



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
+05216011 1 +015111111 1 +000000000
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N° 057/19

LES EPENDYMOMES INTRACRANIENS CHEZ L'ENFANT

(à propos de 15 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/03/2019

PAR

Mlle. KANDOUSSI HAJAR

Née le 04 Octobre 1992 à Khouribga

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Ependymome-Enfant-Chirurgie-Radiothérapie-Chimiothérapie

JURY

M. . BENZAGMOUT MOHAMMED.....	PRÉSIDENT
Professeur de Neurochirurgie	
Mme. BOUHABA TOURIA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Radiothérapie	
M. MAAROUFI MUSTAPHA.....	JUGES
Professeur de Radiologie	
Mme. HAMMAS Naoual	
Professeur agrégé d'anatomopathologie	

PLAN

PLAN	1
Liste des abréviations	6
Liste des tableaux	9
Liste des figures	10
Liste des graphes	11
INTRODUCTION	13
GÉNÉTALITÉS	16
I. Rappels anatomiques du système nerveux central.....	17
1. Généralités	17
2. Cerveau	17
3. La moelle spinale	24
4. Les méninges	25
II. Rappels anatomo-pathologiques	26
1. Classification des épendymomes	26
2. Etude anatomopathologique	28
3. Immunohistochimie	31
4. Biologie moléculaire	32
III. Epidémiologie	37
1. Epidémiologie descriptive.....	37
2. Epidémiologie analytique	37
IV. Diagnostic positif.....	43
3. Clinique.....	43
4. Bilan radiologique.....	47
5. Bilan histologique	55
6. Bilan d'extension	56
MATÉRIEL ET MÉTHODES	58
I. Objectifs de l'étude	59

II. Type de population, lieu et période d'étude	59
III. Critères d'inclusion et d'exclusion des patients	59
1. Critères d'inclusion	59
2. Critères d'exclusion	60
IV. Collecte de données	60
V. Etude statistique	61
VI. Considérations éthiques	61
RÉSULTATS	66
I. Données épidémiologiques	67
1. Fréquence	67
2. Répartition selon l'âge	68
3. Répartition selon le sexe	68
4. Origine des patients	69
5. Niveau socio-économique	69
6. Antécédents personnels	70
7. Antécédents familiaux	70
II. Données cliniques	71
1. Délai de consultation	71
2. Circonstances de découverte	71
3. Examen clinique	72
III. Données paracliniques	73
1. Bilan radiologique	73
2. Bilan histologique	82
3. Bilan d'extension	84
IV. Prise en charge thérapeutique	85
1. Traitement médical	85

2. Traitement de l'hydrocéphalie.....	85
3. Chirurgie d'exérèse tumorale.....	85
4. Traitement par radiothérapie.....	89
5. Traitement par chimiothérapie.....	93
6. Récapitulatif de prise en charge thérapeutique.....	95
V. Evolution.....	96
1. Evolution globale.....	96
2. Prise en charge thérapeutique des récurrences et progressions.....	98
3. Séquelles.....	99
DISCUSSION.....	101
I. Etude épidémiologique.....	102
1. Fréquence et incidence des épendymomes.....	102
2. Incidence et répartition selon l'âge.....	104
3. Incidence selon le sexe.....	105
4. Facteurs étiologiques.....	106
II. Etude clinique.....	107
1. Délai d'évolution.....	107
2. Symptomatologie clinique.....	109
III. Imagerie médicale.....	111
1. TDM cérébrale.....	111
2. Imagerie par résonance magnétique.....	115
IV. Données anatomopathologiques.....	117
V. Bilan d'extension.....	118
VI. Prise en charge thérapeutique.....	119
1. Traitement chirurgical.....	119
2. Traitement par radiothérapie.....	125

3. Traitement par chimiothérapie	133
4. Thérapie ciblée	136
VII. Surveillance	138
1. Surveillance tumorale	138
2. Efficacité de l'imagerie de surveillance	138
3. Optimisation et synchronisation de l'imagerie de surveillance	139
4. Surveillance des séquelles	141
VIII. Evolution	142
IX. Facteurs pronostiques	144
1. Qualité de la résection chirurgicale	144
2. Age au diagnostic	144
3. Traitement par radiothérapie après résection chirurgicale	145
4. Grade histologique et localisation de la tumeur	146
5. Altérations génétiques	147
CONCLUSION GENERALE	149
RÉSUMÉS.....	151
BIBLIOGRAPHIE.....	157

Liste des abréviations

AIEOP	: Associazione Italiana di Ematologiae Oncologia Pedaitrica
ADN	: Acide Désoxyribonucléique
ARN	: Acide Ribonucléique
BACH2	: BTB Domain And CNC Homolog 2
CCND1	: Gène Code pour la protéine cycline D1
CDA	: Coefficient de Diffusion Apparente
CDKN2A	: Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2A
CGH	: Comparative Genomic Hybridization
CIMP	: CpG Island Methylator Phenotype
Cm	: Centimètre
CpG	: Cytosine-phosphate-Guanine
COG	: Children's Oncology Group
CTV	: Clinical Target Volume
DVP	: Dérivation Ventriculo-Péritonéale
EGFR	: Epidermal Growth Factor Receptor.
EMA	: Epithelial Membrane Antigen
EPHB2	: Récepteur 2 d'éphrine de type B
ERBB1	: Abrégé de erythroblastic oncogene B1
ERBB2	: Abrégé de erythroblastic oncogene B2
ES	: Erreur Standard
FAM118B	: Famille de similarité de séquence 118, membre B
FCP	: Fosse Cérébrale Postérieure
FFPE	: Formalin-FixedParaffin-Embedded

FISH	: Fluorescence In Situ Hybridization
GFAP	: Glial Fibrillary Axial Protein
GOP	: Groupe d'Oncologie Pédiatrique
GST	: Gène Suppresseur de Tumeur
GTV	: Gross Tumor Volume
Gy	: Gray
HER	: Human Epidermal Growth Factor Receptor
HER2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
HES	: Hématine-Eosine-Safran
hTERT	: Humain Telomerase reverse transcriptase
HTIC	: HyperTensionIntraCrânienne
IC	: Intervalle de Confiance
IGF2R	: Insulin Growth Factor 2 Receptor
IHC	: Immuno-Histo-Chimie
IMRT	: Intensity-ModulatedRadioTherapy
IRM	: Imagerie par Résonance Magnétique
L1CAM	: L1 Cell Adhesion Molecule
LCR	: Liquide Céphalo-Rachidien
LCS	: Liquide Cérébro-Spinal
LOH	: Loss Of Heterozygocy
MAMLD1	: Mastermind-like domain containing 1
MAP3K5	: Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase 5
MIB-1	: MindBomb 1
NAA	: N-Acetyle-Aspartate
NF2	: Neurofibromatose de type 2

OMS	: Organisation Mondiale de Santé
OR	: Odds ratio
p	: Probability value
PBRT	: Proton Beam Radiation Therapy
PNET	: Primitive Neuro–Ectodermal tumor
PTV	Planification Target Volume
RMN	: Résonance Magnétique Nucléaire
RR	: Risque Relatif
SIOP	: International Society of Paediatric Oncology
SG	: Survie globale
SNC	: Système nerveux central
SV40	: Simian Virus 40
TDM	: Tomodensitométrie
TIMP3	: Inhibiteur de métalloprotéinase 3
TP53	: Tumeur de la protéine p 53
V3	: Troisième Ventricule
V4	: Quatrième Ventricule
VL	: Ventricules Latéraux
YAP1	: Yes–Associated Protein
ZAC	: Zinc finger protein regulating Apoptosis and Cell cycle

Liste des tableaux

Tableau 1 : Répartition des épendymomes selon la localisation a la TDM.	74
Tableau 2: Anomalies des masses tumorales détectées en TDM.	76
Tableau 3: Siège tumoral précisé par l'IRM.	77
Tableau 4: Types de séquences réalisées en IRM et leur intensité.	78
Tableau 5: Récapitulatif des examens neuroradiologiques réalisés.	81
Tableau 6: Récapitulatif des protocoles de traitement par radiothérapie reçus par les patients.	92
Tableau 7: Protocoles de chimiothérapie initiale appliqués aux patients.	94
Tableau 8: Récapitulatif de la prise en charge thérapeutique.	95
Tableau 9: Sexe ratio des enfants atteints d'épendymomes selon la littérature.	106
Tableau 10: Comparaison de la durée d'évolution exprimée en moyenne selon la localisation tumorale.	108
Tableau 11: Comparaison de la durée d'évolution avant le diagnostic.	109
Tableau 12: Fréquence des céphalées et vomissements dans les épendymomes intracrâniens.	109
Tableau 13: Autres signes révélateurs.	110
Tableau 14 : Etendue de la résection chirurgicale selon la littérature.	122
Tableau 15: Cibles de planification en radiothérapie pour l'épendymome intracrânien	127
Tableau 16: Protocole de l'imagerie de surveillance pour les épendymomes intracrâniens	140

Liste des figures

Figure 1: Vue latérale du cerveau.....	20
Figure 2: Vue sagittale du cerveau	20
Figure 3: Image de pseudo rosette avec disposition radiaire des prolongements cellulaires des cellules tumorales autour des vaisseaux (coloration hématoxyline-éosine-safran x 200)	30
Figure 4: Répartition des cellules tumorales en rosettes autour d'une lumière (coloration hématoxyline-éosine-safran x 200)	30
Figure 5: Ependymomes. HES : Hématine-éosine-safran ; IHC : immunohistochimie ¹ .	32
Figure 6: IRM d'un épendymome supratentorial ¹	51
Figure 7: IRM d'un épendymome supratentorial ¹	53
Figure 8: IRM cérébrale de diagnostic ¹	80
Figure 9: IRM médullaire de diagnostic ¹	81
Figure 10: Caractéristiques histo-pathologiques des épendymomes ¹	83
Figure 11: Type d'irradiation ¹	91
Figure 12: Diagramme d'évolution des patients.	100

Liste des graphes

Graphe 1: Répartition des enfants selon les années d'admission.	67
Graphe 2: Répartition annuelles des épendymomes par rapport à l'ensemble des tumeurs cérébrales pédiatriques.	67
Graphe 3 : Répartition des patients selon l'âge au moment du diagnostic.	68
Graphe 4: Répartition des patients selon le sexe.	68
Graphe 5: Répartition des patients selon leur provenances.	69
Graphe 6: Couverture médicale des patients.	70
Graphe 7: Circonstances de découverte.	71
Graphe 8: Données de l'examen clinique des patients.	72
Graphe 9: Répartition topographique des épendymomes selon l'imagerie par TDM. ...	74
Graphe 10: Localisation des épendymomes par IRM.	77
Graphe 11: Répartition des épendymomes selon le grade OMS.	82
Graphe 12: Répartition des épendymomes selon le délai de chirurgie.	86
Graphe 13: Répartition des épendymomes selon la qualité de l'exérèse tumorale.	86
Graphe 14: Répartition de la qualité de l'exérèse selon la localisation tumorale.	87
Graphe 15 : Evolution globale des patients.	99
Graphe 16: Taux d'incidence des différents types de tumeur du système nerveux central (SNC) de l'enfant groupés selon la Classification internationale des cancers de l'enfant (ICCC) par région européenne (d'après ACCIS, Automated Childhood Cancer Information System project, 1988–1997) ¹	103
Graphe 17: Variation selon l'âge du taux d'incidence des tumeurs du système nerveux central (SNC) de l'enfant groupées selon la Classification internationale des cancers de l'enfant (ICCC)	104
Graphe 18: Age médian de survenue en années.	105

Graphe 19: Durée d'évolution des épendymomes	108
Graphe 20: Distribution par tranche d'âge des tumeurs épendymaires par localisation et par type histologique chez les enfants âgés de 0 à 14 ans (Registre national des tumeurs solides de l'enfant, France, 2000—2008)	118

INTRODUCTION

Les épendymomes sont des tumeurs gliales rares chez l'enfant, représentant 6,5 % des tumeurs du système nerveux central [1] et 1,6% de la totalité des cancers de l'enfant [2]. 90% de ces tumeurs sont intracrâniennes, et presque deux tiers de ces dernières se situent dans la fosse postérieure [3]. Ces tumeurs se développent à partir des cellules épendymaires tapissant les ventricules cérébraux, le canal central de la moelle épinière ou le filum terminal [4]. La classification OMS 2016 [5] intègre la biologie moléculaire et reconnaît désormais cinq types de tumeurs épendymaires : subépendymome, épendymome myxopapillaire, épendymome (incluant le type classique et 3 variants histopathologiques : épendymome papillaire, épendymome à cellules claires et épendymome tancytique), épendymome avec gène de fusion RELA et épendymome anaplasique [6]. Deux aspects architecturaux sont caractéristiques de ces lésions modérément cellulaires : les pseudorosettes, périvasculaires et les rosettes épendymaires vraies [7].

Plusieurs facteurs de risques sont incriminés dans la survenue des tumeurs cérébrales notamment les anomalies génétiques, les facteurs périnataux, l'exposition aux rayonnements ionisants, le tabagisme passif, et les facteurs de risques infectieux.

Le mode d'expression clinique est variable selon la localisation et la taille tumorale [6]. Les épendymomes se manifestent le plus souvent par une hypertension intracrânienne entraînant des céphalées rebelles aux traitements antalgiques avec des vomissements et des déficits.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est la principale modalité d'imagerie utilisée pour l'évaluation de l'épendymome intracrânien en pré et post-opératoire et pour la surveillance des récives. L'examen anatomo-pathologique est nécessaire pour confirmer le diagnostic et déterminer le grade OMS de l'épendymome. Il est réalisé soit par biopsie ou après exérèse chirurgicale.

