne [3]. Ils se répartissent en trois groupes principaux [3] :

- Un groupe supérieur représenté par le nerf moteur oculaire externe (VI) et le nerf trijumeau (V).
- Un groupe moyen représenté par le groupe de l'angle ponto-cérébelleux, formé par le facial (VII), l'intermédiaire de Wrisberg (VII bis) et l'auditif (VIII), qui naissent tous les trois de la partie externe du sillon bulbo-protubérantielle.

- Un groupe inférieur formé par les nerfs glosso-pharyngien (IX), vague (X) et spinal (XI) qui naissent tous les trois du sillon collatéral postérieur du bulbe.
- A ces trois groupes principaux, il faut ajouter le nerf grand hypoglosse (XII) le nerf trochléaire (IV) et le nerf oculomoteur commun (III).

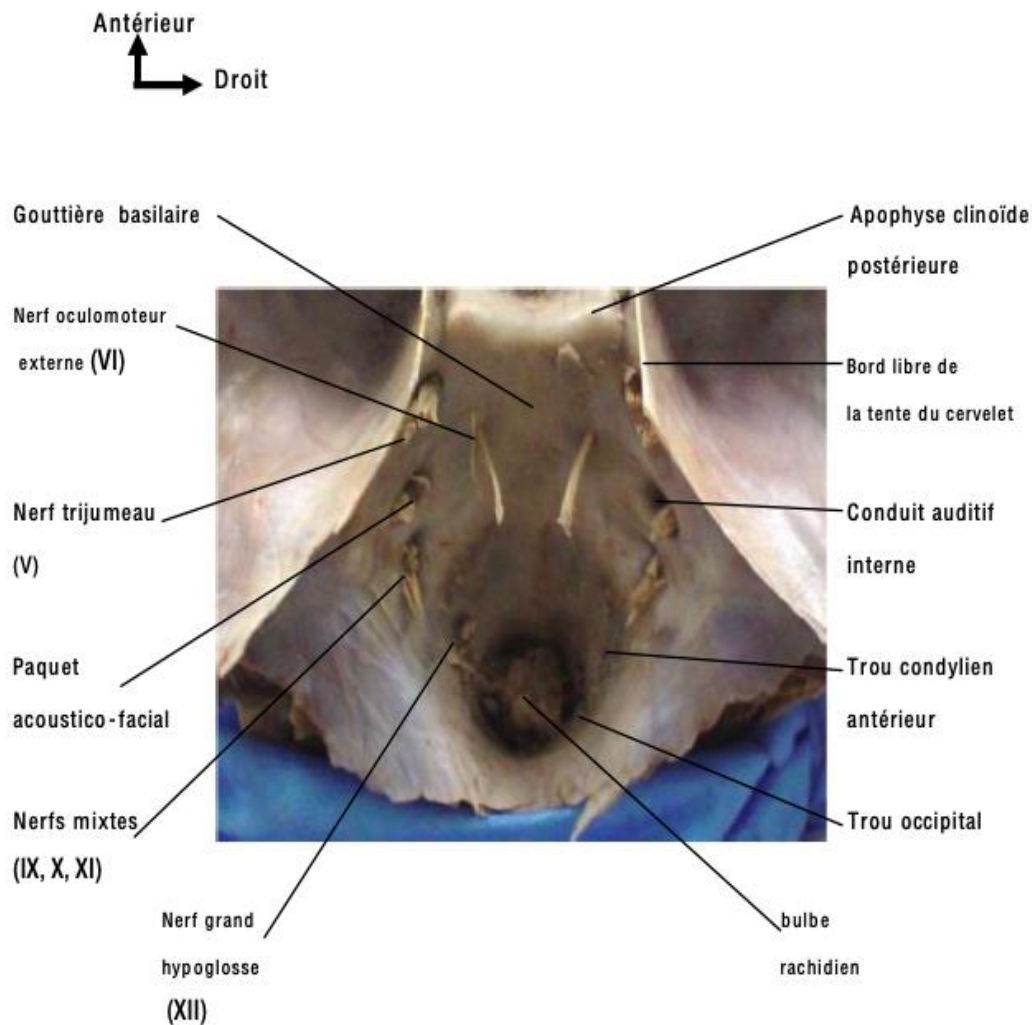


Figure 5 : Vue endocrânienne de la fosse cérébrale postérieure montrant les rapports dure-mériens et nerveux de la région

[Laboratoire d'anatomie, faculté de médecine de Fès]

II– Histoire naturelle du médulloblastome

Les premières données sur le médulloblastome sont apparues avec Olivier en 1837 puis Wright en 1910 et Ribbert en 1918 qui décrivent la tumeur sous divers noms [9, 10].

En 1925 ; Bailey et Cushing [12] publient la première série anatomo-clinique de 29 cas. Ils introduisent le terme de médulloblastome comme une entité tumorale distincte, hautement maligne, et ils ont suggéré que la cellule d'origine a été le “médulloblast”; une cellule embryonnaire avec une capacité de différenciation en spongioblastes et neuroblastes. « *In 1925, I isolated a type of glioma which occurs chiefly in the center of the cerebellum of children for which I suggested the name medulloblastoma.*” (Bailey P, Cushing H, n.d.).

En dépit de plusieurs recherches, le “médulloblast” n'a jamais été identifié [13].

Au cours des années, il y a eu une discussion considérable au sujet de la nature et de l'origine exacte du médulloblastome, Korshan en 1938, Roaf et Kernohan en 1944 et Ringertz et Tola en 1950 énoncent des théories qui placent l'origine du médulloblastome au niveau des cellules souches neuro-épithéliales issues des zones sous-ependymaires [14]. En raison des similitudes phénotypiques, Hart et Earle en 1973, ont introduit le terme de tumeur neuroectodermique primitive (primitive neuroectodermal tumor ou PNET) pour les tumeurs malignes supratentorielles à petites cellules. Ce concept sera redéfini ultérieurement par Rorke en 1983, en proposant une classification basée sur la différenciation cellulaire et ne tenant pas compte du site d'origine.

Les PNETs comportent donc : le médulloblastome, le pinéoblastome, le neuroblastome et l'ependymoblastome [13].

Après les trois premières classifications de l'OMS ; 1979,1993, 2000 et 2007 la dernière classification de l'OMS 2016 classe le médulloblastome parmi les tumeurs neuroectodermiques primitives du cervelet, de grade IV histologique [15, 16].

1. ONCOGENESE DU MEDULLOBLASTOME

A. Théories

Le développement du cervelet est un processus complexe qui se déroule à partir des stades embryonnaires précoces jusqu'à plus d'un an après la naissance de l'Homme.

De ce fait, le cervelet est susceptible d'acquérir diverses anomalies au cours du développement pouvant être à l'origine de pathologies telles que le médulloblastome.

L'histogenèse du médulloblastome reste une question controversée. Depuis 1925 avec Bailey et Cushing, trois hypothèses ont été soulevées jusqu'à présent, elles ont en commun le concept d'une cellule indifférenciée avec la capacité de différenciation en d'autres lignées cellulaires [17] :

- La première hypothèse suggère que le site d'origine est la couche granulaire externe qui se forme durant l'embryogenèse par la migration de cellules indifférenciées à partir du toit du V4 vers la surface du cortex cérébelleux. Cette théorie est supportée par l'observation de certaines mutations génétiques et la différenciation neuronale dans certains médulloblastomes [17].
- La deuxième théorie suppose que le médulloblastome avec les autres tumeurs neuroectodermiques primitives (origine neuroectodermique) dérivent des

cellules de la matrice subependymaire qui se distribuent dans tout le SNC embryonnaire. Cette théorie est fondée sur l'observation des similitudes phénotypiques partagées entre les médulloblastomes et les autres tumeurs neuroectodermiques supratentorielles. Toutefois, des recherches récentes ont révélé des différences génétiques entre les deux types de tumeurs [117].

- La troisième hypothèse propose que les médulloblastomes puissent avoir plus d'une cellule d'origine. Cette théorie est soutenue par l'expression de l'immunoréactivité de deux types cellulaires différents, celui qui se trouve associée avec le développement du système ventriculaire et l'autre qui se trouve dans des cellules dérivées de la matrice à la fois ventriculaire et la couche granulaire externe. Ces études suggèrent que les médulloblastomes classiques proviennent de la matrice ventriculaire, tandis que les médulloblastomes desmoplasiques proviennent de la couche granulaire externe [30].

B. Différences topographiques

La différence de topographie du médulloblastome entre l'enfant et l'adulte s'explique par la migration, en début de vie, des cellules d'origine migrent vers la ligne médiane, d'où le développement de la tumeur au dépend du vermis chez l'enfant. Plus tard dans la vie, ces cellules migrent latéralement ce qui explique la localisation du médulloblastome cérébelleuse hémisphérique chez l'adulte [18].

C. Apports de la biologie moléculaire

La compréhension du développement embryonnaire du cervelet a pu mettre en évidence des voies de signalisation moléculaire dont la compréhension est nécessaire à la mise en place de futures thérapies ciblées mais aussi pour le pronostic [19].

La similitude d'histologie entre le médulloblastome et les cellules progénitrices du cerveau embryonnaire supporte le principe de la tumorigenèse embryonnaire.

Le cervelet est l'une des dernières structures cérébrales à maturer, et est donc particulièrement vulnérable et propice à développer des anomalies morphologiques et des néoplasmes.

Deux matrices germinales : la zone ventriculaire et la lèvre rhombique donne naissance au cervelet [19].

Les cellules dérivant de la zone ventriculaire se différencient éventuellement en cellules de Purkinje, donnent le noyau cérébelleux profond et forment l'angle cérébelleux.

Les cellules dérivant de la lèvre rhombique, donnent les précurseurs des neurones granulaires qui migrent rostralement pour former la couche granulaire externe. Celle-ci continue à proliférer après la naissance.

L'activation de cofacteurs comme le récepteur à l'Insulin Like Growth Factor active la cascade PIK3/Akt ce qui permet l'extension cellulaire et la survie des précurseurs des neurones granulaires [19].

Le développement normal du cervelet nécessite l'activation de voies de signalisation moléculaires à savoir la voie du « Sonic hedgehog pathway » (Shh) et celle du « wingless pathway » (Wnt). Il semblerait même que des malformations comme l'holoprosencéphalie seraient dues à des aberrations survenues lors de l'activation de ces voies [19].

Dans les médulloblastomes de l'enfant, plusieurs anomalies moléculaires ont été rapportées. Il s'agit principalement : de remaniements chromosomiques ; d'anomalies de la voie de signalisation Wnt/béta-caténine et ; d'anomalies de la voie de signalisation Shh-Ptch.

Les études portant sur le profil transcriptionnel des médulloblastomes ont suggéré l'existence de plusieurs sous-groupes moléculaires. Le consensus actuel distingue quatre principaux sous-groupes : Wnt, sonic hedgehog, le groupe 3 et le groupe 4 [19].

Le sous-type Shh trouve son origine dans la transformation des précurseurs des neurones granulaires issus de la couche granulaire externe. Cette transformation dépend de la voie de signalisation Shh, qui subit une mutation.

Par ailleurs, la lèvre rhombique inférieure, la zone germinale du cerveau postérieur, serait la région propice à générer le sous type Wnt suite à une mutation dans la voie CTNNB1.

De ce fait, la présence de multiples cellules d'origine, explique la diversité des sous-types du médulloblastome et leur différentes localisations anatomiques : le sous type Wnt se développe typiquement dans le quatrième ventricule infiltrant le plancher, alors que le sous type Shh trouve son origine dans les hémisphères cérébelleux [19].

2. Histoire naturelle des médulloblastomes

A. La croissance tumorale locale

Le médulloblastome est une tumeur à croissance rapide du système nerveux central. Il est constitué de cellules souches embryonnaires résiduelles du cervelet, naissant au niveau du vermis, qui se développent et se multiplient au niveau du quatrième ventricule avant d'envahir la totalité de la fosse cérébrale postérieure [20].

B. La dissémination cancéreuse

Classiquement, le médulloblastome diffuse dans le névraxe par voie méningée. Les métastases sont exceptionnelles en dehors du névraxe.

a-Métastases névraxiques

Le médulloblastome est la tumeur intracérébrale qui a le plus de prédisposition à donner des métastases leptoméningées et parfois intraparenchymateuses via LCR. Selon la classification de Chang, la tumeur est classée M1 si des cellules tumorales sont retrouvées au niveau du LCR à la ponction lombaire, M2 si l'on trouve des métastases supra-tentorielles sur l'imagerie cérébrale, et M3 si la tumeur est métastatique au niveau spinal [21].

- **Sites de métastases névraxiques**

Le médulloblastome a le pouvoir de disséminer tout au long de l'axe cérébro-spinal (incluant les méninges, le cerveau et la moelle épinière).

- **Voies de dissémination**

La dissémination neuro-axiale des cellules tumorales se fait par la voie du LCR.

b- Métastases extra névraxiques**• Sites de métastases entra névraxiques**

Le médulloblastome est la seule tumeur intracérébrale qui donne des métastases en dehors du système nerveux central, dont la localisation la plus fréquente est l'os puis la moelle osseuse et exceptionnellement les ganglions, le foie ou les poumons. Ces différentes localisations métastatiques sont très rares, représentant moins de 5 % des cas [22].

• Voies de dissémination

L'extension lymphatique directe est impossible, car les vrais lymphatiques ne sont pas présents dans système nerveux central. Cependant, les nœuds lymphatiques peuvent devenir secondairement impliqués en cas d'invasion de vaisseaux lymphatiques par la tumeur [23].

• Le développement des métastases

La première étape dans le processus métastatique est que la masse de la tumeur primaire génère une variante de cellules qui peuvent se détacher, pénétrer dans le stroma, et faire leur chemin dans la circulation sanguine.

Après avoir envahi les vaisseaux sanguins, les cellules tumorales forment des embolus circulants et finissent par atteindre les capillaires d'organes éloignés, où ils s'arrêtent. L'interaction de la micro-vascularisation avec des cellules métastatiques provoque un phénomène inflammatoire aboutissant à l'extravasation de cellules tumorales dans le parenchyme des organes [18].

Ces cellules métastatiques prolifèrent de manière à donner lieu à des lésions tumorales secondaires.

III. Épidémiologie et facteurs de risque

Il s'agit de la tumeur maligne la plus fréquente chez les enfants (20% des tumeurs cérébrales de l'enfant et 40 % des tumeurs cérébelleuses [23]. C'est une lésion tumorale maligne du cervelet, de grade IV de l'OMS, avec une différenciation neuronale prédominante et une tendance à disséminer à travers les voies de circulation du liquide cérébro-spinal (LCS) [24].

Au moment du diagnostic, près de la moitié des enfants présentent des métastases qui sont rarement symptomatiques. La majorité de ces tumeurs surviennent avant l'âge de 10 ans (40% avant 5 ans et 75% avant 10 ans) mais peuvent se voir chez l'adolescent ou chez le jeune adulte.

Le taux de survie globale à cinq ans est de l'ordre de 75% à 80 % en cas de forme localisée sans métastases, ce qui représente l'un des principaux facteurs pronostiques [25]. L'incidence du médullostome est de 5 à 10 cas pour 1 000 000 d'enfants correspondant à environ 150 nouveaux cas par an en France (19,20). Cette incidence annuelle est estimée à 0,5 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans [28].

Les garçons sont plus souvent atteints que les filles (sex-ratio 1,5). La surveillance épidémiologique américaine (SEER)[29] rapporte une diminution de l'incidence du médulloblastome alors que l'incidence des localisations sustentorielles des tumeurs primitives neurectodermiques serait en augmentation [30]. Il existe deux pics d'incidence : entre 3 et 4 ans puis entre 8 et 9 ans. Les données démographiques de 2014 nous rapportent une incidence de 5,4 cas pour 1 million d'habitant [31].

IV. Facteurs prédisposant à la genèse du médulloblastome :

Facteurs génétiques :

Plusieurs syndromes sont reconnus comme prédisposants à la survenue du médulloblastome [32]. Il s'agit de syndromes rares et la grande majorité des médulloblastomes est sporadique.

- Le syndrome de Li Fraumeni est lié à une mutation germinale du gène TP53 codant pour la protéine p53, facteur transcriptionnel impliqué dans la croissance et la mort cellulaire, prédisposant à diverses tumeurs. Il serait plus fréquemment associé au médulloblastome avec amplification de C-Myc [32].
- Le syndrome de Gorlin ou naevomatose basocellulaire est lié à des mutations du gène PTCH1, appartenant à la famille des gènes patched, et codant pour le récepteur de sonic hedgehog, molécule sécrétée et impliqué dans l'embryogenèse et la tumorigenèse des médulloblastomes desmoplasiques. Des mutations du gène SUFU conduisent à une dérégulation de la voie de signalisation hedgehog [32].
- Le syndrome de Turcot est lié à une mutation du gène APC codant pour la protéine APC impliquée dans divers processus cellulaires [32].

Facteurs environnementaux :

- Le seul facteur exogène identifié, qui pourrait favoriser la survenue d'un médulloblastome est l'exposition anténatale aux barbituriques, mais cette hypothèse n'a pas été confirmée par toutes les études [32].
- Une étude multicentrique européenne a montré un lien significatif entre l'exposition professionnelle des parents aux hydrocarbures aromatiques polycycliques ou autres solvants et l'augmentation du risque de tumeur cérébrale (essentiellement PNET et tumeurs gliales) pour leur descendance [33]. Un travail similaire, conduit dans deux états aux Etats-Unis, aboutit à des conclusions

similaires, à savoir une augmentation du risque de tumeur gliale chez l'enfant dont les parents travaillent dans l'industrie chimique [34].

V. Rappel sur la radiothérapie

A. Généralités et définitions

La radiothérapie est l'utilisation thérapeutique des radiations ionisantes. Ses origines remontent au début du siècle, après la découverte des rayons X par W. Röntgen (1895), de la radioactivité par H. Becquerel (1896) et du radium 226 par P. et M. Curie (1898).

La radiothérapie est principalement utilisée en cancérologie, pour traiter en combinaison ou non avec la chirurgie et/ou la chimiothérapie, la tumeur primitive et les adénopathies satellites et souvent certaines métastases (osseuses et cérébrales surtout). Elle est utilisée chez les deux tiers des cancéreux. La radiothérapie moderne s'est développée à partir de 1950 avec l'avènement des appareils de haute énergie (télécobalts, accélérateurs linéaires) et le remplacement du radium 226 par des radioéléments artificiels (iridium 192 et césium 137).

Trois techniques sont actuellement pratiquées :

- la **téléradiothérapie** ou **radiothérapie transcutanée** ou **radiothérapie externe** qui utilise des faisceaux de radiations pénétrant les tissus à travers la peau,
- la **curiethérapie**, qui consiste à implanter des sources radioactives scellées dans la tumeur (endocuriethérapie ou curiethérapie interstitielle), ou encore à son contact, dans une cavité naturelle (plésiocuriethérapie ou curiethérapie endocavitaire), ou dans un conduit naturel (curiethérapie endoluminale),
- la **radiothérapie métabolique**, qui utilise des radioéléments administrés sous forme liquide.

B. Mécanismes d'action des radiations ionisantes :

L'action des radiations ionisantes dans les tissus est d'abord physique, puis chimique et enfin biologique. Les particules incidentes provoquent l'ionisation (éjection d'un électron par effet Compton principalement ou par effet photoélectrique) ou l'excitation (passage d'un électron sur une orbite d'énergie supérieure) des atomes cellulaires. Les rayonnements non chargés (photons, neutrons) sont indirectement ionisants, les particules chargées directement ionisantes (électrons, protons). Les électrons ainsi libérés brisent les molécules en formant des radicaux libres, éléments instables capables de léser les molécules nobles de la cellule, en particulier les acides nucléiques responsables de la division cellulaire et de la synthèses des protéines. Les lésions sont subléthales en cas de rupture d'un brin d'ADN et en général léthales en cas de rupture de deux brins.

Les dégâts occasionnés à la cellule sont d'autant plus graves que la cellule est bien oxygénée, car la combinaison des radicaux libres avec l'oxygène donne lieu à la formation de molécules hyperoxygénées hautement réactives (peroxydes, par exemple). A l'inverse l'hypoxie augmente la radiorésistance cellulaire.

Ces lésions nucléaires peuvent soit provoquer la mort de la cellule (mitotique ou apoptotique), soit être réparées plus ou moins complètement. Les tissus sains ont en règle une capacité de restauration et de prolifération plus grande que les populations tumorales entre les séances d'irradiation. C'est pour bénéficier de cet effet différentiel que la dose totale est fractionnée et étalée dans le temps : il est ainsi classique de délivrer 5 traitements de 2 Gy par semaine, soit 10 Gy par semaine.

Une radiothérapie a pour objectif de délivrer une dose suffisante au volume-cible tumoral tout en épargnant les organes critiques voisins. La dose absorbée est exprimée en grays ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$ de matière). Les doses nécessaires au contrôle de la maladie sont de 20–35 Gy pour un séminome testiculaire, 30–45 Gy pour un

lymphome, 65–75 Gy pour un carcinome et de 70–80 Gy pour un sarcome. Les tumeurs de volume limité sont plus radiosensibles (il y a plus de stérilisations à doses égales si la tumeur est petite) et les doses ci-dessus peuvent être réduites si le cancer résiduel après chirurgie est infraclinique ou pour traiter des extensions régionales non macroscopiques de la tumeur).

L'irradiation occasionne dans les tissus sains des réactions précoces qui sont réversibles en quelques semaines : radiodermite aiguë, marquée par un érythème, une desquamation et une dépilation, radiomucite aiguë, se traduisant par un énanthème, des fausses membranes, des douleurs, hypoplasie médullaire, lorsque le volume irradié est important, aboutissant à une diminution dans le sang du nombre des leucocytes, des plaquettes et des hématies etc...

En fait, ce sont les réactions tardives, qui peuvent survenir au bout de plusieurs mois ou années, et sont peu réversibles, qui sont le vrai facteur limitant de la radiothérapie : radio dermite chronique, marquée par une peau fine, sèche, atrophique, couperosée, myélite radique, néphrite chronique, fibrose pulmonaire, péricardite et myocardite radiques, xérostomie, grêle radique, vessie et rectite radiques, plexite et encéphalite radiques.

Ce risque de complication conduit à fixer une dose limite pour chaque tissu : 70 Gy pour la peau, 45 Gy pour la moelle épinière, 55 Gy pour le tronc cérébral, 15 Gy pour les reins, 20 Gy pour les poumons, de 30 à 60 Gy pour l'intestin grêle (selon le volume irradié) 40 Gy pour le cœur. A partir de 40 Gy une diminution chronique de la sécrétion salivaire est possible. Le risque de vessie et de rectite radiques existe au-delà de 65 Gy. La dose de 55 Gy ne doit pas être dépassée au niveau du plexus brachial et 50 Gy au niveau du cerveau en entier. Certains organes sont particulièrement radiosensibles : une irradiation ovarienne à une dose de 12 Gy suffit pour provoquer une castration définitive ; une cataracte peut apparaître dès 2 Gy et est constante à 7 Gy (en dose unique).

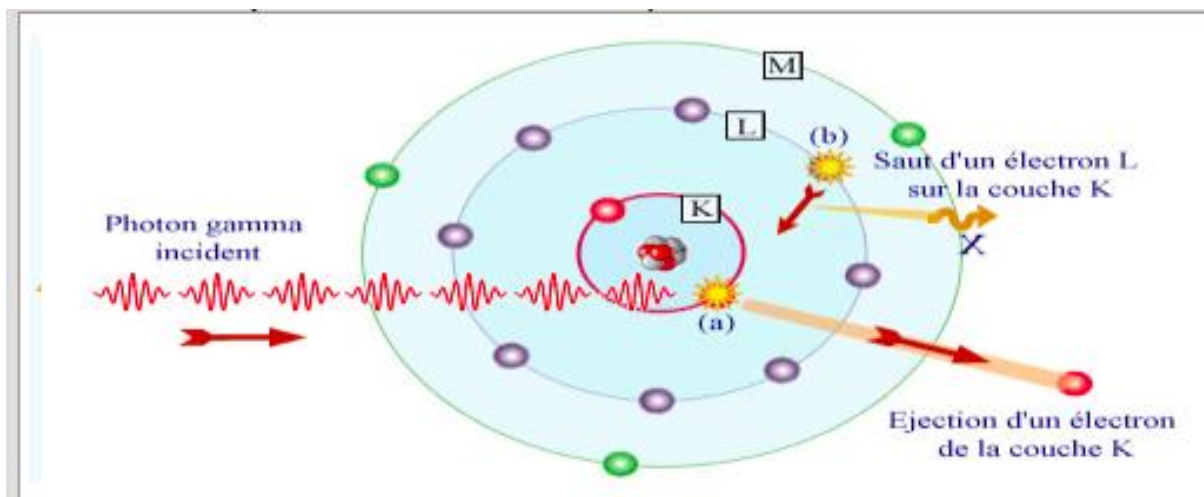


Figure 6: Schéma montrant l'effet photo-électrique

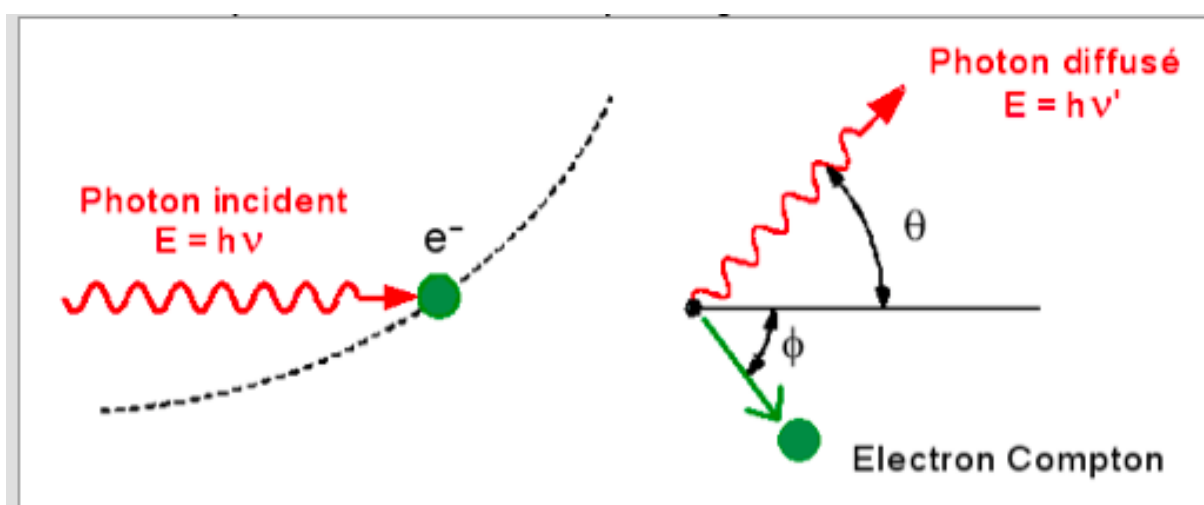


Figure 7 : Schéma montrant l'éjection d'un électron par effet Compton

C. Facteurs influençant l'effet des radiations

L'action biologique des radiations ionisantes peut être modifiée par plusieurs paramètres :

- La radiosensibilité des tissus est différente : les tissus sains à réponse précoce et les tissus tumoraux sont radiosensibles, les tissus sains à réponse tardive et certains tissus tumoraux sont radiorésistants.
- Le fractionnement est le nombre de séance ou la dose par séance. Les tissus compartimentaux responsables des effets précoces ou aigus sont peu sensibles à la variation de la dose par fraction, alors que les tissus non compartimentaux responsables des effets tardifs ou chroniques sont très sensibles aux variations de la dose par fraction.
- L'étalement est la durée totale de l'irradiation. A dose égale, les tissus à renouvellement rapide sont protégés par une augmentation de l'étalement car ils peuvent se repeupler pendant l'irradiation ; pour les tissus à prolifération lente l'étalement de l'irradiation joue un rôle protecteur beaucoup moins marqué ; les tumeurs sont protégées par une augmentation de l'étalement ; toute augmentation de la durée ou temps total de l'irradiation protégera les tissus à prolifération rapide mais protégera aussi les tumeurs avec une augmentation du risque de rechute locale.
- L'oxygène présent dans les cellules au moment de l'irradiation augmente de l'effet de celle-ci. Des expériences ont été tentées pour améliorer la radiosensibilité des cellules hypoxiques : l'oxygénation hyperbare efficace mais trop lourde, transfusion de culots globulaires (en effet les résultats de la radiothérapie sont inférieurs en cas d'anémie).

D. Téléradiothérapie

Les appareils de radiothérapie superficielle utilisent des tubes à rayons X produisant des photons X de 300 kV maximum ; leurs faibles énergies font qu'ils ne sont plus utilisés que pour des cancers cutanés (maximum de dose à la surface, faible rendement en profondeur).

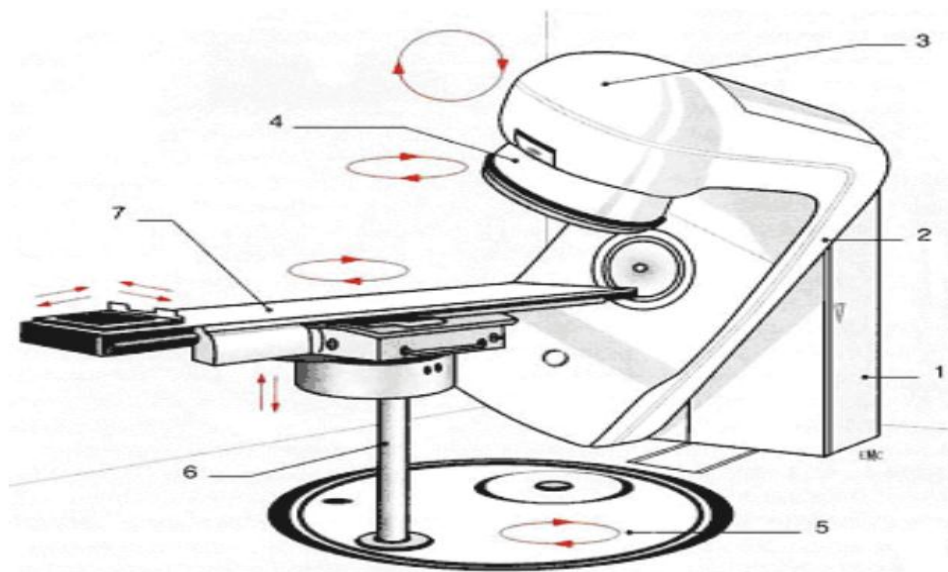


Figure 8 : Telecolbalt et table de traitement

- | | |
|------------------|------------------------|
| 1. Statif ; | 5. Socle de la table ; |
| 2. Bras ; | 6. Fut de la table ; |
| 3 : Tête ; | 7. Plateau de la table |
| 4. Collimateur ; | |



Figure 9 : Accélérateur linéaire et coupe de la tête

Les accélérateurs linéaires produisent des électrons d'énergie comprise entre 6 et 25 MeV, qui sont libérés par un canon à électrons, puis accélérés par un champ de haute fréquence alternatif produit par un magnétron ou un klystron ; l'interposition dans le faisceau d'une cible en tungstène conduit à la production de photons X d'énergie maximale 25 MeV. Les caractéristiques des photons X de 10 MeV ou plus (maximum de dose à plusieurs cm sous la surface cutanée, rendement en profondeur très élevé) en font des appareils adaptés au traitement des tumeurs du thorax, de l'abdomen et du pelvis. Les propriétés balistiques des électrons font qu'ils peuvent être utilisés pour traiter des volume-cibles superficiels, particulièrement s'ils sont situés devant un organe-critique (moelle épinière par exemple).

Les *cyclotrons* sont des machines complexes et coûteuses, produisant des particules lourdes, qui présentent un intérêt biologique (neutrons) ou balistique (protons).

Tous les appareils ont un collimateur dont les mâchoires mobiles délimitent le faisceau et en déterminent les dimensions ; leur forme, rectangulaire ou carrée, peut être modifiée par des caches standardisés ou personnalisés, placés sous le collimateur. Les derniers accélérateurs sont munis de collimateurs multilames qui permettent d'avoir des faisceaux de forme complexe sans collimateur additionnel.

La radiothérapie moderne suppose en outre un environnement technique important :

- un ***tomodensitomètre***, pour repérer le volume tumoral et les organes critiques.
- un ***conformateur***, qui permet le tracé des contours cutanés dans des plans transverses ou sagittaux.
- un ***simulateur***, appareil de radiodiagnostic qui permet le centrage des faisceaux (il simule l'appareil de traitement en permettant de voir ce qui sera irradié par chaque faisceau).
- un ***système informatique***, pour faire la dosimétrie, c'est à dire visualiser la distribution spatiale de la dose et calculer les temps de traitement.

La radiothérapie est effectuée par plusieurs faisceaux convergents dont les dimensions, la position et la pondération sont déterminées pour délivrer une dose homogène à la tumeur et protéger les organes critiques : par exemple une porte d'entrée antérieure, une postérieure et deux latérales, droite et gauche. La qualité de la contention de la région irradiée est enfin essentielle ; le positionnement et l'immobilisation du malade sont assurés par des accessoires indispensables à une bonne reproductibilité du traitement ; faisceaux lasers, craniostats, masques thermoformés, cadre stéréotaxique, etc.

E. Curithérapie

Elle utilise des sources d'iridium 192 ou de césium 137 suffisamment miniaturisées pour autoriser le chargement différé. Des tubes sont implantés au bloc opératoire sous anesthésie, puis les sources y sont chargées après le contrôle radiologique de l'application et la dosimétrie. L'implantation des tubes peut donc se faire avec toute la minutie désirée puisqu'elle se fait en atmosphère non radioactive. Le chargement des sources de rayonnement peut être manuel ou automatisé par un projecteur. La disposition des sources obéit à un système prévisionnel, tel que le système de Paris.