La prise en charge thérapeutique repose essentiellement la chirurgie, la

radiothérapie et la chimiothérapie. La résection chirurgicale permet d'établir le diagnostic par l'examen histologique de la pièce opératoire éliminée d'une part, et d'autre part, elle a un intérêt thérapeutique qui consiste à éliminer la tumeur aussi complètement que possible avec des complications moins graves. La radiothérapie est utilisée comme traitement standard en postopératoire permettant un meilleur contrôle de la tumeur, ou comme traitement palliatif pour les cas inopérables, ou en cas de récurrences ou de métastases. Le rôle de la chimiothérapie dans la gestion des épendymomes reste encore en controversions. Cependant, elle est utilisée dans le but d'améliorer la résécabilité de la tumeur résiduelle ou pour traiter systématiquement les rechutes métastatiques. Récemment, la protonthérapie suscite un intérêt croissant dans la gestion des épendymomes en raison de sa propriété unique de réduire les effets secondaires, en particulier la toxicité tardive.

Le pronostic des épendymomes intracrâniens pédiatriques dépend de plusieurs facteurs, notamment la qualité de la résection chirurgicale, le traitement par radiothérapie en post-opératoire, l'âge au diagnostic, le grade histologique et la localisation tumorale, ainsi que les types d'altérations génétiques causales. Le pronostic des épendymomes pédiatriques reste relativement faible comparé aux autres tumeurs cérébrales de l'enfant malgré les avancements des techniques de neuro-imagerie, neurochirurgie et de la thérapie adjuvante postopératoire.

La surveillance a pour but de dépister des complications et des séquelles liées à la maladie elle-même et à son traitement ainsi que les éventuelles récurrences. L'évaluation repose sur les examens cliniques et la neuro-imagerie par IRM.

L'objectif de notre travail était de rapporter les expériences des services de neurochirurgie, de radiothérapie et d'oncologie pédiatrique du CHU Hassan II des Fès, et d'exposer à travers une revue de la littérature les particularités épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques de ce type de tumeurs.

GÉNÉRALITÉS

I. Rappels anatomiques du système nerveux central

1. Généralités

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 [8]. Le SNC assure une fonction de vie de relation permettant les échanges avec le monde extérieur, l'adaptation au monde extérieur, la coordination des différents organes. Il est le siège des fonctions cognitives (fonctions supérieures), telles que le langage, la mémoire, l'idéation..., des fonctions praxiques et des fonctions exécutives [9].

2. Cerveau

Le cerveau (encéphale) se situe dans le crâne. Au cours de son développement il peut être divisé en cinq parties continues : deux hémisphères cérébraux appelés le télencéphale, le diencephale, le métencéphale qui donne origine au cervelet et le tronc cérébral (Figures 1 et 2). Les hémisphères cérébraux sont constitués d'une portion profonde, la substance grise, qui comporte les corps cellulaires, d'une portion superficielle ; la substance blanche, qui comporte les axones des cellules, et des ventricules, contenant le liquide cébrospinal. Le cervelet comporte deux lobes latéraux et une portion centrale. Les différentes parties du tronc cérébrale sont le bulbe, la protubérance et le mésencéphale (cerveau moyen) [10]. Au niveau de l'encéphale, les cavités sont dénommées ventricules ; ils sont remplis de liquide cébrospinal et tapissés d'un simple épithélium épendymaire. On décrit quatre ventricules [9] :

- Le quatrième ventricule (V4), impair et médian qui se situe dans la fosse

cérébrale postérieure, en arrière de la moelle allongée et du pont et en avant du ventricule,

- Le troisième ventricule (V3), impair et médian, situé dans le diencephale ;
- Les ventricules latéraux (VL), pairs et symétriques, qui sont des cavités télencéphaliques.

2.1. Hémisphères cérébraux

Le télencéphale contient les importants hémisphères cérébraux. Ils remplissent la partie du crâne au-dessus de la tente du cervelet. Chaque hémisphère est constitué de cinq lobes : le lobe frontal, temporal, pariétal, occipital et le lobe enfoui : l'insula [9]. Chaque lobe présente en surface des reliefs marqués ; circonvolutions (gyrus) et des dépressions (sulcus), séparés partiellement par une profonde fissure longitudinale. Les principaux sillons latéraux sont : le sillon latéral dit de Sylvius, le sillon central dit de Rolando, et le sillon pariéto-occipital. Les principaux sillons médiaux sont : le sillon cingulaire, le sillon central, le sillon pariéto-occipital et la scissure calcarine [9,10]. La substance grise des hémisphères est répartie en deux territoires : une mince couche grise périphérique qui s'appelle le cortex cérébral, et de formations profondes : les noyaux gris centraux. La substance blanche située immédiatement au-dessous du cortex, comprend des axones qui unissent les hémisphères à la moelle, et qui passent tous par cette zone charnière que constitue l'entrée des pédoncules cérébraux dans la masse cérébrale, et contient aussi les axones de neurones d'association, dont certains restent intrahémisphériques, et dont d'autres passent d'un hémisphère à l'autre, constituant les commissures interhémisphériques. Il existe des faisceaux de fibres qui relient les différentes parties du cerveau, les commissures :

- Commissures interhémisphériques : corps calleux, commissures blanches antérieures et postérieures ;
- Commissures intrahémisphériques : fibres en « U » qui relient les

circonvolutions entres elles :

- Commissures mixtes (inter- et intrahémisphériques) : le fornix (anciennement trigone cérébral) [9].

2.2. Diencéphale

Le diencéphale est la portion de l'encéphale unissant le mésencéphale du tronc cérébral aux hémisphères cérébraux, encore dénommé le cerveau moyen [9]. Il est caché lors de l'examen du cerveau par les hémisphères cérébraux, et est constitué du troisième ventricule et de quatre étages, de haut en bas : l'épithalamus, le thalamus, le subthalamus et l'hypothalamus.

- L'épithalamus comprend la glande pinéale (épiphyse), qui est le centre de relais et d'intégration de la plupart des afférences corticales, et joue au rôle dans la motricité extrapyramidale, dans les comportements émotionnels et aussi aux mécanismes d'éveil et de maintien de vigilance,
- Le thalamus est le noyau gris central le plus volumineux, et constitue le lieu de passage de la plupart des voies sensitives,
- Le subthalamus comprend le noyau subthalamique, qui a un rôle dans le tonus musculaire, et la facilitation des mouvements,
- L'hypothalamus a une fonction endocrine et sécrétoire de centre de contrôle central des fonctions végétatives et endocriniennes : faim, satiété, contrôle des sécrétions hormonales, dynamisme, éveil [9].

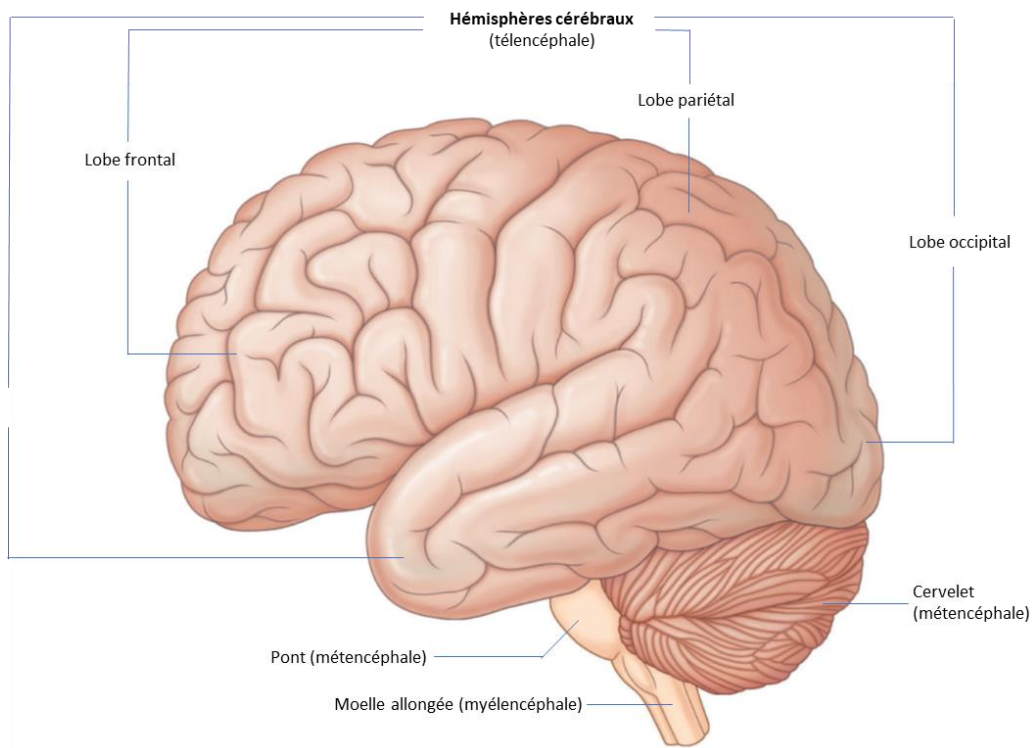


Figure 1: Vue latérale du cerveau [10].

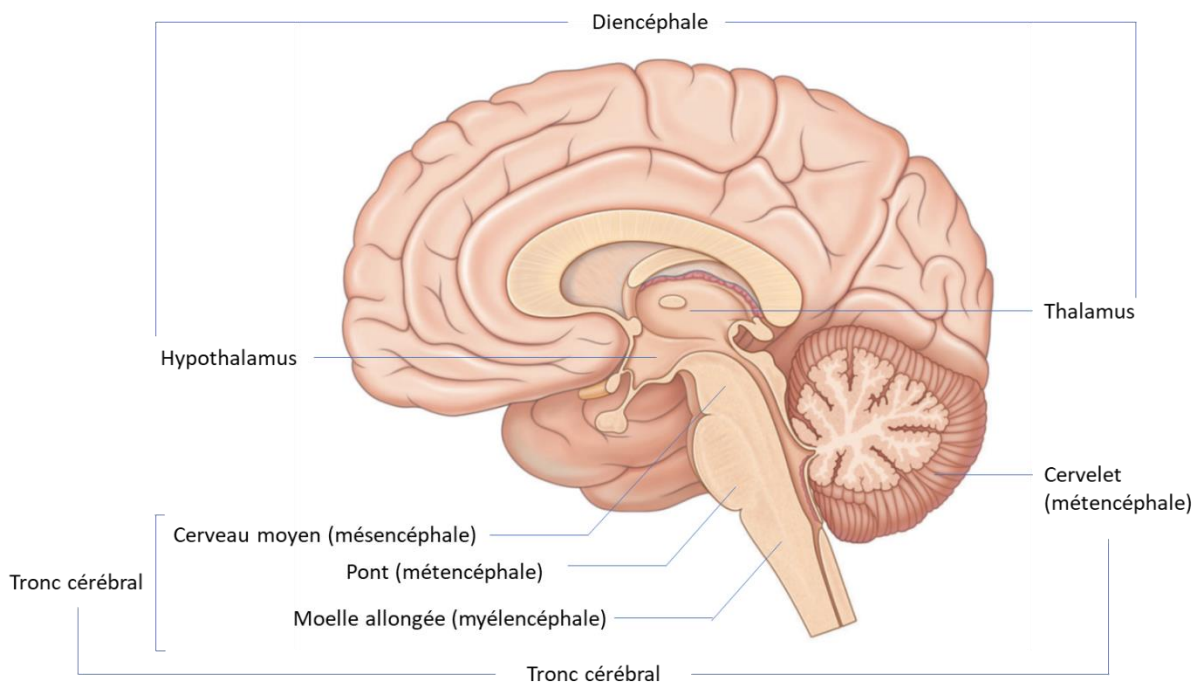


Figure 2: Vue sagittale du cerveau [10].

2.3. La fosse cérébrale postérieure

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 [8]. Les limites antérieures de la fosse sont la face dorsale de la selle turcique de l'os sphénoïde centré par le clivus de la lame basilaire de l'os occipital. En arrière et en bas, elle est limitée par les écailles de l'os occipital centré par une ouverture large qui est le foramen magnum (trou occipital). En haut, elle est limitée par la tente du cervelet, et latéralement, les limites antérieures de la fosse crânienne postérieure correspondent au bord supérieur de la partie pétreuse de la partie pétromastoïdienne de l'os temporal. [8, 10, 11, 12].

La fosse cérébrale postérieure loge le tronc cérébral et le cervelet qui est centré par le 4^{ème} ventricule.

2.3.1. Tronc cérébral

Le tronc cérébral est situé entre la moelle spinale en bas, et le diencephale en haut. Il comprend de bas en haut trois parties : la moelle allongée (ou bulbe rachidien), le pont (ou protubérance annulaire) et le mésencéphale ou (pédoncule cérébral). C'est le lieu de passage des faisceaux ascendants, descendants et d'association transitant entre la moelle et le cerveau [9, 10, 11, 12, 13] (Figure 2).

2.3.1.1. Moelle allongée

C'est la partie la plus caudale du tronc cérébral [9]. Elle dérive du myélocéphale et prolonge la moelle épinière, elle se termine au foramen magnum ou à l'émergence des racines les plus hautes du premier nerf cervical, alors que sa limite supérieure correspond au sillon bulbo-pontique. La moelle allongée est réunie au cervelet par une paire de pédoncules cérébraux inférieurs [8, 9, 11, 13].