La curiethérapie se fait à bas (0,4–2 Gy/h) ou haut débit de doses (> 12 Gy/h = HDR = High Dose Rate). Dans le premier cas il s'agit d'une irradiation continue, dans le cadre d'une hospitalisation dans une chambre à parois munies de protections ; dans le deuxième cas, le traitement est fractionné, ne nécessite pas d'hospitalisation, mais un projecteur de sources radioactives. La curiethérapie peut être exclusive ou compléter une irradiation externe à dose modérée. Elle s'adresse à des cancers de petit volume, bien limités et techniquement accessibles : utérus, cavité buccale, oropharynx, peau, sein, vessie, etc...

F. Indications de la radiothérapie

La radiothérapie est impliquée dans le traitement des deux tiers environ des cancers et de la moitié de ceux qui sont curables. Le pourcentage de survivants à long terme donné par la radiothérapie seule (De Vita) est de 27 % alors que la chirurgie est responsable de 50 %, la chirurgie + la radio- thérapie de 14 %, la chimiothérapie de 3 % et la chimiothérapie + un autre traitement de 6 %. Elle peut être utilisée soit exclusivement, soit en combinaison avec la chirurgie ou la chimiothérapie. Elle est dite :

- préopératoire, si elle précède une exérèse chirurgicale, dans le but de la rendre possible, de la faciliter ou de la limiter.
- postopératoire, si elle fait suite à une résection de la tumeur primitive et/ou des adénopathies satellites, dans le but d'éradiquer les îlots tumoraux macroscopiques ou microscopiques laissés en place.
- Conservatrice, lorsqu'elle remplace une thérapeutique mutilante : mammectomie, laryngectomie totale, amputation abdomino-périnéale, cystectomie totale, etc...

Si la radiothérapie est le plus souvent employée à visée curative pour traiter la tumeur primitive et les premiers relais ganglionnaires, elle est aussi utilisée pour traiter des métastases ou des tumeurs localement trop avancées pour pouvoir espérer une guérison, dans un but cytoréducteur, décompressif, antalgique ou hémostatique. La dose est alors souvent délivrée en un petit nombre de fractions (par exemple 30 en 10 fractions et 12 jours), pour obtenir une action plus rapide au prix d'un dérangement minimal du malade.

G. Nouvelles techniques

Aujourd'hui, la technique de radiothérapie la plus couramment utilisée est la radiothérapie conformationnelle, utilisant 4 à 6 orientations de faisceaux et des caches mutilâmes pour mieux adapter le champ irradié au volume tumoral et ainsi épargner d'avantage les tissus sains. Les nouvelles techniques de radiothérapie guidées par l'imagerie (IGRT) permettent de contrôler la bonne position de la cible tumorale lors du traitement via une acquisition d'images volumétriques 3D accompagnée d'un recalage basé sur l'imagerie.

1. Radiothérapie Conformationnelle par Modulation d'Intensité (RCMI)

La radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) repose sur l'utilisation d'un collimateur multimâle modulant le débit de dose délivré par chacun des faisceaux. Le patient reçoit donc une infinité de petits faisceaux. La préparation de ce traitement repose sur le planning inverse : le radiothérapeute détermine la dose à délivrer aux organes cibles et la dose à ne pas dépasser dans les organes à risque. À partir de ces données, le planning inverse permet de déterminer la forme et le profil des champs d'irradiation.

La technique de radiothérapie Volumetric-Modulated Arc Therapy (VMAT) utilise la modulation d'intensité délivrée par un ou plusieurs arcs de 360° et la radiothérapie conformationnelle guidée par l'image. Au cours du traitement, l'angle et la vitesse de rotation du bras de l'appareil de traitement, le débit de dose ainsi que la forme du champ évoluent. Cette technique permet ainsi une meilleure conformation et donc une amélioration de la qualité du traitement, notamment pour les tumeurs de forme complexe. La tomothérapie permet quant à elle de délivrer un traitement de radiothérapie de façon hélicoïdale, garantissant pour le patient un meilleur ciblage du tissu tumoral à irradier, tout en réduisant les risques d'irradiation pour les organes sains. Une vérification par scanner de la position de traitement est réalisée à chaque séance.

2. La radiothérapie stéréotaxique

La radiothérapie stéréotaxique est une technique de haute précision utilisant de fins faisceaux convergents afin de traiter de façon très sélective un volume donné avec une précision millimétrique. Elle permet ainsi de traiter les patients en très peu de séances voir une seule, mais avec de fortes doses d'irradiation délivrées à chaque séance (hypofractionnement). La planification du traitement est réalisée à partir de coupes de scanner et d'IRM recalées, afin d'envelopper toute la lésion avec une

isodose d'enveloppe. Cette technique d'irradiation est adaptée aux tumeurs de petites tailles, difficilement accessibles à la chirurgie[35].

Le Cyberknife[®], tout comme le Novalis Ture Beam[®], sont des systèmes de radio chirurgie utilisant de multiples faisceaux de rayonnement qui convergent avec une grande précision vers la tumeur tout en minimisant l'impact sur les tissus sains environnants. Il permet de détecter, suivre et corriger les déplacements de la tumeur et les mouvements du patient tout au long du traitement avec une exactitude submillimétrique.

3. Hadronthérapie :

Si la radiothérapie conventionnelle utilise des faisceaux de photons ou d'électrons, l'hadronthérapie utilise des particules de la famille des hadrons (dont les protons, les neutrons et les ions carbonés). Son but est de développer des solutions thérapeutiques efficaces en radiothérapie pour la prise en charge des cancers radorésistants ou lorsqu'une grande précision anatomique est nécessaire lors de l'irradiation. La protonthérapie utilise les propriétés balistiques avantageuses des protons. À haute vitesse, les protons interagissent peu avec la matière rencontrée. En revanche, à faible vitesse, ils interagissent fortement avec celle-ci et perdent toute leur énergie sur un faible parcours. Cela conduit à un dépôt d'énergie en profondeur, en forme de pic (pic de Bragg), situé à une profondeur liée à l'énergie incidente de la particule. La protonthérapie s'avère donc bénéfique pour les traitements nécessitant une très grande précision (par exemple pour le mélanome de la choroïde ou pour certaines tumeurs intracrâniennes). Des technologies lourdes (accélérateur de particules à protons, enceinte de radioprotection) et sophistiquées (systèmes de planification du traitement, conformation du faisceau et de positionnement) sont nécessaires afin d'optimiser l'utilisation des propriétés des protons[36].

Dans le but d'améliorer la précision du traitement, les techniques de radiothérapie deviennent donc aujourd'hui de plus en plus complexes, nécessitant des machines de plus en plus sophistiquées et un travail de dosimétrie de plus en plus complexe. C'est pourquoi ces nouvelles techniques sont destinées à traiter des tumeurs dont la localisation ne permet pas la réalisation d'une radiothérapie conformationnelle « classique ». Du fait que la délivrance du traitement au volume cible soit de plus en plus précise, une augmentation de la dose par séance est possible, permettant la diminution du nombre de séances (technique d'hypofractionnement). De nombreux essais cliniques évaluent l'efficacité et la tolérance de ces traitements[37].

MATERIELS

ET METHODES

I. Sélection des patients :

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique portant sur les patients pris en charge dans le service de radiothérapie du CHU Hassan II de FES pour un médulloblastome. Sa durée était de 7 ans, de Janvier 2012 à Décembre 2018.

Le matériel utilisé pour la réalisation de notre étude comprenait :

- Les registres d'hospitalisation des malades du service de radiothérapie.
- Les dossiers médicaux des malades du service de radiothérapie.

1– Critères d'inclusion :

Ont été inclus dans l'étude tous les patients porteurs d'un médulloblastome d'âge inférieur à 18 ans, adressés au service de radiothérapie dont le dossier médical était exploitable sur les différents aspects cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs.

2– Critères d'exclusion :

Ont été exclus de l'étude :

- Les patients d'âge supérieur à 18 ans
- Les patients dont le dossier était incomplet.

II. Procédure d'étude :

Notre étude a été réalisée grâce à une fiche d'exploitation préétablie sur laquelle étaient recueillies :

1. Les données épidémiologiques :

Nous avons relevé la date de naissance des patients, le sexe, l'âge au moment du diagnostic, les antécédents familiaux et personnels (autre cancer), une radiothérapie antérieure.

2. Les données cliniques

L'état général selon l'Indice de Karnofski au début et au cours de la prise en charge du patient a été évalué.

Tous nos patients ont bénéficié d'un examen clinique détaillé surtout axé sur le plan neurologique et ophtalmique.

3. Les données paracliniques

A savoir radiologiques (tirées soit d'une tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique, angiographie...), Biologiques (étude cytbactériologique du liquide céphalorachidien) ou autres (Fond d'œil, champ visuel, bilan biologique ...).

III. Le traitement :

A. La chirurgie :

La chirurgie est le premier traitement réalisé avec prélèvements tumoraux envoyés en anatomie pathologique pour analyse histologique. La date de première prise en charge chirurgicale est notée.

La qualité de l'exérèse a été appréciée d'après le compte rendu opératoire rédigé par le chirurgien

En cas de récurrence tumorale, nous avons noté la date et les localisations tumorales.

B. Procédure de radiothérapie externe des médulloblastomes :

i. Examens nécessaires à la préparation de la radiothérapie

1. L'observation médicale

a- Interrogatoire :

- Antécédents pathologiques et facteurs de risques
 - Rechercher les antécédents pathologiques personnels et familiaux
 - Rechercher les facteurs de risque : l'exposition anténatale aux barbituriques
 - Rechercher les syndromes de prédisposition au médulloblastome : plusieurs syndromes sont reconnus mais qui sont rares (Syndrome de Gorlin) ; par ailleurs la grande majorité des médulloblastomes est sporadique.
- Traitement antérieur : chirurgie
 - Date,
 - Technique,
 - Qualité de résection,

- Traitement de l'hydrocéphalie,
- Suites opératoires.
- Le délai chirurgie-radiothérapie adjuvante qui ne doit pas dépasser 4 à 6 semaines

b- L'examen clinique complet avec un examen neurologique

c- Les comptes rendus du bilan d'imagerie permettant de mieux préciser l'extension tumorale (TDM, IRM avec séquence T1 sans et avec injection de gadolinium, T2 et Flair...). Ces données doivent être récentes.

d- Bilan biologique récent

e- Le compte rendu anatomopathologique des prélèvements biopsiques de la tumeur et, en cas de chirurgie, le compte rendu de l'intervention chirurgicale assorti au compte rendu anatomopathologique, sauf contre-indication

f- Le stade tumoral

g- Le compte rendu de concertation pluridisciplinaire

ii. Examen tomodensitométrique de radiothérapie :

Il est réalisé sur l'ensemble du névraxe. Il doit être pratiqué avec le système de contention, en position de traitement. L'épaisseur des coupes est de 3mm. L'injection de produit de contraste est systématique.

iii. Recalage – fusion d'images

Il est systématiquement réalisé, manuellement ou automatiquement. Un contrôle de qualité doit systématiquement être effectué pour valider cette étape préalablement à la délinéation du volume cible, en vérifiant la projection de certaines structures anatomiques facilement identifiables de l'IRM sur la scanographie (tronc cérébral, cochlées, conduits auditifs internes, tronc basilaire, etc.).

A. Description de la position de patient et de la contention

- Le malade est en procubitus. Les bras allongés le long du corps
- L'alignement guidé par la palpation des épineuses et les lasers muraux.
- Il faut disposer horizontalement dans un même plan les différents segments vertébraux
 - Soulever la face antérieure du thorax
 - Réduire l'ensellure lombaire par un coussin abdominal
 - La tête sera fléchie : horizontaliser le rachis cervical
- Contention+++
 - Tête : système d'appui tête avec masque thermoformé
 - Rachis : le moule personnalisé
 - Reproductibilité du traitement d'un jour à l'autre
- Technique en décubitus dorsal :
 - décrite par Pacher en 1999 ; largement diffusée
 - avantage : reproductibilité → plus confortable, plus adapté aux enfants sous anesthésie
 - CT simulation, vérification par imagerie portable
 - Réduction du temps de stimulation

B. Dose totale et fractionnement

- Dose CTV1 : 23,4 à 36 Gy
- Dose CTV2 : 54 Gy
- La dose par fraction : 1,8 Gy/séance, 5 séances/ sem

C. Délinéation des volumes d'intérêt

- Le volume tumoral macroscopique : GTV
- Le volume cible anatomoclinique : CTV

- CVT1 :
 - Encéphale en totalité : lobes temporaux, région sous frontale
 - Méninges : il faut inclure la lame criblée, et la base de la selle turcique
 - Canal rachidien : jusqu'à la terminaison du sac thécal et les extensions des méninges le long des trajets nerveux visibles sur l'IRM
- CTV2 :
 - FCP (4ème ventricule)
 - Pour certaines équipes : lit tumoral + marge de sécurité
- **Le volume cible prévisionnel : PTV**
- Définition des organes à risque et contraintes de dose

D. Technique d'irradiation utilisée:

a. Irradiation du névraxe+ complément sur la FCP

- Technique difficile et complexe
- Irrégularité du volume cible → homogénéité difficile
- Problème principal : Répartition de la dose au niveau de la jonction

b. Appareil et rayonnement :

- Les champs crâno-cervicaux : Ry X de 4 à 6 MV
- Les champs dorso-lombaires : Ry X de 6 Mv
- Complément FCP : Rx > 10 MV ou é défaut RX de 4 à 10 MV

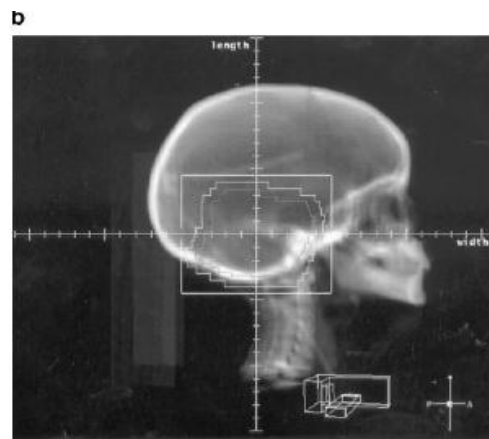
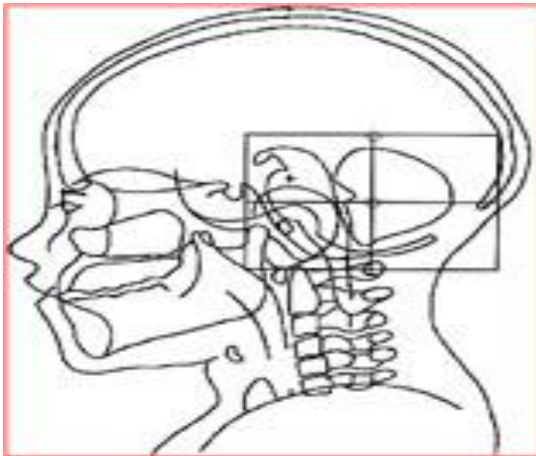
c. Description des champs :

L'encéphale et la moelle cervicale : 2 faisceaux parallèles latéraux opposés :

- Limite supérieure : au dessus du cuir chevelu
- Limites inférieure : le niveau le plus bas dans la nuque en excluant les épaules pour certains, C2-C3 pour autres

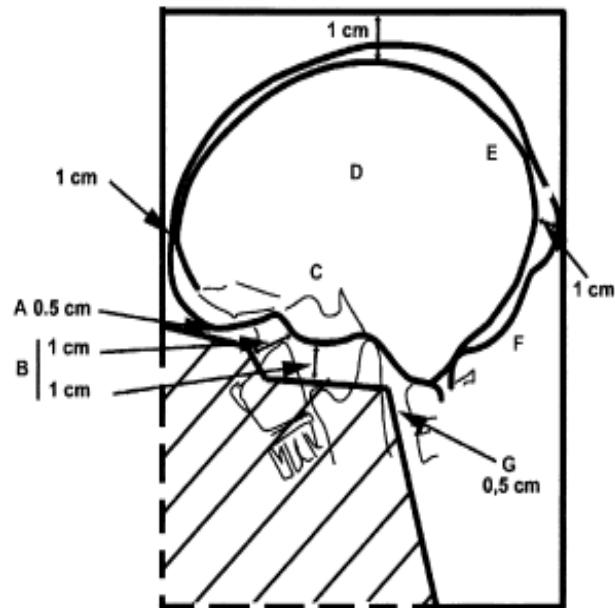
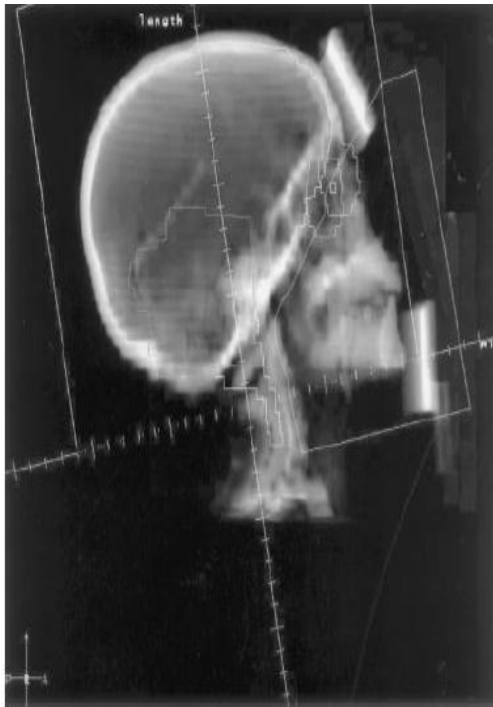
L'axe spinal :

- 1 ou 2 champs post verticaux jointifs (en fonction de la longueur du rachis)
- Limite inférieure : 1 cm au dessous de la terminaison du sac thécal sur IRM
- Largeur des faisceaux ; sommet des apophyses transverses
- Le champ doit être le plus large au niveau lombosacré pour irradier l'épanouissement des racines sacrées
- Complément FCP :
 - Deux faisceaux latéraux, symétriques, parallèles :
 - Limite supérieure et postérieure : inclure la tente du cervelet et le cervelet en s'aidant des coupes sagittales de l'IRM post opératoire
 - Limite antérieure : clinoides postérieures et clivus
 - Limite inférieure : 1 cm sous le trou occipital



Techniques de jonction des champs crâniens avec le champ spinal :

- Séparation à la surface de la peau (skin gap)
- Rotation du collimateur et de la table
- Héli champs et modificateurs de la pénombre



E. Objectifs et contraintes de dose

L'acceptation de la distribution de dose est basée sur :

- Des critères quantitatifs objectivés sur les différents histogrammes dose-volume et définis par les différentes sociétés savantes (ICRU, RTOG, etc.) ;
- Une évaluation qualitative correspondant à la visualisation de la distribution de dose dans différents plans de l'espace (axiaux, sagittaux et frontaux).

F. Déroulement et contrôle du traitement

- Mise en place sous l'appareil de traitement :
 - Appel des données sur l'ordinateur de l'appareil de traitement.
 - Installation en salle de traitement : mise en place du patient en utilisant le dispositif de contention utilisé pour la préparation du traitement. Utilisation du système de coordonnées permettant le repérage et la mise en place sous l'appareil (X/Y/Z, distance source axe/peau).
 - Vérification de l'identité du patient et des paramètres de l'irradiation.

- Contrôle de la balistique par imagerie :
 - Le bon positionnement du patient et de l'isocentre est habituellement vérifié par la réalisation d'une imagerie de contrôle au cours des 2 à 3 premières séances de la première semaine, de façon hebdomadaire par la suite, et à chaque modification du traitement. Ces contrôles s'accompagnent du repérage laser et du renouvellement des marques de repérage en cas de menace de disparition.
 - La forme des faisceaux de traitement est vérifiée pour chaque faisceau ou modification de faisceau.
 - Le contrôle du positionnement du patient et de l'isocentre se fait habituellement grâce à deux clichés orthogonaux. Des structures de référence sont identifiées pour calculer la déviation par rapport au plan de référence, et la corriger en fonction de la marge d'incertitude tolérée.
- Dosimétrie in vivo :
 - Elle est recommandée en début de traitement pour chaque faisceau techniquement mesurable puis à toute modification de faisceau.
- Délivrance du traitement :
 - Surveillance permanente au cours de la séance (caméra, interphone) assurée par les manipulateurs (trices) (qui peuvent intervenir à chaque instant si nécessaire).
 - Tous les faisceaux d'une même séquence doivent être traités le même jour.
- Le patient est vu en consultation hebdomadaire pendant son traitement par le médecin

- La surveillance du patient en cours de radiothérapie fait l'objet d'une traçabilité :
 - Enregistrement des toxicités aiguës, selon une échelle internationale validée et datée, modification éventuelle de la dose totale et de l'étalement selon la réponse tumorale, traitement médical des effets secondaires
 - Surveillance du poids : un amaigrissement important peut conduire à refaire une contention et une dosimétrie
 - Hématologique : leucopénies, thrombopénies (surveillance hebdomadaire : clinique et NFS)
 - Digestives : dysphagie, nausées, vomissement, douleur abdominale, perte de poids et déshydratation
 - Œdème cérébral aigu : transitoire : aggravation des signes cliniques, cède sous corticothérapie.
 - Surveillance du poids.

IV. Évaluation de la réponse et surveillance :

Les patients ont été examinés cliniquement chaque semaine pendant la radiothérapie, puis tous les trois mois avec réalisation d'un scanner cérébrale, ou plus précocement en cas d'apparition de nouvelle symptomatologie neurologique.

La récurrence locale ou le contrôle local a été défini pour les événements se rapportant uniquement aux lésions cérébrales cibles traitées.

La progression cérébrale à distance a été définie par l'apparition de nouvelles métastases cérébrales à distance des lésions traitées. Tout nouveau symptôme neurologique non présent à l'initiation de la radiothérapie et non expliqué par une progression de la maladie métastatique cérébrale a été considéré comme effet secondaire.

V. Étude statistique :

Le logiciel Statistical Package for Social Sciences (SPSS) a été utilisé pour le calcul des données statistiques. La survie sans récurrence et la survie globale ont été calculées entre la date de diagnostic, et la date de la rechute, du décès ou du dernier suivi.

FICHE D'EXPLOITATION :

I.Épidémiologie

- Nom et prénom :
- Age : ... ans
- Sexe : M F
- Date d'entrée :
- Date de sortie :
- Durée d'hospitalisation :

II.Antécédents :

ATCD néoplasique : non

Si oui préciser

ATCD de radiothérapie : non oui

Tare connue : non

Si oui préciser

ATCD familiaux : non

Si oui préciser

III.Clinique :

- Signes fonctionnels :

- Début des signes :
- HTIC :
- Céphalée :
- Vomissement :
- Troubles visuels :
- Troubles de conscience :
- Signes otologiques :
- Troubles de l'équilibre :
- Comitialité :
- Découverte fortuite :
- Autres :

- Examen clinique

A/ Examen général

- Poids : ... Kg

TA : .../... mmHg

- FR : ... Cycle/min Pouls : Batt./mn
- Périmètre crânien :
- B/ Examen neurologique
- GCS à l'admission
- Examen de la nuque et de la fontanelle antérieure

1) Syndrome cérébelleux : non

Si oui préciser

- a. Statique
 - b. Kinétique
 - c. Stato-kinétique
- 2) Syndrome vestibulaire
- 3) Atteinte des paires crâniennes :
- 4) Atteinte pyramidale

C/ Examen ophtalmologique :

- Diplopie : AV OD : OG :

D/ examen somatique :

IV. Bilan préopératoire :

- Échographie transfontanellaire :
- Radiographie standard
- IRM cérébrale
- TDM cérébrale

→ Résultats

- Localisation :

Vermienne	Cérébelleuse	hémisphérique	V4
-----------	--------------	---------------	----
- Taille : ... en cm
- Densité :

Hypo	Hyper	iso
------	-------	-----
- Prise de contraste : oui non

Si oui	intensité : homogène	hétérogène
--------	----------------------	------------
- Effet de masse : oui non

V4	structures médianes	engagement
----	---------------------	------------
- Calcification : oui non
- Œdème péri lésionnel : oui non

- Hydrocéphalie :
- Comportement en IRM :
Signal en T1 Signal en T2
- Stade TNM :
- Groupe de risque :

V.Prise en charge thérapeutique

A) Traitement médical :

Corticoïdes :

Antalgique :

B) Traitement chirurgical

- Dérivation du LCR : non faite
 - Si faite : préciser :
- Chirurgie :
 - Qualité : partielle complète
- o Imagerie post opératoire : TDM IRM
 - Résidu post opératoire
 - Taille
 - Délai (chirurgie – radiothérapie)

Classification pronostique :

- Stade clinique : TNM
- Groupe de risque :

C) Irradiation :

- Date de la RTH crânio-spinale :
- Délai entre chirurgie et RTH
- Simulation : simulateur conventionnel
- Scanner dosimétrique
- Type de rayonnement :
 - Photons X
- Balistique (nombre de champs et types)
- Dose totale :
 - Névrxax
 - FCP
- Dose par fraction
- Etalement

- Date de fin d'irradiation
- Étalement

Toxicités aiguës :

- Troubles digestifs :
 - Nausées
 - Dysphagie
 - Œsophagite
- Troubles hématologiques :
 - Aplasie médullaire
 - Anémie
- Troubles cutanéomuqueux :
 - Alopécie
 - Mucite
- Troubles respiratoires :
 - Pneumopathie radique

Toxicités Tardives :

- Troubles endocriniens :
 - Insuffisance hypophysaire
 - Retard staturo pondéral
- Troubles cognitifs :
 - Difficulté d'acquisition
 - Troubles de mémoire
 - Troubles de langage
- Troubles auditifs :
 - Surdité

Chimiothérapie

- But de la chimiothérapie :
 - Curative
 - Palliative
- Date de début de la chimiothérapie
- Délai entre la radiothérapie et la chimiothérapie
- Protocole
- Nombre de cures au total

- Toxicités :
 - Infectieuses
 - Rénale
 - Cutanéomuqueuse
 - Digestive
 - Hématologique

Évaluation :

- Après 3 cures
- Après 6 cures

VI.Évolution :

- Cs à 3 mois :
 - Clinique :
 - Radiologique :
- Cs à 6 mois :
 - Clinique :
 - Radiologique :
- Séquelles :
- Récidive :
 - Le délai après la chirurgie :
 - Réopéré :
 - Évolution :
- Métastases :
 - Le délai après la chirurgie :
 - Traitement :
 - Évolution :
- Décès :

I. Suivi

- Recul (date de dernière nouvelle)
- Suivi :

SSM	SAM	PDVSM	DCD
-----	-----	-------	-----

- Qualité de vie :

RESULTATS

I. Données épidémiologiques :

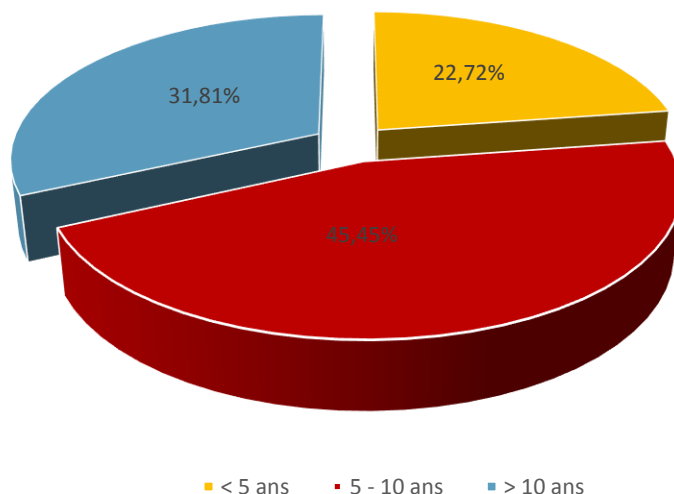
A. Répartition selon l'âge :

L'âge du moment du diagnostic de nos patients se situait entre 3 et 16 ans, avec une moyenne d'âge de 9,5.

Tableau 1 : Répartition des cas par tranches d'âge

Âge (ans)	Nombre de cas	Pourcentage %
<3	0	0
3-5	5	22,72
5-10	10	45,45
>10	7	31,81

Figure 10: Répartition des cas par tranches d'âge



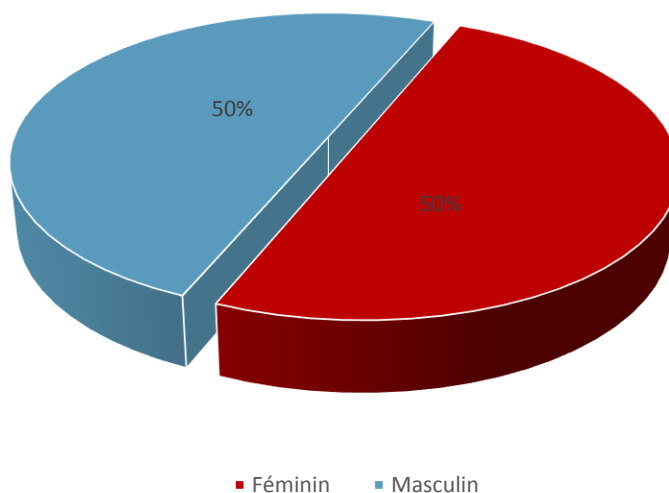
B. Répartition selon le sexe

Parmi nos 22 malades, 50 % des patients sont des garçons (N= 11) et 50% des patients sont des filles (N = 11) ce qui représente un sex-ratio de 1.

Tableau 2 : Répartition des cas de médulloblastome par sexe

Sexe	Nombre de cas	Pourcentage %
Masculin	11	50 %
Féminin	11	50 %

Figure 11: Répartition des cas de médulloblastome par sexe



C – Répartition selon l'origine géographique

Nous avons pu identifier l'origine géographique chez 19 patients de notre série, 90 % proviennent de la région de Fès-Boulemane.

II. Données cliniques

A- Antécédents personnels et familiaux

Parmi les patients de notre série, on a trouvé un antécédent de tumeur intracrânienne chez la mère d'un patient.

B- Délai de consultation

Le délai de consultation correspond à l'intervalle de temps entre les premières manifestations cliniques et la première consultation où le diagnostic est évoqué.

Cette notion est recueillie par l'anamnèse du patient ou de son entourage, elle variait entre 1 et 6 mois avec une moyenne de 3 mois et demi.

C- Présentation clinique

1. Syndrome d'hypertension intracrânienne

L'hypertension intracrânienne est le mode de révélation le plus fréquent, on l'a retrouvé chez 18 patients, soit 82% des cas.

2. Syndrome cérébelleux

Le syndrome cérébelleux a été retrouvé dans 63,6 % des cas, soit 14 parmi nos 22 malades.

3. Déficit neurologique

10 de nos patients présentaient un déficit neurologique soit 45,45% des cas.

4. Troubles de la vigilance et de la conscience

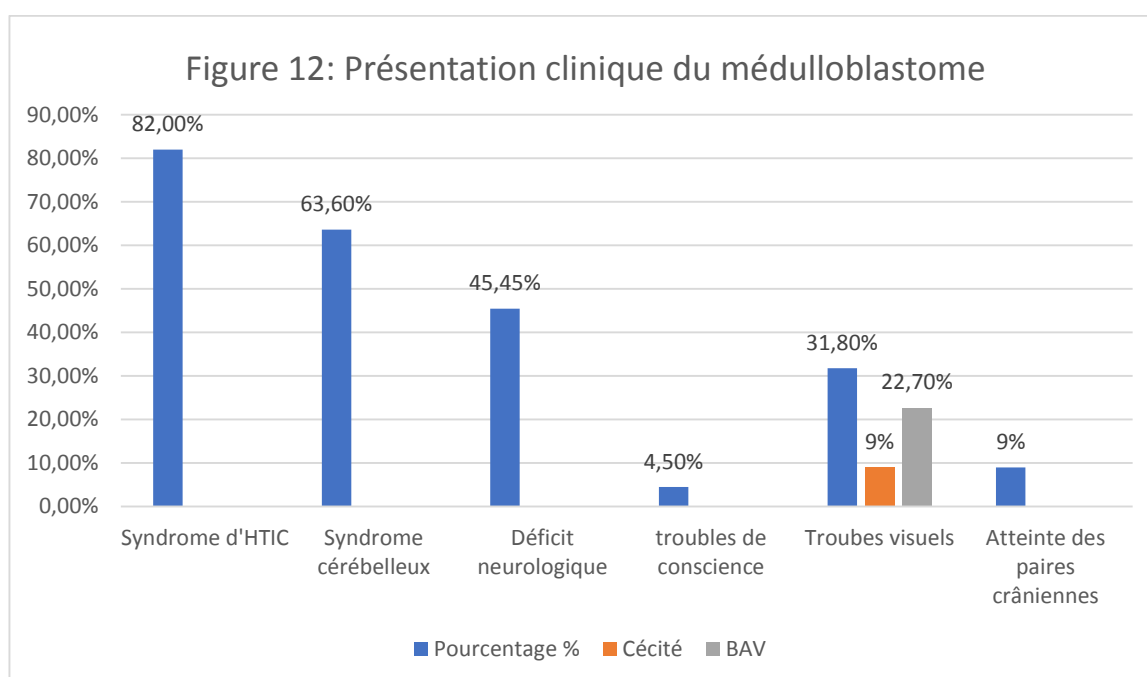
Parmi nos 22 patients, 21 étaient conscients à l'admission, bien orientés dans le temps et dans l'espace avec un score de Glassgow à 15 / 15. Un seul patient présentait un trouble de conscience avec un GCS à 13/15 soit 4,5 %.

5. Troubles visuels

Parmi les 22 patients de notre série, 2 présentaient une cécité bilatérale soit 9% et 5 avaient une baisse de l'acuité visuelle bilatérale soit 22,7 %.

6. Atteinte des paires crâniennes

Une atteinte de la 6ème paire crânienne a été retrouvé chez 2 patients soit 9 % des cas.



III. Données paracliniques

Tous nos patients ont réalisé une imagerie médicale (TDM et/ou IRM cérébrale).

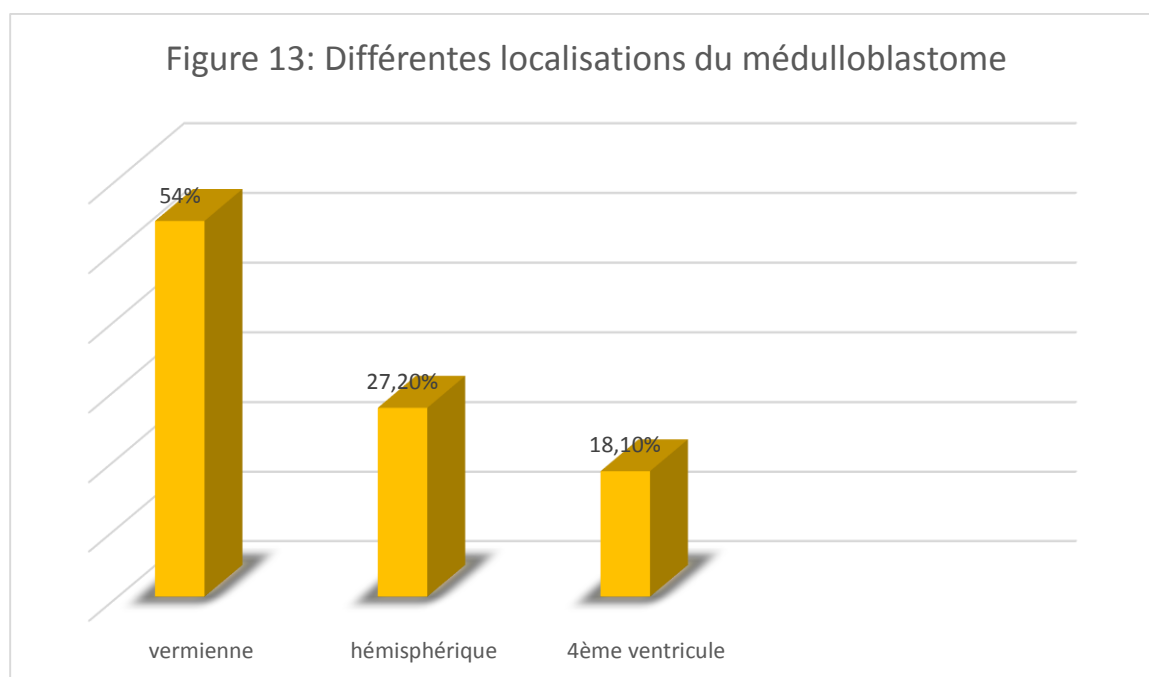
A- Tomodensitométrie cérébrale

L'imagerie cérébrale a mis en évidence un processus tumoral au niveau de la fosse cérébrale postérieure.

1- Topographie de la tumeur

Tableau 3 : Différentes localisations du médulloblastome

Localisation	Nombre de cas	Pourcentage %
Vermienne	12	54 %
Hémisphérique	6	27,2 %
Quatrième ventricule	4	18,1 %



2- Taille de la tumeur :

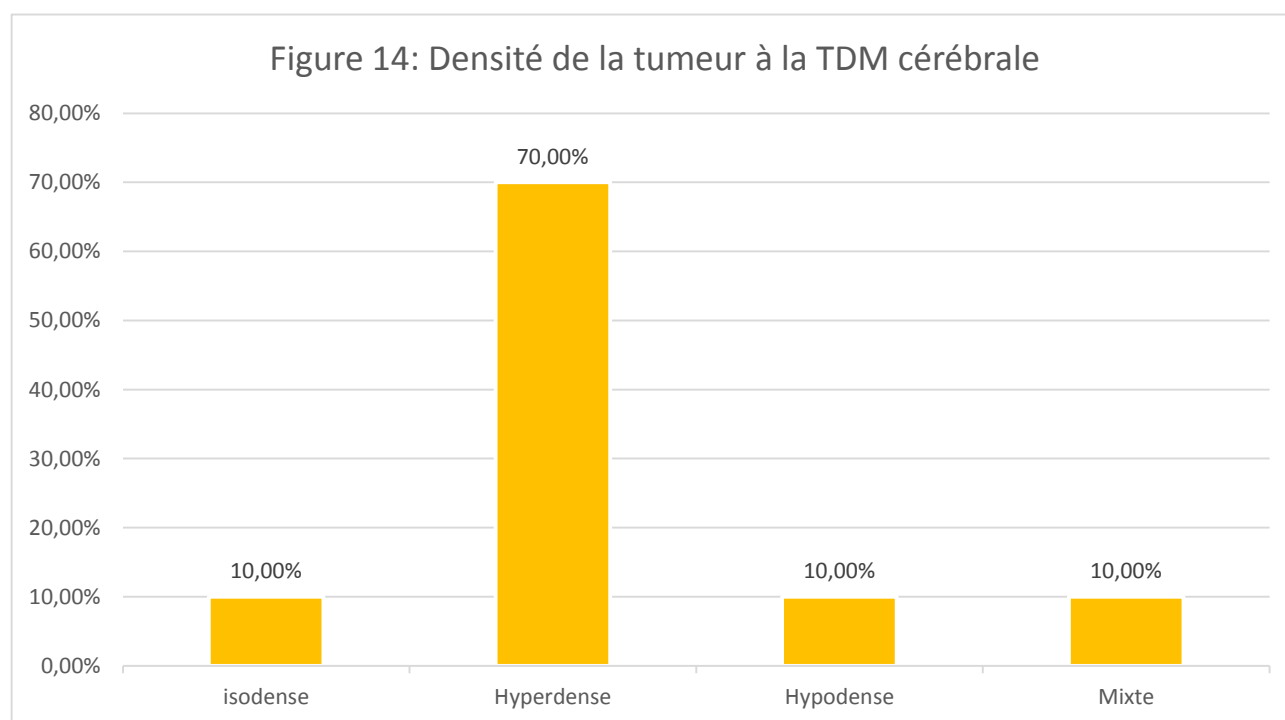
La taille moyenne de la tumeur a été précisée chez 10 patients soit 45,4 %. Elle variait entre 1 cm et 6 cm avec une moyenne de 3,5cm.

3- Aspect Tomodensitométrique :

La densité du processus tumoral a été précisée chez 10 patients soit 45,4%. Pour le reste des patients, on n'a pas trouvé les comptes rendus

Tableau 4 : Densité de la tumeur à la TDM cérébrale.

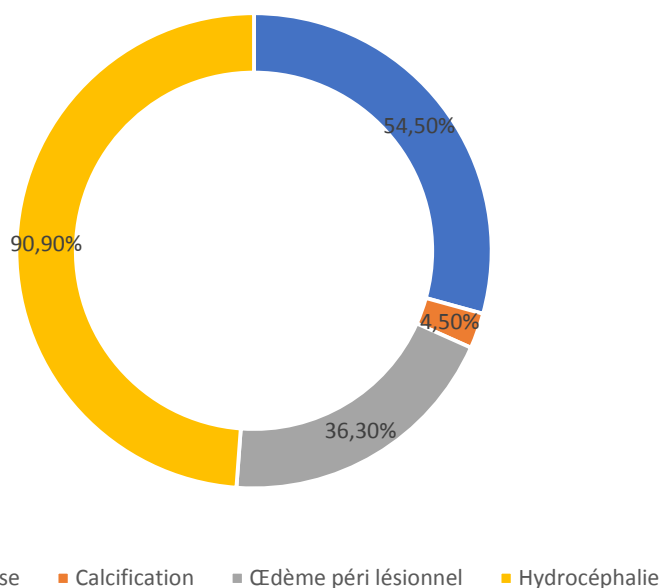
Aspect	Nombre de cas	Pourcentage %
Isodense	1	10 %
Hyperdense	7	70 %
Hypodense	1	10 %
Mixte	1	10 %



4- Anomalies à la TDM :**Tableau 5 : Anomalies à la TDM cérébrale**

Anomalie	Nombre de cas	Pourcentage %
Effet de masse	12	54,5 %
Calcification	1	4,5 %
Œdème péri lésionnel	8	36,3 %
Hydrocéphalie	20	90,9 %

Figure 15: Anomalies de la TDM cérébrale



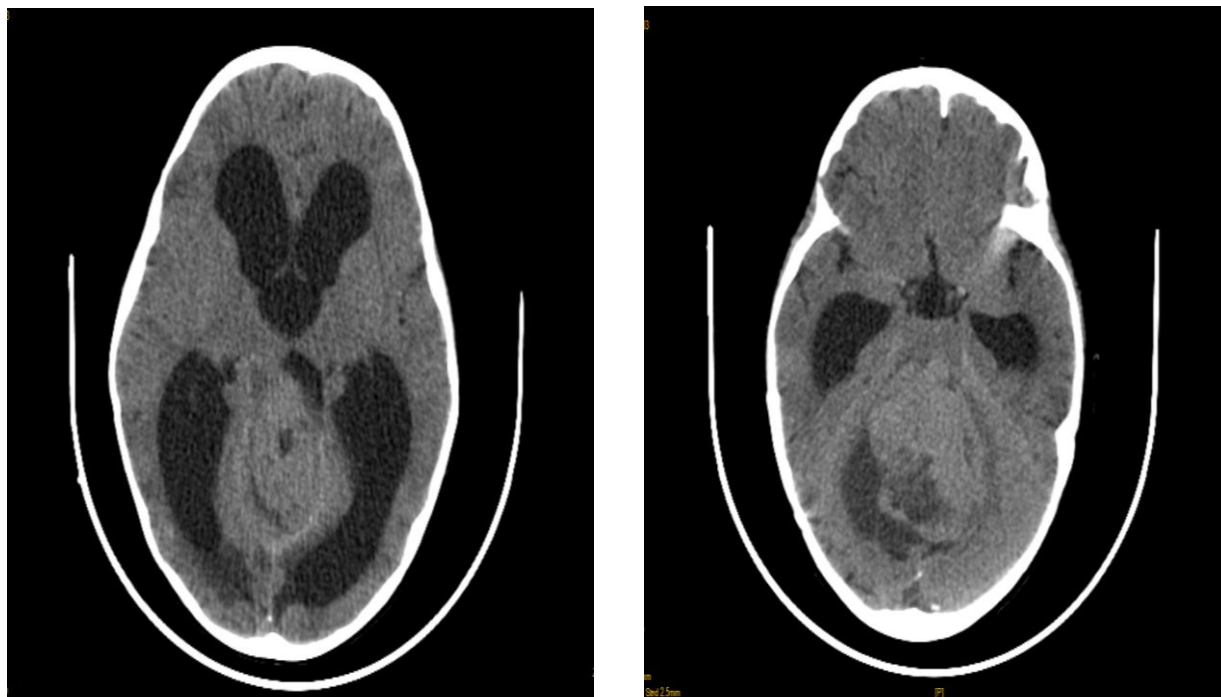


Figure 16,17

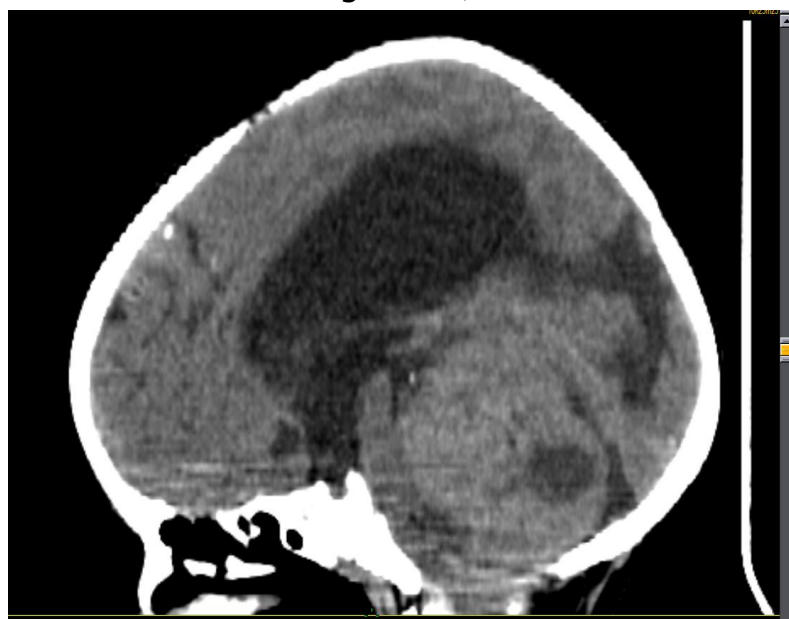


Figure18

Figure 16–17–18 : TDM cérébrale pré opératoire montrant un processus tumoral de la FCP mesurant 61x40x56mm avec présence d'un œdème péri-lésionnel. Présence d'une hydrocéphalie triventriculaire mesurant 34 mm et un V3 mesurant 16mm. Absence d'anomalie de densité du parenchyme cérébral. Ligne médiane en place. Absence juxta-osseuse.

B- Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

Tous les patients de notre série ont bénéficié d'une IRM cérébrale préopératoire soit 100% mais le type de signal n'a été précis que chez 12 cas.

Tableau 6 : Type de signal retrouvé sur l'IRM cérébrale

Type de signal		Nombre de cas	Pourcentage %
Signal en T1	Hypo	13	60 %
Signal en T2	Hyper	9	40 %

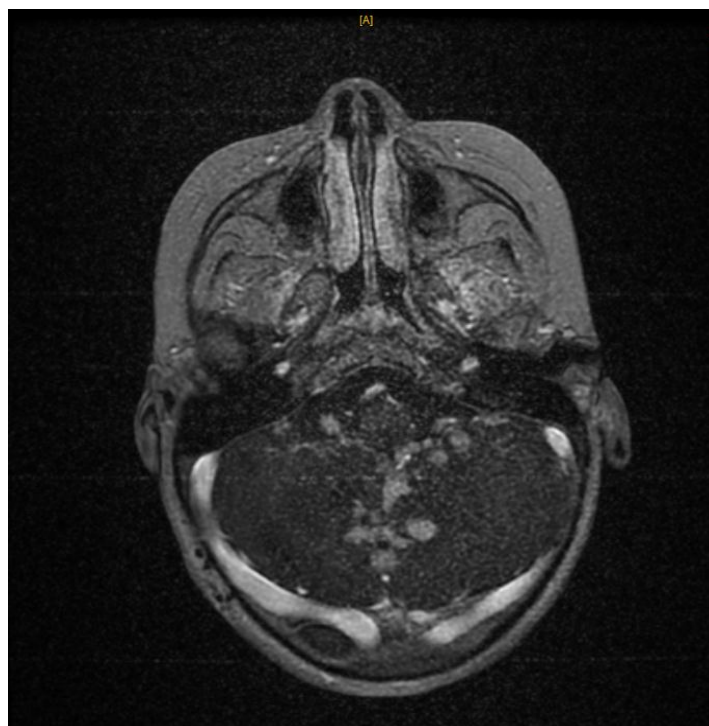


Figure 19 : IRM cérébrale montrant un processus lésionnel vermien postérieur hétérogène, renfermant des zones hémorragiques se rehaussant de façon hétérogène et nodulaire après injection de Gadolinium mesurant 48x51x47mm.

C– IRM spinale :

Tous nos patients ont bénéficié d'une IRM spinale, elle était normale dans tous les cas.

D– Échographie transfontanellaire

Elle n'a été réalisée chez aucun malade de notre série, car l'âge des enfants de notre série varie entre 3 ans et 16 ans.

E– Radiographie standard du crâne :

Elle n'a pas été réalisée chez nos patients.

III– Traitement :

A– Traitement médical :

Parmi les patients de notre série, seulement 12 ont reçu des corticoïdes.

B– Traitement chirurgical

1– Traitement de l'hydrocéphalie : (dérivation ventriculo–péritonéale (VP) ou ventriculo–cysterno–stomie (VCS))

Parmi les malades de notre étude, on a compté 15 malades soit 68,1 % ayant eu une dérivation ventriculaire avant ou en même temps que la chirurgie d'exérèse de la tumeur.

Tableau 7 : Type de dérivation ventriculaire utilisée.

Dérivations	Nombre de cas	Pourcentages %
VP	9	60%
VCS	6	40 %

2– Chirurgie d'exérèse tumorale :

Elle représente la première étape du traitement du médulloblastome, et un rôle diagnostique et thérapeutique.

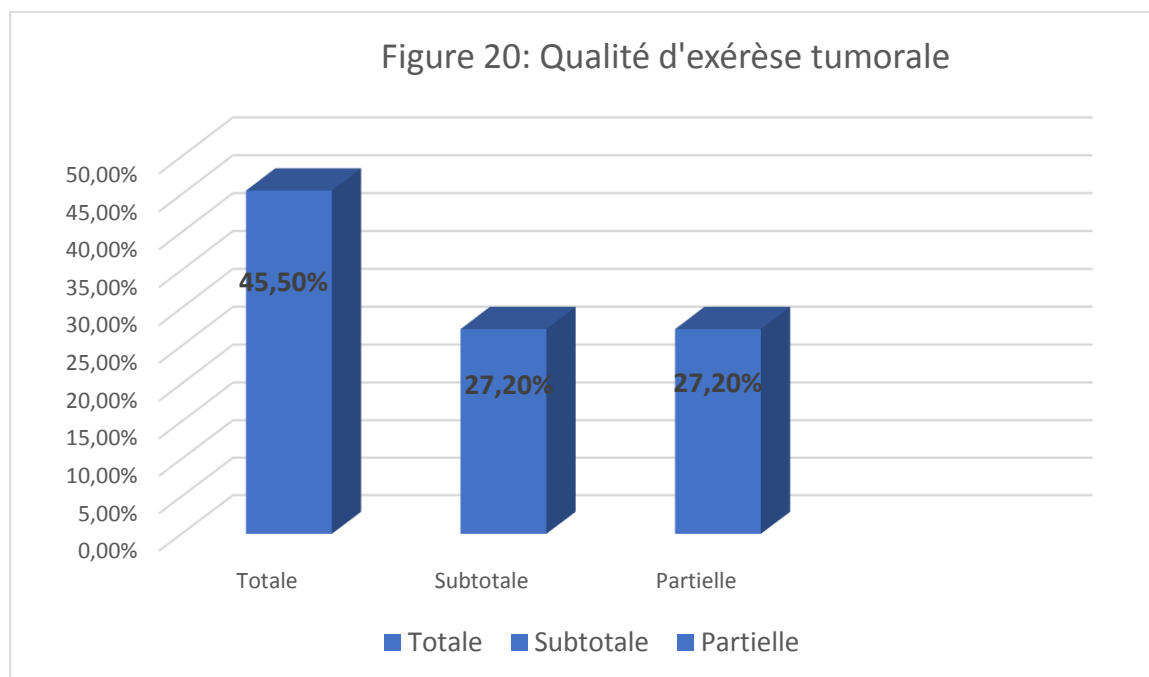
Tous nos patients ont été opérés avec confirmation histologique du diagnostic du médulloblastome.

L'exérèse a été :

- Macroscopiquement totale chez 10 patients (soit 45,4%)
- Subtotale chez 6 patients (soit 27,2 %)
- Partielle chez 6 patients (soit 27,2 %)

Tableau 8 : Qualité d'exérèse tumorale.

Qualité d'exérèse	Nombre de cas	Pourcentage %
Totale	10	45,4 %
Subtotale	6	27,2 %
Partielle	6	27,2 %



3- Résidu tumoral :

12 enfants ont bénéficié d'une TDM cérébrale et 10 autres cas ont bénéficié d'une IRM post-opératoire.

Tous les patients ont bénéficié d'une imagerie cérébrale 72 heures après la chirurgie.

Le délai entre la chirurgie et l'imagerie post-opératoire varie entre 3 et 70 jours avec une moyenne de 30 jours.

La présence ou non de résidu tumoral a été précisée chez tous les patients :

- Résidu tumoral chez 12 patients soit 54,6 % des cas.
- Absence de résidu tumoral chez 10 patients soit 45,4 % des cas

Figure 21: Présence de résidu tumoral à l'imagerie cérébrale

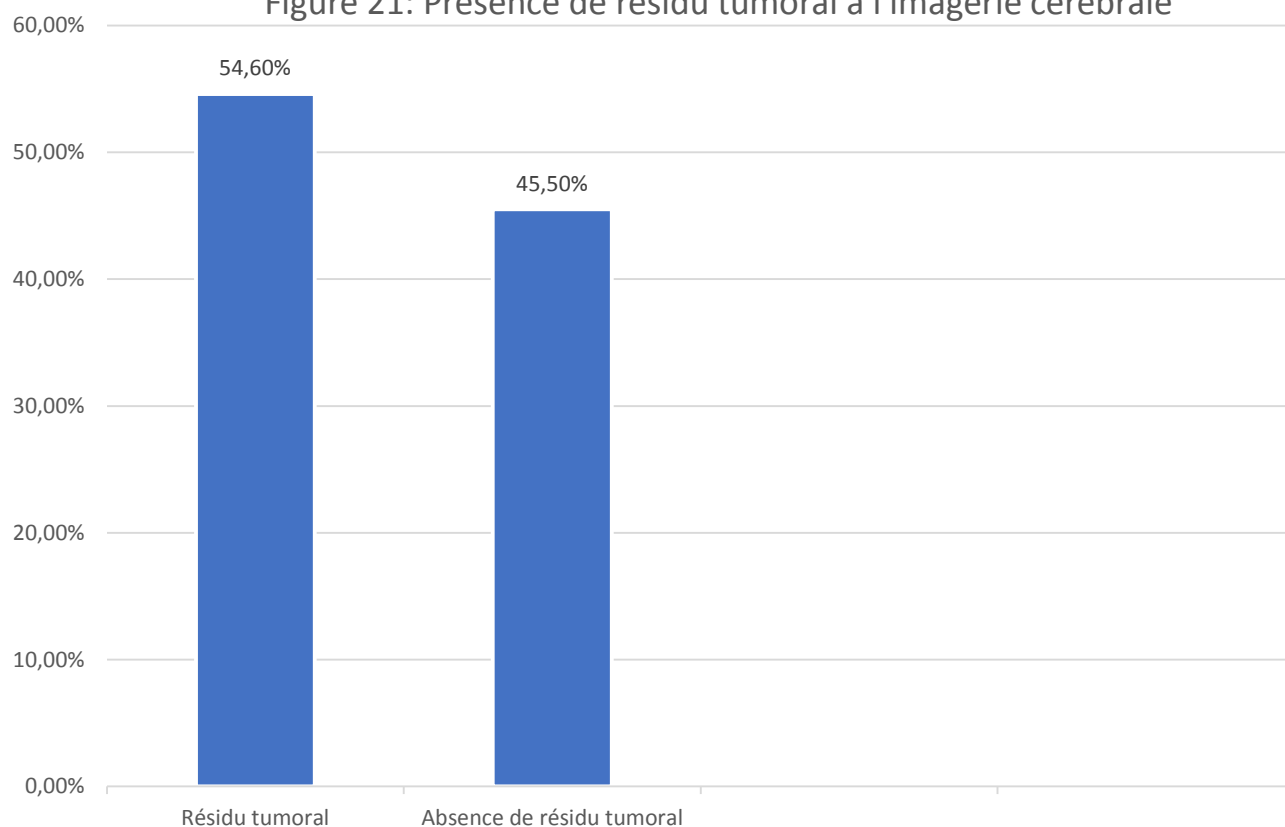




Figure22

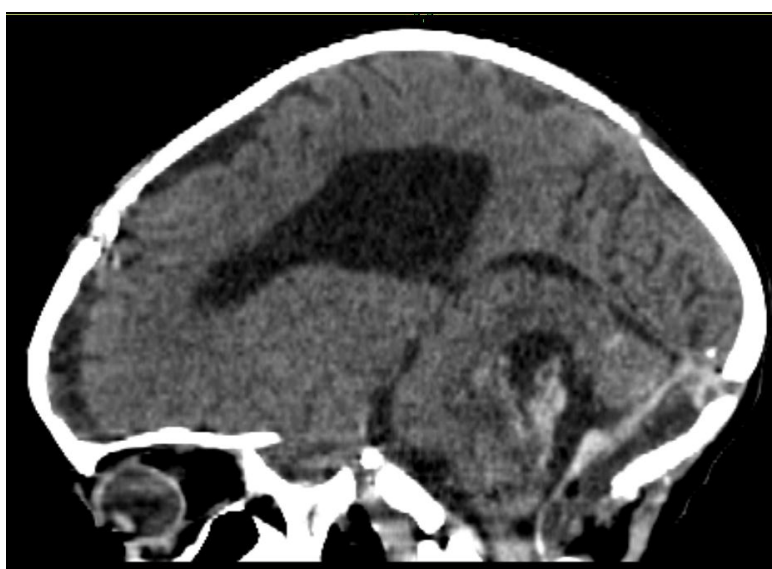


Figure23

TDM post opératoire (figure 22, 23) : En comparaison avec la TDM préopératoire, on note : Régression des remaniements hémorragiques de la FCP, Disparition de la formation kystique vermienne droite communiquant avec le V₄.

4- Mortalité opératoire :

La mortalité opératoire a été nulle.

5- Étude du LCR :

L'étude du LCR a été réalisée chez 4 patients soit 18,1 %, toutes les recherches étaient négatives.

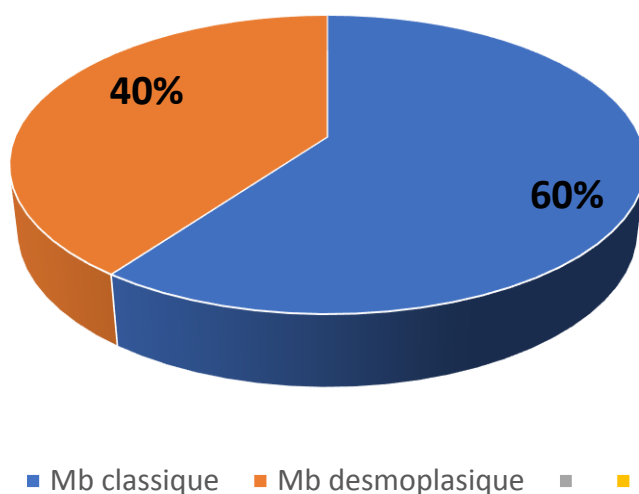
C- Anatomie pathologique :

Tous les patients opérés avaient une confirmation histologique.

Les sous-types histologiques, classés selon la dernière classification de l'OMS (année 2016) retrouvés ont été :

- Médulloblastome classique chez 13 cas soit 60 %.
- Médulloblastome desmoplasique chez 9 cas soit 40 %.
- Médulloblastome à grandes cellules et les médulloblastomes à nodularité extensive dans aucun cas.

Figure 24: Les sous- types histologiques du médulloblastome



D- Classification

Le standard de la classification du médulloblastome est celui proposé par Chang:

Selon les comptes rendus radiologiques, on a pu classer la tumeur chez 22 patients :

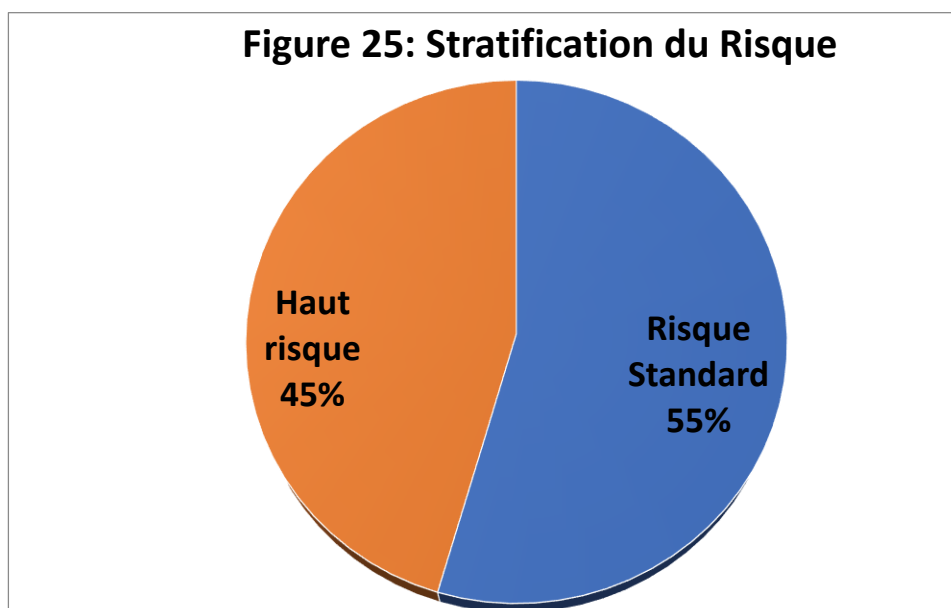
- 1 tumeur a été classée T1
- 1 tumeur a été classée T2
- 13 tumeurs ont été classées T3a
- 7 tumeurs ont été classées T3b

Tous les médulloblastomes étaient M0 au moment du diagnostic.

E- Stratification du risque

Les patients sont classés en deux groupes de risque pronostiques : le risque standard et le haut risque selon les critères suivants : l'âge du patient, la taille du résidu tumoral post opératoire, le type histologique et le statut métastatique.

- 54,4 % des patients (N= 12) étaient de risque standard
- 45,6 % des patients (N=10) était de haut risque



F- Radiothérapie

La radiothérapie est la deuxième étape obligatoire du traitement du médulloblastome. Il s'agit d'une irradiation crânio-spinale, avec une surimpression sur la fosse cérébrale postérieure.

- Les délais entre la chirurgie et la radiothérapie varient entre 23 jours et 93 jours avec une moyenne de 50,8 jours).
- La radiothérapie était tridimensionnelle chez tous les patients. La technique tridimensionnelle consistait en des faisceaux multiples dont la taille variait régulièrement pour éviter les « sous-dosages » et les surdosages. Il s'agissait de photons X de 6 à 25 MV pour le crâne et l'axe crâniospinal, et 15 à 25 MV pour le complément dans la fosse postérieure.
- La dose encéphalique a été de 36Gy, la dose dans la fosse postérieure de 54 Gy, celle dans l'axe spinal de 36 Gy.
- La dose par fraction a été de 1,8Gy.
- L'étalement moyen de la radiothérapie était de 46,9 jours (de 40 à 60jours).
- Le nombre moyen de jours d'arrêt de la radiothérapie par patient était de 2,6(0-19). La myélotoxicité était responsable de 45% de ces arrêts. 2 enfants ont eu une thrombopénie en cours d'irradiation.
- Complication aiguës :
 - Digestive : 3 patients ont souffert de nausées et/ou vomissements de grades 1 à 2.
 - Hématologique : Thrombopénie chez 2 enfants
- Complications tardives :
 - Baisse de l'acuité auditive : 3enfants
 - Troubles de l'équilibre : 2 enfants
 - Complications Ophtalmologique : 2enfants
 - Céphalées Chronique : 1enfant

G– Chimiothérapie

Elle a concerné 10 patients soit 45,4% (dont le médulloblastome été classé haut risque)

Elle consiste en 3 cures Cisplastine / Etoposide suivies de 3 cures Endoxan / vincristine.

- **Endoxan / vinscristine** : 3 cycles de 21 jours d'intervalle
- Cisplastine : 90 mg/m² J1
- Etoposide : 150 mg/m² J1 J2 J3

Toxicités de la chimiothérapie

Les toxicités aigues constatées été les suivantes :

- Nausées et vomissements grade I chez tous les enfants.
- Hématologiques chez 03 enfant.

IV– Évolution :

A– Évolution à court terme :

a. Évolution après 3 mois :

Parmi nos 22 malades, On a noté une rémission chez 20 patients soit 90,1% des cas.

On a retrouvé des séquelles à type de :

- Syndrome cérébelleux
- HTIC
- Cécité
- Baise de l'acuité visuelle

b. Évolution après 6 mois :

Parmi nos 22 malades, 17 enfants se sont présentés à la deuxième consultation (après 6 mois)

On a retrouvé des séquelles à type de :

- Syndrome cérébelleux
- Atrophie optique
- Surdité de transmission
- Hydrocéphalie
- On a noté la notion de rémission complète chez 13 enfants soit 76,4 % des cas.

B- Séquelles à long terme :

Parmi nos 22 malades qui ont bénéficié de la radiothérapie :

- 2 enfants, soit 9 % des malades ont eu des séquelles à type de retard de croissance
- Les autres séquelles à long terme sont :
 - Syndrome cérébelleux : chez 04 enfants soit 18,2% des patients
 - Diminution de l'acuité visuelle chez 04 patients soit 18,2% des patients.

V–Pronostic :

La durée moyenne de suivi a été de 54 mois (15 mois – 93 mois).

5 enfants ont été perdus de vue 6 mois après la fin de la radiothérapie.

5 rechutes et 4 décès ont été observés.

1. Récidive :

Dans notre étude, 5 enfants ont récidivé soit 22,7% des cas.

- Le délai moyen de la récurrence était de 6 mois.
- Les 05 enfants ont présenté un syndrome d'HTIC et 02 patients ont présenté un syndrome cérébelleux lors de la récurrence.
- Les 05 enfants ont bénéficié d'une IRM cérébrale objectivant une récurrence au niveau de la FCP

2. Métastases

Dans notre étude, aucun enfant n'a présenté une dissémination métastatique.

3. Survie

Après un recul moyen de 54 mois, la survie sans récurrence est de 70,5% et la survie globale est de 76,4%.

DISCUSSION

Les médulloblastomes sont les tumeurs embryonnaires cérébrales malignes les plus courantes chez l'enfant.

I. Profil épidémiologique :

1. Fréquence

Les tumeurs cérébrales sont la première cause de tumeurs solides de l'enfant et la seconde cause de cancer après les leucémies [38].