2.3.2.1. Pont (Protubérance annulaire)

La protubérance annulaire est composée de très nombreuses fibres transversales (fibres ponto-cérébelleuses) [13]. Ces fibres se regroupent latéralement pour former les pédoncules cérébelleux moyens qui s'incurvent vers la face antérieure du cervelet. Elle est séparée du bulbe par le sillon bulbo-pontique. La gouttière médiane qui apparaît entre les deux éminences pyramidales porte le nom de sillon basilaire. La limite supérieure entre le pont et les pédoncules cérébelleux moyens est fixée arbitrairement par l'émergence des racines du trijumeau [11, 13].

2.3.3.1. Mésencéphale

Le mésencéphale ou le cerveau moyen est la première partie du tronc cérébral. Il est situé à la jonction entre les fosses crâniennes moyenne et postérieure [9]. 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 [8, 12, 13].

2.3.2. Cervelet

Situé dans la fosse crânienne postérieure, le cervelet ou (cérébellum) est en arrière de la moelle allongée et du pont, dont il est séparé par le quatrième ventricule. Il est relié au tronc cérébral par les pédoncules cérébelleux :

- Le pédoncule cérébelleux supérieur, principale voie cérébelleuse efférente, qui unit le cervelet au mésencéphale,
- Le pédoncule cérébelleux moyen, continuation de la voie corticopontique, qui unit le pont au cervelet,
- Le pédoncule cérébelleux inférieur, principale voie cérébelleuse afférente, qui unit la moelle allongée au cervelet [9].

Le cervelet présente une partie centrale médiane, le vermis, et deux parties latérales, les hémisphères cérébelleux, eux-mêmes subdivisés en lobules [9]. Sa

surface (cortex cérébelleux) est creusée par de nombreux sillons de direction grossièrement transversale séparant des lamelles cérébelleuses [13].

Le cervelet occupe la majeure partie de la fosse cérébrale postérieure. C'est une structure nerveuse importante qui joue un rôle essentiel dans l'initiation et le contrôle de l'activité motrice surtout l'équilibre. C'est un organe d'intégration et de coordination des mouvements et du tonus musculaire [9,14].

2.3.3. 4ème ventricule

Le 4^{ème} ventricule est une cavité épendymaire médiane localisée entre le cervelet en arrière et le tronc cérébral en avant [11]. Il est rempli de liquide céphalo-rachidien, et fait au canal de l'épendyme et, à sa partie haute, se poursuit par un canal très fin, l'aqueduc de Sylvius. Il a la forme d'un losange [16]. Il est connecté rostralement à travers l'aqueduc de Sylvius au 3^{ème} ventricule, caudalement par le foramen de Magendie à la grande citerne et latéralement par les foramens de Luschka aux citernes de l'angle ponto-cérébelleux [8, 11, 13, 15]. Sa face antérieure est formée par le tissu nerveux du tronc cérébral : le plancher du quatrième ventricule [16]. La face postérieure est au contraire pratiquement réduite à la membrane épendymaire, non protégée par du tissu nerveux, appelée « membrana tectoria », percée au milieu par le trou de Magendie [8, 16]. Le voile épendymaire supérieur est tapissé d'une couche mince de tissus nerveux, appelée la valvule de Vieussens [16].

3. La moelle spinale

La moelle spinale est un long cordon aplati d'avant en arrière [9]. Sa forme globale est presque cylindrique et, en coupe transversale, elle est presque circulaire avec un canal central [10]. Elle s'étend de la première vertèbre cervicale (atlas) à la deuxième vertèbre lombaire, en suivant la courbure sagittale du canal vertébral [9]. Elle occupe les deux tiers supérieurs du canal vertébral. Tout au long de son trajet dans le canal vertébral, la moelle spinale n'a pas un diamètre constant, mesurant en moyenne 1 cm, et sa longueur est de 42 cm en moyenne [9,10]. Elle présente deux zones d'élargissement (renflements) correspondant aux régions d'où naissent les nerfs spinaux destinés à l'innervation des membres supérieurs (renflement cervical) et inférieurs (renflement lombosacral) [10].

Au centre, la moelle comporte un petit canal central de la substance grise et de la substance blanche (cordons) :

- La substance grise est constituée des corps cellulaires des cellules nerveuses. Ces corps cellulaires sont organisés en colonnes le long de la moelle. En coupe transversale, ces colonnes ont une forme en H de la partie centrale de la moelle spinale et comprend de part et d'autre une corne dorsale (sensitive) et une corne ventrale (motrice) [9, 10],
- Les cordons sont des colonnes de substance blanche formées par les axones myélinisés des voies ascendantes, descendantes et d'association. On distingue :
 - Les cordons antérieurs qui véhiculent les voies descendantes motrices,
 - Les cordons latéraux : entre les sillons collatéraux antérieur et postérieur,
 - Les cordons postérieurs qui véhiculent les voies ascendantes

sensitives [9].

La moelle spinale est formée par une succession de segments médullaires : les métamères. A chaque métamère correspond un territoire fonctionnel qu'il est possible d'exploiter au niveau du corps :

- Territoire cutané, ou dermatome,
- Territoire musculaire ou myotome,
- Territoire radiculaire ou sclérotome.

La moelle correspond au lieu de passage des voies ascendantes et descendantes et est le siège de l'arc réflexe [9].

4. Les méninges

Les méninges sont trois membranes concentriques qui entourent, protègent et soutiennent le cerveau et la moelle spinale au sein de la cavité crânienne et du canal vertébral. On distingue les méninges vertébrales qui s'étendent de l'atlas (première vertèbre cervicale) à la deuxième vertèbre sacrale ; elles sont en continuité avec les méninges crâniennes, qui s'étendent de la base du crâne à la voûte crânienne [9].

- La dure mère qui est la membrane la plus épaisse et la plus externe des trois, située au contact de l'os et englobe dans des dédoublements des sinus veineux et constitue la faux du cerveau et la tente du cervelet [8,10],
- L'arachnoïde qui est sous forme d'une membrane mince, située à la face interne de la dure mère, séparée de cette dernière par un espace séreux virtuel (l'espace sous-dural) [9,10],
- La pie-mère qui est beaucoup plus fine et adhère directement la surface des replis, notamment entre la moelle allongée et le cervelet (toile choroïdienne supérieure) et dans la fente cérébrale de Bichat. La pie-mère est séparée de l'arachnoïde par l'espace sous-arachnoïdien rempli de liquide cébrospinal [9].

II. Rappels anatomo-pathologiques

L'épendymome représente 6,5 % des tumeurs du système nerveux central [1] et 1,6% de la totalité des cancers de l'enfant [2]. Ces tumeurs se développent à partir des cellules épendymaires tapissant les ventricules cérébraux, le canal central de la moelle épinière ou le filum terminal [4]. Quatre-vingt-dix pour cent de ces tumeurs sont intracrâniennes, et presque deux tiers de ces dernières se situent dans la fosse postérieure [3].

1. Classification des épendymomes

La classification de l'Organisation mondiale de la santé distingue quatre types de tumeurs épendymaires : l'épendymome myxopapillaire et le subépendymome (grade I), l'épendymome classique et ses variantes (grade II), l'épendymome anaplasique (grade III). Peu d'études détaillent ces tumeurs dans une série pédiatrique [4].

- Grade I : subépendymome et épendymome myxopapillaire : les subépendymomes sont des tumeurs bénignes, d'évolution lente, attachées aux parois des ventricules. Elles surviennent chez l'adulte et ne seront pas développées ici, les épendymomes myxopapillaires sont situés en grande majorité dans la région du cône médullaire, dans la queue-de-cheval et le filum terminal, plus rarement dans d'autres secteurs médullaires, voire ventriculaires. Le sex-ratio homme/femme est de 2:1. Les cellules tumorales ont une disposition papillaire autour d'un axe vascularisé occupé par un stroma myxoïde. L'immunohistochimie est positive pour la GFAP, la protéine S100 et la vimentine, négative pour les cytokératines [6],
- Grade II : la forme la plus fréquente est de type classique : tumeur bien délimitée, modérément cellulaire, à noyaux monomorphes comportant une chromatine « poivre et sel ». Les mitoses sont rares ou absentes. La présence

de pseudo rosettes périvasculaires et de rosettes épendymaires est caractéristique, quatre autres variants histopathologiques sont décrits : cellulaire, papillaire, à cellules claires et tanycytique : les épendymomes à cellules claires sont le plus souvent supratentoriels et corticaux, surviennent chez l'enfant et auraient un pronostic plus défavorable. Dans ce variant, les rosettes épendymaires vraies sont le plus souvent absentes et la tumeur est souvent parcourue de nombreux vaisseaux branchés. Ils sont caractérisés par une trisomie 19, souvent associée à une délétion du 13q21.31–31.2 et trois copies de 11q13.3–13.4, [17], les épendymomes tanycytiques sont typiquement médullaires ;

- Grade III : épendymome anaplasique.

L'épendymome anaplasique conserve des pseudo rosettes périvasculaires mais est caractérisé par une forte densité cellulaire et un index mitotique élevé. On peut également observer une prolifération vasculaire et des pseudopalissades périnécrotiques. Le diagnostic d'épendymome est parfois difficile à affirmer dans les formes peu différenciées [6].

La classification OMS 2016 [12] intègre la biologie moléculaire et reconnaît désormais cinq types de tumeurs épendymaires : subépendymome, épendymome myxopapillaire, épendymome (incluant le type classique et 3 variants histopathologiques : épendymome papillaire, épendymome à cellules claires et épendymome tanycytique), épendymome avec gène de fusion RELA et épendymome anaplasique [6].

2. Etude anatomopathologique

2.1. Macroscopie

Les épendymomes sont issus des cellules épendymaires qui bordent les voies de circulation craniospinales du liquide céphalo-rachidien. Elles sont normalement bien délimitées avec des zones de calcification, des zones hémorragiques ou kystiques. Malgré cela, les épendymomes sont des tumeurs localement invasives qui s'infiltrent par contiguïté dans le tissu cérébral adjacent. Les tumeurs de la fosse postérieure infiltrent fréquemment le tronc. Dans 1 /3 des cas, la tumeur peut se projeter à travers le foramen ovale et infiltrer la moelle épinière. L'incidence de dissémination spinale sous arachnoïdienne est estimée entre 7% et 12%. Les métastases systémiques sont rares et, quand elles sont présentes, montrent une prédilection pour le foie, les poumons et l'os. Ces tumeurs peuvent varier histologiquement : de tumeurs bien différenciées, sans anaplasie et peu polymorphes à des tumeurs riches en cellules avec une activité mitotique, une anaplasie et une nécrose importantes [3].

Les formes intraventriculaires représentent 40% des épendymomes sus-tentoriels. La lésion apparaît sous la forme d'une tumeur charnue, bien circonscrite, occupant la cavité ventriculaire qu'elle dilate. La base d'implantation tumorale sur la paroi ventriculaire est parfois étroite, donnant à la tumeur un aspect pédiculé, ou au contraire large et étalé. Au niveau de son implantation, la tumeur devient infiltrante. Dans le ventricule latéral, la lésion se développe volontiers au niveau du carrefour. Dans le « 4^{ème} ventricule, l'insertion peut se faire sur le toit avec un développement vers une ou deux cornes frontales, parfois sur les parois latérales ou la paroi postérieure, la lésion occupant alors tout le ventricule. Les formes paraventriculaires représentent 60% des épendymomes sus-tentoriels. La tumeur se développe en profondeur. L'aspect varie d'une lésion bombant dans le ventricule à une lésion intraparenchymateuse tangente à la paroi ventriculaire. Les kystes intratumoraux sont

fréquents. Enfin, les formes intraparenchymateuses sont exceptionnelles, provenant probablement d'îlots de cellules épendymaires plus ou moins différenciées, incluses dans la substance blanche. Dans le 4^{ème} ventricule, l'insertion se fait le plus souvent au niveau du plancher (80%), et plus précisément dans le triangle inférieur bulbaire. Cette insertion est parfois linéaire d'un récessus latéral à l'autre. L'extension tumorale peut se faire vers la grande citerne par le trou de Magendie, vers le bas avec un prolongement médullaire ou latéralement vers l'angle pontocérébelleux par les trous de Luschka. Plus rarement (15%), l'épendymome peut s'insérer sur le toit du 4^{ème} ventricule, la tumeur remplissant le ventricule et infiltrant le vermis. Enfin, l'insertion se développant, soit vers l'angle pontocérébelleux uniquement, soit dans l'angle et le 4^{ème} ventricule infiltrant alors volontiers les pédoncules cérébelleux. Les épendymomes du tronc cérébral sont exceptionnelles ainsi que les formes cérébelleuses [7].

2.2. Microscopie

Le diagnostic d'épendymome est habituellement facile devant une tumeur intraventriculaire, qui présente en microscopie des dispositifs architecturaux évocateurs [6] :

- Les pseudo rosettes périvasculaires : ce sont des cellules arrangées de manière radiaire autour d'un vaisseau, dont les prolongements sont à l'origine d'un espace fibrillaire périvasculaire anucléé ; fréquentes mais non spécifiques [6], elles sont observées dans la plupart des épendymomes (Figure 3) [7],
- Les rosettes épendymaires vraies ou tubes : ce sont des cellules rangées au pourtour d'une lumière centrale, reproduisant un canal épendymaire en miniature, elles sont moins fréquemment observées mais plus spécifiques que les pseudo rosettes (Figure 4) [6, 7].