Chez l'enfant, les tumeurs primitives neuro-ectodermiques viennent en 2^{ème} position par ordre de fréquence après les gliomes [39, 40]. Le médulloblastome est la plus fréquente des tumeurs de ce groupe, et est la première cause de tumeur cérébrale maligne chez l'enfant. Il représente environ entre 13 et 20% des tumeurs cérébrales, et 40% des tumeurs cérébelleuses [38, 39]. Dans 75 à 80% des cas, le médulloblastome survient chez l'enfant, alors qu'il représente moins de 1% des tumeurs cérébrales de l'adulte [40].

2. Incidence

Chaque année, environs 500 nouveaux cas sont diagnostiqués aux États-Unis et environ 70% des médulloblastomes surviennent chez des enfants de moins de 18 ans. La publication la plus récente du Registre Central des tumeurs cérébrales des États-Unis (CBTRUS) estimait à 320 nouveaux cas prévu pour les enfants âgés de 0 à 14 ans en 2015 [42].

En France l'incidence pédiatrique annuelle du médulloblastome est d'un peu moins de deux cas par 100000 enfants vivants, plus précisément entre 0,2 et 0,58 cas par 100000 personnes ce qui correspond à environ 150 nouveaux cas par an [38, 39, 41].

3. Répartition selon l'âge :

Le médulloblastome peut survenir à tous âges. L'âge médian au diagnostic est de 6 ans, la majorité des cas de médulloblastome surviennent chez les enfants âgés de 5 à 9 ans.

Dans notre étude, l'âge moyen de survenue est de 9,5 ans, avec des extrêmes allant de 3 à 16 ans.

Tableau 9 : Âge moyen au moment du diagnostic

Série	Nombre de patients	Âge moyen (année)	Extrêmes (année)
A. c. fransolet et al.	10	9	1,4–15,1
C. Mottolese et al.	38	3,3	0,58–18
M. Elbachiri et al.	53	9	3–20
C. Vigneron et al.	52	6,5	0,9–17,5
Série Rabat	66	8,5	1–17
Notre Série	22	9,5	3–16

4. Répartition selon le sexe :

Chez les enfants porteurs de médulloblastome, il existe une prédominance masculine.

Selon Ostrom et al. Le taux d'incidence annuel moyen ajusté à l'âge était de 0,6 cas pour 100000 hommes de 0 à 14 ans et de 0,38 cas pour 100 000 femmes de 0 à 14 ans. Pour les années 2007–2011, le taux d'incidence annuel moyen ajusté de l'âge des médulloblastomes était plus élevé chez les enfants noirs 0,53 cas pour 100 000 contre 0,30 cas pour 100 000 respectivement [42] .

Dans notre série et en comparaison avec la majorité des grandes séries on n'a pas noté de prédominance de sexe, avec un sex-ratio de 1.

5. Facteurs prédisposants à la genèse du médulloblastome

Seulement 5% des médulloblastomes sont liés à un syndrome de prédisposition génétique. Parmi ces syndrome, on cite le syndrome de Gorlin, également connu sous le nom de (naevomatose basocellulaire), qui est le syndrome le plus fréquent chez les patients atteints de médulloblastome.

Le phénotype de cette maladie autosomique dominante comprend les carcinomes basocellulaires, les tumeurs odontogènes, les anomalies des côtes et le médulloblastome. Jusqu'à 5% des patients atteints du syndrome de Gorlin sont diagnostiqués d'un médulloblastome [43]. La majorité des patients atteints du syndrome de Gorlin présentent des mutations germinales dans le chromosome 9 de PTCH1 qui est impliqué dans la voie de signalisation « Sonic hedgehog (SHH)-patched » (PTCH) [44].

Cependant, des mutations germinales de SUFU, aussi un membre de la voie de signalisation SHH, sont également associés à des patients répondant aux critères du syndrome de Gorlin [45].

Le syndrome de Turcot est un syndrome familial associé au médulloblastome secondaire aux mutations du gène de la polypose adénomateuse (APC).

D'autres syndromes de prédisposition génétique plus rares associés au médulloblastome comprennent le syndrome de Li-Fraumeni et le syndrome de Rubinstein-Taybi.

Dans notre étude, aucun syndrome de prédisposition génétique n'a été retrouvé.

II. Clinique

1. Délai d'évolution avant le diagnostic

La présentation clinique la plus courante est un tableau d'hypertension liée à la difficulté d'écoulement du liquide céphalorachidien par compression tumorale du quatrième ventricule intracrânienne [46]. Environ 85 % des patients, avec une tumeur de la fosse postérieure, présentent une hydrocéphalie [46].

L'extensibilité de la boîte crânienne, la plasticité du parenchyme cérébral et la largeur des espaces arachnoïdiens peuvent expliquer la découverte de médulloblastome plus tardivement chez le petit enfant [47].

En moyenne, un délai de deux mois entre le début de la symptomatologie et l'établissement du diagnostic est décrit dans la littérature ce qui a été retrouvé dans notre série.

Ce retard diagnostique s'explique en partie par l'évocation d'autres diagnostics (pathologie digestive principalement) avant l'établissement d'une hypertension intracrânienne complète pour laquelle le diagnostic de tumeur cérébrale apparaît alors évident [48].

Tableau 10 : Délai moyen de diagnostic selon les séries

Série	Nombre de patients	Délai moyen de diagnostic (mois)	Extrêmes (mois)
A. c. fransolet et coll.	10	2,2	5
M. Elbachiri et al.	53	3	1-20
C. Vigneron et al.	52	1,3	0,06-6,1
Série de Rabat	66	2	1-4
Notre série	22	3,5	1-6

2. Signes cliniques

Les signes cliniques peuvent être en rapport avec :

- L'atteinte cérébelleuse directe,
- L'hydrocéphalie obstructive secondaire à la compression des voies d'écoulement du liquide céphalorachidien (LCR) ou,
- Une dissémination métastatique méningée.

La circonstance essentielle de découverte du médulloblastome est l'apparition d'une hypertension intracrânienne (HTIC) [48]. Celle-ci se présente rarement sous sa forme classique associant céphalées matinales et vomissements soulageant les céphalées [49,50]

La plupart des temps elle se manifeste par des signes frustes comme des céphalées sans horaires, peu intense, traînantes, récurrentes ou des vomissements isolés [49].

D'autres syndromes peuvent être inauguraux :

- Syndrome cérébelleux : il correspond à l'ensemble des symptômes dus à l'invasion ou la compression des structures cérébelleuses et se manifeste par des troubles statiques et/ou cinétiques [51].
- Syndrome vestibulaire : il est dû à la compression des noyaux vestibulaires situés sous le plancher du 4ème ventricule, se manifestant par des vertiges, un nystagmus et une épreuve de Romberg positive [52,53].

Peuvent s'observer également : une atteinte des voies longues avec des troubles de la marche, une paralysie oculomotrice (VIème paire de nerfs crâniens qui peut être aussi en lien avec l'hypertension intracrânienne), autres déficits des nerfs

crâniens, nystagmus, difficultés de langage en lien à une dysarthrie d'origine cérébelleuse.

Chez les enfants les plus jeunes, les symptômes en rapport avec l'hypertension intracrânienne sont plus insidieux et correspondent à des troubles du comportement, une irritabilité, une baisse de l'interactivité, une hypotonie et des vomissements. Lorsque les fontanelles sont encore ouvertes, c'est l'augmentation du périmètre crânien qui domine le tableau, qui peut être associée à un bombement de la fontanelle antérieure et à la disjonction des sutures.

Quoi qu'il en soit, une imagerie cérébrale (TDM ou IRM cérébrale) doit être réalisée en urgence car l'HTIC met en jeu le pronostic vital immédiat de l'enfant et majore le risque de séquelles après le traitement, notamment la fonction visuelle, même si l'enfant guérit de la maladie [54] .

Dans notre série le syndrome d'HTIC a été retrouvé chez 82% de nos patients, le syndrome cérébelleux a été retrouvée chez 63,6% des enfants et le déficit neurologique a été retrouvé chez 45,45% des patients.

III. Imagerie médicale

L'imagerie représente actuellement la plaque tournante du diagnostic des tumeurs intracrâniennes en général et du médulloblastome en particulier. Ces dernières années, l'apparition de nouvelles techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM) a permis d'en affiner encore l'exploration et de parvenir à approcher le diagnostic de nature dans un nombre croissant de cas [55].

La tomodensitométrie (TDM) et notamment l'imagerie par résonance magnétique (IRM) représentent actuellement les modalités incontournables pour le diagnostic et le bilan d'extension du médulloblastome [56].

1. Tomodensitométrie cérébrale :

Le bilan d'imagerie comprend le plus souvent une scannographie cérébrale dont les résultats évoquent le diagnostic. Elle doit être faite sans injection puis avec injection du produit de contraste iodé.

Dans notre série, tous les patients soit 100 % des cas ont bénéficié d'une TDM cérébrale qui a permis de mettre en évidence le processus tumoral au niveau de la FCP dans tous les cas.

1.1. Aspect scanographique

Dans sa forme typique, il s'agit d'une masse compacte, homogène et apparemment bien limitée dans plus de deux cas sur trois, arrondie, au centre de la fosse cérébrale postérieure chez l'enfant et dans ce cas plus ou moins partiellement cernée par le liquide cébrospinal (LCS) de la lumière ventriculaire. Elle apparaît volontiers hyperdense dans deux tiers des cas et isodense dans un quart des cas, calcifiée dans moins de 10 % des cas, entourée d'un œdème péri-lésionnel dans deux tiers des cas et presque toujours rehaussée par l'injection d'iode.

Dans notre série, la densité du processus a été précisée dans 45,4 % des cas.

7 patients avaient une image hyperdense (soit 70%), rejoignant les données de la littérature.

1.2. Topographie de la tumeur

L'imagerie permet de préciser la situation de la tumeur (le plus souvent vermienne chez l'enfant et hémisphérique chez l'adulte). D'autres localisations plus rares peuvent se voir comme le 4ème ventricule (3 %) ou le compartiment supra tentorial (2 %) [57].

Dans notre série, 54 % des médulloblastomes étaient localisés au niveau du vermis, 27,2 % au niveau de l'hémisphère cérébelleux et 18,1% au niveau du quatrième ventricule.

1.3. Taille

Lors de sa découverte, le médulloblastome est volontiers de grande taille (de 3 à 6 cm) [58]. Parfois, la tumeur peut être très étendue notamment vers le tronc cérébral, l'étage sus tentoriel, le trou occipital voire la voûte occipitale.

Dans notre étude la taille tumorale a été précisée chez 10 patients soit 45,4 % des cas. Elle variait entre 1 cm et 6 cm avec une moyenne de 3,5cm.

2. Imagerie par résonnance magnétique

L'IRM cérébrale sans, puis avec injection de produit de contraste est l'examen de choix. Devant les signes cliniques évocateurs d'hypertension intracrânienne, on doit réaliser en urgence une IRM cérébrale à la recherche d'un processus expansif de la fosse cérébrale postérieure, à compléter avec une IRM panmédullaire à la recherche d'une extension de la maladie [59].

Cette imagerie a pour but de mettre en évidence la présence d'une hydrocéphalie active qui nécessite un traitement en urgence. Elle permet également de mieux préciser l'aspect de la lésion en vue de l'exérèse chirurgicale et de rechercher la dissémination de la maladie au niveau du système nerveux central. Elle permet de préciser la localisation de la tumeur, ses rapports avec le tronc cérébral et les structures nobles telles que artères et nerfs, ses dimensions et le retentissement sur la taille des ventricules [59].

En général, le médulloblastome se présente comme une masse compacte, arrondie, au centre de la fosse postérieure, homogène, en hyposignal par rapport au

cortex cérébelleux en T1, en iso-ou hypersignal en densité protonique, en hypersignal en T2, rehaussée de façon assez homogène par l'injection de produit de contraste. Comparativement à d'autres tumeurs de fosse cérébrale postérieure, la prise de contraste est moindre que dans le cas d'un astrocytome pilocytique. Cet aspect classique assez caractéristique s'observe dans environ la moitié des cas (figures 25 à 27). Le diagnostic est plus difficile lorsque la tumeur est infiltrante, nécrotique, hémorragique, mal rehaussée, ou lorsqu'elle s'engage vers l'un ou l'autre des angles ponto-cérébelleux [59].

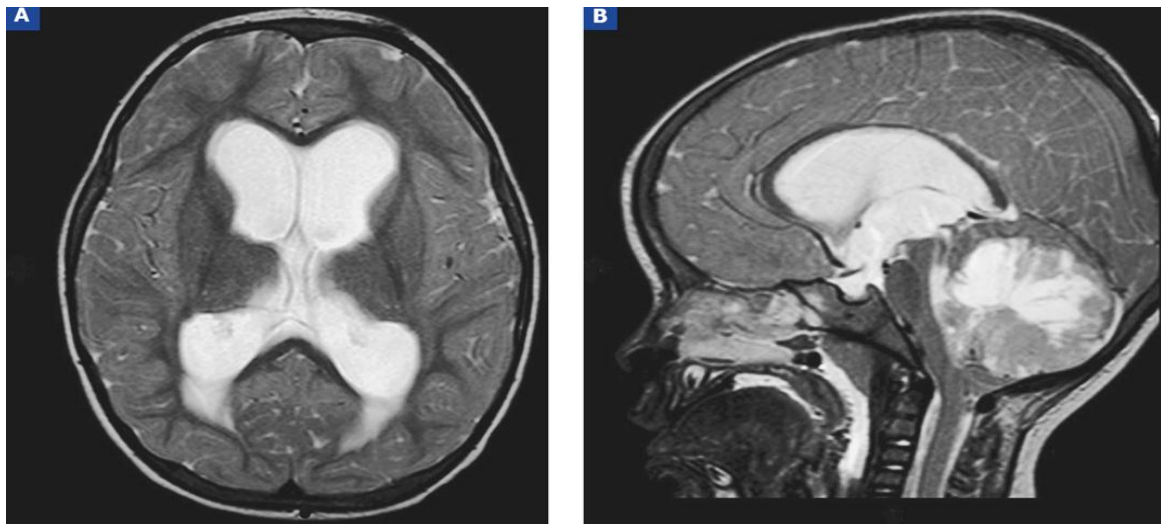


Figure26 : IRM : Séquence en T2, coupe sagittale et axiale
Tumeur du quatrième ventricule refoulant le tronc cérébral et entraînant une hydrocéphalie active.

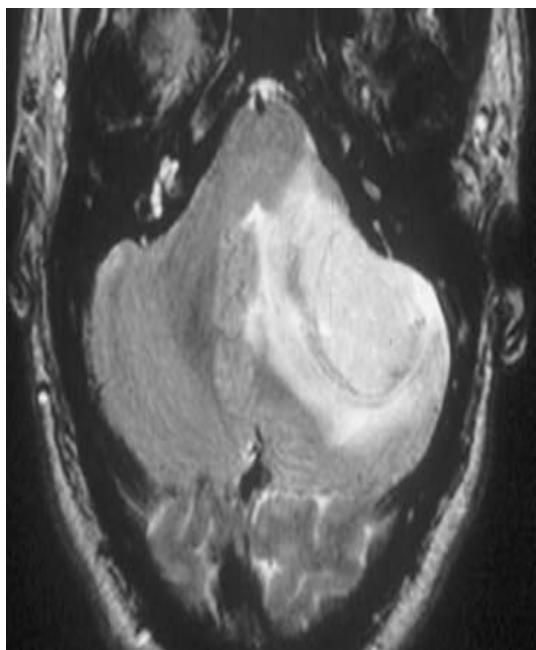


Figure 27 : IRM pondération T2, coupe axiale

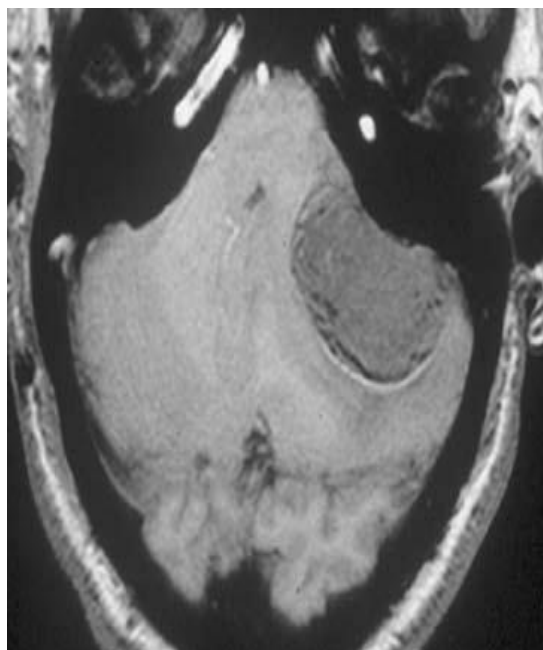


Figure 28 : IRM pondération T2, coupe axiale : Localisation latérale

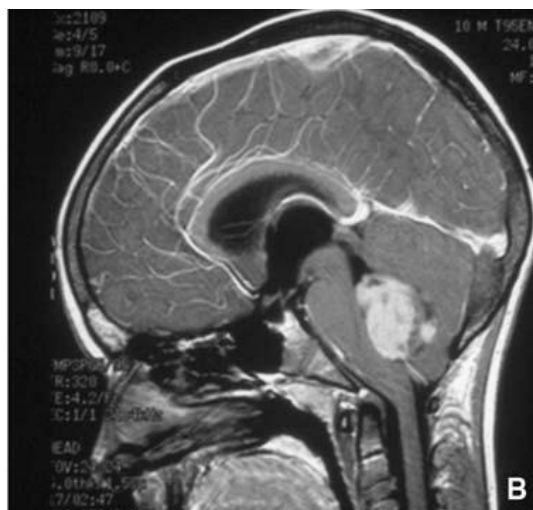
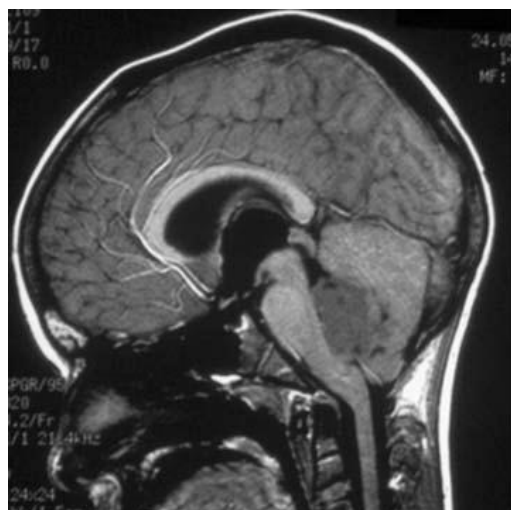


Figure 29 : IRM : Coupes sagittales en T1 avant et après injection de gadolinium : localisation médiane

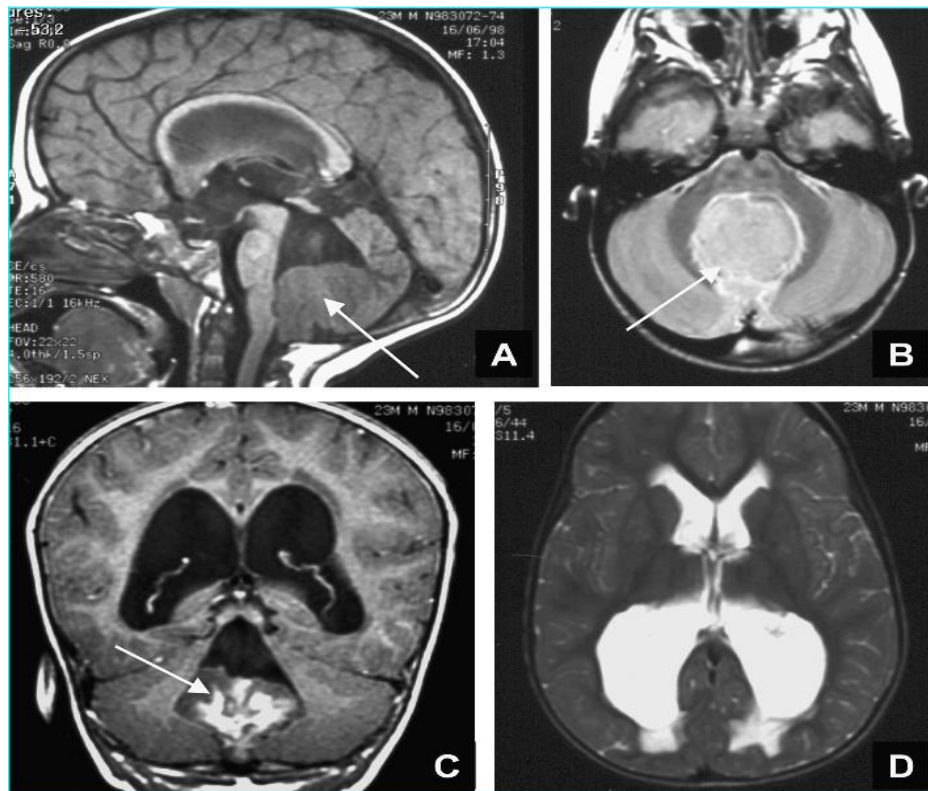


Figure 30 : Séquence IRM sagittale pondérée en T1 (A), axiales T2 (B, D) et coronales

T1 après injection de gadolinium (C). Masse tissulaire développée dans V4, partiellement rehaussée par l'injection, entraînant une hydrocéphalie obstructive.

L'IRM permet parfois d'appréhender le caractère infiltrant au niveau du quatrième ventricule, du tronc cérébral, des pédoncules cérébelleux et l'extension à travers les foramens de Lushka. Elle permet également de rechercher des métastases sustentorielles et/ou spinales ainsi qu'une dissémination méningée sous la forme d'une prise de contraste au niveau arachnoïdien.

L'IRM de l'axe spinal doit être complète, incluant le cul-de-sac dural jusqu'à son extrémité. Réalisée en préopératoire, elle permet d'éviter les artéfacts au niveau de la moelle spinale liés à d'éventuels saignements du site opératoire qui peuvent en imposer pour des localisations métastatiques.

Pour résumer, il n'existe pas de séquence d'IRM permettant d'orienter facilement le diagnostic vers un médulloblastome ou autre tumeur de fosse postérieure.

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale. Elle a objectivé un signal hypo intense en séquence T1 chez 60 % des patients, et un signal hyper intense en séquence T2 chez 40 % des patients avec un rehaussement hétérogène après injection de gadolinium ce qui rejoint les données de la littérature.

L'étude du métabolisme en TEP (Tomographie par émissions de Positons) peut aider à préciser les données de l'IRM en apportant des informations complémentaires. Certaines études ont montré de nombreux avantages de ce type d'imagerie :

- Elle peut aider au diagnostic préopératoire.
- Aider à préciser la cible en cas de biopsie.
- Présente une bonne corrélation entre hypermétabolisme et histologie.
- Peut aider en peropératoire pour améliorer la qualité d'exérèse.
- Et aide également au suivi.

En pédiatrie, Stanescu et al. (2013) ont démontré que l'utilisation combinée de l'IRM et de la TEP a permis de diminuer le nombre de biopsies non contributives et de faire une gradation préopératoire plus précise. Avec un nombre de patients plus important (n=442) ; Pirotte et al. ont prouvé que l'utilisation combinée des deux types d'imagerie leur permettait de distinguer les tumeurs agressives des tumeurs indolentes et que cela influençait leur décision chirurgicale. Cependant ces nouvelles techniques d'imagerie, ne sont pas encore utilisées en routine.

3. Spectroscopie

La spectrométrie par résonance magnétique du proton (SRM-1H) apporte des renseignements de nature neurochimique complémentaire de l'IRM anatomo fonctionnelle. Elle permet d'estimer et de suivre le taux d'importants métabolites cérébraux dont les variations peuvent précéder les modifications lésionnelles identifiables en imagerie. L'évaluation des principaux métabolites explorables va permettre dans certains cas de caractériser le type tissulaire tumoral, de grader une tumeur, de discriminer différents types tissulaires ou encore de différencier une tumeur active, d'une récurrence tumorale, d'un tissu cicatriciel ou d'une radionécrose [60].

Les signaux des principaux métabolites mesurables correspondent au N-acétylaspartate (NAA), un marqueur de la densité et de l'intégrité neuronale, à la créatine totale (tCr), un indicateur de la densité cellulaire, à la choline (Cho), un marqueur du métabolisme anaérobie dans les régions hypoxiques, au glutamate (Glu) et à la glutamine (Gln), à l'acide gamma-aminobutyrique, au myo-inositol, à la glycine (Gly), à la taurine, aux lipides mobiles (Lip), à l'aspartate et à certains acides aminés comme l'alanine.

Une des principales caractéristiques des tumeurs malignes est une élévation de la Cho due à une anomalie du métabolisme des phospholipides. Les rapports NAA/Cho et NAA/tCr sont très souvent diminués dans les tumeurs cérébrales alors que le rapport Cho/tCr est fréquemment plus élevé. Le signal du lactate est plus souvent retrouvé dans les lésions malignes que dans les lésions de bas grade. La nécrose est caractérisée par une augmentation de la résonance des Lac/Lip associée à une réduction de tous les autres métabolites. Les Lip sont également élevés en cas de prolifération cellulaire maligne, en raison du métabolisme

phospholipidique caractéristique des tumeurs malignes, mais non spécifique du médulloblastome [60].

Ainsi, la spectroscopie combinée à l'imagerie de diffusion permet de discriminer les quatre principaux types de tumeurs de la fosse cérébrale postérieure de l'enfant.

Le médulloblastome est caractérisé par une augmentation de l'intensité de la taurine et de la choline en rapport avec une prolifération tumorale accrue, et une chute du NAA, ce qui donne une élévation du ratio Cho/NAA et celle du ratio Cho/créatine avec baisse significative du rapport and NAA/Cr. Un taux élevé de taurine s'expliquerait par l'agressivité de la tumeur, son potentiel prolifératif et la perte de la différenciation cellulaire. Les médulloblastomes desmoplasiques/nodulaires ont un taux de taurine plus faible que les autres variants plus agressifs [60].

IV. Bilan d'extension

Le bilan d'extension locorégionale doit comprendre une IRM médullaire en raison de la fréquence élevée (50%) de métastases leptoméningées au moment du diagnostic [63].

1. Extension loco régionale dans le névraxe

Le médulloblastome possède la propriété d'essaimer par voie liquidienne (LCR), aux espaces sous arachnoïdiens périmédullaires surtout, mais également encéphaliques et aux ventricules par voie rétrograde [61, 62]. Les métastases spinales apparaissent dans les deux premières années mais surviennent parfois jusqu'à 8 à 10 ans après. Elles sont intradurales et extramédullaires constituées de

nodules tumoraux plus ou moins accolés les uns aux autres [54]. Dans la série d'HOFFMAN [62], le médulloblastome métastase :

- À l'étage sus-tentorial, dans 14,6% des cas.
- Dans l'axe spinal dans 12,5% des cas.
- En dehors du névraxe dans 9% des cas.

En pratique, le chirurgien fait son propre bilan d'extension local en peropératoire ; il constate le siège de la tumeur et ses rapports avec les structures de voisinage.

- **L'accord d'experts** recommande en période postopératoire immédiate (au plus tard dans les 48 heures suivant l'intervention chirurgicale) une imagerie neuroradiologique. C'est le plus souvent une TDM sans puis avec injection de produit de contraste ou au mieux une IRM cérébrale (éventuellement de diffusion, qui est plus sensible pour la détection des formes métastatiques éventuellement sus tentorielles [24, 30] une éventuelle infiltration du plancher du 4ème ventricule (présente dans un tiers des cas) et par là du tronc cérébral, la tente du cervelet et la voûte crânienne. Elle est nécessaire pour évaluer ou non la présence d'un reliquat tumoral au niveau de la fosse postérieure (qualité de l'exérèse chirurgicale), pour en mesurer la surface ($<$ ou $> 1,5\text{cm}^2$) en confrontant avec les données du compte rendu opératoire [41].
- **L'IRM médullaire** : permet de détecter des métastases développées à ce niveau le long de la moelle ou au niveau du cul de sac dural [57, 58, 59] en raison de la fréquence élevée (50%) de métastases leptoméningées au moment du diagnostic. Elle doit être aux mieux effectuée avant l'opération de façon à éviter les artefacts au niveau de la moelle cervicale liés à d'éventuels saignements du site opératoire. Elle doit être complète, incluant le cul-de-sac

dural [41]. Lorsqu'elle est différée au-delà de 72h après l'opération, son interprétation est rendue difficile par les changements anatomiques.

Dans notre étude, l'IRM médullaire a été réalisée chez 2 patients et est revenue normale dans tous les cas.

- **Analyse du LCR** : elle consiste en la recherche de cellules néoplasiques dans le LCR et doit être faite le mieux avant l'exérèse tumorale (examen du liquide cérébro-spinal prélevé lors d'une dérivation du LCR) pour éviter les possibles faux positifs postopératoires précoces [58, 60]. En postopératoire, une ponction lombaire est à faire entre le 7ème et le 15ème jour après l'intervention chirurgicale pour rechercher une éventuelle dissémination méningée [26, 33, 41, 60]. Toutefois, les études statistiques ont prouvé que l'étude du LCR revient négative lorsque l'IRM du névraxe ne montre pas de signes de dissémination tumorale [24].

Dans notre série l'étude du LCR a été réalisée dans 4 patients soit 18,1% : Toutes les recherches sont négatives.

2. Extension générale

Même si les métastases extra neurales restent rares, elles sont caractéristiques du médulloblastome avec une prévalence de 7%, dont 77% intéressent la moelle osseuse, suivie des ganglions lymphatiques (33%) [24].

Par conséquent, les examens complémentaires à la recherche de métastases extra-névraux ne sont pas demandés systématiquement.

Elles sont recherchées par :

- Radiographie du thorax.
- Myélogramme si signes d'atteinte de la moelle osseuse.

- Échographie abdominale : dans le cadre des métastases abdominales chez les patients dont l'hydrocéphalie a été traitée par dérivation ventriculo-péritonéale.

V. Traitement :

Les médulloblastomes sont des tumeurs rares et hétérogènes dans leurs caractéristiques et dans la population touchée. Leur prise en charge doit être réalisée au sein de centres spécialisés et doit se faire dans le cadre de protocoles menés par des groupes coopératifs multinationaux. Le traitement actuel du médulloblastome nécessite le plus souvent une approche multidisciplinaire comprenant la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Les différentes stratégies thérapeutiques reposent sur les groupes de risque qui se sont de plus en plus affinés et dont le but est d'augmenter la survie, d'améliorer le pronostic tout en diminuant le risque de séquelles, et de développer de nouvelles approches thérapeutiques.

1. Bilan pré-thérapeutique

Le bilan pré-thérapeutique doit classiquement comporter :

- Un examen ophtalmologique permettant de quantifier le retentissement oculaire de l'HTIC. Ce bilan servira de référence pour le suivi ophtalmologique.
- Le bilan d'extension loco régionale.
- Les autres examens complémentaires systématiques (radiologie standard scintigraphie osseuse, morphoTEP au 18 fluorodeoxyglucose, ponction biopsie osseuse) ne seront réalisés qu'en cas de points d'appels cliniques (exceptionnelles formes d'emblée métastatiques sur un ou plusieurs sites extra-névraxiques) [38].

A. Traitement préparatoire

Il s'agit d'une étape essentielle qui permet au neurochirurgien d'intervenir dans les meilleures conditions après réanimation des patients en mauvais état général et la gestion de l'HTIC. Il consiste à :

- Lutter contre l'HTIC et mise en place d'un traitement anti-œdémateux : Chez plusieurs enfants, la gestion de l'HTIC peut être symptomatiquement jugulée par l'administration en IV de corticoïdes(solumédrol) en attendant la chirurgie. Les diurétiques (par exemple mannitol ou furosémide) sont réservés aux cas de troubles neurologiques ou juste avant le geste chirurgical pour favoriser la détente cérébrale.
- Gérer les ACSOS : hyperthermie, l'hypoventilation, l'hypercapnie, les troubles hydro électrolytiques...
- Les anticonvulsivants en pré opératoire ne sont recommandés en routine étant donné la topographie de la tumeur et dont la présentation clinique est exemptée de comitialité [38, 67].
- Une antibioprophylaxie doit être administrée avant l'incision cutanée et en post opératoire à raison de deux doses [67].

B. Chirurgie :

Les principaux buts de la chirurgie sont :

- La restauration de la circulation du LCR en cas d'hydrocéphalie,
- Réduire l'effet de masse exercé par la tumeur en réalisant une résection la plus complète possible tout en respectant un minimum de sécurité, en prévision d'un traitement complémentaire.
- La confirmation du diagnostic histologique

a. Traitement de l'hydrocéphalie

Les indications du drainage du liquide céphalorachidien sont : l'hydrocéphalie très marquée et d'évolution aiguë, l'hydrocéphalie symptomatique, l'enfant en bas âge susceptible de se décompenser plus rapidement. (38 ,27)

Elle consiste soit en une dérivation ventriculopéritonéale, soit dérivation ventriculo-atriale ou dérivation dans une autre cavité (la plèvre, la vessie, la vésicule biliaire).

Un traitement anti-œdémateux par corticoïdes peut être suffisant dans l'attente d'une chirurgie.

L'utilisation systématique des dérivations ventriculo-péritonéales pour réduire la pression intracrânienne avant la craniotomie de la fosse postérieure a entraîné une amélioration significative de la morbidité et de la mortalité opératoires lors de son introduction il y a 40 ans. L'échec de la dérivation ou l'infection peuvent compliquer la survie à long terme, nécessitant une révision ou un remplacement chez près de 25% des enfants mesurés 5 ans après l'insertion.

Dans de nombreux centres neurochirurgicaux pédiatriques universitaires, il est normal de placer un drain ventriculaire (ventriculostomie), au besoin, au moment de la chirurgie. Le chirurgien peut souvent documenter le rétablissement du flux de LCR après la résection de tumeur ventriculaire. Une insertion de shunt plus tardive peut être nécessaire chez 20% à 25% des enfants [68].

Une approche d'insertion de shunt retardé fournit une dynamique physiologique du LCR pour la majorité des enfants, évitant les effets secondaires liés à un shunt ventriculo-péritonéal : augmentation du risque d'essaimage tumoral systémique secondaire à cette technique.

Dans notre série, 9 patients ont bénéficié d'une dérivation péritonéale, tandis que 6 enfants ont bénéficié d'une ventriculostomie.

b. Chirurgie d'exérèse tumorale :

But : diagnostic et thérapeutique

Principe : Elle doit être à la fois maximale, tout en minimisant le risque de séquelles neurologiques à long terme [38].

L'exérèse chirurgicale est la première étape indispensable du traitement du médulloblastome[38]. Elle doit impérativement être réalisée par une équipe neurochirurgicale familière de ce type de chirurgie. Elle est à la fois diagnostique et thérapeutique. L'exérèse tumorale a pour but d'enlever la totalité de la tumeur, sachant que le pronostic ultérieur sera en général moins bon en cas d'exérèse partielle. Une exérèse totale est ainsi possible dans 80% des cas à 90 % des cas, tant chez l'adulte que chez l'enfant [71]. Elle doit, cependant être la moins invalidante possible en évitant l'aggravation du tableau cérébelleux voire une atteinte du tronc cérébral d'autant que de longues survies ont été rapportées également chez des patients n'ayant bénéficié que d'une biopsie [72].

Les facteurs limitant les possibilités d'une exérèse complète sont liés à la présence ou non d'une infiltration du plancher du quatrième ventricule. L'IRM ne permet pas toujours de préciser l'existence de cette extension qui est au mieux appréciée lors de l'intervention.

L'exérèse chirurgicale maximale est à la base de la plupart des séries contemporaines [69, 70]. L'exérèse totale (aucun signe de résidu tumoral en peropératoire et une imagerie postopératoire négative) et l'exérèse sub-totale (résection de plus de 90% de la tumeur et un résidu <1,5 cm² en imagerie postopératoire) ont donné de meilleurs résultats par rapport à une exérèse partielle (résection de <90% de la tumeur) ou une biopsie [70].

Les données du Groupe du cancer des enfants (GCC) indiquent une résection totale ou subtotale chez environ 90% des enfants [73]. La survie semble être significativement corrélée à la qualité de l'exérèse telle que documentée sur l'imagerie postopératoire immédiate, qu'avec la qualité de l'exérèse telle que documentée par le chirurgien. Les données confirmant la valeur d'une maladie résiduelle minimale sont plus évidente chez les enfants atteints de médulloblastome M0 [73,27]. Dans un essai antérieur de la GCC, la survie sans évènement à 5 ans était de 78% pour les enfants atteints d'une maladie M0 et avec un résidu de moins de 1,5 cm², contre 54% pour ceux avec des résidus plus importants [74].

Pour les tumeurs adhérentes ou avec un envahissement du tronc cérébral, un rapport de St. Jude Children's Research Hospital n'a montré aucun avantage à poursuivre une exérèse totale par rapport à une exérèse sub-totale, (résidu <1,5 cm²) ; la morbidité semble être plus importante avec une approche chirurgicale plus agressive [75].

La mortalité opératoire a été réduite à 2% ou moins dans les centres neurochirurgicaux pédiatriques. Cependant, une chirurgie agressive peut être associée à une morbidité importante [73,76]. Le syndrome de la fosse postérieure a été décrit chez 15% à 25% des enfants après chirurgie de la fosse postérieure [73]. Ce syndrome est caractérisé par un mutisme akinétique, des troubles neuropsychologiques avec atteintes de la capacité de mémoire de travail et troubles de la concentration ; il y a de nombreuses études sur ce syndrome, dont le but est d'identifier la pathophysiologie du phénomène. Plusieurs hypothèses existent dans la littérature dont la plus citée est celle de l'interruption du faisceau dento-rubro-thalamique [77]. Les symptômes et les signes sont généralement notés après une période de 12 à 24 heures de récupération postopératoire initialement sans incident. L'atténuation des signes neurologiques est souvent spectaculaire, parfois

plusieurs mois après la chirurgie. Il est important de maintenir une approche agressive et curative (y compris la radiothérapie) chez les enfants atteints de ce syndrome, en anticipant une récupération neurologique importante.

C. Le bilan post- opératoire

Il est actuellement recommandé en postopératoire immédiat, au plus tard dans les 48-72 heures suivant l'intervention chirurgicale, de réaliser une IRM cérébrale de contrôle. Un examen trop tardif ne permet pas de distinguer un reliquat tumoral d'un saignement post-opératoire, voire d'une cicatrisation post-opératoire [78]. Il s'agira de rechercher un résidu dans la fosse postérieure et doit comporter une IRM cérébrale sans, puis avec injection de produit de contraste. Un résidu tumoral de taille supérieur à 1,5 cm² est un facteur pronostique négatif [79].

L'étude du LCR par ponction lombaire entre le septième et le quinzième jour après l'intervention chirurgicale recherche une dissémination méningée avec cytocentrifugation du LCR et mesure de la protéinorachie. L'IRM ou l'analyse cytologique du LCR réalisée seule ne permet pas de conclure définitivement à l'absence de dissémination métastatique et ces deux investigations doivent être systématiquement réalisées.

D. Stratification du risque

1- Basée sur l'évaluation post-opératoire et le statut métastatique

La stratégie thérapeutique repose sur le bilan postopératoire de la tumeur. Le médulloblastome est stratifié sur le plan thérapeutique en deux groupes selon des facteurs de risque cliniques et selon la classification métastatique de Chang et al. [23].

Le groupe se dit de risque standard inclut les patients de plus de trois ans, sans résidu postopératoire supérieure à 1,5 cm², sans envahissement métastatique

(sans le liquide céphalorachidien ou neuroméningé) et sans caractère histologique anaplasique.

Les patients ne remplissant pas tous ces critères sont considérés d'un haut risque. La conduite thérapeutique est guidée par l'âge de l'enfant. En effet, chez les enfants de moins de cinq ans, en raison de l'effet délétère de l'irradiation sur le système nerveux central en développement, les études actuelles cherchent à éviter ou retarder l'irradiation. [24, 25]

Il permettait de sélectionner deux groupes pronostiques :

Le médulloblastome à <<risque standard>>	Age inférieur à 3 ans.
	Exérèse totale ou subtotale (absence de reliquat tumoral identifiable en imagerie postopératoire précoce).
	Absence d'envahissement métastatique (dans le liquide céphalorachidien ou neuroméningé).
	Absence de caractère histologique anaplasique.
Le médulloblastome à <<haut risque>>	Reliquat tumoral mesurable.
	Et/ou existence de caractère histologique anaplasique.
	Et/ou existence de métastases sus tentorielles ou le long de l'axe spinal.
	Et/ou présence d'un envahissement du LCR.

Tableau 11 : Critères pronostiques de Chang [29,30]

Tumeur	
T1	Tumeur $\leq$ 3 cm de diamètre limitée au vermis, au toit du quatrième ventricule, voire aux hémisphères cérébelleux
T2	Tumeur de plus de 3 cm de diamètre envahissant une structure adjacente ou comblant partiellement le quatrième ventricule
T3a	Tumeur envahissant deux structures adjacentes ou comblant complètement le quatrième ventricule, avec extension à l'aqueduc de Sylvius, au foramen de Magendie ou au foramen de Luschka, entraînant ainsi une hydrocéphalie
T3b	Tumeur atteignant le plancher du quatrième ventricule ou le tronc cérébral et comblant le quatrième ventricule
T4	Tumeur s'étendant au-delà de l'aqueduc de Sylvius jusqu'au III ^e ventricule ou envahissant la moelle cervicale supérieure
Métastase	
M0	Pas d'évidence de métastase sous-arachnoïdienne ou hématogène
M1	Cellules métastatiques dans le liquide céphalorachidien
M2	Dépôt nodulaire sous-arachnoïdien dans le cervelet, l'espace sous-arachnoïdien cérébral, le troisième ventricule ou les ventricules latéraux
M3	Dépôt nodulaire sous-arachnoïdien dans le cervelet, l'espace sous-arachnoïdien cérébral, le troisième ventricule ou les ventricules latéraux

2- Basée sur l'histologie [26, 27,28,29]

On définit trois principaux types histologiques de médulloblastome : classiques, desmoplasmiques et anaplasmiques / à grandes cellules.

Les médulloblastomes classiques sont caractérisés par une prolifération de petites cellules arrondies ou parfois fusiformes, basophiles, au rapport nucléocytoplasmique élevé et à l'activité mitotique intense. Ces cellules tumorales s'organisent souvent en rosettes, ce qui témoigne de leur origine neuroectodermique.

Les médulloblastomes desmoplasmiques sont constitués de nodules cellulaires séparés par des zones riches en fibres de réticuline.

La forme anaplasique / à grandes cellules, moins fréquente, est caractérisée par des cellules à gros noyaux ronds, pléiomorphes avec gros nucléole et cytoplasme abondant, des plages de nécrose et une activité mitotique importante.

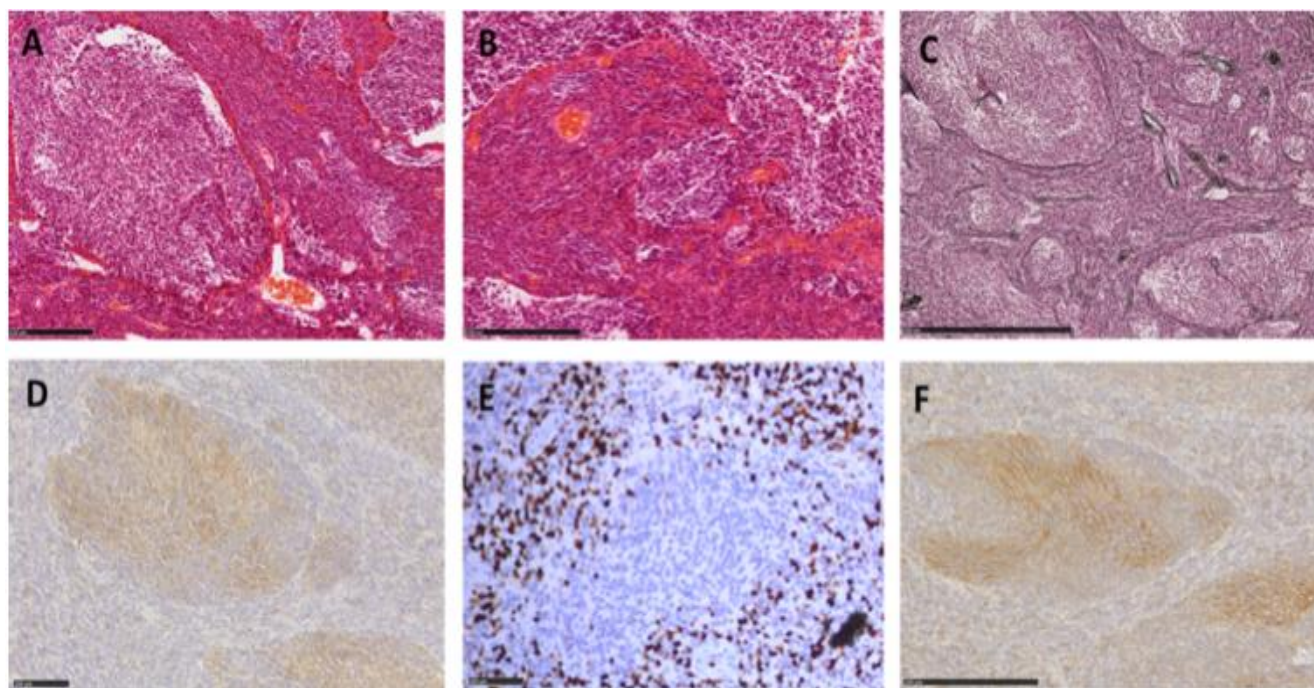


Figure 31 : Médulloblastome desmoplastique/nodulaire défini par des zones nodulaires claires (A) cerclées par la réticuline (C) et des zones de desmoplasie (B) marquées par la coloration argentique (C). Les nodules expriment fortement la synaptophysine (D). Ils ont un index MIB1 bas (E). L'anticorps anti-caténine est cytoplasmique, sans marquage nucléaire. Il marque les nodules (F).

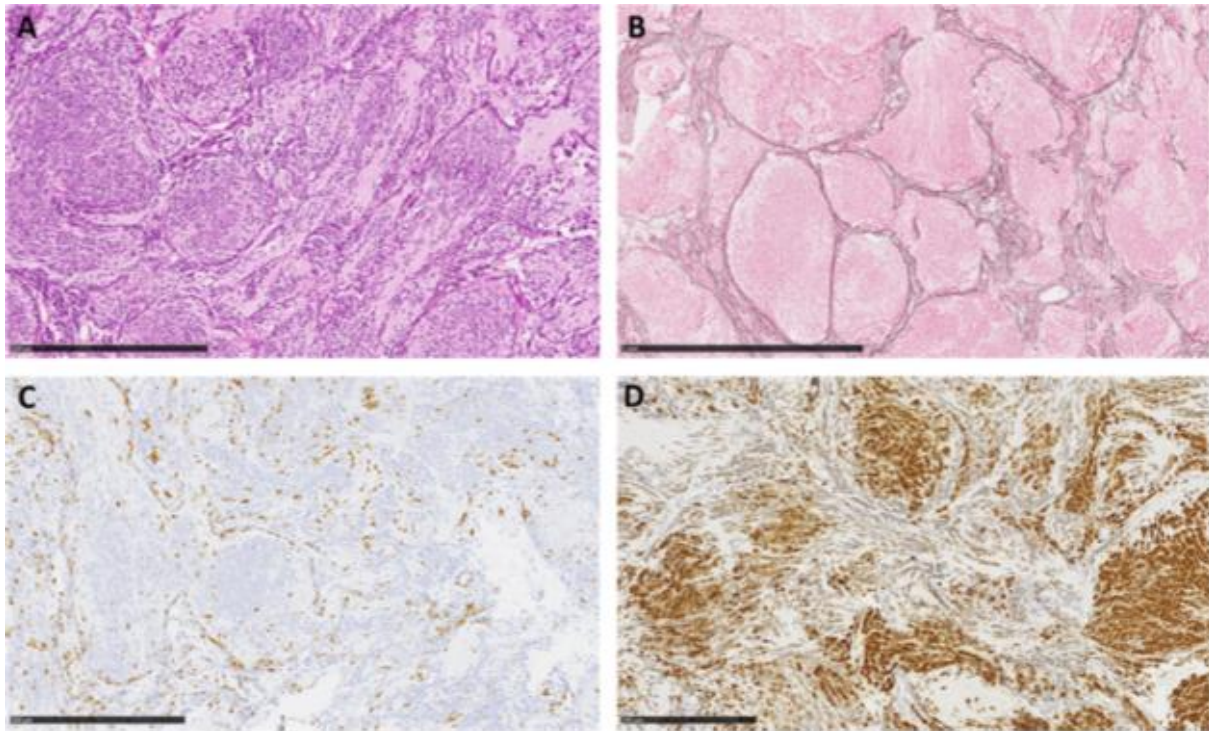


Figure 32 : Médulloblastome à nodularité extensive avec nodules clairs et images de courant cellulaire (A). Réseau desmoplasique et contingent internodulaire peu abondants (B). Indice MIB1 élevé dans les zones internodulaires contrairement aux nodules (C). Expression forte du Neu-N dans les nodules (D).

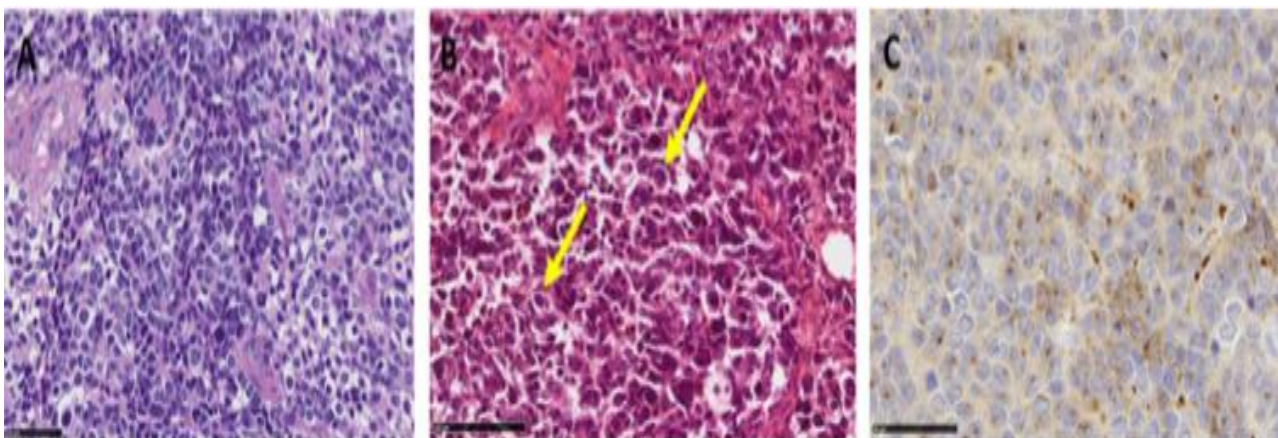


Figure 33 : Médulloblastome anaplasique caractérisé par un pléomorphisme nucléaire, des phénomènes de moulage des cellules les unes par rapport aux autres (A) et des images d'enroulement cellulaire (B), marquage en dot intracellulaire avec l'anticorps anti-synaptophysine (C).

3- Basée sur la biologie moléculaire [80]

L'étude moléculaire des médulloblastomes a pu être affinée grâce à l'identification d'anomalies génétiques à partir de deux approches différentes. La première consiste à étudier les gènes mutés dans les syndromes de prédisposition aux médulloblastomes, l'autre à étudier les anomalies génétiques récurrentes des médulloblastomes sporadiques.

Les principales méthodes utilisées pour l'identification des anomalies génétiques récurrentes ont été successivement la cytogénétique, l'hybridation génomique comparative et les études d'expression des profils d'ARN tumoraux. [81]

Les différentes anomalies retrouvées par ces méthodes d'étude sont :

L'isochromosome 17q qui résulte de la perte du bras court du chromosome 17 avec gain du bras long. Il correspond à un phénomène de duplication par rapport à une délétion au niveau des régions 17S953 et 17S953 qui constituent un point de fragilité en raison de la présence de nombreuses séquences répétées.

Perte du bras long du chromosome 9 [82,83].

La perte des chromosomes 1p ou 10q a été mise en évidence dans 20 à 40% des médulloblastomes.

- L'amplification de la bêta-caténine transloquée dans les noyaux cellulaires est associée à un pronostic favorable
- L'expression de TRK C rapportée dans 50% des médulloblastomes est associée à un pronostic favorable. La protéine TrkC est un récepteur aux facteurs de croissance de type neurotrophine impliquée dans le développement cérébelleux [84,85].
- L'expression de ERB 2 a été mise en évidence dans presque 80% des échantillons tumoraux et est associée à un pronostic défavorable [86].
- Ces différentes voies d'activation permettront de définir dans un avenir proche de nouvelles cibles thérapeutiques [87,88,89,90].

Tableau12 : Quatre sous-groupes moléculaires ont été identifiés chez les enfants.

Les caractéristiques de la tumeur ont été présentées [38].

Molecular Subgroups of Medulloblastoma				
CONSENSUS	WNT	SHH	Group 3	Group 4
Cho (2010)	C6	C3	C1/C5	C2/C4
Northcott (2010)	WNT	SHH	Group C	Group C
Kool (2008)	A	B	E	C/D
Thompson (2006)	B	C', D	E, A	A, C
DEMOGRAPHICS				
Age Group:				
Gender:				
CLINICAL FEATURES				
Histology	classic, rarely LCA	desmoplastic/nodular, classic, LCA	classic, LCA	classic, LCA
Metastasis	rarely M+	uncommonly M+	very frequently M+	frequently M+
Prognosis	very good	infants good, others intermediate	poor	intermediate
GENETICS				
GENE EXPRESSION				
	WNT signaling MYC +	SHH signaling MYCN +	Photoreceptor/GABAergic MYC +++	Neuronal/Glutamatergic minimal MYC/MYCN

Le traitement adjuvant

D'après l'expérience de Cushing, le médulloblastome ne peut pas être guéri par la chirurgie seule ; seulement 1 patient sur 61 a survécu 3 ans après la chirurgie avec ou sans irradiation limitée.

L'exérèse à elle seule ne permet pas une guérison complète de l'enfant et le choix du traitement complémentaire à proposer dépend de la qualité d'exérèse, de l'étendue des lésions au diagnostic et de l'histologie. Le traitement complémentaire de référence est l'irradiation de la fosse postérieure associée à une irradiation du

cerveau et de la moelle épinière (irradiation crânio-spinale) [91]. La combinaison de la chirurgie et de l'irradiation à ces doses a permis d'obtenir une survie à 5 ans de l'ordre de 50%, tous niveaux de risque confondus [91].

VI. La radiothérapie:

Le médulloblastome est une tumeur hautement radiosensible. Sa grande propension à disséminer dans l'ensemble du système nerveux central (plus de 75% d'atteintes leptoméningées sur les séries autopsiques) aboutissant aux échecs de la radiothérapie focalisée sur la fosse postérieure, ont conduit à réaliser une radiothérapie de l'ensemble du névraxe. Elle comporte donc, tant chez l'enfant que chez l'adulte, l'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, espaces leptoméninges et encéphale).

Grace aux nouvelles techniques, la survie globale du médulloblastome est d'environ 80%. Les facteurs associés au pronostic incluent la présence de métastases, l'étendue de la résection chirurgicale et l'âge du patient. Les défis actuels pour le médulloblastome comprennent la diminution des doses de l'irradiation pour les groupes à faible risque et à risque standard et une augmentation des doses pour les groupes à haut risque.

1. Délai chirurgie – début de radiothérapie

Le délai chirurgie-radiothérapie et la durée de la radiothérapie sont des facteurs pronostiques essentiels. Il a ainsi été montré dans l'étude SIOP II comparant l'irradiation crânio-spinale (CS) à 36 ou 23,4 Gy, irradiation précédée ou non par une chimiothérapie, que les résultats étaient moins bons pour le groupe de patients ayant bénéficié d'une chimiothérapie pré-radiothérapie en raison d'un retard à la mise en place de la radiothérapie [92]. D'autres groupes ont confirmé cette notion

[92], ainsi que le caractère péjoratif des interruptions thérapeutiques [93]. Un délai maximum de 90 jours est habituellement proposé.

2. Le rationnel

L'efficacité de la radiothérapie dans le médulloblastome a été rapportée à moins d'une décennie de la description initiale de Cushing

Culter et al. ont décrit la réponse du médulloblastome à l'irradiation et la valeur de la radiothérapie préventive du névraxe en se basant sur la série clinique de Cushing. Un rapport semestriel a été publié par Bloom et al. en 1969, des traitements du médulloblastome avec irradiation crâniospinale, il a noté un taux de survie à 5 ans de 32 % et un taux de survie sans maladie de 25% à 10 ans. De nombreux rapports ont par la suite confirmé des taux croissants de contrôle de la maladie grâce aux nouvelles techniques d'irradiation.

L'irradiation crâniospinale à dose standard, a permis un contrôle durable de la maladie chez 65% à 75% des patients atteints de médulloblastome à risque standard (Tableau 13) [94]. Des modifications des volumes cibles, du dosage et du fractionnement ont été explorées.

Les résultats de la radiothérapie postopératoire seule chez des patients atteints de médulloblastome de risque standard utilisant les paramètres de l'irradiation conventionnelle (*Essai du Pediatric Oncology Group (POG)-CCG, un des bras utilisait une irradiation crâniospinale à la dose de 36Gy, avec un boost sur la FCP à la dose de 54Gy. La survie sans évènement était de 65% à 7ans.*) a été utilisée comme base pour des comparaisons non randomisées dans l'établissement des standards actuels du traitement multimodal aux États-Unis. Le résultat est une

réduction systématique de la dose de l'irradiation crâniospinale (à 23,4Gy) en combinaison avec une chimiothérapie à base de cisplatine, est recommandée chez les patients à risque standard.

La validation de l'association Radio-chimiothérapie est basé sur des taux de contrôle de maladies qui semblent supérieurs à ceux obtenus par la radiothérapie seule pour les médulloblastomes à risque standard et à haut risque, un essai européen randomisé démontrant une amélioration des résultats avec la chimioradiothérapie par rapport à la radiothérapie seule, et plusieurs études suggérant une amélioration du ratio bénéfice / risque basé sur la modélisation dose-volume et l'évolution des données cliniques (93,95).

Tableau 13 : Médulloblastome : Résultat de la radiothérapie post-opératoire (sans chimiothérapie)

Séries	La période	Nbr de patients	traitement post-opératoire	SSP 5ANS	SG 5ANS	SG 10ANS
Royal Marsden (44)	1950-1964	71	ICr (30-40r), IS(25-30r) FCP(45-50r)	-	40%	
Toronto (36)	1977-1987	72	ICS (35Gy), FCP (50-52,5Gy)	64%	71%	
SIOP II (32)	1984-1989	40	ICS (35Gy), FCP(54Gy)	60%	-	
POG-CCG (31)	1986-1990	126	ICS (23,4Gy), FCP(54Gy) ICS (36Gy), FCP(54Gy)	52% p=0,08 67%	63% n.s. 80%	-
M-SFOP 98 (50)	1998-2001	48	ICS (36Gy/36Fr)	75%	78%	-

ICS : Irradiation CranioSpinale ; ICr : Irradiation Crânienne ; IS : Irradiation spinale ; r : Convertis en rad ; Gy : Gray, SSP : Survie sans progression ; SG : Survie Globale ; M-SFOP : French Society for Pediatric Oncology, Medulloblastoma ; FCP : Fosse cérébrale postérieure ; Fr : Fraction.

A. Volume :

Le médulloblastome est une tumeur séminale caractérisée par une dissémination sous-arachnoïdienne. La nécessité d'une irradiation crânio-spinale (ICS) complète est reconnue depuis plus de cinq décennies. En examinant les schémas de traitement de série Suédoise, Landberg et al. [93] ont noté des améliorations des taux de survie avec l'augmentation du volume d'irradiation : 5% de survie à 10 ans après une irradiation limitée de la fosse cérébrale postérieure, 15% après l'irradiation de la fosse cérébrale postérieure et du canal rachidien, et 53% après ICS. Les échecs signalés dans la région sous-frontale (lame cribiforme) indiquent en outre la nécessité d'englober en totalité les espaces sous-arachnoïdiens crâniens et vertébraux ; de tels échecs représentent clairement une dose inadéquate dans la zone sous-frontale, un site potentiel de sous-dosage même à l'ère de la planification du traitement par imagerie 3D [95].

Après l'irradiation crâniospinale, un boost sur la fosse cérébrale postérieure ou du lit tumoral est indiqué pour tous les patients.

Le contenu de la fosse cérébrale postérieure est défini anatomiquement par le tentorium en haut et le canal vertébral C1 en bas. Le volume défini par les limites osseuses de l'occiput latéralement et s'étend en avant de la surface antérieure du tronc cérébral.

L'IRM est fortement recommandée pour avoir un contourage précis de la fosse cérébrale postérieure.

Des essais prospectifs précédant la décennie en cours se sont intéressés à l'utilisation du boost à l'ensemble de la fosse cérébrale postérieure. L'utilisation de la radiothérapie conformationnelle 3D (RC3D) sur toute la fosse cérébrale postérieure a permis de réduire la dose au niveau des cochlées, ce qui est important

chez les enfants recevant de la cisplatine et à risque d'ototoxicité à la fois lié à la chimiothérapie et la radiothérapie [95]. Il a été démontré que l'utilisation de la RC3D ciblant uniquement le lit tumoral est équivalente à un traitement englobant la totalité de la fosse postérieure, avec des risques de récurrence dans le champ d'irradiation ou dans la FCP <5%, et même avec des volumes de boost plus limités [95,96]

L'expérience initiale avec une expansion anatomique définie par un volume cible Anatomico-clinique (CTV) de 2 cm du volume tumoral macroscopique (GTV) (lit tumoral postopératoire) a montré peu ou pas de récurrence dans la fosse cérébrale postérieure en dehors du volume cible (78,83,84). L'essai St. Jude SJMB96 a confirmé le contrôle local de la maladie dans 95% des cas avec le CTV de 2 cm (GTV+2cm) ;

Sethi et al. n'a signalé aucune défaillance de la fosse postérieure à l'extérieur du lit tumoral chez 70 patients traités par boost conforme en utilisant la protonthérapie [97].

Le volume cible de planification (PTV) est conçu pour tenir compte des imprécisions quotidiennes de configuration du traitement. Une marge de sécurité de 3 à 5 mm autour du volume cible clinique (CTV) est recommandée.

Tableau14 : Radiothérapie des Médulloblastomes (Rapport des Techniques de Réduction des volumes cibles)

Série	Période	N	RT	Chimiothérapie	SSE	DG	Echec FCP
MSKCC (84)	1994–2002	32a	ICS (23,4–36Gy) Lit T(CTV=GTV+1 – 2cm ; PTV=CTV+0,5cm ; 55,8–59,4Gy)	Cisplatine ; vcr ; CCNU ou Cyclo	84% à 5ans	85% à 5ans	0% à 5ans 14% à 10ans
U. Washington (14)	1994–2001	33b	ICS (23,4Gy) Lit T(CTV=GTV2+1cm ; PTV= CTV+0,5cm)	Cisplatine, CCNU Ou Cyclo ; vcr	86% à 5ans	87% à 5ans	67% à 5ans
SJCRH+ Collaborators (52, 20)	1996–2002	86b	ICS (23,4Gy) FCP (36Gy) TBed (CTV=GTV+2cm ; PTV= CTV+ 0,5cm, 55,8Gy)	Cisplatine ; Cyclo ; vcr	83% à 5ans	85% à 5ans	5% à 5ans
M-SFOP 98 (82)	1998–2001	48b	ICS (36Gy at 100 cGy b.i.d) lit T (68 Gy at 100 cGy b.i.d)	No	81% à 3ans	89% à 3ans	10

a: Standard= 27, high risk =5

b: Standard risk =tous

ICS : irradiation Cranio spinale ; LiT : lit tumoral ; FCP : Fosse cérébrale postérieure ;

GTV : Volume tumorale macroscopique ; CTV : Volume Tumoral Anatomo-clinique ;

PTV : Volume Cible prévisionnel ; vcr : vincristine ; Cyclo : Cyclophosphamide

B. Dose :

Le médulloblastome est une tumeur radiosensible. Les études in vitro de Fertil et Malaise [96] ont démontré une fraction de survie in vitro favorable à 2 Gy (28%), comparable à la plupart des autres tumeurs pédiatriques embryonnaires et contrairement aux gliomes malins cliniquement moins répondeurs. Des données antérieures ont indiqué une corrélation entre la dose et la réponse au traitement ; le contrôle local de la maladie et la survie étaient significativement liés à des doses au niveau de la FCP de 50 à 55 Gy en utilisant le fractionnement conventionnel 160 à 180 cGy par fraction [96]. L'escalade de la dose à 59,4 Gy pour les patients présentant des signes radiologiques d'une maladie résiduelle a été rapportée, sans preuve claire qu'une escalade au-delà de 55 Gy soit bénéfique [96,97].

Des essais récents soutiennent l'utilisation d'une dose de 23,4 Gy (à 180 cGy / fraction) sur le névraxe pour les médulloblastomes de risque standard lorsqu'il est associé à une chimiothérapie.

Une étude randomisée de 126 patients atteints d'un médulloblastome à risque standard a comparé une irradiation à 23,4 Gy à une irradiation à 36 Gy, tous les patients ont reçu un boost sur la fosse postérieure avec une dose totale de 54 Gy. En association à la chimiothérapie concomitante et adjuvante, la dose de 23,4 Gy suivie d'un boost est associée à une excellente survie sans événement [98]. Cependant, il existe un intérêt à réduire davantage la dose d'irradiation pour tous les patients.

En absence de chimiothérapie, l'irradiation à 23,4 Gy est insuffisante.

Les données actuelles sur l'utilisation de 18 Gy sont très limitées et l'utilisation de cette dose plus faible n'est pas recommandée en dehors d'un essai clinique [99]. Pour les patients présentant un médulloblastome à haut risque, la dose de 36 Gy est fortement recommandée.

L'utilisation de la radiothérapie hyper fractionnée (RTHF) a été réévaluée dans une étude randomisée portant sur 340 patients en Europe [99]. L'hyperfractionnement était composé de 36 Gy en fraction de 1,0 Gy délivrés deux fois par jour, il n'y avait aucune différence de SG ou de survie sans événement avec l'utilisation de RTHF et les fractions quotidiennes standard de 180-cGy restent la norme de soins.

C. Technique de Radiothérapie

1. Choix de la position du patient et immobilisation

1.1. L'irradiation crâniospinale

Il existe de nombreuses techniques et méthodes de traitement publiées pour assurer l'exactitude du traitement délivré. Certaines particularités de l'irradiation crânio-spinale la rendent plus difficile :

- La jonction du champ crânien avec le champ médullaire qui est tout près de la moelle épinière;
- La dose d'irradiation potentiellement significative au niveau des structures critiques en avant de la moelle tel que l'intestin, le cœur, l'œsophage, la thyroïde et la trachée ;
- Et la couverture de l'encéphale en totalité tout en épargnant les cristallins (et donc une cataracte radio induite)

La position du patient, que ce soit en décubitus ventral ou dorsal est une décision majeure à prendre tout en analysant les avantages et les inconvénients de chacune.