Les cellules tumorales sont dotées d'un noyau rond et régulier, responsable du

caractère monomorphe de la tumeur. La forme du cytoplasme est variable. Au niveau des rosettes vraies, les cellules sont cylindriques et s'accompagnent de cils et de blépharoplastes à leur pôle apical [7].

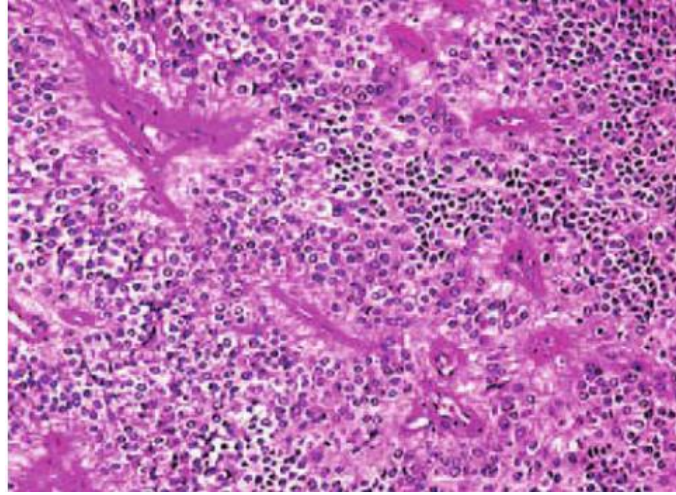


Figure 3: Image de pseudo rosette avec disposition radiaire des prolongements cellulaires des cellules tumorales autour des vaisseaux (coloration hématoxyline-éosine-safran x 200) [7].

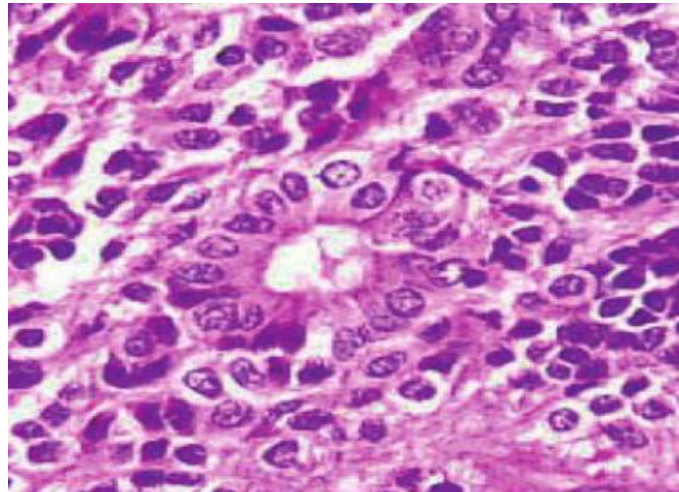


Figure 4: Répartition des cellules tumorales en rosettes autour d'une lumière (coloration hématoxyline-éosine-safran x 200) [7].

3. Immunohistochimie [17]

Des techniques immunohistochimiques sont souvent effectuées en complément dans le but de mettre en évidence des antigènes ayant un intérêt diagnostique ou pronostique. L'immunohistochimie montre généralement dans les épendymomes une positivité focale, volontiers apicale (ou paralogienne) et punctiforme avec *l'epithelialmembraneantigen* (EMA) au niveau des cellules formant les tubes épendymaires présents dans les formes les plus différenciées et une positivité de la GFAP renforcée autour des vaisseaux au sein des pseudo-rosettes. Une positivité intense avec l'anticorps anti-Olig2 doit faire remettre en cause ce diagnostic. La classification de l'OMS oppose les épendymomes de bas grade (II) à ceux de haut grade (III ou anaplasique) les formes de haut grade se caractérisent par la présence d'une activité mitotique ou de prolifération « significative », d'un pléiomorphisme nucléaire, d'une haute densité cellulaire, de nécrose, de vaisseaux proliférants et d'une perte de la différenciation la valeur pronostique du *grading* de l'OMS est contestée, tantôt significative, tantôt non significative la qualité d'exérèse reste le facteur pronostic majeur (Figure5).

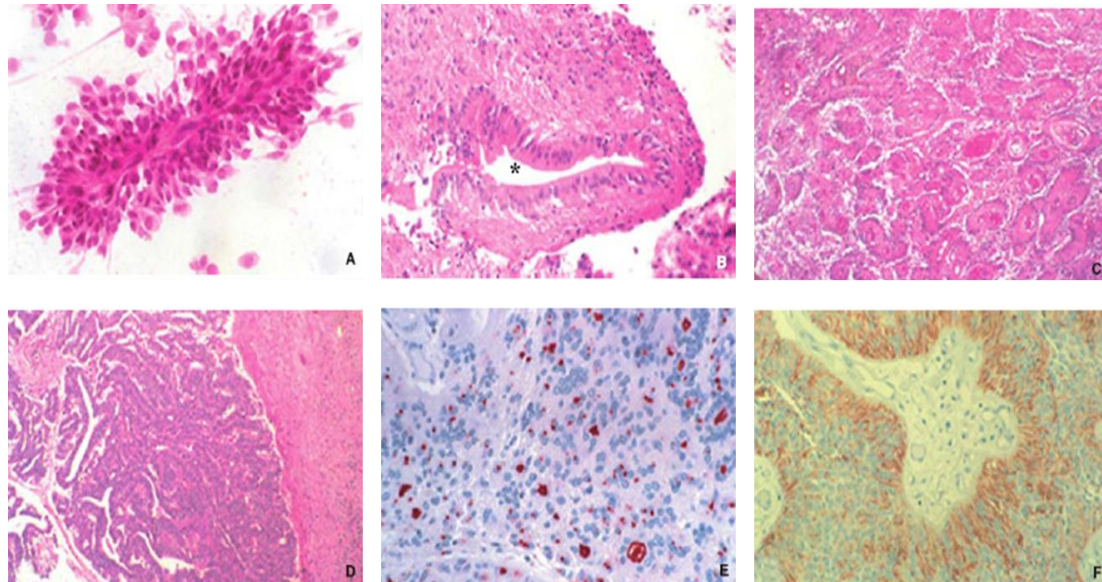


Figure 5: Ependymomes. HES : Hématine–éosine–safran ; IHC : immunohistochimie¹ [17].

- 1A. Smear (x25) : branchement caractéristique des cellules tumorales sur les vaisseaux.**
- B. HES x 25 :** formation des tubes épendymaires (astérisque) dans une forme bien différenciée.
- C. HES x 10 :** pseudo-rosettes périvasculaires.
- D. HES x 10 :** tranche limitation de la tumeur du parenchyme cérébral adjacent.
- E. IHC : anti-épithélial-membrane antigen (EMA) (x 25) :** positivité en « boule » et au pôle apical des cellules formant les tubes épendymaires.
- F. IHC : anti-gliol fibrillary acidic-protein (GFAP) (x25) :** positivité des cellules tumorales périvasculaires.

4. Biologie moléculaire

La difficulté à prédire le comportement de la tumeur à partir de facteurs cliniques et histologiques a déplacé l'attention sur la biologie moléculaire et cellulaire de l'épendymome afin d'identifier de nouveaux corrélats de l'évolution de la maladie et de nouvelles cibles thérapeutiques. Une meilleure compréhension de la biologie de l'épendymome reste essentielle pour identifier d'autres marqueurs pronostiques, découvrir des cibles moléculaires pour des agents thérapeutiques nouveaux ou existants en clinique et permettre d'adapter le traitement adjuvant en fonction des caractéristiques moléculaires spécifiques de la tumeur. Les progrès dans ces domaines pourraient minimiser les effets indésirables à long terme du traitement et améliorer la

survie du patient [18].

4.1. Caractéristiques moléculaires des épendymomes

Les caractéristiques moléculaires de chaque épendymome sont spécifiques de la localisation de la cellule-souche neurale dont il est issu [19]. L'activation du « driver oncogénique » putatif des épendymomes supratentoriels (EPHB2) transforme en épendymome des cellules-souches épendymaires exclusivement lorsqu'elles sont prosencéphaliques, mais non mésencéphaliques ou spinales. Ainsi, selon la cellule d'origine qui dépend de la localisation, 3 groupes différents peuvent être distingués : supratentoriel (ST), infratentoriel (FP = posterior fossa) et spinal (SP) [20]. Contrairement aux autres tumeurs pédiatriques intracrâniennes, le nombre de variations nucléotidiques isolées, d'insertions ou de variations focales du nombre de copies (> 5 copies) est très faible : très peu d'amplifications ou de délétions (en dehors de CDKN2A dans les épendymomes supratentoriels avec gène de fusion RELA). En CGH, l'épendymome pédiatrique présente globalement un nombre d'aberrations chromosomiques inférieures à celui de l'adulte (3,8 vs 7,5). Le profil de méthylation de l'ADN, en particulier des régions promotrices, est un reflet fiable et immuable de l'origine cellulaire. Le profil de méthylation réalisé sur 500 tumeurs épendymaires (EPN) issues de patients de tous âges permet de distinguer 4 sous-groupes en intracrânien, en excluant les subépendymomes : 2 supratentoriels (STEPN-RELA ; ST-EPN-YAP1) ; 2 infratentoriels (PF-EPN-A ; PF-EPNB) . [20] :

➤ Deux formes supratentorielles :

- ST-EPN-RELA est le seul de tous les épendymomes caractérisé par un grand nombre de changements du nombre de copies d'ADN, témoignant de phénomènes de chromothripsis, en particulier sur le chromosome 11. Un nouvel oncogène de fusion y a été décrit entre 2 gènes du chromosome 11, RELA (effecteur principal de la voie NFκB) et C11orf95

(dont le rôle précis reste à identifier). Ce gène est tumorigène à lui seul quand il est exprimé dans une cellule neurale souche [21]. Ce gène de fusion dont il existe 7 transcrits décrits est présent dans 70 à 80 % des tumeurs supratentorielles et aucune des 64 tumeurs de la fosse cérébrale postérieure [21,22]. Ce groupe est caractérisé par une délétion de CDKN2A dans 16 % des cas, une perte du chromosome 9 en totalité ou de son bras court seul dans 52 % des cas et un gain du 1q dans 24 % des cas. L'immunohistochimie pour CCND1 (cible transcriptionnelle de NFκB) et LICAM (témoin de l'activation de NF-κB) sont des témoins fiables de la présence de ce gène de fusion. Le pronostic de ce groupe semble plus sévère en dehors de la sous-population des épendymomes à cellules claires riches en vaisseaux branchés [23],

- Le groupe ST-EPN-YAP1 ne présente pas d'instabilité chromosomique excessive et est caractérisé un gène de fusion entre Yes-associated protein 1 fusion (YAP1) situé sur le chromosome 11 et MAMLD1 ou FAM118B. Le pronostic semble favorable ;
- Deux formes de la fosse cérébrale postérieure [24] :
- PF-EPN-A affecte surtout des plus jeunes enfants, de sexe masculin. Les tumeurs présentent peu d'instabilité génomique, un gain de chromosome 1q dans 25 % des cas, une hyperméthylation des îlots CpG (phénotype CIMP+). Cette méthylation concerne en particulier le complexe répresseur Polycomb 2 qui est chargé du maintien du silence transcriptionnel au cours du développement et à l'âge adulte en modulant la structure de la chromatine [25]. La tenascineC et la laminine alpha-2 sont surexprimées en immunohistochimie. Le pronostic est mauvais,
 - PF-EPN-B affecte plutôt l'adolescent et le jeune adulte de sexe féminin.

Les tumeurs présentent une grande instabilité chromosomique portant plus souvent sur la totalité que sur une portion des chromosomes, mais sans aspect de chromothripsis. Un gain du 1q est observé dans 18 % des cas. Une perte fréquente du chromosome 22q, Le pronostic est meilleur que dans les formes PF-EPN-A à tel point que certains prônent l'abstention de radiothérapie en première intention si l'exérèse est complète [26] ;

4.2. Expression des Micro-ARN dans les épendymomes intracrâniens

Les microARN (miARN) sont de petits ARN non codants qui n'ont pas de capacité de codage des protéines et agissent en bloquant la traduction de l'ARN messager (ARNm) et régulent ainsi l'expression des gènes. Les microARN (miARN) sont devenus des molécules importantes dans la biologie du cancer au cours des dix dernières années. Cependant, leur rôle dans les épendymomes est très mal connu. Il a été démontré que les épendymomes de haut grade avaient des niveaux accrus d'expression de miARN [27]. Le profil d'expression des miARN a montré que des épendymomes d'endroits différents présentaient un profil différent de miARN. La régulation négative du miARN-203 (situé dans le chromosome 14q32) est fortement associée au "délai de rechute" dans l'épendymome. La régulation à la hausse d'autres miARN situés dans 14q32, tels que miARN-432, miR-411, miR-376a, miR-381 et miR-487b, était associée à une probabilité plus faible sans rechute. [28]. Le miARN 29a / c s'est révélé être un régulateur clé de l'expression de la sous-unité alpha 2 de la laminine (LAMA2) observée dans l'épendymome de la fosse postérieure.

Une étude récente a évalué l'expression des miARN dans des échantillons archivés d'épendymomes intracrâniens pédiatriques fixés au formol et fixés à la paraffine (FFPE). A travers les résultats obtenus, il a été observé que l'expression de miR-135a-3p, miR-137, miR-17-5p, miR-181d et let-7d-5p étaient hautement

régularisés. De plus, une expression significativement plus élevée de miR-203a a été détectée dans les tumeurs de grade III, ce qui suggère son utilisation possible comme marqueur pronostique ou de diagnostic.