1.1.1. Le Décubitus ventral :

Historiquement l'irradiation était délivrée principalement en décubitus ventral :

- Le patient s'allonge en procubitus (Décubitus ventral), bras allongés le long du corps sur un matelas rigide en polystyrène dont les bords sont gradués dans

la position choisie pour le traitement, en tenant compte de son confort et des exigences propres au traitement

- La contention habituellement utilisée est un masque thermoformé, réalisée individuellement.
- Une fois le patient allongé en position de traitement, le masque de contention est appliqué sur la tête et la nuque. La réalisation de ce masque est importante, car il est utilisé lors de chaque séance d'irradiation afin d'assurer la reproductibilité du traitement, il est indispensable également pour l'immobilisation de l'enfant lors de la réalisation du traitement par les différents faisceaux d'irradiation
- Le rachis est aligné et horizontalisé autant que possible au niveau de la colonne cervicale et de l'ensellure lombaire à l'aide des lasers des trois plans : sagittal, frontal et transversal.
- Sur le plan technique, l'objectif principal est d'atteindre une dose uniforme tout au long des espaces sous arachnoïdiens englobant la totalité de l'encéphale, le canal médullaire.



Image 34 : Médulloblastome : Positionnement de l'enfant en Décubitus Ventral

Cette position permet de visualiser la jonction entre les champs crânien et spinal sur la peau de la nuque. Les lignes séparées par le gap voulu sont tracées sur la nuque indiquant là où on doit placer le bord inférieur du champ crânien et le bord supérieur du champ spinal, les bords du champ spinal peuvent être directement visualisés et sont alignés avec les apophyses épineuses du patient par la palpation.

1.1.2. Le décubitus dorsal :

- La position du patient en décubitus dorsal devient de plus en plus préférée par rapport au traitement en décubitus ventral, elle augmente le confort du patient, la reproductibilité et la stabilité du positionnement, et l'accès aux voies respiratoires chez l'enfant sédaté.
- L'enfant est placé en décubitus dorsal,
- Un masque thermoformé est typiquement utilisé,
- Un trou peut être réalisé en regard de la bouche si besoin.
- Ce masque peut être enlevé plus rapidement que lorsque le patient est en décubitus ventral.
- L'immobilisation du corps pour un champ médullaire unique chez un enfant coopérant ou sédaté n'est pas nécessaire si l'enfant est marqué par des lignes horizontales, sagittales et centrales, et ses lignes sont appariées aux lasers quotidiennement.
- Pour garder le menton en dehors de la sortie du faisceau PA médullaire, le cou doit être fléchi pour que le menton soit étendu vers le haut.
- La tête et le corps du patient doivent être alignés de telle sorte que le laser sagittal parcourt la ligne sagittale médiane du patient de la tête au pelvis.



Image 35 : Médulloblastome : Positionnement de l'enfant en Décubitus Dorsal

2. Acquisition des coupes scanner de simulation

Elle comporte des coupes jointives de 5mm de l'ensemble du névraxe jusqu'au la partie caudale du sacrum avec des coupes de 3 mm au niveau du lit opératoire.

3. Définition des volumes d'intérêts :

3.1. Les Volumes cibles

Les volumes cibles sont délinées sur toutes les coupes du scanner simulateur. Le volume cible recommandé pour l'axe crânio-spinal, le boost la fosse cérébrale postérieure sont détaillés dans les tableaux 15 et 16.

Tableau 15 : les volumes cibles recommandés pour l'irradiation crâniospinale

Volumes cibles	Définition et description
GTV	= Le lit tumoral : Incluant toute la maladie macroscopique et les parois de la cavité de résection comme mentionner sur l'IRM
CTV CSI	• Tout le volume contenu dans la dure mère et en contact avec le liquide céphalo rachidien. • La lame criblée doit être incluse dans le CTV. • Il est défini par les limites du canal médullaire, en bas jusqu'à la terminaison du sac thecal. • Pour les enfants en croissance : le corps vertébral doit être traité pour assurer une croissance symétrique
PTV CSI	CTV + 3–10mm, en fonction de la technique de repositionnement utilisée(Contentions, repères...)

Tableau 16 : Les volumes cibles recommandés pour le boost sur la fosse cérébrale postérieure

Volumes cibles	Définitions et description
GTV	= Le lit tumoral : incluant toute la maladie macroscopique et les parois de la cavité de résection comme mentionner sur l'IRM
CTV Lit tumoral (lt) boost	GTV +1 à 1,5cm Les limites cliniques de l'extension du CTV incluent les barrières anatomiques à l'extension tumorale telle que le tronc cérébral, l'Os, la tente du cervelet, s'il y a une extension au Tronc Cérébral, la partie envahie est incluse dans le CTV
PTV Lt boost	CTV Lt Boost + 3–5mm en fonction de l'expérience institutionnelles

Le volume cible anatomo-clinique crâniospinal inclut le canal médullaire et les corps vertébraux dans leur totalité avec les processus transverses et les épineuses chez l'enfant.

- Dans le cas d'un enfant en croissance, tout le corps vertébral doit être contourné et inclus dans le CTV durant la première série (irradiation craniospinale).
- Dans le cas d'un enfant qui a achevé sa croissance, le corps vertébral n'est pas inclus en totalité.

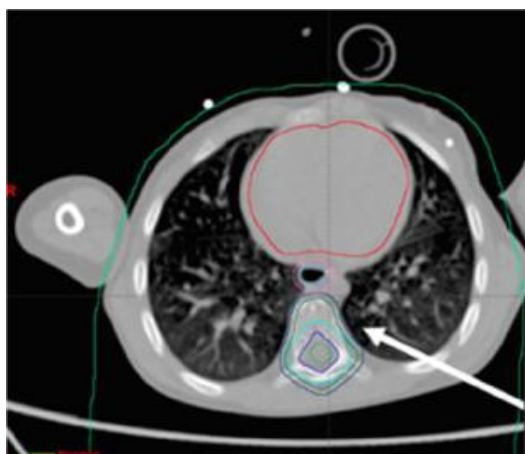


Image 1 : exemple du CTV chez un enfant en croissance. Tout le corps vertébral est inclus dans le CTV

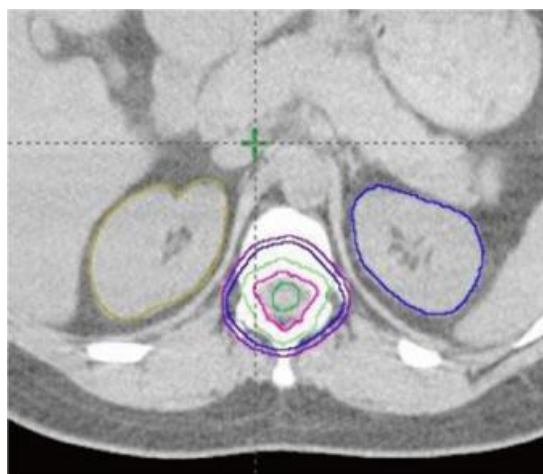


Image 2 : exemple du CTV chez un enfant ayant achevé sa croissance
Le corps vertébral n'étant pas inclus en totalité dans le CTV.

- Le volume cible anatomoclinique inclut aussi les trous de conjugaison. À l'étage lombosacré, l'inclusion systématique des articulations sacro-iliaques n'est plus recommandée afin d'épargner les structures pelviennes et les réserves médullaires
- La limite inférieure du volume cible qui se situe classiquement en S2-S3 et doit être définie de manière individuelle à l'aide de l'IRM, qui permet de situer précisément l'extrémité du cul-de-sac dural

- Pour le boost médullaire, le volume tumoral macroscopique est défini sur l'IRM. Le volume cible anatomoclinique est le volume tumoral macroscopique plus 1 cm, limité au canal médullaire et le volume cible prévisionnel, le volume cible anatomoclinique plus 5 à 10mm.

3.2. Les organes à risques

Les plus importants (peuvent recevoir des doses suffisantes pour produire des altérations) sont : Moelle épinière ; gonades ; thyroïde ; mandibule ; encéphale; œil; oreille; hypophyse.

Autres (recevant souvent des doses loin de leurs seuils de tolérance) : Parotide ; larynx ; poumon ; cœur ; reins; foie; intestin ; œsophage ; estomac.

Tableau 17 : Contraintes de doses généralement admises en radiothérapie pédiatrique pour un fractionnement classique (1,8 à 2 Gy/j)

Structures	Dose	Conséquences
Articulation temporo-mandibulaire	$D_{\max} < 20 \text{ Gy}$	Trismus
Cerveau	$V_{45} < 100 \%$ $V_{50} < 66 \%$ $V_{60} < 33 \%$	Nécrose Troubles cognitifs
Chiasma	$D_{\max} < 52 \text{ Gy}$ $V_{50} < 100 \%$	Cécité
Cœur	$V_{45} < 66 \%$ $V_{60} < 30 \%$	
Cristallin	$V_{10} < 100 \%$	Cataracte
Foie en totalité	$D_{\max} < 20 \text{ Gy}$	Insuffisance hépatique
Hypophyse	$V_{40} < 100 \%$ $D_{\max} < 55 \text{ Gy}$	Troubles endocriniens
Intestin grêle	$V_{45} < 100 \%$	
Moelle épinière	$D_{\max} < 45 \text{ Gy}$	Myélite
Nerf optique	$D_{\max} < 50 \text{ Gy}$	Cécité
Oreille intérieur/extérieur	$V_{50} < 100 \%$	Otite/surdité
Ovaire	$D_{\max} < 5 \text{ Gy}$	Troubles hormonaux
Parotide bilatérale	$D_{\max} < 30 \text{ Gy}$ $V_{15} < 65 \%$ $V_{45} < 25 \%$	Asialie
Peau	$D_{\max} < 35 \text{ Gy}$	Télangiectasie/épilation
Poumon droit + gauche	$V_{20} < 30 \%$ $V_{30} < 20 \%$	
Rein droit ou gauche	$V_{50} < 33 \%$ $V_{30} < 66 \%$	Insuffisance rénale
Rein unique	$D_{\max} < 12 \text{ Gy}$ $V_{20} < 20 \%$	Insuffisance rénale
Rétine	$D_{\max} < 40 \text{ Gy}$	Cécité
Testicule	$D_{\max} < 5 \text{ Gy}$	Stérilité
Tronc cérébral	$D_{\max} < 54 \text{ Gy}$	Nécrose
Utérus	$D_{\max} < 10 \text{ Gy}$	Stérilité

4. Dose et fractionnement

Prescription de la dose au point ICRU, à mi- épaisseur pour les champs latéraux et au niveau du mur postérieur du corps vertébral pour le ou les deux champs dorso- lombaires.

La dose :

- 54Gy en 30 fractions de 1,8Gy sur la fosse postérieure (RX > 9Mev) ;
- De 25 à 36 Gy en 12 à 18 fractions de 1,8 Gy sur l'encéphale (RX>4 à 12Mev);
- eD de 25 à 36 Gy en 12 à 18 fractions de 1,8 Gy sur l'axe spinal (RX > 4 à 6 Mev ou électrons> 20 Mev).
- Les métastases cérébrales peuvent bénéficier d'une irradiation focale de 45 à 54 Gy (selon le volume cible), les métastases spinales au-dessus de L2 d'une irradiation focale de 39,6 à 45 Gy (également selon le volume cible) et celles au- dessous de L2 d'une irradiation focale de 50,4 à 54 Gy.

Le fractionnement et l'étalement doivent, dans tous les cas, demeurer standard

1,8 Gy par séance, cinq séances par semaine

5. Balistique

5.1. Mise en place des faisceaux d'irradiation, avec pondération de chaque faisceau :

L'encéphale et la moelle cervicale : sont traités par deux faisceaux latéraux parallèles opposés, ses faisceaux sont étendus en avant pour couvrir le sinus frontal en totalité et la région de la lame criblée.

L'axe spinal : par un ou deux faisceaux postérieurs directe

- Ces faisceaux doivent couvrir le corps vertébral en totalité avec au moins 1cm de chaque de côté. Le bord inférieur dépendra de la terminaison du sac dural

qui est déterminée sur l'IRM. Il est situé 2cm en dessous de cette terminaison (au moins le bord inférieur de S2) mais peut arriver jusqu'au bord inférieur de S4.

- S'il y a besoin de 2 champs spinaux postérieurs, un gap entre les 2 champs est calculé de telle sorte que les isodoses 50% de chaque faisceau se croisent à la limite postérieure du corps vertébral.

La FCP : par deux faisceaux latéraux opposés

- Le bord inférieur correspond au bord inférieur de C1
- Le bord supérieur au moins 1cm en dessus du point situé à mi-distance entre le foramen de magnum et le vertex
- Le bord antérieur : doit inclure les apophyses clinoïdes postérieures
- En arrière : Fuite dans l'air

Des champs obliques postérieurs peuvent être utilisés pour réduire la dose au niveau de l'oreille interne, ce qui est important à prendre en considération chez un enfant qui va également recevoir une chimiothérapie à base de sel de platine.

Deux techniques de collimations peuvent être utilisées : une technique de collimation asymétrique (technique mono-iso centrique) ou une technique de collimation symétrique

- Si une technique de collimation symétrique est utilisée, le gap sur la peau ne doit pas dépasser 0,5cm entre le champ encéphalique et le champ médullaire. L'angle du collimateur du champ latéral doit être ajusté de telle sorte que le bord inférieur du champ encéphalique est parallèle au bord supérieur du champ médullaire divergent dans le plan sagittal. Une rotation de la table peut également être utilisée.

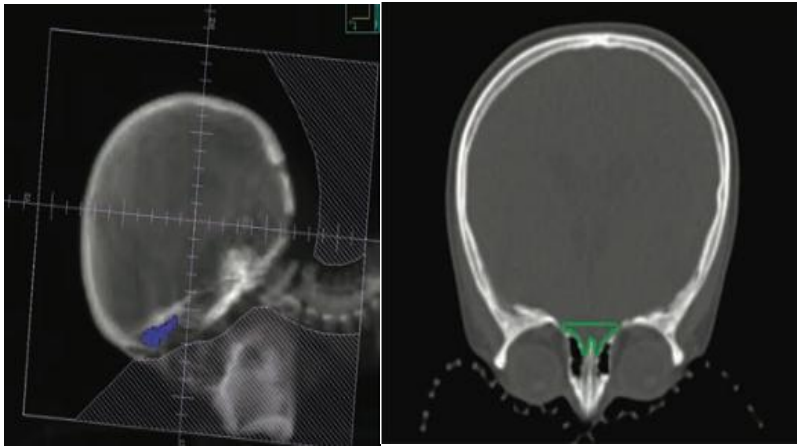


Figure A et B 36 : champs d'irradiation cérébrale, avec attention particulière à la lame criblée

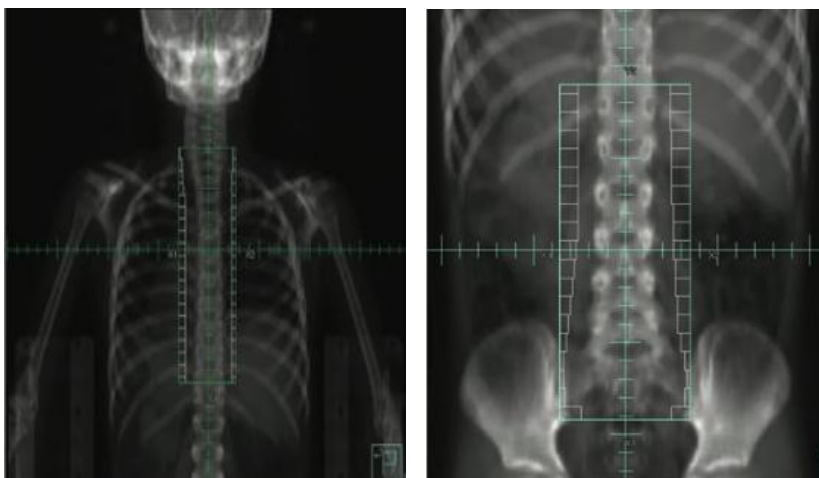


Figure C et D 37: Volume vertébral postérieur, ici divisé en deux : la colonne vertébrale (thoracique) avec incluant latéralement les trous conjuguaison. volume vertébral (lombo-sacrée) colonne vertébrale, englobant le foramen neural sacré

5.2. Les particularités de l'irradiation cranio-spinale : La zone de jonction :

Le traitement de larges volumes cibles nécessite l'utilisation de champs jointifs. La jonction de deux champs est habituellement réalisée de telle sorte que les limites géométriques des faisceaux adjacents soient jointives à la profondeur du plan de traitement représentatif du volume cible. Par convention, ceci conduit à superposer au niveau de ce plan, les isodoses dont la valeur est de 50% de la dose délivrée à la même profondeur sur l'axe de chacun des deux faisceaux. La dose au niveau de la jonction est de 100%. La distribution de la dose de part et d'autre de la jonction est de 100%, elle dépend des caractéristiques de la pénombre de chaque champ et de l'espacement entre les champs. Pour les photons, la largeur de la

pénombre augmente avec la profondeur, avec les dimensions du champ à la même profondeur et avec l'énergie du faisceau (défaut d'équilibre électronique).

Lorsqu'il s'agit d'une jonction entre deux champs divergents du même côté, la dose au-dessus du plan de jonction sera inférieure et celle au-dessous est supérieure à la dose au niveau de la jonction. La distribution de dose dépend de l'espacement choisi entre les limites géométriques du faisceau

Les moyens utilisés pour homogénéiser la dose au niveau de la zone de jonction sont :

- La séparation des champs à la surface cutanée : Gap En RC3D : c'est celui qui donne l'égalisation des courbes isodoses à la profondeur de la moelle
- La réalisation d'hémi-champ
- L'utilisation de générateurs de pénombre : des filtres en coin
- Allongement de la distance source peau : qui permet d'éviter les problèmes de jonctions en incluant la totalité du rachis dorsolombaire dans un même champ
- La jonction mobile ou le système de balayage : c'est la technique utilisée dans notre service : elle consiste à utiliser des champs asymétriques permettant de garder le même point de centrage et de décaler la limite inférieure du champ crânien et supérieure du champ spinal de 1 cm. Le champ normal et le champ balayé passent en même temps dans la même séance, ceci a permis d'améliorer les conditions du travail du technicien et de minimiser le risque d'erreur. Ceci est réalisé par :
 - Modification de la longueur des champs,
 - Déplacement de l'axe des faisceaux donc décalage de la zone de jonction

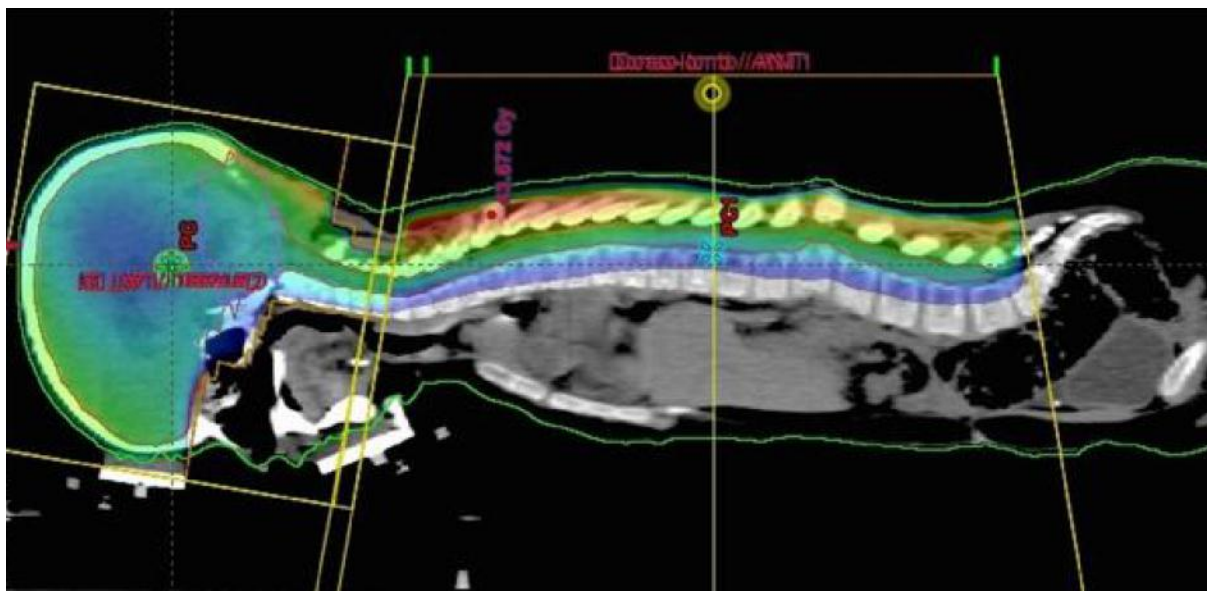


Figure 38 : image montrant la jonction entre le champ latéral et le champ spinal et la distribution de la dose

6. Contrôle de qualité [100, 101]

Le contrôle de qualité est obligatoire avant le début du traitement et au moins hebdomadaire :

- Le médulloblastome a été la première tumeur pour laquelle l'expérience et le contrôle de qualité technique ont été corrélés à une amélioration de la survie.
- La mise en place d'un contrôle par un groupe d'experts chargé de vérifier le bon positionnement des faisceaux d'irradiation a permis de faire diminuer très significativement les rechutes frontales.
- Selon des études nord-américaines et françaises, les déviations majeures du protocole de traitement sont de l'ordre de 30% (mauvaise couverture du volume cible dans la majorité des cas). Ces déviations majeures sont corrélées au taux de rechute.

7.Effets secondaires immédiats

Les effets secondaires aigus sont transitoires et régressifs. Les toxicités les plus fréquentes sont [93]:

- L'apparition de troubles digestifs tels que les nausées, la dysphagie, l'œsophagite.
- L'aplasie médullaire est fréquente, dès 12 à 15Gy selon les traitements probablement reçus.
- L'oedème cérébral aigu : Qui est transitoire, aggravant les signes cliniques, cède sous corticothérapie.
- On note également une asthénie avec trouble de concentration.
- Il peut exister des troubles cutanéomuqueux tels que l'alopécie, qui reste transitoire, ou la mucite.
- Enfin, une pneumopathie radique peut parfois survenir à la phase aigue [93].

8. Place des nouvelles techniques :

A– Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (RCMI) [102]

L'irradiation des médulloblastomes présente de nombreuses difficultés techniques (jonction de champ, grand volume, présence de nombreux organes sains à risque de séquelles). Les principales séquelles tardives sont sensorielles, neurocognitives et endocriniennes avec un risque de second tumeur radio-induite [103]. La RCMI a été proposée pour permettre de réduire le risque de toxicité auditive et de faciliter la réalisation technique du traitement. La première publication a été rapportée chez l'enfant par Huang et al. En 2002 qui analysait les résultats obtenus chez 26 enfants ayant reçu une irradiation crâniospinale suivie d'un boost de la fosse cérébrale postérieure avec une technique de RCMI ou de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle [104] . La dose moyenne délivrée aux oreilles

internes était de 54,2 Gy par irradiation conformationnelle et de 36,7GY par RCMI. La RCMI a permis une meilleure couverture de volume cible et une nette diminution du volume recevant plus de 10 Gy (V10Gy) au niveau du cœur et du foie. Pour l'ensemble des organes à risque évalués : thyroïde, intestin, rein, vertèbres, le V10Gy est inférieur avec la RCMI, mais dans les trois cas, la dose intégrale délivrée au patient était aussi plus grande.

Du fait du grand volume à irradier, il était intéressant d'étudier la tomothérapie qui s'affranchit du problème des jonctions entre les faisceaux céphaliques et spinaux [105]. Les bénéfices de l'utilisation de la tomothérapie par rapport à la radiothérapie classique ont été démontrés par Kunon et al. à la fois sur la toxicité aiguë hématologique et sur la croissance par la diminution du volume vertébral recevant plus de 23Gy [106].

La RCMI, que ce soit lors de l'irradiation crâniospinale ou lors du complément de dose à la fosse postérieure, apporte un avantage dosimétrique qui devrait se traduire en avantage clinique sur les séquelles auditives, mais le recul est encore insuffisant pour éliminer l'absence de troubles de la croissance vertébrale et de seconde tumeur.

B- La protonthérapie [107]

De toute évidence, l'irradiation en pédiatrie, en particulier chez les très jeunes enfants, pose des problèmes spécifiques, notamment en termes de croissance, et de troubles de développement (endocriniens, neurologiques, viscéraux. . .) [107] .

L'intérêt potentiel de la protonthérapie en pédiatrie repose sur une balistique optimisée de manière quasiment systématique par rapport à la balistique obtenue par les photons. Le dépôt de dose est en effet optimal : il augmente doucement avec la profondeur, est très important dans une profondeur précise (« le pic de Bragg »), puis chute quasiment à zéro ensuite. Ce rendement en profondeur diffère

radicalement de celui des photons en particulier [107].

Les protons ont donc l'avantage majeur de délivrer de fortes doses sur le volume cible en minimisant les doses des organes avoisinants. Le concept est de maintenir voire d'améliorer le contrôle local tout en diminuant le risque de séquelles tardives par épargne optimale du tissu sain. Le problème actuel reste la disponibilité des centres de protonthérapie qui est limitée.

L'intérêt de la protonthérapie dans l'irradiation crânio-spinale est lié à l'épargne des tissus sains lors de l'irradiation crânio-spinale mais certainement plus encore lors de la surimpression délivrée sur la fosse cérébrale postérieure. Lors de l'irradiation crânio-spinale, plusieurs études dosimétriques rapportent des épargnes majeures du cœur (totalement épargné en protonthérapie), estomac, côlon, thyroïde, poumons, rein, foie) [107].

Une des questions en suspens reste la problématique de l'irradiation homogène des corps vertébraux. Certains proposent de délivrer une dose pleine à l'ensemble des corps vertébraux des enfants n'ayant pas terminé leur croissance afin de limiter le risque de scoliose. D'autres équipes plaident en faveur d'une épargne optimale des corps vertébraux autant que possible avec les protons, défendant l'hypothèse que la scoliose est surtout induite par les anomalies des tissus mous para vertébraux [107].

Le bénéfice de l'irradiation en protons sur la fosse cérébrale postérieure a également été étudié d'un point de vue dosimétrique et vont toutes dans le même sens : l'épargne des cochlées et de l'hypophyse est particulièrement bonne par comparaison aux autres techniques ; d'autres organes à risque comme les hypothalamus, lobes temporaux, glande pituitaire, yeux, chiasma, pharynx sont également mieux protégés, laissant espérer de moindres séquelles au long cours [107].

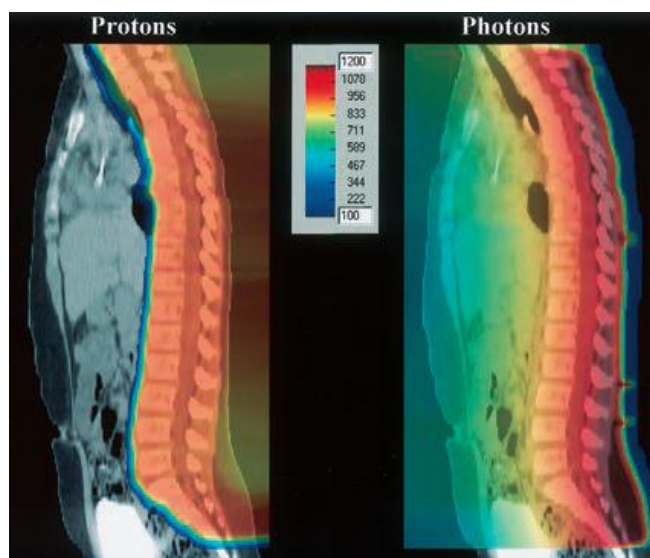


Figure 39 : Irradiation Crâniospinale : Comparaison dosimétrique Photon vs Protons

VII. Place de la chimiothérapie

La plupart des patients atteints de médulloblastome reçoivent une chimiothérapie. Chez les nourrissons, la chimiothérapie est utilisée pour retarder l'institution de la radiothérapie ; chez les enfants plus âgés, la chimiothérapie est utilisée pour réduire la dose de CSI chez les patients à risque standard et améliorer les résultats de survie chez les patients à haut risque.

Plusieurs essais ont montré la chimioréactivité du médulloblastome aux agents alkylants (cyclophosphamide, CCNU [lomustine]), aux composés du platine (cisplatine, carboplatine), à l'étoposide (administré par voie orale ou intraveineuse), aux métabolites antérieurs (méthotrexate) et aux camptothécines (topotécan)).

Des essais randomisés antérieurs n'ont pas démontré d'amélioration des résultats de survie chez les patients traités par chimiothérapie ; cependant, selon l'analyse des sous-groupes, il est suggéré que les patients atteints de tumeurs à haut risque pourraient avoir un avantage pour l'ajout de chimiothérapie [108].

Pour les patients atteints de médulloblastome à haut risque, les études menées dans les années 90 ont généralement montré une survie à 5 ans à 40%, 50% après irradiation à pleine dose et chimiothérapie [109,93].

Une dernière étude, SIOP / UKCCSG PNET-3, a randomisé des patients à 35 Gy CSI avec 20 Gy fosse postérieure ou chimiothérapie suivie par la même RT [93]. La chimiothérapie consistait en vincristine, étoposide, carboplatine et cyclophosphamide. La survie à 3 et 5 ans était respectivement de 78,5% et 74,2% contre 64,8% et 59,8% pour la chimio + RT et la RT seule. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans la survie globale à 3 ou 5 ans. Bien qu'actuellement, l'utilisation de la chimiothérapie dans les médulloblastomes à risque standard soit considérée comme un standard, il existe certaines preuves que la RT seule administrée dans un schéma hyperfractionné peut donner le même résultat de survie avec une neurotoxicité acceptable. Le protocole français M-SFOP 98 a délivré une RT hyperfractionnée à 36 Gy en 36 fractions, suivie d'un boost du lit tumoral conforme à une dose totale de 68 Gy en 68 fractions (1 Gy BID) (Carrie et al.2009). Les taux de survie sans progression et de SG à 3 ans étaient respectivement de 81% et 89%. Sur les 48 patients de moins de 19 ans, 22 étaient évaluable et il n'y avait pas de diminution des scores de QI (Quotient Intellectuel) au cours des 2 premières années de suivi.

St. Jude a rapporté un essai prospectif important utilisant du cyclophosphamide, de la vincristine et du cisplatine sous forme de « comprimés » après l'irradiation ; Une EFS de 83% a été obtenue sans vincristine parfois toxique lors de l'irradiation et avec une réduction marquée de l'ototoxicité après le cisplatine après irradiation lorsque cette dernière a été administrée avec de l'amifostine [110].

L'étude SJMB96 de St. Jude a montré 70% d'EFS sur 5 ans suivant la même chimiothérapie compressée mentionnée ci-dessus, précédée d'ICS à dose complète [110].

L'essai allemand HIT'91 a montré des résultats supérieurs avec une irradiation postopératoire suivie de CCNU / vincristine / cisplatine par rapport à l'ifosfamide / étoposide / méthotrexate à haute dose / cisosatine cytosine arabinoside suivie d'une irradiation : 83% SSE à 5 ans contre 53%, respectivement pour les patients M0 ; aucune différence n'a été notée dans la cohorte M2-3, toutes deux à 40% SSE [109].

L'essai allemand HIT'91 a montré des résultats supérieurs avec une irradiation postopératoire suivie de CCNU / vincristine / cisplatine par rapport à l'ifosfamide / étoposide / méthotrexate à haute dose / cisosatine cytosine arabinoside suivie d'une irradiation : 83% EFS à 5 ans contre 53%, respectivement pour les patients M0 ; aucune différence n'a été notée dans la cohorte M2-3, toutes deux à 40% EFS [109].

Il a été difficile d'atteindre un contrôle durable de la maladie secondaire après l'irradiation initiale malgré les fortes doses de radiothérapie et de chimiothérapie reçues [109]. L'irradiation locale peut fournir un contrôle supplémentaire sur le site principal [109] .

Tableau18 : Traitement des médulloblastomes : essais randomisés

Essai	QUESTION POSEE	Type de médulloblastomes inclus	Nombre de patients inclus	Période d'inclusion	Bras de traitement	SSE	SG
SIOP I	Intérêt d'une chimiothérapie après la radiothérapie	Patients de moins de 16 ans, tous risques confondus	286	1975-1980	Radiothérapie contre radiothérapie avec vincristine en concomitant + chimiothérapie (CCNU, vincristine)	48 % (p : ns)	53 % (p : ns)
CCG942	Intérêt d'une chimiothérapie après la radiothérapie	Tous risques confondus	233	<1990	Radiothérapie contre radiothérapie + chimiothérapie (CCNU, vincristine, prednisone)	50 % contre 59 % (p : ns)	65 % (p : ns)
SIOP II	Intérêt d'une chimiothérapie avant la radiothérapie	Patients de moins de 16 ans ; tous risques confondus (M4 exclus)	364	1984-1989	Radiothérapie contre chimiothérapie (procarbazine, vincristine, méthotrexate) puis radiothérapie	59,8 % contre 57,9 % (p = 0,7)	NC
HIT'91	Intérêt d'une chimiothérapie avant la radiothérapie contre radiothérapie puis chimiothérapie de maintenance	Patients âgés de 3 à 18 ans, tous risques confondus	137	1991-1997	Radiothérapie + vincristine concomitant puis chimiothérapie de maintenance (CCNU, vincristine, cisplatine) contre chimiothérapie (ifosfamide, étoposide, méthotrexate, cisplatine, cytarabine) puis radiothérapie	À 3 ans : 78 % contre 65 % (p < 0,03)	NC

SIOP III	Intérêt d'une chimiothérapie avant la radiothérapie	Patients âgés de 3 à 16 ans ; médulloblastomes non métastatiques (M0/M1)	179	1992–2000	Radiothérapie contre chimiothérapie (vincristine, étoposide, carboplatine, cyclophosphamide) puis radiothérapie	60 % contre 74 % (p = 0,036)	65 % contre 77 % (p = 0,093)
CCG A9961	Survie des patients bénéficiant de deux schémas de chimiothérapie différents après irradiation crâniospinale de dose réduite	Patients âgés de 3 à 21 ans ; médulloblastomes de risque standard	379	1996–2000	Irradiation crâniospinale de dose réduite puis chimiothérapie : CCNU, vincristine, cisplatine contre cyclophosphamide, vincristine, cisplatine	82 % contre 80 % (p : ns)	87 % contre 85 % (p : ns)
CCG 921	Survie des patients à haut risque bénéficiant de deux schémas différents de chimiothérapie	Patients âgés de 1,5 à 21 ans ; médulloblastomes de haut risque	203	1986–1992	Chimiothérapie « 8 en 1 » avant et après radiothérapie contre radiothérapie puis CCNU, vincristine, prednisone	43 % contre 63 % (p = 0,006)	NC

SIOP : Société internationale d'oncologie pédiatrique ; CCG : Children's Cancer Group ; POG : Pediatric Oncology Group ; CCNU : 1-(2-chloroéthyl)-3-cyclohexyl-nitroso-urée ; ns : non significatif ; NC : non connu.

VIII. INDICATIONS THERAPEUTIQUES

A. Médulloblastome de risque standard

Le traitement standard repose sur une radiothérapie post opératoire à dose réduite dans l'axe cérébro spinal de 23,4 Gy suivie d'un boost du seul lit tumoral jusqu'à 54 Gy. Cette irradiation est suivie d'une chimiothérapie adjuvante.

Le traitement optionnel est celui d'une radiothérapie postopératoire exclusive, bifractionnée, délivrant 36 Gy en 36 fractions dans l'axe cérébro spinal et 68 Gy en 68 fractions dans le lit tumoral. Il est soumis à une relecture des dosimétries par trois experts avant le début du traitement.

La décision stratégique doit être prise lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.

B. Médulloblastome de haut risque

1- Enfant de plus de cinq ans

Dans le cadre du protocole PNET haut risque, après une biopsie ou l'exérèse de la tumeur, le traitement inclut une chimiothérapie classique de type carboplatine et VP16 suivie d'une chimiothérapie haute dose avec greffe de cellules souches. Une seconde chirurgie pour résection de la tumeur ou du résidu en place peut être réalisée après la greffe. L'irradiation post greffe délivré une dose totale de 36 Gy dans l'axe crâniospinal et de 54 Gy dans le lit tumoral. Un boost de 9 Gy est ajouté dans le cas d'un résidu en place. Un traitement d'entretien par temozolomide est délivré soit pendant trois ans ou jusqu'à la progression .

2- Enfant de moins de 5 ans

Chirurgie d'exérèse tumorale chaque fois que c'est possible. Pas de radiothérapie. La chimiothérapie est la même pour le risque standard et le haut risque. Elle consiste en 3 cycles de 4 cures chacune espacées de semaines à base de CPM VCRN MTX avec à la 4ème cure carboplatine VP16 .

IX. SURVEILLANCE

1. Surveillance tumorale

La surveillance du médulloblastome doit être considérée comme partie intégrante du traitement et doit être maintenue jusqu'à l'âge adulte vu le caractère agressif de la tumeur et le taux élevé de récurrence.

La surveillance par imagerie a pour but d'identifier les rechutes assez tôt afin que la mise en route du traitement permette d'améliorer le résultat.

- L'IRM est répétée tous les 2-3 mois durant la première année puis tous les 6-8 mois dans les années suivantes ou jusqu'à récurrence ou décharge médicale de l'enfant. Chez les patients où le résultat est ambigu, une surveillance plus rapprochée (tous les 2-3 mois) s'impose.
- Initialement l'IRM spinale n'était demandée qu'en cas de dissémination ou à la recherche de récurrence. Actuellement, l'imagerie cérébro-spinale est réalisée avant chaque rendez-vous [111].

L'état du patient est noté à chaque visite : rémission complète, résidu tumoral, progression tumorale, rechute. Pour les 3 derniers, il faut préciser le traitement entrepris. Pour le résidu tumoral, il faut en préciser la taille. En cas de rechute, il convient d'en indiquer le siège. Enfin, en cas de décès, en préciser la date et la cause [112].

2. Surveillance des séquelles

Un suivi multidisciplinaire est nécessaire pour le diagnostic et la prise en charge des séquelles liées à la maladie elle-même et à son traitement. Cette surveillance inclut :

- Un suivi neuropsychologique,
- Une évaluation et optimisation de l'insertion scolaire et sociale,

- Une surveillance orthopédique de la croissance rachidienne,
- Une surveillance des fonctions auditives et rénales,
- Un suivi ophtalmologique.
- Une surveillance endocrinienne, qui comprend les dosages suivants : TSH, T3, T4, FSH, LH, ACTH, HGH.
- Les patients traités pour le médulloblastome peuvent garder comme séquelle une mydriase, qui nécessite un traitement multidisciplinaire. L'irradiation crâniospinale met en danger plusieurs organes sur le long terme, beaucoup d'effets secondaires peuvent être évitables avec un dépistage et une intervention appropriée.
- La plupart des centres recommandent une consultation annuelle chez une neuropsychologue et des tests au moment des transitions scolaire ou dès que les parents ou les enseignants remarquent un déclin scolaire.
- Les consultations de suivi annuel devraient également inclure l'audiologie, le risque de cochlée étant encouru à la fois par la chimiothérapie à base de sel de platine et les irradiations du cerveau entier [113] ainsi que le dépistage de la cataracte [114,115].
- L'irradiation du cerveau entier peut menacer l'axe hypophysaire. Ainsi, une consultation chez un endocrinologue annuellement est également justifiée ; le risque d'anomalies endocriniennes peut être également réduit par des techniques qui limitent l'exposition de la loge pituitaire.
- Des données récentes concernant la dose de la parotide pendant l'irradiation du cerveau entier soutiennent l'évaluation dentaire semestrielle et le maintien d'un bon état dentaire chaque fois que possible [114] .
- L'irradiation spinale, lorsqu'elle est effectuée par des rayons X de la manière standard, entraîne une dose de sortie par le médiastin antérieur, le cœur, le tissu mammaire, l'estomac, le pancréas, l'intestin et les ovaires. Les patients

devraient subir un échocardiogramme précoce pour la surveillance de la fonction cardiaque ainsi que des tests annuels de la fonction thyroïdienne [116]. Ceux qui ont reçu une irradiation spinale de 3600 cGy peuvent avoir reçu une dose de tissu mammaire approchant les lignes directrices pour le dépistage précoce du cancer du sein avec des examens IRM annuels commençant 8 ans après le traitement ou à l'âge de 24 ans [117] . Les patients doivent être informés du risque d'occlusion intestinale.

- Enfin, les filles ayant subi une irradiation crâniospinale peuvent bénéficier d'une consultation en endocrinologie avant d'envisager une grossesse ultérieurement [118] .
- Les risques potentiels pour les systèmes cardiaque, pulmonaire et endocrinien, ainsi que le deuxième risque de malignité (notamment le sein) justifient d'éviter l'obésité et le tabagisme chez tous ces enfants.

X.ÉVOLUTION

A. Séquelles

L'association de la neurochirurgie, la chimiothérapie, et la radiothérapie est liée à une amélioration de la survie mais en parallèle, ces traitements sont extrêmement pourvoyeurs de séquelles à long terme, qui peuvent être inhérentes à la tumeur, fonction de sa localisation et de son extension dans le parenchyme cérébral sain, secondaires à l'intensité et/ou à la durée de l'hypertension intracrânienne, ou «iatrogènes», survenant dans le décours de la chirurgie, de la radiothérapie et/ou de la chimiothérapie. Elles sont essentiellement neurologiques, psychointellectuelles, endocriniennes (équilibre hormonal hypothalamo-hypophysaire) ou en rapport avec l'irradiation de la colonne vertébrale [118]. Elles sont d'autant plus sévères que l'enfant est plus jeune au moment du traitement.

Dans notre série, le recul moyen global des malades ayant bénéficié d'un suivi est de 54 mois.

Il est important de mentionner que tous les patients irradiés de notre série ont reçu le protocole de haut risque ce qui les rends plus vulnérables aux séquelles radio induites. Par ailleurs, nos patients n'ont pas subi d'évaluation neurocognitive pour apprécier leur QI, ni un examen ORL pour apprécier une éventuelle hypoacousie relative à l'ototoxicité ou un bilan hormonal ce qui explique l'évaluation incomplète post thérapeutique.

Il est donc nécessaire de développer des outils d'évaluation des séquelles chez les survivants afin de développer des stratégies thérapeutiques moins invalidantes et de viser au-delà de la survie, l'amélioration du pronostic fonctionnel.

Les séquelles rapportées étaient dominées par les troubles neurologiques à savoir un syndrome cérébelleux résiduel, des troubles visuels à type de baisse de l'acuité visuelle

1. Séquelles cognitives

Les séquelles de ces traitements lourds sont importantes. Ainsi plus de 70% des patients ont des séquelles cognitives avec un réel impact sur la vie psychosociale [119] ou scolaire. Vingt-cinq pour cent des enfants nécessitent une scolarisation spéciale [121]. Ce pourcentage augmente avec le temps. Les séquelles intellectuelles sont plus fréquentes en cas de complications post-opératoires [122] ; elles semblent dues aux difficultés d'acquisition plutôt qu'à la perte de connaissances déjà acquises [122]. Les séquelles sont d'autant plus marquées que l'enfant au moment du diagnostic est jeune (moins de 7-8 ans) et que la dose de la radiothérapie est élevée [123,124,125].

L'incidence du syndrome de mutisme cérébelleux est d'environ 24% [126,127] ; les facteurs de risque sont un envahissement du tronc cérébral, la localisation médiane et les lésions chirurgicales des noyaux dentés. Le devenir cognitif des patients qui ont souffert d'un mutisme est moins bon et ce dès douze mois de suivi [128].

L'incidence du syndrome de la fosse postérieure est d'environ 29% [129] ; les facteurs de risque sont un envahissement du tronc cérébral, la localisation médiane, mais aussi l'agressivité du geste chirurgical pour obtenir une exérèse complète. Le fonctionnement physique des patients est également impacté, en termes d'équilibre, de coordination, de force, d'agilité et pour la course [130].

2. Séquelles endocriniennes

Les séquelles endocriniennes sont fréquentes. Le déficit le plus souvent diagnostiqué est celui en hormone de croissance, suivi du déficit thyroïdien [131,132]. Le risque de troubles endocriniens augmente avec la dose de la radiothérapie [133]. Le risque d'hypothyroïdie diminue avec l'hyperfractionnement [134]. Il est par ailleurs important de noter que l'incidence des déficits hormonaux chez les enfants atteints de tumeur cérébrale est élevée avant l'irradiation et qu'il est donc nécessaire de réaliser des dosages hormonaux avant l'irradiation. Dans l'étude de Merchant et al., 15 sur 32 patients atteints d'une tumeur de la fosse postérieure (des épendymomes) souffraient de troubles endocriniens (déficit en hormone de croissance pour sept patients, sécrétion anormale d'hormone thyroïdienne (TSH) pour sept, troubles de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) pour quatre. Si la fréquence de ces troubles est connue pour les tumeurs suprasellaires ou hypophysaires, leur incidence était plus surprenante pour les tumeurs de la fosse postérieure. Les causes invoquées pour l'ensemble des tumeurs cérébrales sont la tumeur elle-même, la chirurgie, la chimiothérapie, les traitements médicamenteux de support ou des troubles médicaux préexistants [135].

3. Tumeurs secondaires

Les tumeurs secondaires sont rares. Leur incidence cumulée est estimée à 10 ans à 4,2% [136]. Le risque augmente avec le temps et diminue quand l'âge au moment de l'irradiation diminue [137,138]. Les diagnostics les plus fréquents sont des méningiomes, des gliomes de haut grade, des tumeurs solides hors système nerveux central.

4. Conséquence sur la croissance

La croissance est ralentie après irradiation rachidienne, même s'il existe une croissance de toutes les vertèbres [139]. Les filles ont tendance à grandir plus lentement que les garçons. L'irradiation hyperfractionnée a été associée dans l'étude de Kennedy et al. portant sur 151 survivants traités par l'essai PNET 4, à une décroissance plus importante des z-scores de la taille (avec une différence moyenne de 0,43 déviation standard, $p=0,011$) [128].

B. Pronostic

1. Survie

L'histoire naturelle du médulloblastome a été marquée aux alentours des années 90 par une amélioration significative de la survie chez les enfants, intéressant (>50%) des patients. Par ailleurs, la mortalité par médulloblastome au-delà de 8 ans après diagnostic de la maladie est très faible par rapport aux autres causes de mortalité [96].

Après la fin du traitement, les taux de survie sans récurrence à cinq ans sont de 70 à 80% pour les enfants atteints de médulloblastome de risque standard et de 55 à 76% pour ceux atteints de médulloblastome de haut risque, (en l'absence de métastases qui représentent le principal facteur pronostique) [26]. Bien que le pronostic a été amélioré chez les enfants plus grands, grâce à l'association de la

chirurgie, radiothérapie cranio spinale et la chimiothérapie, les taux de survie chez les enfants de 3 ans ont toujours été bas pendant longtemps sans dépasser 25 à 45% jusqu'à la dernière décennie [33].

Une analyse portant sur la population des États-Unis d'Amérique entre 2001 et 2006 a objectivé des taux de survie à 1 an de 52%, 90%, et 92% pour les enfants âgés de 0-1 an, 1-9 ans et 10-19 ans respectivement [96].

L'évolution des enfants de notre étude, a permis de distinguer 3 groupes de patients :

- 5 enfants ont été perdus de vue 6 mois après la fin de la radiothérapie
- Décès chez 4 enfants soit 23,5% dont 3 enfants (17,6%) à la suite d'une récurrence. Le délai moyen de décès par rapport à la chirurgie est de 10,5 mois.
- Rémission complète chez 76,4% patients

2. Facteurs pronostiques

Dans notre étude, seul l'âge était un facteur pronostique statistiquement significatif puisque l'augmentation de l'âge est un facteur protecteur.

Les autres facteurs comme l'ectopie amygdalienne, l'œdème post opératoire, la voie d'abord transvermienne, l'exérèse subtotale et partielle étaient liées à une mortalité plus élevée mais sans que cela soit statistiquement significatif.

a. Facteurs cliniques et chirurgicaux

Les facteurs pronostiques rapportés par la littérature sont :

- Le degré de résection chirurgicale : La résection totale avec un résidu à l'imagerie post opératoire $< 1,5 \text{ cm}^2$ est considérée comme facteur de bon pronostic. Il est recommandé de réaliser une résection la plus complète chaque fois que c'est possible.

- La sévérité de l'hydrocéphalie, le volume tumorale et l'existence d'une infiltration du tronc cérébrale ne sont pas corrélés au pronostic[141].
- La présence de métastases confirmée sur l'imagerie et la positivité du LCR.
- L'âge : le pronostique chez les enfants de moins de 3 ans est moins bon, ce pronostic défavorable s'explique en partie par le taux élevé des formes métastatiques ou étendue de la tumeur, les formes biologiques du médulloblastome chez cette population, mais aussi par leur vulnérabilité cérébrale qui fait que l'administration de radiothérapie soit contre indiquée [142, [143, 144].
- L'extension de la tumeur primitive (infiltration du tronc, envahissement sous-arachnoïdien) ce qui rend la résection chirurgicale difficile [142,144].

b. Facteurs pronostiques histologiques [142]

- Le degré de différenciation cellulaire tumorale. Selon une étude, les patients ayant plus de 90% d'indifférenciation du tissu tumoral ont un mauvais pronostique [141, 137].
- Les variants desmoplasique et à nodularité extensive ont un meilleur pronostique par rapport aux variants anaplasique et à grandes cellules. La forme classique à un risque intermédiaire.
- L'étendue et le degré de nodularité. Seuls les médulloblastomes à nodularité extensive sont associés à une meilleure survie.
- L'anaplasie : est le facteur le plus caractéristique de l'agressivité. La présence et le degré d'anaplasie est associé à un mauvais pronostique.

c. Facteurs pronostiques cytogénétiques et de biologie moléculaire [145]

Les sous types du médulloblastome identifiés par la biologie moléculaire sont fortement corrélés à la survie [146].

- Les anomalies chromosomiques, dont la plus fréquente est la perte de matériel génétique sur le chromosome 17p. Cette perte est plus fréquente dans les formes classique et anaplasique que dans la forme desmoplasique.
- Les altérations génétiques comme l'amplification du c-myc et N-myc sont considérées comme facteurs de mauvais pronostic et sont associés aux formes anaplasique et à grandes cellules.
- La mutation sur le gène PTCH incriminé dans la voie SHH.
- Les anomalies sur les voies de signalisation intervenant dans l'oncogenèse.
- Il n'existe pas d'étude sur la survie spécifique à chaque sous type de médulloblastome, mais une méta analyse internationale a objectivé que les enfants porteurs du sous type Wnt ont une survie globale à 10 ans de 95%. Les enfants ayant les sous types SHH, groupe 3 et à larges cellules avaient des taux de survie globale à 10 ans respectifs de 51%, 50%, et 32% [38].

3. Récidives

Le médulloblastome est une tumeur très agressive associé à un taux élevé de récurrence éventuellement en cas de résection incomplète ce qui est responsable d'un raccourcissement du délai de récurrence [142].

Dans notre série, la récurrence a intéressé 29,4% de nos enfants.

Le délai moyen de rechute est de 11 mois ce qui est inférieur au délai moyen des autres séries, et constitue donc une rechute précoce selon Marc [98]. La FCP était le principal site de rechute.

La reprise chirurgicale après récurrence a été indiquée chez 1 Enafnt de notre série, et 1 autre d'une dérivation de LCR. Un traitement adjuvant à base de chimiothérapie a été administrée chez 1 enfant.

La récurrence du médulloblastome de l'enfant répond à la loi de COLLINS qui postule que la période de risque de récurrence d'une tumeur embryonnaire est égale à l'âge du malade lors du début de la maladie, plus 9 mois correspondant à la période de gestation [142]. Pour MARC [98], 50 % des rechutes ont lieu durant la première année et 80 % au cours des deux premières années après le traitement, mais elles peuvent aussi apparaître beaucoup plus tardivement: la latence médiane avant récurrence serait de 30 à 36 mois [38], avec un maximum atteint de 19 ans après le diagnostic [142].

Les récurrences tardives sont possibles, surtout chez l'adulte (30% après cinq ans) et imposent une surveillance au moins clinique prolongée. L'intérêt d'une surveillance neuroradiologique par IRM ou TDM après traitement pour médulloblastome est controversé : les récurrences peuvent survenir entre deux examens planifiés de surveillance et sont rarement diagnostiquées au stade infraclinique. Cependant, cette surveillance paraît nécessaire afin de tenter d'améliorer le pronostic des rechutes qui reste péjoratif, par des traitements plus

Précoces dont l'efficacité doit être évaluée [147, 148].

En dehors de la région tumorale initiale, les deux sites principaux de récurrence se situent, notamment chez l'enfant, au niveau du cul de sac sacré et au niveau de la région fronto-basale (correspondants aux limites des champs d'irradiation). La localisation supra-tentorielle, plus rarement observée, doit être connue.

Les récurrences tardives se font le plus souvent au niveau de la fosse cérébrale postérieure (75 % des cas). Un essaimage systémique est noté dans un quart des cas. Il est peut être plus fréquent depuis que le contrôle local a été amélioré par la radiothérapie et concerne alors plus souvent l'os mais aussi les ganglions, les poumons ou le foie. Il justifierait, selon certains auteurs, la mise en place d'essais thérapeutiques visant à évaluer l'intérêt de la chimiothérapie dans les formes à risque considéré comme standard [38]

La récurrence est la première cause de mortalité chez les enfants atteints de médulloblastome [26, 101]. Selon Ning et al. dont l'étude est basée sur le registre du SEER, les récurrences constituent 59% des causes de décès chez les enfants suivis 5 ans après l'établissement du diagnostic de médulloblastome, alors que les tumeurs malignes secondaires n'en constituent que 12%. Il est par ailleurs recommandé d'avoir une preuve histologique pour tous les cas de récurrence auquel cas il peut s'agir d'un gliome secondaire au traitement.

La survie médiane après cette récurrence est de l'ordre d'un an ou moins (médiane de 7 mois [97] au terme d'une aggravation progressive. Des rémissions prolongées sont décrites sous chimiothérapie, mais on ne peut pas encore parler de guérison des rechutes.

Le traitement des récurrences n'est pas standardisé. Leur pronostic reste sévère [149,110]. Sur les 340 enfants traités par le protocole PNET 4, 20 % de rechutes ont été observés et seulement 11 % d'entre eux étaient en vie après 5 ans de suivi [150]. Pour les 620 patients consécutifs traités par les protocoles du COG depuis 1989, 19 % de rechutes ont été observés dans le groupe des médulloblastomes de risque standard et 45 % dans le groupe des patients atteints d'un médulloblastome de haut risque. Seuls 7,2 % des patients étaient en vie à 5 ans après une récurrence [151].

Les stratégies thérapeutiques comprennent une réintervention chirurgicale, une réirradiation qui peut être une radiothérapie en conditions stéréotaxiques en cas de récurrence de petit volume, une chimiothérapie, notamment à haute dose [152–153]. Différentes modalités chimiothérapie à haute dose suivie de greffes de cellules souches périphériques ont été testées [154–155]. Leur toxicité n'est pas négligeable et leur efficacité insuffisante. Dunkel et al. ont rapporté les résultats de 25 patients irradiés qui ont reçu pour une rechute une chimiothérapie de haute dose suivie

d'une autogreffe. Trois décès iatrogéniques ont été observés et seize rechutes après en médiane 8,5 mois [152]. La place des thérapies ciblées reste à définir, notamment celle des inhibiteurs de la voie hedgehog [156] ; des études prospectives doivent être mises en place. À la rechute, le sous-groupe moléculaire ne changeait pas ; les rechutes locales étaient plus fréquentes dans le groupe sonic hedgehog, les rechutes métastatiques dans les groupes 3 et 4 [109]. La probabilité de survie des patients atteints d'un médulloblastome du groupe sonic-hedgehog était meilleure après un traitement standard qu'après un traitement intensifié [157].

CONCLUSION

Le médulloblastome est une tumeur maligne du cervelet ayant un haut pouvoir métastatique. Le traitement standard du médulloblastome nécessite une exérèse chirurgicale la plus complète possible suivie d'une irradiation du système nerveux central associé à une chimiothérapie adjuvante si besoin.

Le choix thérapeutique a énormément évolué au cours des dernières années en fonction des découvertes sur la génétique et la biologie moléculaire de ces tumeurs. Les avancées très prometteuses basées sur la biologie moléculaire et permet de mieux définir une association avec le contexte clinique et l'histologie des groupes à risques.

Ils permettent aussi de détecter de nouvelles cibles accessibles aux thérapies moléculaires ciblées actuellement à l'essai. La conséquence de nouvelles classifications nous permet de stratifier en différents groupes de médulloblastome avec des caractéristiques et des évolutions cliniques différentes.

Actuellement, on a individualisé 4 groupes de médulloblastome qui ont un marquage génétique spécifique et des propositions thérapeutiques adaptées et un pronostic différent. Ces nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées ont permis d'une part d'améliorer considérablement la survie globale de ces patients et d'autre part de proposer des désescalades thérapeutiques afin de limiter les séquelles à long terme mais aussi dans les formes à plus haut risque de les intensifier.

Chez les enfants en âge inférieur à 5 ans avec une maladie à bas risque et une signature biomoléculaire favorable la chimiothérapie est la base du traitement complémentaire.

Dans le même groupe d'âge mais avec des critères de gravité la chimiothérapie va être suivie par une irradiation de la fosse cérébrale postérieure.

Pour le groupe de patients en âge supérieur à 5 ans avec de critères de bas risque l'irradiation va être crânio-spinale mais avec diminution de dose sur l'encéphale.

Dans le groupe à haut risque une chimiothérapie va être suivie d'une irradiation crânio-spinale avec augmentation de dose sur la fosse cérébrale postérieure.

Le suivi des patients atteints de médulloblastome est une partie importante de la prise en charge thérapeutique et ne s'arrête pas à la fin du traitement et du suivi oncologique.

RESUME

RESUME

Mots clés : Médulloblastome – Enfants – Radiothérapie – Séquelles

Notre étude est une analyse rétrospective monocentrique portant sur 22 enfants pris en charge pour médulloblastome au service de radiothérapie du CHU Hassan II sur une période de 7 ans comprise entre Janvier 2012 et Décembre 2018.

Selon les données de la littérature, le médulloblastome représente 10 à 20 % des tumeurs intracrâniennes chez l'enfant.

L'âge de nos patients est compris entre 3 et 16 ans avec une moyenne d'âge de 9,5 et un sex-ratio de 1.

La symptomatologie clinique est dominée par le syndrome d'hypertension intracrânienne survenue chez 18 patients (82% des cas), associée à un syndrome cérébelleux chez 14 patients (63,6% des cas).

La localisation la plus fréquente siège au niveau du vermis dans 54% des cas.

Le diagnostic de certitude du médulloblastome repose sur l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire. Le sous type histologique classique est prédominant (60% des cas).

L'exérèse tumorale associée à la dérivation ventriculaire est la première étape indispensable au traitement du médulloblastome.

L'exérèse chirurgicale était complète chez 7 patients (31,8 % des cas) et incomplète chez 9 patients (40,8% des cas).

Le traitement adjuvant par radiothérapie +/- chimiothérapie est indispensable.

L'irradiation de l'ensemble du système nerveux central à la dose de 36 Gy suivie d'une surimpression de la FCP jusqu'à 54 Gy a été réalisée chez tous les patients.

Les séquelles neurologiques restent les plus fréquentes.

Le pronostic du médulloblastome est relativement bon avec un taux de survie à 5 ans de 90%.

Les progrès visent à améliorer l'efficacité du traitement dans le but d'augmenter la survie tout en cherchant à diminuer les séquelles.

SUMMARY

Keywords : Medulloblastoma – Children – Radiotherapy – Aftermath

Our study is a retrospective monocentric analysis of 22 children treated for medulloblastoma in the radiotherapy department of CHU Hassan II over a period of 7 years between January 2012 and December 2018.

According to data in the literature, medulloblastoma accounts for 10 to 20% of intracranial tumors in children.

The age of our patients is between 3 and 16 years with an average age of 9.5 and a sex ratio of 1.

The clinical symptomatology is dominated by the intracranial hypertension syndrome occurring in 18 patients (82% of cases), associated with cerebellar syndrome in 14 patients (63.6% of cases).

The most frequent location is in vermis in 54% of cases.

The diagnosis of certainty for medulloblastoma is based on an anatomopathological examination of the operating room. The classic histological subtype is predominant (60% of cases).

Tumor excision associated with ventricular bypass is the first essential step in the treatment of medulloblastoma.

Surgical excision was complete in 7 patients (31.8% of cases) and incomplete in 9 patients (40.8% of cases).

Adjuvant treatment with radiotherapy +/- chemotherapy is essential.

Irradiation of the entire central nervous system at a dose of 36 Gy followed by an overprint of the FCP up to 54 Gy was performed in all patients.

Neurological sequelae remain the most frequent.

The prognosis for medulloblastoma is relatively good with a 5-year survival rate of 90%.

The advances are aimed at improving the effectiveness of treatment in order to increase survival while seeking to reduce the after-effects.

ملخص:

الكلمات الرئيسية: ورم النخاعي - الأطفال - المعالجة بالإشعاع - الآثار

دراستنا هي تحليل أحادي بأثر رجعي من 22 طفلا عولجوا من النخاع الشوكي في قسم العلاج الإشعاعي في مركز

استشفائ الجامعي الحسن الثاني على مدى 7 سنوات بين يناير 2012 وديسمبر 2018.

وفقا للبيانات الواردة في الأدب، يمثل ورم النخاعي 10 إلى 20 ٪ من الأورام داخل الجمجمة لدى الأطفال.

يتراوح عمر مرضانا بين 3 و16 سنة بمتوسط عمر 9.5 ونسبة الجنس 1.

يهيمن على أعراض سريرية متلازمة ارتفاع ضغط الدم داخل الجمجمة التي تحدث في 18 مريضا (82 ٪ من

الحالات) ، المرتبطة متلازمة المخيخ في 14 مريضا (63.6 ٪ من الحالات).

الموقع الأكثر شيوعا هو دودة في 54 ٪ من الحالات.

ويستند تشخيص اليقين للورم النخاعي إلى فحص تشريحي في غرفة العمليات. النوع الفرعي النسيجي الكلاسيكي هو

الساند (60 ٪ من الحالات).

إن استئصال الورم المرتبط بتجاوز البطين هو الخطوة الأساسية الأولى في علاج ورم الخلايا البدائية النخاعية.

كان الاستئصال الجراحي الكامل في 7 مرضى (31.8 ٪ من الحالات) وغير مكتمل في 9 مرضى (40.8 ٪ من

الحالات).

العلاج المساعد مع العلاج الإشعاعي + / - العلاج الكيميائي ضروري.

تم إجراء تشيع للجهاز العصبي المركزي بأكمله بجرعة 36 غي تليها الطباعة الفوقية من FCP تصل إلى 54 غراي

في جميع المرضى.

العقائيل العصبية تبقى الأكثر شيوعا.

التشخيص للورم الأرومي النخاعي جيد نسبيا مع معدل البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات من 90 ٪.

وتهدف التطورات إلى تحسين فعالية العلاج من أجل زيادة البقاء على قيد الحياة مع السعي للحد من الآثار اللاحقة.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Ries L, Smith M, Gurney J, Linet M, Tamra T, Young J, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975–1995. NIH Pub. No. 99–4649. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 1999.
- [2] Fritsch MJ, Doerner L, Kienke S, Mehdorn HM. Hydrocephalus in children with posterior fossa tumors: role of endoscopic third ventriculostomy. J Neurosurg 2005;103:40–2.
- [3] Bailey P, Cushing A, médulloblastoma cerebelli a common type of mid-cerebellar glioma of childhood. Arch Neurol Psychiatry 1925, 14–192–224.
- [4] Bey SM, Kun LE, Hunter J. Tumors of the central nervous system. In: PA Pizzo, Lippincott, Williams and Wilkins Principles and Practice of Pediatric Oncology 2006 5–786–864.
- [5] Arthus M, Pinsard N, Paonsat G, et al. Neurologie pédiatrique, Deuxième édition. Ed. Flammarion 1998, ch 12–331.
- [6] Bunnin G, what causes childhood Brain tumors? Limited Knowledge many diseases. Ped Neurosurgery 2000, 32–321–326.
- [7] Medulloblastoma in children: A correlation between staging and results of treatment, Leon Harisiadis, M.D., Chu H Chang, M.D. Division of Radiotherapy, Department of Radiology, Columbia–Presbyterian Medical Center, New York, NY 10032, U.S.A.
- [8] Metastasis via ventriculoperitoneal shunt in patients with medulloblastoma, Harold J. Hoffman, M.D., F.R.C.S.(C), E. Bruce Hendrick, M.D., F.R.C.S.(C), and Robin P. Humphreys, M.D., F.R.C.S.(C).
- [9] BOUCHET A, GUILLERET J. Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle, le système nerveux central, 2ème éd. (SIMEP, paris), 1991.
- [10] Ismaili K, Saribane E, Otten J, Regnier R. Le médulloblastome : analyse de 14 cas traités à l'Institut J. Bordet et revue de la littérature. Rev Med Brux 1992 ; 13,3 : 5160.
- [11] Lamont JM, McManamy CS, Pearson AD, Clifford SC, Ellison DW. Combined histopathological and molecular cytogenetic stratification of medulloblastoma patients. Clin Cancer Res 2004 ; 10,16 : 5482–93.
- [12] Bailey P, Cushing H. Medulloblastoma cerebelli, a common type of mid-cerebellar glioma of childhood. Arch Neurol Psychiatry 1925 ; 14 : 192–224.

- [13] Raffel C, Rutka JT. Central nervous system primitive neuroectodermal tumors : still a useful classification ? *Neurosurg Focus* 2011 ; 30,1 : Introduction.
- [14] Macdonald TJ, Rood BR, Santi MR, Vezina G, Bingaman K, Cogen PH, Packer RJ. Advances in the diagnosis, molecular genetics, and treatment of pediatric embryonal CNS tumors. *Oncologist* 2003 ; 8,2 : 174–86.
- [15] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007 ; 114,2 : 97–109.
- [16] Pietsch T, Haberler C. on the integrated histopathological and genetic classification of medulloblastoma – a practical diagnostic guideline, *Clin Neuropathol*. 2016 Nov/Dec ; 35(6) : 344–352.
- [17] Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP : medulloblastoma : a comprehensive review with radiologicpathologic correlation. *RadioGraphics* 2003 ; 23 : 1613–37.
- [18] M.I. Martinez Leon. Review and update about medulloblastoma in children, *Radiología*. 2011 ; 53(2) : 134–145
- [19] Sadighi Z, Vats T, Khatua S. Childhood medulloblastoma : the paradigm shift in molecular stratification and treatment profile. *J Child Neurol*. 2012 Oct ; 27(10) : 1302–7. Epub 2012 Jul 22.
- [20] Boiardi A, Silvani A, Eoli M, Fariselli L, Zappacosta B, Salmaggi A. Embryonal tumors in the adult population : implications in therapeutic planning. *Neurol Sci* 2000 ;21(1):23–30. 2B
- [21] Kleihues P, Cavenee WK : World Health Organisation Classification of tumours. Pathology and genetics : Tumours of the nervous system. IARC Press Lyon 2000.
- [22] Louis, David N, Hiroko Ohgaki, Otmar D Wiestler, Webster K Cavenee, Peter C Burger, Anne Jouvet, Bernd W Scheithauer, and Paul Kleihues. 2007. “The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System.” *Acta Neuropathologica* 114 (2): 97–109. doi:10.1007/s00401-007-0243-4.