Ces résultats élargissent les connaissances actuellement disponibles sur l'expression des miARN dans les épendymomes et fournissent une preuve supplémentaire de l'utilisation de l'analyse des miARN en tant que méthode complémentaire d'évaluation morphologique d'échantillons d'épendymome [29].

III. Epidémiologie

1. Epidémiologie descriptive

L'épendymome de l'enfant se localise dans 90 % des cas en intracrânien. Soixante pour cent sont des formes infratentorielles qui sont plus fréquentes chez le jeune enfant. Seulement, 10 % sont localisés au niveau médullaire. Des localisations en dehors du système nerveux central sont décrites de façon exceptionnelle. Le sexe ratio est de 1 :1. L'âge de découverte est de 5 ans, et 25 à 40% des cas sont âgés de moins de 2 ans [6].

2. Epidémiologie analytique

2.1. Facteurs génétiques

Le cancer est une maladie génétique de la cellule. La transformation d'une cellule normale en cellule maligne est liée à l'accumulation d'altérations chromosomiques et géniques, conduisant progressivement la cellule à acquérir un état dédifférencié, des capacités de prolifération locale et métastatique. Ces altérations, ou mutations, sont acquises spontanément du fait d'erreurs de réplication de l'ADN lors de la division cellulaire ou sont induites par des agents mutagènes. Ce sont des mutations somatiques. On oppose ces mutations aux mutations constitutionnelles ou germinales, héritées d'un des parents ou survenues très tôt dans la période post-zygotique (néomutation) et présentes dans l'ensemble des cellules de l'organisme. Les sujets porteurs de ces altérations génétiques constitutionnelles ont, d'une part, un risque tumoral plus important que la population générale et, d'autre part, un risque de transmettre ces altérations à leurs enfants [30].

Plusieurs études ont été réalisées sur les anomalies génétiques dans les épendymomes dans l'intention de trouver un marqueur spécifique. Des troubles multiples ont été décrits, incluant des pertes chromosomiques partielles ou totales (1p,

4q, 6q, 9, 10, 11, 13, 16, 17, 19q, 20, et 22q), mais 40% des épendymomes chez l'enfants ne présentait aucune anomalie chromosomique décelable [31, 32]. Les anomalies les plus fréquemment décrites sont la perte des bras des chromosomes 22 et 6 qui sont présentes dans respectivement 23% et 15% de ces tumeurs [33, 34, 35] ; suggérant la présence de gènes suppresseurs de tumeur au niveau de ces chromosomes, et le gain de 1q présent dans 20% des cas [32]. Ces études ont pu aussi démontrer que les altérations génétiques sont différentes chez l'enfant et chez l'adulte et aussi selon la localisation tumorale (intracrânienne ou spinale) [36].

1.3.1. Chromosome 22

Les épendymomes sont fréquent chez les patients porteurs de neurofibromatose de type 2 (NF2), une maladie héréditaire caractérisée par le développement de schwannomes vestibulaires bilatéraux et de méningiomes et schwannomes de l'adulte et cette mutation a déjà été décrite dans le cadre des épendymomes de localisation spinale [37]. NF2 pourrait donc être un gène important dans la genèse des épendymomes de l'enfance. Ebert et al, 1999 [38] ont observé une délétion fréquente du chromosome 22 dans les épendymomes spinaux corrélée à une mutation du gène NF2. Dans le cadre des épendymomes intracrâniens, la délétion de 22q n'est pas liée à une mutation de NF2. Cet auteur a suggéré, donc, qu'un autre gène suppresseur de tumeur dans la région 22q (INI1/hSNF5/SMARCB1) pouvait être responsable de la carcinogenèse dans ces tumeurs. Cette observation a été confirmée par d'autres études [39].

Les résultats pour INI1 ont été très attendus dans les épendymomes, ce gène étant localisé sur chromosome 22q, et muté dans les tumeurs rhabdoïdes pédiatriques [40]. Kraus et al, 2001 ont réalisé une analyse moléculaire de 53 épendymomes et n'ont pas pu identifier des mutations ou délétions homozygotes du gène INI1. Ils ont, donc, conclu que INI1 n'a pas de rôle dans la pathogenèse des épendymomes, mais

ont démontré encore une fois une haute fréquence de perte allélique du chromosome 22, avec les taux le plus haut dans les localisations spinales [41].

1.3.2. Chromosome 6

Huang a montré que la LOH la plus fréquente avait lieu dans la région 6q (30.3 % des tumeurs testées présentaient une délétion d'une partie ou de tout le bras long du chromosome 6) [42]. Auparavant Reardon avait montré que des délétions et des réarrangements de la région 6q dans des proportions variables étaient parfois plus fréquents que ceux observés sur le chromosome 22 [31]. Ces délétions et ces réarrangements de la région 6q ont été déjà décrits dans d'autres types de tumeurs comme les gliomes [43], les tumeurs primitives neuroectodermiques (PNET) [44] et les leucémies aiguës [45]. De plus, des délétions ponctuelles des loci 6q22 et 6q23-q24 ont été corrélées à la progression maligne de tumeurs pancréatiques endocriniennes [46]. Dans l'étude de Huang (2003) le locus le plus souvent délété est 6q24-25.3, mais des anomalies sont aussi détectées au niveau de 6q15-16 et 6q21-22.1. Cette région présente plusieurs gènes qui ont été clonés comme par exemple IGF2R, MAP3K5, et ZAC. Ce dernier, inhibe la prolifération des cellules tumorales in vitro et in vivo chez la souris [47] et son expression est perdue ou réduite dans les lignées cellulaires des cancers du sein et dans les tumeurs primitives du sein [48]. Par rapport à la région 6q15-16, plusieurs études ont décrit la délétion de cette région dans les cancers du sein, leucémies aiguës et lymphomes non Hodgkiniens [49]. Un facteur de transcription, BACH2, qui possède un rôle dans la prolifération cellulaire a été localisé dans cette région [50]. Indépendamment du gène cible des délétions dans cette localisation, il semble définir un événement important dans la pathogenèse des épendymomes. D'autres études sont en cours pour identifier des possibles GST dans ces régions et déterminer leur rôle dans la tumorigenèse des épendymomes.

1.3.3. Autres altérations chromosomiques

D'autres études, moins nombreuses ont montré aussi des anomalies au niveau de chromosomes 17 et 1q [51, 52]. Le gène suppresseur de tumeur TP53, localisé au locus 17p13, a été considéré comme un gène candidat dans la genèse des épendymomes. Quelques rares études ont évalué la mutation de ce gène dans les épendymomes et ont montré sa faible fréquence [51].

2.2. Facteurs de risque infectieux

1.3.1. Polyomavirus SV40

Une étude américaine basée sur 54000 enfants a montré que les enfants dont la mère avait été vaccinée pendant la grossesse contre le virus de la poliomyélite SV40, avant 1963, ont une incidence augmentée de tumeurs neurologiques et d'hémopathies, par rapport à ceux dont la mère a été vaccinée après 1963, ou non pas été vaccinée [30]. En Suède, où 700 000 personnes ont été exposées dans l'enfance à ce vaccin, aucun impact n'a été observé sur l'incidence des tumeurs cérébrales, épendymomes en particulier (en tenant compte du fait que l'incidence déclarée des tumeurs cérébrales augmente de 9 à 13/100 000 entre 1960 et 1993) [53]. L'étude menée au Danemark a observé que l'incidence des épendymomes était 2.6 fois plus élevée chez les enfants âgés entre 0-4 ans, nés entre 1955 et 1962. Cependant les auteurs ont souligné que l'incidence de l'épendymome a atteint un pic en 1969, lorsque la contamination par le SV40 a été éradiquée. Cela suggère que l'incidence accrue de l'épendymome peut ne pas être due au SV40, mais probablement à d'autres facteurs [54]. La limitation de ces études tient cependant à plusieurs facteurs : le biais de rappel concernant les vaccinations de la part des patients, le degré de contamination des lots (tous les lots incriminés n'étaient pas contaminés ou l'étaient à des degrés divers), l'exposition au SV40 sous d'autres conditions (le taux de séroprévalence aux États-Unis serait de 2 à 20 % de la population) [53].

1.3.2. Autres facteurs infectieux

Il existe peu d'études sur le rôle éventuel d'autres facteurs infectieux. Deux études ont mis en évidence une association positive entre des antécédents d'infections maternelles virales pendant la grossesse (herpès, rubéole, oreillons, varicelle, grippe) et les tumeurs cérébrales de l'enfant [53, 54].

2.3. Radiations [53]

L'exposition externe aux rayonnements ionisants est un facteur de risque reconnu de tumeurs cérébrales. La littérature épidémiologique indique que pour une même dose, le risque de cancer du cerveau est plus important si l'exposition est reçue durant l'enfance qu'à âge adulte. *L'Oxford Survey Of Childhood Cancer* s'est intéressé au risque de cancer de l'enfant dont la mère avait été soumise à des examens radiologiques durant la grossesse. Cette étude a montré un excès de cancer du cerveau de l'ordre de 40% chez les enfants ayant reçu une exposition *in utero* à partir de 10 milliGrays.

2.4. Tabagisme passif

Le rôle de la consommation maternelle de tabac pendant et après la grossesse a été largement exploré dans les tumeurs cérébrales de l'enfant, sans que l'on ait pu démontrer d'association [57–60]. En 2016, Tettamanti a montré que le tabagisme maternel pendant la grossesse n'a eu que peu ou pas d'effet sur le risque de tumeurs cérébrales chez l'enfant. Cependant, dans les analyses stratifiées selon l'âge au moment du diagnostic et le sexe de l'enfant, des associations positives ont été trouvées chez les enfants âgés de 5 à 9 ans. Dans cet intervalle d'âge, le tabagisme maternel pendant la grossesse était associé à un risque accru de TCC combinées uniquement chez les enfants de sexe masculin (RR = 1,50, IC 95% 0,96–2,34) [61]. L'association entre l'usage du tabac chez les parents et la TCC semble être plus forte chez les enfants diagnostiqués avant l'âge de cinq ans (OR 1,52, IC 95% 1,14, 2,02)

[62]. Une seule étude a mis en évidence une association entre le tabagisme de la mère pendant la grossesse et le risque d'épendymome (> 10 cigarettes par jour : OR, 4,71 ; IC à 95%, 1,69–13,1,1) [63].

IV. Diagnostic positif

1. Clinique

La durée d'évolution précédant le diagnostic est habituellement courte, inférieure à 6 mois, mais volontiers plus importante dans le groupe des tumeurs intraventriculaires. La symptomatologie peut s'aggraver brutalement en cas de blocage du liquide cébrospinal (LCS), en particulier pour les localisations du 4^{ème} ventricule [7].

En général, les manifestations cliniques de l'épendymome varient considérablement selon la localisation [63] :

- Pour les localisations supratentorielles à croissance lente, l'hypertension intracrânienne (HTIC) est le mode de révélation le plus fréquent, cette HTIC évolue parfois par à-coup successifs. Les signes de localisation n'inaugurent le tableau clinique que dans 20% des cas. L'épilepsie est rare. L'évolution de la maladie peut durer plusieurs années [7, 63],
- L'épendymome sous-tentorial prend naissance dans le quatrième ventricule, ce qui entraîne l'obstruction du flux de liquide céphalo-rachidien, provoquant une survenue précoce d'une pression intracrânienne élevée accompagnée de symptômes initiaux, notamment les céphalées, accompagnées de vertiges, de nausées et de vomissements, de diplopie et d'épilepsie, etc. Lorsque la tumeur se développe et opprime le vermis et l'hémisphère cérébelleux, les symptômes peuvent devenir aussi graves tels que la marche instable, le trouble de l'équilibre et l'ataxie [64]. Lorsque la tumeur opprime le tronc cérébral ou le nerf crânien, des symptômes tels que la déficience auditive, la difficulté à avaler et l'enrouement sont observés [63]. Les signes de souffrance focale s'observent plus volontiers dans les lésions des ventricules

latéraux [7].

1.1. Signes d'hypertension intracrânienne

L'hypertension intracrânienne est définie par l'augmentation de la pression hydrostatique du LCR au-delà de 15 mmHg [65]. Les signes d'HIC peuvent évoluer sur un mode aigu ou subaigu, menaçant rapidement la vie du patient par les conséquences mécaniques que la lésion causale crée sur le tronc cérébral, alors que les valeurs de la pression ne sont pas toujours très élevées. À l'inverse, certaines situations cliniques d'HIC peuvent évoluer sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois, avec des chiffres de PIC pouvant s'élever de façon paroxystique au voisinage de la pression artérielle [66].

Les signes essentiels de l'HTIC sont les céphalées, les vomissements en jet et les troubles visuels.

1.3.1. Céphalées

Elles sont particulières par leur rythme, apparaissant volontiers en fin de nuit, d'évolution récente sur quelques semaines, souvent intermittentes mais tendant à s'aggraver avec l'évolution de l'affection. La localisation est plus volontiers fronto-orbitaire ou occipitale, sans que cela traduise une localisation lésionnelle. Ces céphalées peuvent avoir un caractère positionnel, révélé quelquefois par une posture de la tête qui déclenche ou intensifie l'accès douloureux ; ce caractère positionnel est évocateur d'une lésion intraventriculaire partiellement mobile, pouvant exercer un mécanisme de clapet sur les voies d'écoulement du liquide céphalorachidien (syndrome de Bruns). Le changement de position du malade apporte, quelquefois, une amélioration clinique rapide. À leur acmé, elles peuvent être soulagées par les vomissements qui les accompagnent souvent [66].