- [23] Kombogiorgas, D, S Sgouros, A R Walsh, A D Hockley, M Stevens, R Grundy, A Peet, M English, and D Spooner. 2007. "Outcome of Children with Posterior Fossa Medulloblastoma: A Single Institution Experience over the Decade 1994–2003." *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 23 (4): 399–405. doi:10.1007/s00381-006-0258-5.
- [24]leihues, Paul, David N. Louis, Bernd W. Scheithauer, Lucy B. Rorke, Guido Reifenberger, Peter C. Burger, and Webster K. Cavenee. 2002. "The WHO Classification of Tumors of the Nervous System." *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 61 (3): 215–225–229.
- [25] Bourdeaut, Franck, Catherine Miquel, Claire Alapetite, Thomas Roujeau, and Francois Doz. 2011. "Medulloblastomas: Update on a Heterogeneous Disease." *Current Opinion in Oncology* 23 (6): 630–37. doi:10.1097/CCO.0b013e32834ace3f.
- [26] Taillandier, L, M Blonski, C Carrie, V Bernier, F Bonnetain, F Bourdeaut, I-C Thomas, et al. 2011. "[Medulloblastomas: review]." *Revue neurologique* 167 (5): 431–48. doi:10.1016/j.neurol.2011.01.014.
- [27] Vigneron, C., D. Antoni, A. Coca, N. Entz-Werlé, P. Lutz, A. Spiegel, S. Jannier, et al. 2016. "[Pediatric medulloblastoma: Retrospective series of 52 patients]." *Cancer Radiothérapie: Journal De La Société Française De Radiothérapie Oncologique* 20 (2): 104–8.
- [28] Stevens, M. C., A. H. Cameron, K. R. Muir, S. E. Parkes, H. Reid, and H. Whitwell. 1991. "Descriptive Epidemiology of Primary Central Nervous System Tumours in Children: A Population-Based Study." *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 3 (6): 323–29.
- [29] Smee, Robert I, Janet R Williams, Katie J De-Loyde, Nicola S Meagher, and Richard Cohn. 2012. "Medulloblastoma: Progress over Time." *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 56 (2): 227–34. doi:10.1111/j.1754-9485.2012.02349.x.
- [30] Northcott, Pfister, and Jones 2015: Northcott, Paul A., Stefan M. Pfister, and David T. W. Jones. 2015. "Next-Generation (Epi)genetic Drivers of Childhood Brain Tumours and the Outlook for Targeted Therapies." *The Lancet. Oncology* 16 (6): e293–302. doi:10.1016/S1470-2045(14)71206-9.

- [31] Desandes et al. 2014: Desandes, Emmanuel, Sandra Guissou, Pascal Chastagner, and Brigitte Lacour. 2014. "Incidence and Survival of Children with Central Nervous System Primitive Tumors in the French National Registry of Childhood Solid Tumors." *Neuro-Oncology*, January. doi:10.1093/neuonc/not309.
- [32] L. Padovania, N.A., C. Carriec, X. Muracciolea, *Childhood and adult medulloblastoma: What difference?* *Cancer/Radiothérapie* 2009. **13**: p. 530-535
- [33] Cordier, S., B. Lefeuvre, G. Filippini, R. Peris-Bonet, M. Farinotti, G. Lovicu, and L. Mandereau. 1997. "Parental Occupation, Occupational Exposure to Solvents and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Risk of Childhood Brain Tumors (Italy, France, Spain)." *Cancer Causes & Control: CCC* 8 (5): 688-97.
- [34] McKean-Cowdin, R., S. Preston-Martin, J. M. Pogoda, E. A. Holly, B. A. Mueller, and R. L. Davis. 1998. "Parental Occupation and Childhood Brain Tumors: Astroglial and Primitive Neuroectodermal Tumors." *Journal of Occupational and Environmental Medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine* 40 (4): 332-40.
- [35] Merchant TE, Hua CH, Shukla H, Ying X, Nill S, Oelfke U. Pro- ton versus photon radiotherapy for common pediatric brain tumors: comparison of models of dose characteristics and their relationship to cognitive function. *Pediatr Blood Cancer* 2008 ; 51 : 110-7.
- [36] Munzenrider JE, Verhey LJ, Gragoudas ES, et al. Conservative treatment of uveal melanoma: local recurrence after proton beam therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989 ; 17 : 493-8.
- [37] Claude L, Todisco L, Leseur J, Laprie A, Alapetite C, Bernier V. Techniques récentes en radiothérapie externe pédiatrique. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 571-580.
- [38] L. Taillandier, M. Blonski, C. Carrie, V. Bernier, F. Bonnetain, F. Bourdeaut, I.-C. Thomas, P. Chastagner, F. Dhermain, F. Doz, D. Frappaz, J. Grill, R. Guillevin, A. Idbah, A. Jouvét, C. Kerr, F.-L. Donadey, L. Padovani, J. Pallud, M.-P. Sunyach. Les Médulloblastomes : *Revue Générale, revue neurologique* 167 (2011) 431-448.

- [39] Kimberly J. Johnson, Jennifer Cullen, Jill S. Barnholtz-Sloan, Quinn T. Ostrom, Chelsea E. Langer, Michelle C. Turner, Roberta McKean-Cowdin, James L. Fisher, Philip J. Lupo, Sonia Partap, Judith A. Schwartzbaum, Michael E. Scheurer. Childhood Brain Tumor Epidemiology: A Brain Tumor Epidemiology Consortium Review, 2014.
- [40] Aghayan Golkashani H, Hatami H, Farzan A, Mohammadi HR, Nilipour Y, Khoddami M, Jadali F. Tumors of the Central Nervous System : An 18-Year Retrospective Review in a Tertiary Pediatric Referral Center. Iran J Child Neurol. Summer 2015 ; 9(3) : 24-33.
- [41] Mr. K. Egu. Thèse N° 247 Casablanca, Epidémiologie des tumeurs cérébrales chez l'enfant, 2014.
- [42] Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz-Sloan J (2014) CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. Neuro-Oncology
- [43] Cowan R, Hoban P, Kelsey A, Birch JM, Gattamaneni R, Evans DG (1997) The gene for the naevoid basal cell carcinoma syndrome acts as a tumour-suppressor gene in medulloblastoma. Br J Cancer 76:141-145
- [44] Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho YJ, Clifford SC, Eberhart CG, Parsons DW, Rutkowski S, Gajjar A, Ellison DW, Lichter P, Gilbertson RJ, Pomeroy SL, Kool M, Pfister SM (2012) Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. Acta Neuropathol 123:465-472
- [45] SmithMJ, BeetzC, WilliamsSG, BhaskarSS, O'sullivan J, Anderson B, Daly SB, Urquhart JE, Bholah Z, Oudit D, Cheesman E, Kelsey A, McCabe MG, Newman WG, Evans DG (2014) Germline mutations in SUFU cause Gorlin syndrome-associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with PTCH1 mutations. J Clin Oncol 32:4155-4161
- [46] Boiardi A, Silvani A, Eoli M, Fariselli L, Zappacosta B, Salmaggi A. Embryonal tumors in the adult population : implications in therapeutic planning. Neurol Sci 2000 ;21(1):23-30. 2B
- [47] L. Padovania, N. Andréb, C. Carriec, X. Muracciolea. Le médulloblastome de l'enfant et de l'adulte : quelle différence? Cancer/Radiothérapie 13 (2009) 530-535.

- [48] Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, et al. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 ; 63 : 362–72.
- [49] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol* 2007 ; 114,2 : 97–109.
- [50] Pietsch T, Haberler C. on the integrated histopathological and genetic classification of medulloblastoma – a practical diagnostic guideline, *Clin Neuropathol*. 2016 Nov/Dec ; 35(6) : 344–352.
- [51] Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP : medulloblastoma : a comprehensive review with radiologicpathologic correlation. *RadioGraphics* 2003 ; 23 : 1613–37.
- [52] M.I. Martinez Leon. Review and update about medulloblastoma in children, *Radiología*. 2011 ; 53(2) : 134–145
- [53] Sadighi Z, Vats T, Khatua S. Childhood medulloblastoma : the paradigm shift in molecular stratification and treatment profile. *J Child Neurol*. 2012 Oct ; 27(10) : 1302–7. Epub 2012 Jul 22.
- [54] Boiardi A, Silvani A, Eoli M, Fariselli L, Zappacosta B, Salmaggi A. Embryonal tumors in the adult population : implications in therapeutic planning. *Neurol Sci* 2000 ;21(1):23–30. 2B
- [55] JL, S., *Tumeurs de la fosse postérieure*. *J Radiol*, 2006. 87: p. 748–63.
- [56] COMBAZ X., G.N., SCAVARDA D., CHAPON F., PINEAU S., LEVRIER O., VIOUOT and C.–G.S. P., *Imagerie des tumeurs cérébrales de l'enfant*. *Journal of Neuroradiology*, 2008. 35: p. 261–7
- [57] M.I. Martinez Leon. Review and update about medulloblastoma in children, *Radiología*. 2011 ; 53(2) : 134–145
- [58] DOZ F., E.F., RAYBAUD C., ZIMMERMAN R., AGUZZI A., *Postoperative evaluation in medulloblastoma. Pediatric Neurosurgery*. Sixth International Symposium on Pediatric Neurooncology. Marseille, june 1993. 19: p. 12–15.
- [59] GRASSIOT (CC BY–NC–ND 2.0), UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON
- [60] M.I. Martinez Leon. Review and update about medulloblastoma in children, *Radiología*. 2011 ; 53(2) : 134–145

- [61] Chanalet S., Lebrun-Frenay C., Frenay M., Lonjon M., Chatel M. Symptomatologie clinique et diagnostic neuroradiologique des tumeurs intracrâniennes. EMC-Neurologie 2004, 1 : 91-122.
- [62] Fournier D, Pasco-Papon, Menei P, Mercier P, Guy G. Tumeurs intraventriculaires. EMC, neurologie, 1997, 17 : 1-14.
- [63] Bailey P, Cushing H. Medulloblastoma cerebelli, a common type of midcerebellar glioma of childhood. Arch Neurol Psychiatry 1925 ; 14 : 192-224
- [67] Mustafa Nadi, Lorena Romero & James T Rutka. Surgery for pediatric medulloblastoma, Future Medicine Ltd, 2014.
- [68] Christian Schneider, Vijay Ramaswamy, Abhaya V. Kulkarni, James T. Rutka, Marc Remke, Uri Tabori, Cynthia Hawkins, Eric Bouffet, and Michael D. Taylor. Clinical implications of medulloblastoma subgroups: incidence of CSF diversion surgery, J Neurosurg Pediatr 15 : 236-242, 2015.
- [69] Stevens, M. C., A. H. Cameron, K. R. Muir, S. E. Parkes, H. Reid, and H. Whitwell. 1991. "Descriptive Epidemiology of Primary Central Nervous System Tumours in Children: A Population-Based Study." Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain)) 3 (6): 323-29.
- [70] Barcia-Mariño, R.R.-M.R.A.B.-A.J.M.G.-S.y.C., *Medulloblastomas del adulto: serie quirúrgica de 11 casos*. Neurocirugía, 2011. 22: p. 488-497.
- [71] Coulbois S, Civit T, Grignon Y, Taillandier L, Girard F, Marchal JC, et al. Médulloblastomes de l'adulte. A propos de 22 cas: revue de la littérature et perspectives thérapeutiques. Neurochirurgie 2001;47:6-12.
- [72] Hubbard JL, Scheithauer BW, Kispert DB, Carpenter SM, Wick MR, Laws ER. Adult cerebellar medulloblastomas: the pathological, radiographic and clinical disease spectrum. J Neurosurg 1989;70:536-44.
- [73] Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, et al. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery*. 1996;38:265-271.
- [74] Alexander G. Weil, Anthony C. Wang, Harrison J. Westwick, George M. Ibrahim, Rojine T. Ariani, Louis Crevier, Sebastien Perreault, Tom Davidson, Chi-hong Tseng, Aria Fallah. Survival in pediatric medulloblastoma : A population-based observational study to improve prognostication, J Neurooncol 2016

- [75] C. Mottolese, I. Gouader, A. Szathmari, A.C. Ricci-Franchi, A. Jouvét, D. Frappaz, C. Carrie. Médulloblastome de l'enfant : à propos de 38 patients traités entre 2000 et 2008, Réunion SNCLF / Neurochirurgie 55 (2009) 524-531.
- [76] Aguiar PH, Plese JP, Ciquini O, et al. Transient mutism following a posterior fossa approach to cerebellar tumors in children: a critical review of the literature. *Childs Nerv Syst.* 1995;11:306-310.
- [77] Patay, Zoltan. 2015. "Postoperative Posterior Fossa Syndrome: Unraveling the Etiology and Underlying Pathophysiology by Using Magnetic Resonance Imaging." *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 31 (10): 1853-58. doi:10.1007/s00381-015-2796-1.
- [78] Packer, Roger J., Amar Gajjar, Gilbert Vezina, Lucy Rorke-Adams, Peter C. Burger, Patricia L. Robertson, Lisa Bayer, et al. 2006. "Phase III Study of Craniospinal Radiation Therapy Followed by Adjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed Average-Risk Medulloblastoma." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 24 (25): 4202-8. doi:10.1200/JCO.2006.06.4980.
- [79] Lannering, Birgitta, Stefan Rutkowski, Francois Doz, Barry Pizer, Göran Gustafsson, Aurora Navajas, Maura Massimino, et al. 2012. "Hyperfractionated versus Conventional Radiotherapy Followed by Chemotherapy in Standard-Risk Medulloblastoma: Results from the Randomized Multicenter HIT-SIOP PNET 4 Trial." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (26): 3187-93. doi:10.1200/JCO.2011.39.8719.
- [80] Gilbertson RJ. Medulloblastoma: signalling a change in treatment. *Lancet Oncol* 2004; 5:209-18.
- [81] RUTKOWSKI S, VON BUEREN A, VON HOFF K, HARTMANN W, SHALABY T, DEINLEIN F, ET AL. Prognostic relevance of clinical and biological risk factors in childhood medulloblastoma: results of patients treated in the prospective multicenter trial HIT'91. *Clin Cancer Res* 2007, 13:2651-7.
- [82] SEGAL RA, GOUMNEROVA LC, KWON YK, STILES CD, POMEROY SL. Expression of the neurotrophin receptor TrkC is linked to a favorable outcome in medulloblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91:12867-71.

- [83] AMAR GAJJAR, ROBERTO HERNAN, MEHMET KOCAK, CHRISTINE FULLER, YOUNGSOO LEE, PETER J. MCKINNON, et al. Clinical Histopathologic and Molecular Markers of Prognosis: Toward a New Disease Risk Stratification System for Medulloblastoma. *Journal of Clinical Oncology* 2004, 22:984–93.
- [84] PACKER ROGER.J, FINLAY JONATHAN.L. Chemotherapy for childhood medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumors. *The Oncologist* 1996, 6:381–93.
- [85] CHANG CH., HOUSEPIAN EM., HERBERT C., JR. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology* 1969, 93:1351–9.
- [86] JAYNE M. LAMONT, CHARLES S. MCMANAMY, ANDREW D. PEARSON. Combined histopathological and molecular cytogenetic stratification of medulloblastoma patients. *Clinical Cancer Research* 2004, 10:5482–93.
- [87] Medulloblastome de l'enfant et de l'adulte : Quelle différence ? L.Padovani, N.André, C.Carrie, X.Muracciole. *Cancer radiothérapie* 13/2009.
- [88] IDBAIH A., HUAN K., PSIMARAS D., SANSON M., DELATTRE J.Y. Aspects génétiques des tumeurs cérébrales primitives de l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS) 2010, 17:1–10.
- [89] Rossi MR, Conroy J, McQuaid D, et al. Array CGH analysis of pediatric medulloblastomas. *Genes Chromosomes Cancer* 2006; 45:290–303.
- [90] Taylor MD, Liu L, Raffel C, et al. Mutations in *SUFU* predispose to medulloblastoma. *Nat Genet* 2002; 31:306–10.
- [91] Entz-Werle N, Suci S, van der Werff ten Bosch, et al. Results of 58872 and 58921 trials in acute myeloblastic leukemia and relative value of chemotherapy vs allogeneic bone marrow transplantation in first complete remission: the EORTC Children Leukemia Group report. *Leukemia*. 2005;19(12):2072–2081.
- [92] Bailey P, Cushing H (1926) A classification of the tumors of the glioma group on a histogenic basis with a correlated study of prognosis. Lippincott, Philadelphia
- [93] Taylor MD, Gokgoz N, Andrulis IL, Mainprize TG, Drake JM, Rutka JT (2000) Familial posterior fossa brain tumors of infancy secondary to germline mutation of the *hSNF5* gene. *Am J Hum Genet* 66:1403–1406

- [94] Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL, et al. Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. *J Clin Oncol*. 2000;18:3004-3011.
- [95] Merchant TE, Kun LE, Krasin MJ, et al. Multi-institution prospective trial of reduced-dose craniospinal irradiation (23.4 Gy) followed by conformal posterior fossa (36 Gy) and primary site irradiation (55.8 Gy) and dose-intensive chemotherapy for average-risk medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:782-787.
- [96] Carrie C, Muracciole X, Gomez F, et al. Conformal radiotherapy, reduced boost volume, hyperfractionated radiotherapy, and online quality control in standard-risk medulloblastoma without chemotherapy: results of the French M-SFOP 98 protocol. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:711-716.
- [97] Sethi RV, Shih HA, Yeap BY, Mouw KW, Petersen R, Kim DY, Munzenrider JE, Grabowski E, Rodriguez-Galindo C, Yock TI, Tarbell NJ, Marcus KJ, Mukai S, Macdonald SM (2014) Second nonocular tumors among survivors of retinoblastoma treated with contemporary photon and proton radiotherapy. *Cancer* 120:126-133
- [98] Listernick R, Louis DN, Packer RJ, et al. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force. *Ann Neurol*. 1997; 41:143-149.
- [99] Lannering, e.a., *Standard risk medulloblastoma: hyperfractionated vs conventional radiotherapy followed by chemotherapy. Results from the randomized multicenter study HIT-SIOP PNET 4.*
- [100] BENK. V, B.H., RAQUIN. MA, KALIFA. C, HABRAND. JL, *Quality of low dose craniospinal irradiation for low risk medulloblastoma.* Br J Radiol, 1995. 68: p. 1009-13.
- [101] GRABENBAUER CG, B.J., ERHARDT J, SEEGENSCHMIEDT MH, SEYER H, THIARAUF P, *Postoperative radiotherapy of medulloblastoma. Impact of radiation quality on treatment outcome.* Am J Clin Oncol, 1996. 19: p. 73-7.
- [102] J. Leseura, C.C., E. Le Pris , V. Bernier, V. Beneyton, M.A. Mah , S. Supiot, *Radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité des tumeurs pédiatriques (Intensity-modulated radiotherapy for cancers in childhood).* Cancer/Radiothérapie, 2009. 13: p. 536-542.

- [103] Mulhern RK, M.T., Gajjar A, Reddick WE, Kun LE, *Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood*. Lancet Oncol, 2004. 5: p. 399–408.
- [104] Huang E, T.B., Strother DR, Davis QG, Chiu JK, Lu HH, et al, *Intensitymodulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2002. 52(599–605)
- [105] Penagaricano JA, Y.Y., Corry P, Moros E, Ratanatharathorn V, *Retrospective evaluation of pediatric cranio-spinal axis irradiation plans with the Hi-ART tomotherapy system*. Technol Cancer Res Treat, 2007. 6: p. 355–60.
- [106] Kunos CA, D.D., Kulasekere R, Latimer B, Kinsella TJ, *Comparison of helical tomotherapy versus conventional radiation to deliver craniospinal radiation*. Technol Cancer Res Treat 2008. 7: p. 227–33.
- [107] Aaron P. Brown, C.L.B., David R. Grosshans, Mary Frances McAleer, John F. de Groot, Vinay K. Puduvalli, Susan L. Tucker, Cody N. Crawford, Meena Khan, Soumen Khatua, Mark R. Gilbert, Paul D. Brown, and Anita Mahajan, *Proton Beam Craniospinal Irradiation Reduces Acute Toxicity for Adults With Medulloblastoma*. International Journal of Radiation Oncology biology physics, 2013.
- [108] Barkovich AJ, Krischer J, Kun LE, Packer R, Zimmerman RA, Freeman CR, Wara WM, Albright L, Allen JC, Hoffman HJ (1990) Brain stem gliomas: a classification system based on magnetic resonance imaging. *Pediatr Neurosurg* 16:73–83
- [109] von HK, Hinkes B, Gerber NU, et al. Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomised multicentre trial HIT'91. *Eur J Cancer*. 2009;45:1209–1217.
- [110] Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St. Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2006;7:813–820.
- [111] Franck Bourdeaut, Catherine Miquelb,c, Claire Alapetited, Thomas Roujeau and Francois Doz. Medulloblastomas : update on a heterogeneous disease, *Current Opinion in Oncology* 2011, 23 : 630–637.

- [112] S. Zafad, L. Hessissen, S. Cherkaoui, M. Karkouri, S. Sefiani, S. Sahraoui, N. Benjaafar, L. Chbani, S. Salam, Dr Bertal, Dr Rifi, Dr Ibahiouin, Dr Malhaoui, Eric Bouffet, Ibrahim Qaddoumi. Groupe de travail « Tumeurs cérébrales », Chimiothérapie du médulloblastome, SMHOP-Medullo-2012.
- [113] Walker AJ, Chirindel A, Hobbs RF, Huynh-Le MP, Moore JA, Cho SY, Terezakis SA (2015) Use of standardized uptake value thresholding for target volume delineation in pediatric Hodgkin lymphoma. *Pract Radiat Oncol* 5:219-227
- [114] Moeller BJ, Chintagumpala M, Philip JJ, Grosshans DR, Mcaleer MF, Woo SY, Gidley PW, Vats TS, Mahajan A (2011) Low early ototoxicity rates for pediatric medulloblastoma patients treated with proton radiotherapy. *Radiat Oncol* 6:58
- [115] Dinh J, Stoker J, Georges RH, Sahoo N, Zhu XR, Rath S, Mahajan A, Grosshans DR (2013) Comparison of proton therapy techniques for treatment of the whole brain as a component of craniospinal radiation. *Radiat Oncol* 8:289
- [116] Paulino AC, Nguyen TX, Mai WY, Teh BS, Wen BC (2007) Dose response and local control using radiotherapy in non-metastatic Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 49:145-148
- [117] Avula S, Mallucci C, Kumar R, Pizer B (2015) Posterior fossa syndrome following brain tumour resection: review of pathophysiology and a new hypothesis on its pathogenesis. *Childs Nerv Syst* 31:1859-1867
- [118] Lester-Coll NH, Morse CB, Zhai HA, Both S, Ginsberg JP, Gracia CR, Lustig RA, Tochner Z, Hill-Kayser CE (2014) Preserving fertility in adolescent girls and young women requiring craniospinal irradiation: a case report and discussion of options to be considered prior to treatment. *J Adolesc Young Adult Oncol* 3:96-99
- [119] Elbachiri, A. Dao, H. Jabir, S. Sahraoui, A. Taleb, Z. Bouchbika, N. Benchakroun, H. Jouhadi, N. Tawfiq, A. Benider. Résultats du traitement du médulloblastome à Casablanca de 2000 à 2012, *Cancer/Radiothérapie* 2015.
- [120] Frange P, Alapetite C, Gaboriaud G, Bours D, Zucker JM, Zerah M, et al. From childhood to adulthood: long-term outcome of medulloblastoma patients. The Institut Curie experience (1980-2000). *J Neuro Oncol* 2009;95:271-9.

- [121] Oyharcabal-Bourden V, Kalifa C, Gentet JC, Frappaz D, Edan C, Chastagner P, et al. Standard-risk medulloblastoma treated by adjuvant chemotherapy followed by reduced-dose craniospinal radiation therapy: a French Society of Pediatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2005;23:4726-34.
- [122] Hoppe-Hirsch E, Brunet L, Laroussinie F, Cinalli G, Pierre-Kahn A, Renier D, et al. Intellectual outcome in children with malignant tumors of the posterior fossa: influence of the field of irradiation and quality of surgery. *Childs Nerv Syst* 1995;11:340-5 [discussion 5-6].
- [123] Palmer SL, Goloubeva O, Reddick WE, Glass JO, Gajjar A, Kun L, et al. Patterns of intellectual development among survivors of pediatric medulloblastoma: a longitudinal analysis. *J Clin Oncol* 2001;19:2302-8.
- [124] Palmer SL, Armstrong C, Onar-Thomas A, Wu S, Wallace D, Bonner MJ, et al. Processing speed, attention, and working memory after treatment for medulloblastoma: an international, prospective, and longitudinal study. *J Clin Oncol* 2013;31:3494-500.
- [125] Mulhern RK, Kepner JL, Thomas PR, Armstrong FD, Friedman HS, Kun LE. Neuropsychologic functioning of survivors of childhood medulloblastoma randomized to receive conventional or reduced-dose craniospinal irradiation: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:1723-8.
- [126] Grill J, Renaux VK, Bulteau C, Viguier D, Levy-Piebois C, Sainte-Rose C, et al. Long-term intellectual outcome in children with posterior fossa tumors according to radiation doses and volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:137-45.
- [127] Robertson PL, Muraszko KM, Holmes EJ, Sposto R, Packer RJ, Gajjar A, et al. Incidence and severity of postoperative cerebellar mutism syndrome in children with medulloblastoma: a prospective study by the Children's Oncology Group. *J Neurosurg* 2006;105:444-51.
- [128] Pitsika M, Tsitouras V. Cerebellar mutism. *J Neurosurg Pediatr* 2013;12:604-14.
- Palmer SL, Hassall T, Evankovich K, Mabbott DJ, Bonner M, Deluca C, et al. Neurocognitive outcome 12 months following cerebellar mutism syndrome in pediatric patients with medulloblastoma. *Neuro Oncol* 2010;12: 1311-7.

- [129] Palmer SL, Hassall T, Evankovich K, Mabbott DJ, Bonner M, Deluca C, et al. Neurocognitive outcome 12 months following cerebellar mutism syndrome in pediatric patients with medulloblastoma. *Neuro Oncol* 2010;12: 1311-7.
- [130] Korah MP, Esiashvili N, Mazewski CM, Hudgins RJ, Tighiouart M, Janss AJ, et al. Incidence, risks, and sequelae of posterior fossa syndrome in pediatric medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;77:106-12.
- [131] Piscione PJ, Bouffet E, Mabbott DJ, Shams I, Kulkarni AV. Physical functioning in pediatric survivors of childhood posterior fossa brain tumors. *Neuro Oncol* 2014;16:147-55.
- [132] Heikens J, Michiels EM, Behrendt H, Endert E, Bakker PJ, Fliers E. Long-term neuro-endocrine sequelae after treatment for childhood medulloblastoma. *Eur J Cancer* 1998;34:1592-7.
- [133] Laughton SJ, Merchant TE, Sklar CA, Kun LE, Fouladi M, Broniscer A, et al. Endocrine outcomes for children with embryonal brain tumors after risk-adapted craniospinal and conformal primary-site irradiation and high-dose chemotherapy with stem-cell rescue on the SJMB-96 trial. *J Clin Oncol* 2008;26:1112-8.
- [134] Xu W, Janss A, Packer RJ, Phillips P, Goldwein J, Moshang Jr T. Endocrine outcome in children with medulloblastoma treated with 18 Gy of craniospinal radiation therapy. *Neuro Oncol* 2004;6:113-8.
- [135] Chin D, Sklar C, Donahue B, Uli N, Geneiser N, Allen J, et al. Thyroid dysfunction as a late effect in survivors of pediatric medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors: a comparison of hyperfractionated versus conventional radiotherapy. *Cancer* 1997;80:798-804.
- [136] Merchant TE, Williams T, Smith JM, Rose SR, Danish RK, Burghen GA, et al. Preirradiation endocrinopathies in pediatric brain tumor patients determined by dynamic tests of endocrine function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:45-50.
- [137] Packer RJ, Zhou T, Holmes E, Vezina G, Gajjar A. Survival and secondary tumors in children with medulloblastoma receiving radiotherapy and adjuvant chemotherapy: results of Children's Oncology Group trial A9961. *Neuro Oncol* 2013;15:97-103.

- [138] Strojan P, Popovic M, Jereb B. Secondary intracranial meningiomas after high-dose cranial irradiation: report of five cases and review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:65–73.
- [139] Muracciole X, Regis J. Radiosurgery and carcinogenesis risk. *Prog Neurol Surg* 2008;21:207–13.
- [140] Hartley KA, Li C, Laningham FH, Krasin MJ, Xiong X, Merchant TE. Vertebral body growth after craniospinal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:1343–9.
- [141] Alexander G. Weil, Anthony C. Wang, Harrison J. Westwick, George M. Ibrahim, Rojine T. Ariani, Louis Crevier, Sebastien Perreault, Tom Davidson, Chi-hong Tseng, Aria Fallah. Survival in pediatric medulloblastoma : a population-based observational study to improve prognostication, *J Neurooncol*, 2016.
- [142] M.I. Martinez Leon. Review and update about medulloblastoma in children, *Radiología*. 2011 ; 53(2) : 134–145
- [143] L. Padovana, N. Andréb, C. Carriec, X. Muracciolea. Le médulloblastome de l'enfant et de l'adulte : quelle différence? *Cancer/Radiothérapie* 13 (2009) 530–535.
- [144] Elbachiri, A. Dao, H. Jabir, S. Sahraoui, A. Taleb, Z. Bouchbika, N. Benchakroun, H. Jouhadi, N. Tawfiq, A. Benider. Résultats du traitement du médulloblastome à Casablanca de 2000 à 2012, *Cancer/Radiothérapie* 2015.
- [145] M.I. Martinez Leon. Review and update about medulloblastoma in children, *Radiología*. 2011 ; 53(2) : 134–145
- [146] C. Vignerona, N. Entz-Werléb, P. Lutzb, A. Spiegelb, S. Jannierb, S. Helfrec, C. Alapetitec, A. Cocad, P. Kehrlid. G. Noël. Evolution de la prise en charge des médulloblastomes de l'enfant et de l'adulte, *Cancer/Radiothérapie* 2015.
- [147] Roebuck D.J, Villablanca J.G, Maher K, Nelson MD. JR. Surveillance imaging in children with medulloblastoma (posterior fossa PNET). *Pediatric radiology* 2000, 7 : 447–50.
- [148] Carlos F. Tarres, Susan Rebsamen, Jeffrey H., Silber, Leslie N. Sutton, Larissa T. Bilaniuk. Surveillance scanning of children with medulloblastoma. *New England Journal of Medicine* 1994, 330 : 892–5.

- [149] Brodin NP, Vogelius IR, Björk-Eriksson T, Munck Af Rosenschold P, Maraldo MV, Aznar MC, et al. Optimizing the radiation therapy dose prescription for pediatric medulloblastoma: minimizing the life years lost attributable to failure to control the disease and late complication risk. *Acta Oncol* 2014;53:462-70.
- [150] Massimino M, Giangaspero F, Garre ML, Gandola L, Poggi G, Biassoni V, et al. Childhood medulloblastoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;79:65-83.
- [151] Thiesse P. Imagerie des tumeurs cérébrales chez l'enfant : Techniques stratégie d'exploration. Tumeurs sous tentorielles. EMC (Elsevier Masson SAS) 2009, 31 : 1-9.
- [152] Bakst RL, Dunkel IJ, Gilheeney S, Khakoo Y, Becher O, Souweidane MM, et al. Reirradiation for recurrent medulloblastoma. *Cancer* 2011;117:4977-82.
- [153] Zia MI, Forsyth P, Chaudhry A, Russell J, Stewart DA. Possible benefits of high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for adults with recurrent medulloblastoma. *Bone Marrow Transplant* 2002;30:565-9.
- [154] Dunkel IJ, Gardner SL, Garvin Jr JH, Goldman S, Shi W, Finlay JL. High-dose carboplatin, thiopeta, and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with previously irradiated recurrent medulloblastoma. *Neuro Oncol* 2010;12:297-303.
- [155] Valteau-Couanet D, Fillipini B, Benhamou E, Grill J, Kalifa C, Couanet D, et al. High-dose busulfan and thiopeta followed by autologous stem cell transplantation (ASCT) in previously irradiated medulloblastoma patients: high toxicity and lack of efficacy. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:939-45.
- [156] Rudin CM, Hann CL, Laterra J, Yauch RL, Callahan CA, Fu L, et al. Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449. *N Engl J Med* 2009;361:1173-8.
- [157] Gottardo NG, Hansford JR, McGlade JP, Alvaro F, Ashley DM, Bailey S, et al. Medulloblastoma down under 2013: a report from the third annual meeting of the International Medulloblastoma Working Group. *Acta Neuropathol* 2014;127:189-201.

مكانة المعالجة بالأشعة في الرعاية الطبية للأطفال المصابين بورم النخاعي (بصدد 22 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2020/02/21

من طرف

السيدة سارة زروالي

المزدادة في 1994/08/09 بفاس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

ورم النخاعي - أطفال - المعالجة بالإشعاع - الآثار

اللجنة

الرئيس	السيد خالد حسوني..... أستاذ في علم المعالجة بالأشعة
المشرف	السيدة بحافة ثريا..... أستاذة مبرزة في علم المعالجة بالأشعة
الأعضاء	السيدة نوال حماس..... أستاذة مبرزة في علم التشريح المرضي
	السيدة شاطر لمياء..... أستاذة مبرزة في جراحة الأطفال
عضو مساعد	السيدة زينب علمي..... أستاذة مساعدة في علم المعالجة بالأشعة