1.3.2. Vomissements

Ils sont classiquement décrits comme survenant en jet, sans nausées. Ils peuvent être au premier plan de la symptomatologie, notamment chez l'enfant, dans le cas des tumeurs de fosse postérieure pouvant orienter à tort vers une pathologie digestive [66].

1.3.3. Troubles visuels

Les plus fréquents sont en rapport avec une diplopie horizontale due à une paralysie uni- ou bilatérale du VIe nerf crânien qui n'a aucune valeur localisatrice. Plus rare est l'atteinte d'un IIIe nerf crânien, en dehors de toute lésion compressive due à un engagement [66].

L'examen ophtalmoscopique révèle un oedème papillaire bilatéral qui accompagne des signes cliniques parfois modérés. Son absence n'élimine pas une HTIC [65,67].

1.3.4. Autres signes

Chez le nourrisson et le petit enfant, la séméiologie est particulière :

- Retard psychomoteur,
- Une macrocéphalie due à une hydrocéphalie (parfois isolée) et un bombement de la fontanelle antérieure,
- Torticolis témoignant d'un début d'engagement des amygdales cérébelleuses, somnolence

D'autres signes, moins évocateurs cependant, peuvent être observés dans l'évolution d'une HIC. Des acouphènes, uni- ou bilatéraux, à type de grésillements ou de bourdonnements, ainsi que des phases de vertiges ou d'instabilité apparaissant de façon paroxystique, surviennent en dehors de toute atteinte spécifique des voies cochléo-vestibulaires. Des troubles psychiques comportant irritabilité, modification du caractère, difficultés d'adaptation scolaire chez l'enfant, ont été observés dans les cas

où l'HTIC évolue sur une période prolongée, quelquefois de façon fluctuante [66].

1.2. Syndrome vestibulaire

Le syndrome vestibulaire central existe fréquemment lorsque le siège de la tumeur est plus latéral [68]. Il est observé en cas de lésion nucléaire ou supranucléaire, propose un tableau disharmonieux et multidirectionnel : une instabilité sans vertige vrai et à l'examen un déséquilibre anarchique. Les signes auditifs manquent mais d'autres signes neurologiques de l'atteinte associée d'autres structures neurologiques. Le nystagmus varie en fonction de l'atteinte mais peut être pur. On note aussi une hyperexcitabilité labyrinthique surtout lors de la stimulation rotatoire [69–71].

1.3. Syndrome cérébelleux

Les épendymomes se traduisent cliniquement aussi par un syndrome cérébelleux le plus souvent statique [65] par atteinte du vermis cérébelleux donnant lieu à des oscillations du tronc à la station debout avec une tendance à la chute, une instabilité de la marche qui est zigzagante, avec élargissement du polygone de sustentation, une danse des tendons, une hypotonie, et des réflexes pendulaires [72, 73].

1.4. Signes déficitaires [74]

Ils sont variables en fonction de la localisation de la tumeur :

- Hémiparésie ;
- Paralyse d'une ou plusieurs paires crâniennes :
 - Nerf oculomoteur révélé par une diplopie ou un strabisme
 - Paralyse faciale.
 - Troubles de la déglutition.

Beaucoup plus rarement, la tumeur est révélée par une perte de connaissance ou une crise comitiale.

1.5. Signes atypiques [74]

Les tumeurs cérébrales en générales s'accompagnent par des signes subaigus et non-spécifiques avec des troubles de comportement :

- Fatigabilité,
- Baisse des performances scolaires ;
- Baisse des activités ludiques.

2. Bilan radiologique

Habituellement, les personnes atteintes d'épendymome sont diagnostiquées après avoir présenté des symptômes. Les symptômes peuvent commencer lentement et ne pas être diagnostiqués avant qu'ils ne s'aggravent [75].

Durant ces dernières années, le diagnostic des tumeurs intracrâniennes en général, et de l'épendymome en particulier, a connu un énorme progrès grâce à l'apparition de nouvelles techniques d'imagerie.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est la principale modalité d'imagerie utilisée pour l'évaluation de l'épendymome intracrânien et de la colonne vertébrale. Bien que la tomodensitométrie (TDM) permette de mieux démontrer les calcifications petites ou subtiles dans les tumeurs, l'IRM permet de mieux délimiter l'étendue de la tumeur en raison de son contraste accru pour les tissus mous, de sa capacité d'imagerie multi planaire et de sa capacité à obtenir des informations complémentaires avec les séquences pondérées T1 et T2. Enfin, l'IRM évite l'utilisation de rayonnements ionisants, une stratégie souhaitable chez les enfants qui sont plus susceptibles que les adultes à une tumeur maligne induite par les rayonnements [76].

2.1. Radiologie standard du crâne de face et de profil

Dans les tumeurs cérébrales en général, elles souvent demandées dans l'exploration d'une macrocéphalie, et peuvent révéler une disjonction des sutures ou des empreintes digitiformes trop marquées [74]. Elles révèlent aussi un

agrandissement de la selle turcique avec érosion des clinoides postérieures, de la corticale du plancher voire une destruction du dorsum sellae ; chez l'enfant des impressions digitiformes, une disjonction et un aspect "peigné" des sutures [65].

Dans le cas d'épendymomes, elles ne peuvent que refléter les signes de l'hypertension intracrânienne qui varient en fonction de l'âge, ou montrer d'éventuelles calcifications tumorales qui sont rares au cours des épendymomes [65].

2.2. Échographie transfontanellaire (ETF)

Elle constitue la première investigation neuroradiologique à mettre en œuvre chez le nouveau-né et le nourrisson avant la fermeture des fontanelles ; elle doit être réalisée avec une sonde de haute fréquence. Elle peut permettre de dépister la lésion tumorale, de la situer anatomiquement, d'évaluer sa vascularisation, mais elle ne peut suffire à la prise en charge thérapeutique [77].

2.3. Tomodensitométrie cérébrale (TDM) [65, 77, 78]

Elle est la première méthode pour le diagnostic de masse cérébrale. Comparée à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), sa plus grande facilité d'utilisation en urgence et sa meilleure accessibilité dans certains pays expliquent son utilisation lors du diagnostic initial, malgré son caractère irradiant et la moindre résolution en contraste qu'il procure. Cet examen est réalisé avant et après injection de contraste iodé et même avec une acquisition de perfusion si l'abord veineux de l'enfant le permet. Réalisée initialement en incidence axiale, elle peut être complétée par des incidences coronales, les reconstructions sagittales sont moins utiles depuis l'IRM. Il permet d'évaluer l'image tumorale, le degré d'hydrocéphalie, et l'existence d'un œdème péri lésionnel :

- L'image tumorale : sans injection de produit de contraste, l'épendymome est une tumeur iso-dense ou discrètement hyperdense qui peut comporter quelques calcifications ou spontanément hyperdense si présence

d'hémorragie intra tumorale. Lors de l'injection de produit iodé, l'image se rehausse le plus souvent assez modérément et de manière hétérogène ;

- Le degré d'hydrocéphalie : à l'étage sus-tentorial, il peut s'agir du blocage d'une corne ventriculaire ou d'un ventricule latéral. Il apparaît alors dilaté dans la partie située en amont de la tumeur. Si la tumeur évolue dans le III^e ventricule, sur la ligne médiane, il existe une hydrocéphalie des ventricules latéraux par blocage des foramen intra-ventriculaires. Au cours d'une tumeur à point de départ paramédian, l'hydrocéphalie des ventricules latéraux peut être asymétrique. L'extension des épendymomes du IV^e ventricule entraîne une hydrocéphalie tri-ventriculaire.
- L'œdème péri lésionnel : il est le plus souvent peu important au cours des épendymomes. Il doit faire suspecter une tumeur maligne.

2.4. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Elle est actuellement la technique d'examen morphologique la plus sensible (95%) et la plus spécifique (97 %) pour la détection des tumeurs cérébrales pédiatriques [77]. Les techniques d'IRM conventionnelle permettent de définir la planification thérapeutique et d'optimiser les traitements (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) et apportent une définition anatomique et tissulaire optimale [78]. Elle permet d'obtenir des coupes dans les 3 plans axial mais surtout sagittal et frontal. Elle donne une meilleure résolution des images et des informations plus précises sur la tumeur par la réalisation de divers types de séquences et la possibilité d'injection de produit de contraste. Ses inconvénients sont la longueur de l'examen qui avec le nombre encore restreint d'appareils disponibles en limite son usage de première intention, d'autant que la nécessité d'une immobilité prolongée impose souvent chez l'enfant une anesthésie générale. L'IRM vient donc habituellement préciser le diagnostic porté par la tomodensitométrie. Elle précise [74] :

- Le siège et la taille dans les 3 dimensions ;
- Les extensions, en particulier l'extension dans le tronc cérébral ;
- Le caractère homogène ou hétérogène ;
- L'œdème péri lésionnel ;
- La vascularisation et la nécrose tumorales [7] ;
- Le retentissement sur les voies d'écoulement du LCR.

En IRM, l'épendymome apparaît en hypo-ou en iso signal en séquence pondérée T1 et en hyposignal en séquence pondérée T2. L'éventuelle composante kystique a un signal identique au liquide cébrospinal (LCS) en séquence pondérée T1 et un signal iso-intense ou plus souvent hyper-intense au LCS en séquence pondérée T2. La prise de contraste est généralement importante. L'hétérogénéité du signal est due à la présence de foyers hémorragiques, de calcifications ou de nécrose [7].

1.3.1. Séquences T1, T2 et FLAIR

Les épendymomes intracrâniens, y compris les épendymomes infra et supratentoriels, présentent généralement un signal élevé de séquence T2, et une intensité intermédiaire à élevée du signal FLAIR par rapport à la matière grise et à la substance blanche. Ces caractéristiques ont été attribuées à la forte proportion d'épendymomes avec accumulation de myxoïde intracellulaire et formation de kystes [79]. En conséquence, ils sont souvent visibles sur les séquences pondérées en T2 et FLAIR et sont également généralement visibles sur les images pondérées en T1 non améliorées.

Bien que les épendymomes soient généralement hypo-intenses en T1 et hyper-intense en T2 par rapport au parenchyme cérébral, les deux intensités des signaux T1 et T2 sont hétérogènes dans la tumeur. Ceci est particulièrement vrai pour les épendymomes supratentoriels, qui ont une plus grande propension que leurs contreparties infratentorielles à la formation extensive de kystes. Cela peut être

attribué à leur présentation clinique ultérieure et à taille plus grande au moment de la découverte. Les zones kystiques d'une lésion peuvent suivre l'intensité du signal du fluide sur les séquences pondérées en T2 et FLAIR ou rester hyper-intensives sur FLAIR en raison du contenu en liquide protéinique (Figure 6). Les calcifications, communes dans les épendymomes supratentoriels et infratentoriels (environ 50%), et les anciennes hémorragies ont généralement une intensité de signal très basse sur toutes les séquences IRM [80].

Sur les images pondérées en T1 postgadolinium, on observe généralement une amélioration avide des composants des tissus mous de la tumeur, mélangée à des zones faiblement stimulantes ou non amplificatrices. Une minorité de lésions ne présente que peu ou pas de rehaussement postgadolinium bien qu'elle soit composée principalement de tissus mous [80].

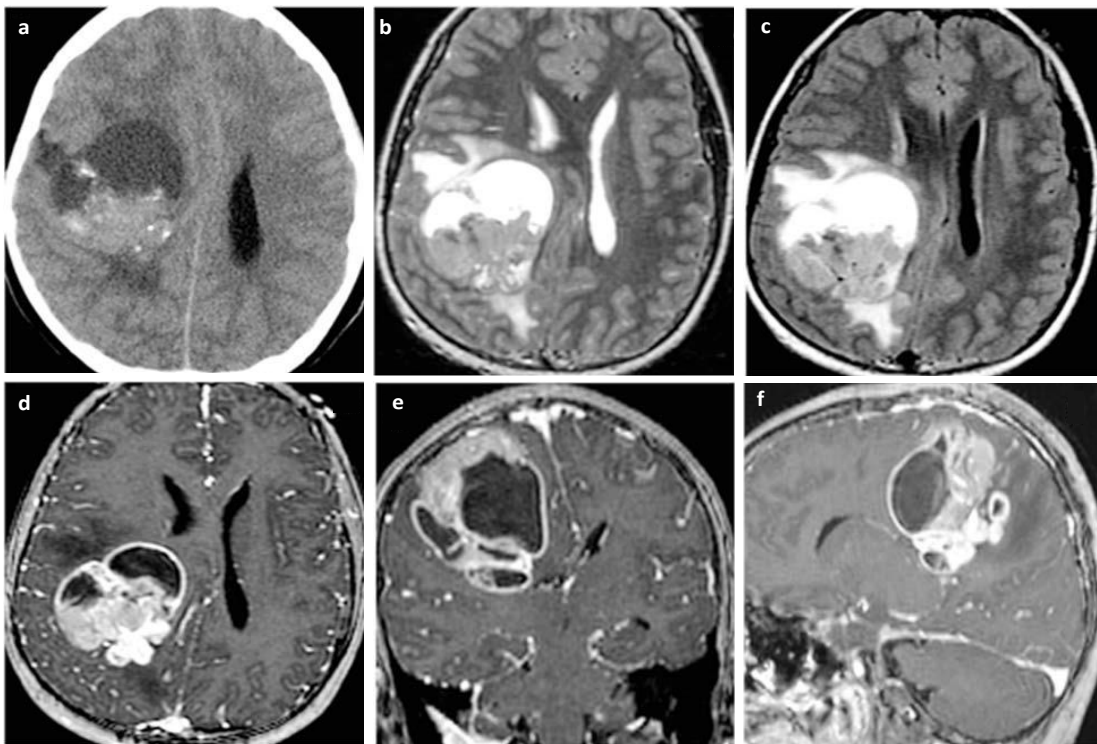


Figure 6: IRM d'un épendymome supratentoriel¹[80].

¹Épendymome supratentoriel chez une fillette de 10 ans sur un (a) tomodensitogramme sans contraste, séquence T2 pondérée, (c) séquence FLAIR et (d-f) : IRM postgadolinium en pondération T1. Contrairement aux épendymomes des fosses postérieures, la plupart des épendymomes supratentoriels (70%) sont

d'origine extraventriculaire. Les épendymomes supratentoriels présentent généralement des signaux T1 et T2 plus hétérogènes que leurs équivalents infratentoriels, en raison d'une plus grande tendance à la formation de kystes, à la calcification et à l'hémorragie.

1.3.2. Imagerie pondérée en diffusion

L'imagerie pondérée en diffusion est basée sur le mouvement aléatoire des molécules d'eau dans les tissus. Les tissus dans lesquels la diffusion d'eau est réduite démontrent un signal de diffusion pondérée élevé et un faible coefficient de diffusion apparente (CDA). L'imagerie pondérée en diffusion montre une diffusion réduite au sein des composants des tissus mous de certains épendymomes (Figure 7), probablement à cause de la cellularité élevée de certaines lésions. La diffusivité des épendymomes est généralement intermédiaire entre celle des astrocytomes pilocytaires et celle des tumeurs primitives neuroectodermiques [81]. Cependant, les valeurs de diffusivité ne sont pas complètement fiables pour établir des diagnostics histologiques.

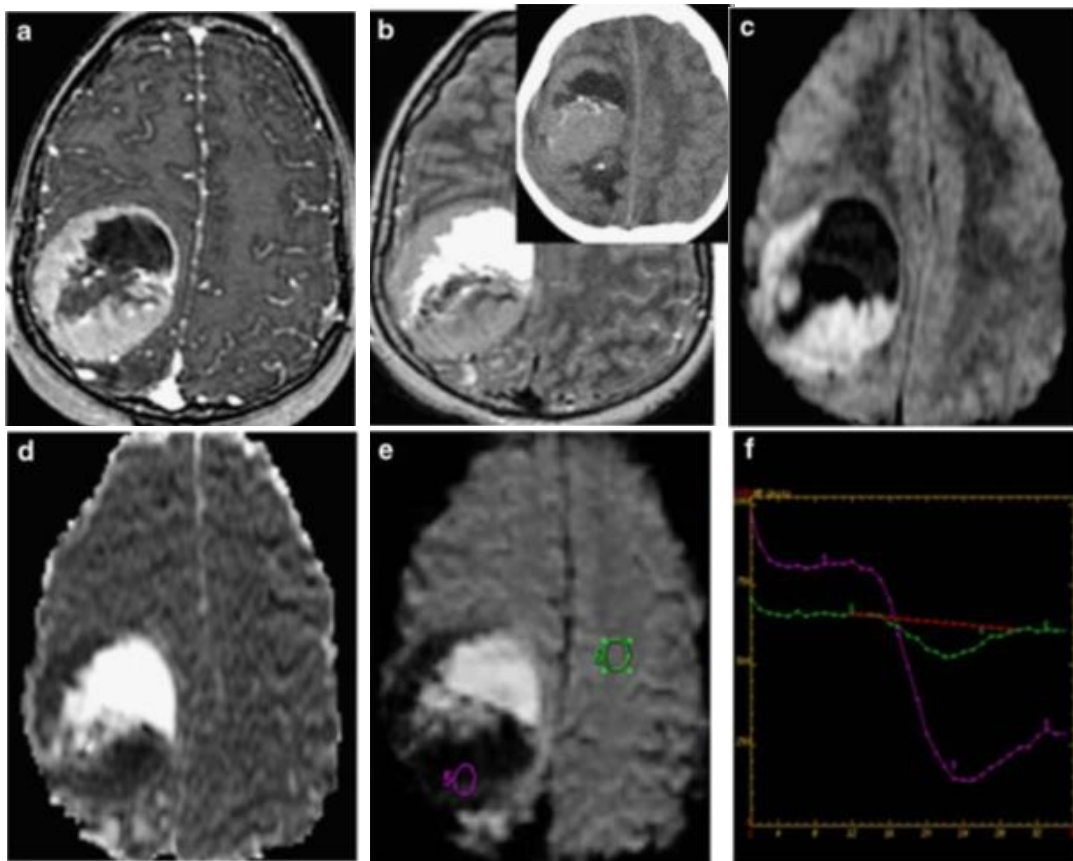


Figure 7: IRM d'un épendymome supratentoriel¹[80].

¹ Épendymome supratentoriel sur (a) un postgadolinium T1 ; (b) FLAIR (encadré : TDM sans contraste); (c) images pondérées en diffusion ; (d) coefficient de diffusion apparent; et (e) IRM de perfusion avec (f) mesures du volume sanguin cérébral. L'image pondérée en diffusion démontre une diffusion réduite dans les composants des tissus mous de certains épendymomes en raison de la cellularité élevée. L'imagerie pondérée en perfusion montre généralement un volume sanguin élevé dans la tumeur, avec un retour médiocre au niveau initial pouvant être attribué à l'absence de barrière hémato-encéphalique. La TDM démontre une isodensité ou une hyperdensité légère des parties solides de la tumeur dans les tissus mous solides, souvent un rehaussement hétérogène lors de la TDM post-contraste (non représentée) et des calcifications dans 50% des lésions. Bien que la TDM soit plus sensible à la calcification que la plupart des séquences IRM, les séquences pondérées en diffusion et perfusion, sensibles à la sensibilité, en c et e, ainsi que les séquences en écho à gradient, démontrent couramment les zones de calcification ou d'hémorragie comme vide / perte de signal.

1.3.3. IRM de perfusion et spectroscopie

L'IRM de perfusion et la spectroscopie RMN du proton ne sont réalisées que dans un nombre limité de cas, généralement pour distinguer les modifications de traitement d'une tumeur récurrente, ou occasionnellement lorsque le caractère néoplasique d'une lésion est en cause. L'IRM de perfusion peut être réalisée à l'aide de plusieurs techniques, notamment la susceptibilité dynamique pondérée en T2* et les techniques d'écho de gradient rapidement dégradées, qui nécessitent l'administration en bolus de contraste au gadolinium, et le marquage du spin artériel, qui ne nécessite pas de gadolinium. L'IRM de perfusion pose un problème chez les nourrissons et les jeunes enfants pour plusieurs raisons, notamment la difficulté d'obtenir un accès intraveineux proximal, l'utilisation de petits cathéters intraveineux limitant le débit d'injection, la nécessité d'utiliser de petites doses de contraste et la forte incidence d'artéfacts de mouvement [82]. Lorsqu'elle est réalisée, l'IRM de perfusion de l'épendymome montre généralement un volume sanguin cérébral considérablement élevé et, contrairement à de nombreux autres néoplasmes gliaux, un retour à l'état initial médiocre pouvant être attribué aux vaisseaux sanguins fenêtrés et à une barrière hémato-encéphalique incomplète.

La spectroscopie RMN du proton montre habituellement une choline et N-acétylaspartate réduit (NAA) dans les épendymomes, comme dans de nombreuses autres tumeurs cérébrales. Bien que l'utilisation de la spectroscopie par résonance magnétique pour la différenciation prospective de l'épendymome infratentorial du médulloblastome ait été étudiée, la variabilité des ratios choline / ANA dans chaque histologie de tumeur entraîne un chevauchement considérable, et la spectroscopie par résonance magnétique est principalement utilisée pour différencier la récurrence de la tumeur du changement consécutif à une post-thérapie ou post-traitement plutôt que de confirmer un diagnostic histologique [80].

2.5. Angiographie cérébrale

L'épendymome est une tumeur peu vasculaire, excepté dans les formes malignes qui génèrent une néo vascularisation qui peut être à l'origine de shunts artérioveineux. Un blush tumoral peut être retrouvé dans 30% des cas [65].

3. Bilan histologique [17]

L'examen anatomo-pathologique des tumeurs du système nerveux en général est déterminant pour la prise en charge thérapeutique. Le but d'un examen anatomo-pathologique est d'identifier le processus tumoral et le type (classification histologique) et de fournir des éléments pronostiques (*gradind*) en se référant à la classification internationalement reconnue : OMS (2016). La nature des prélèvements est fonction des circonstances cliniques. Il est extrêmement important de préciser qu'aucun prélèvement ne peut être interprété sans notion des antécédents (tumoraux, contexte de mutation germinale) du patient), du mode de révélation, de la suspicion clinico-radiologique, d'évolutivité, de localisation tumorale et de notion d'imagerie pertinentes.

3.1. Prélèvements biopsiques

Il s'agit de prélèvements chirurgicaux partiels : biopsies chirurgicales ou de biopsies stéréotaxiques. Ces prélèvements de petites tailles font, très souvent, l'objet d'un examen extemporané dont le principal objectif est de s'assurer de leur caractère pathologique et/ou de leur représentativité en corrélation avec l'imagerie, et de fournir éventuellement un diagnostic peropératoire. L'examen extemporané garde de rares indications en pathologie tumorale primitive : représentativité de prélèvements biopsiques, type tumoral pour guider l'extension de la résection.

Pour réaliser l'examen extemporané, il existe trois techniques : deux cytologiques : les appositions et/ou les *smears*, et une histologique (les coupes en congélation à l'aide d'un cryostat). Les appositions et les *smears* fournissent des

détails cytologiques importants pour l'identification morphologique des tumeurs tout en préservant un certain degré d'architecture tissulaire. Les appositions sont réalisées par dépôt des empreintes sur lames et colorées par le bleu de toluidine. Sur les appositions, les épendymomes montrent des nappes de cellules allongées parfois plasmacytoïdes à disposition péri vasculaire. Les *smears* montrent également assez bien l'infiltration du parenchyme cérébral par des cellules tumorales isolées (CTI).

3.2. Examen histologique d'une pièce opératoire

Le diagnostic définitif des tumeurs cérébrales s'effectue sur des prélèvements fixés (en général au formol zinc), inclus en paraffine et colorés à l'hématéine-éosine avec un examen en microscopie optique. Idéalement, les coupes histologiques sont examinées conjointement avec les *smears* réalisés à partir des prélèvements frais. La microscopie électronique est exceptionnellement utilisée à l'heure actuelle et perd de son intérêt du fait d'avancées immunohistochimiques et de biologie moléculaire. En histologie, le diagnostic d'épendymome repose sur la mise en évidence de pseudo-rosettes péri vasculaires et de rosettes épendymaires vraies, facilement identifiables dans les formes de bas grade, plus rares dans les formes de haut grade moins différenciées (Figure 5).

4. Bilan d'extension

4.1. IRM médullaire

Moins de 10% des épendymomes intracrâniens sont métastatiques au diagnostic si l'on exclut des séries les épendymoblastomes. Les épendymomes de la FCP sont plus souvent métastatiques que les formes supratentorielles (respectivement 9 et 2%) tout patient suspect d'épendymome, en particulier au niveau de la fosse cérébrale postérieure, doit donc bénéficier d'une IRM crâniospinale si possible préopératoire. Les clichés spinaux doivent inclure le cul-de-sac dural où peuvent siéger les métastases [85, 86].

L'IRM montre bien l'extension caractéristique de l'épendymome à travers le foramen Magnum sur la surface de la moelle épinière cervicale supérieure, l'extension de la tumeur à travers le foramen de Luschka jusque dans les sous-sites adjacents de la fosse postérieure et l'implication des nerfs crâniens, du tronc cérébral, basilaire et vertébral artères et dans de nombreux cas l'extension rostrale le long du tronc cérébral jusqu'au niveau de l'incisure tentorielle [87].

Si cette IRM spinale est réalisée en post-opératoire, son interprétation peut être difficile, gênée par les artefacts hémosidériniques. En cas de prise de contraste linéaire qui fait peser le doute sur une dissémination médullaire, des incidences axiales permettent parfois d'affirmer le caractère tumoral. Il ne faut pas hésiter à reconstrôler cette IRM spinale quelques jours plus tard [86].

4.2. Examen du liquide cébrospinal

Le bilan d'extension doit comporter en outre une ponction lombaire qui sera réalisée à distance de la chirurgie pour éviter le piège de la contamination préopératoire [86]. L'examen du LCS peut également mettre en évidence une dissémination d'une tumeur primitive du SNC. Comme tout examen cytologique, il n'a de valeur que s'il est positif, l'absence de cellule tumorale n'élimine pas de façon définitive une dissémination.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

I. Objectifs de l'étude

Cette étude a pour objectifs :

- Rapporter les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologiques et anatomopathologiques des épendymomes intracrâniens chez l'enfant ;
- Evaluer les moyens et les résultats thérapeutiques des épendymomes de l'enfant ;
- Evaluer le suivi des patients et la survie globale.

II. Type de population, lieu et période d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive d'une série consécutive de 15 enfants atteints d'épendymome intracrânien, colligés au sein des services de neurochirurgie, radiothérapie et d'oncologie pédiatrique au CHU Hassan II de Fès, sur une période de 7 ans comprise entre Janvier 2011 et Décembre 2017.

III. Critères d'inclusion et d'exclusion des patients

Le choix des patients constituant la population étudiée a été fait selon des critères d'inclusion et d'exclusion prédéterminés.

1. Critères d'inclusion

Nous avons inclus tout patient :

- Ayant entre 0 et 17 ans y compris, admis dans un des services de neurochirurgie, radiothérapie ou oncologie pédiatrique de CHU Hassan II des Fès durant la période d'étude ;
- Ayant une confirmation histologique ;
- Et ayant un dossier exploitable.

2. Critères d'exclusion

Les patients ayant les critères suivants n'ont pas fait l'objet de notre étude :

- Les enfants diagnostiqués en dehors de la période de notre travail ;
- Les enfants dont le diagnostic est évoqué mais qui n'est pas confirmé par un examen histologique ;
- Les enfants dont le dossier médical est non trouvé ou inexploitable.

IV. Collecte de données

La première étape consistait à élaborer une fiche d'exploitation des dossiers dont les détails sont reportés ci-dessous.

Les données ont été extraites à partir des services de radiothérapie, de neurochirurgie et d'oncologie pédiatrique, en utilisant le système HOSIX, et les dossiers des patients sous forme de papier recherchés aux archives. Nous étions confrontés à de nombreuses difficultés, notamment le manque de certaines données sur les dossiers des patients, et le problème des malades perdus de vue.

Les principales données relevées au cours de l'exploitation des dossiers sont :

- Les données générales concernant le patient telles que l'identité, l'âge au moment de diagnostic, le sexe, l'origine, et la date de prise en charge ;
- Les antécédents les plus notables du patient (personnels et familiaux) ;
- Les caractéristiques cliniques : symptômes et examen clinique ;
- Les caractéristiques de la tumeur au diagnostic : par imagerie et par examen histologique ;
- La stratégie thérapeutique instaurée : chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie ;
- Evolution du patient immédiate (mortalité ou complications post opératoires), et à court terme (réponse et toxicité thérapeutique) et long terme (séquelles et

récidives) ;

- Le statut aux dernières nouvelles.

Les données recueillies relatives aux patients ont été reporté sur les fiches d'exploitation, puis reclassées sur une table Excel.

V. Etude statistique

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel EXCEL. Ces analyses correspondent à une description de notre série de données, par le calcul des moyennes arithmétiques, et les médianes pour les variables quantitatives, quant à celles qualitatives, par le calcul d'effectifs, de fréquences et des pourcentages.

VI. Considérations éthiques

En ce qui concerne les considérations éthiques, le recueil des données a été effectué avec respect de l'anonymat des patients et de la confidentialité de leurs informations.

Fiche d'exploitation

1. IDENTIFICATION

Fiche N° : IP :

Nom, prénom :

Date de naissance : |__|__|/|__|__|/|__|__|

Téléphone : |__|__|__|__|__|__|

H.O :|__| Urbain |__| Rural |__|

Adresse

Couverture médicale : RAMED |__| CNOPS |__| CNSS |__| Payant |__|

Date de Consultation :

2. ANTECEDANTS

3.1. Personnels :

Vaccins :

Médicaux :

Chirurgicaux :

Antécédents néoplasiques :

Antécédents de radiothérapie :

3.2. Familiaux :

3. DIAGNOSTIC

Délai diagnostique :

3.1. Signes révélateurs :

Céphalées	__	Vomissements	__	Troubles visuels	__
Convulsion	__	Troubles d'équilibre	__	Troubles de conscience	__
Dorsalgie	__	Troubles sphinctériens	__	Découverte fortuite	__
AEG	__				

3.2. Examen clinique

3.2.1. Examen général

- Poids : Kg - Température : °C - TA : /mm Hg
 - FR : Cycle/min - Pouls : Batt. /min - Périmètre crânien : Cm

3.2.2. Examen neurologique :

Syndromes cérébelleux |__| Atteinte des paires crâniennes |__| Syndrome vestibulaire |__|
 Hémiparésie |__| Tétraparésie |__| Paraparésie |__|
 Hémiplégie |__| Autres : |__|

4. PARACLINIQUE

4.1. Imagerie :

*TDM : si oui __ Date	**IRM : si oui __ Date
Aspect : Homogène __ Solide __ Hétérogène __ Kystique __	Aspect : Homogène __ Solide __ Hétérogène __ Kystique __
Siège :	Siège :
Mensuration :	Mensuration :
Densité :	Intensité :
Prise de contraste : oui __ Homogène Hétérogène	Prise de contraste : oui __ Homogène Hétérogène
Calcification : __	Calcification : __
Hydrocéphalie : __	Hydrocéphalie : __
Effet de masse : __	Effet de masse : __
Autres :	Autres :

4.2. Histologie

Confirmation histologique : oui |__| non |__| Si oui, date :

Par : biopsie |__| pièce opératoire |__|

Diagnostic histologique retenu : Grade OMS : |__|

N° d'examen d'anatomopathologie Pathologiste : Dr.

4.3. Bilan d'extension :

IRM médullaire |__| Etude cytologique du LCR |__|

Résultats de ce bilan

5. TRAITEMENT :

Chirurgie |__| Chimiothérapie |__| Radiothérapie |__|

5.1. Chirurgie :

Chirurgie 1ere : OUI |__| NON |__|.

-Dérivation initiale du LCR : si oui |__|, Date :

-Biopsie si oui |__| date.....

- Chirurgie d'exérèse tumorale si oui |__|, Date :

- Qualité d'exérèse : Totale |__| Subtotale |__| Partielle |__|.

- Complications per/post opératoires :

- Imagerie Postopératoire si oui |__| Date....., Délai après l'acte chirurgical :

- Type : TDM |__|IRM |__|

- Résultat :

- Commentaires chirurgie :

5.2. Radiothérapie : Si oui, date : |__|_|_|/|__|_|_|/|__|_|_| non |__|.

Anesthésie : oui |__| non |__|

Volume : Dose : Technique :

Fractionnement : Etalement : Jours : (du....., au.....).

Effets secondaires aigus :

Commentaires Radiothérapie :

5.3. Chimiothérapie :

Protocole :

Date de première cure :, Date de dernière cure :

Délai inter-cure :, Nombre de cures :

Toxicité chimiothérapie :

Commentaires Chimiothérapie :

Récapitulatif du traitement :

.....

Date de fin du traitement : |__|__|/|__|__|/|__|__|

6. Surveillance

Clinique/Radiologique	Date	Description/résultats

7. Evolution

7.1.Vivant |__| :

RC |__| RP |__|

Séquelles :

7.2. PDV |__|

7.3.DCD |__|

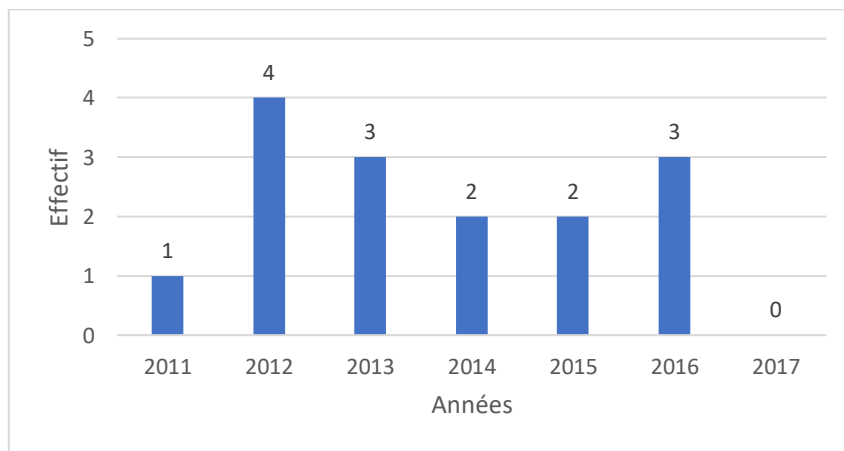
- **Rechute** : si oui|__|, Date :
- Localisation :
- Modalité de PEC :
- Résultat de la dernière imagerie :
- **Progression** : : si oui|__|, Date :
- Modalité de PEC :
- Résultat de la dernière imagerie :

RÉSULTATS

I. Données épidémiologiques

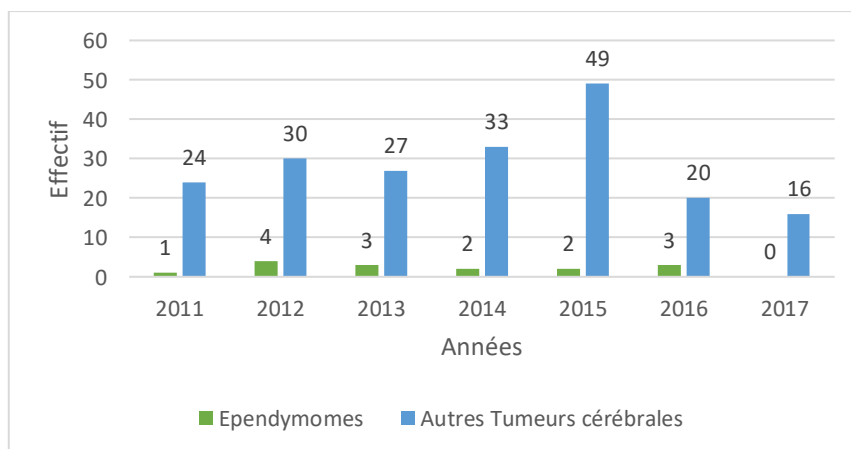
1. Fréquence

Le service de radiothérapie du CHU Hassan II a admis sur une période de 7 ans, allant de Janvier 2011 jusqu'au Décembre 2017, 15 enfants atteints d'épendymomes intracrâniens, en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion. Le nombre d'enfants diagnostiqués chaque année a varié entre 1 et 4 enfants. En 2017, aucun cas d'épendymomes intracrânien pédiatrique n'a été enregistré (Graphe 1).



Graphe 1: Répartition des enfants selon les années d'admission.

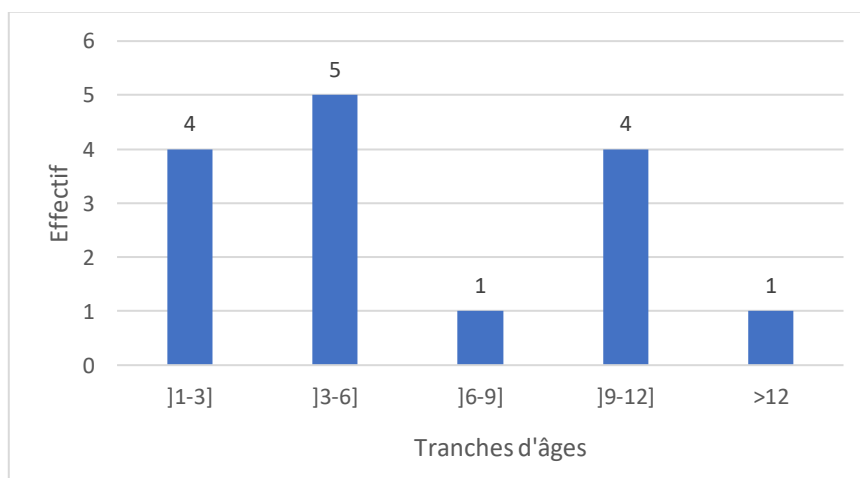
Durant la même période, les services de neurochirurgie, radiothérapie, et d'oncologie pédiatrique ont colligé approximativement 199 cas de tumeurs cérébrales, dont les épendymomes représentent 7.5%, et sont répartis comme suit (Graphe 2) :



Graphe 2: Répartition annuelle des épendymomes par rapport à l'ensemble des tumeurs cérébrales pédiatriques.

2. Répartition selon l'âge

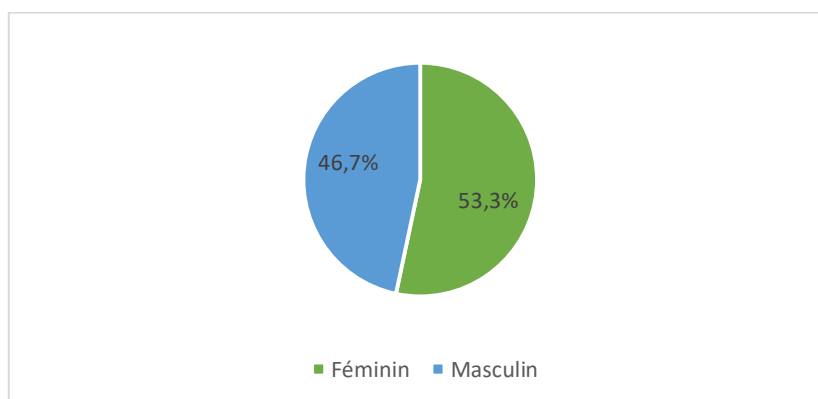
Dans notre série d'étude, l'âge des patients a varié entre 2 et 14 ans, avec un âge médian et moyen de 7 ans. La fourche d'âge [3-6] ans est la plus concentrée, avec 5 affections (33,33%), suivie des tranches d'âges [6-9] et [9-12] ans, chacune avec 4 cas (26,67%). Les enfants âgés de plus de 12 ans occupent la dernière place avec un seul cas enregistré, âgé de 14 ans (Graphe 3). On remarque aussi que plus de la moitié des patients, qui sont en nombre de 9 (60%) ont été diagnostiqués avant l'âge de 6 ans.



Graphe 3 : Répartition des patients selon l'âge au moment du diagnostic.

3. Répartition selon le sexe

La répartition de notre série selon le sexe montre une prédominance féminine légère, avec 53,3% de filles (8 cas) et 46,7% de garçons (7 cas) (Graphe 4). Le sexe ratio est de 0,875.

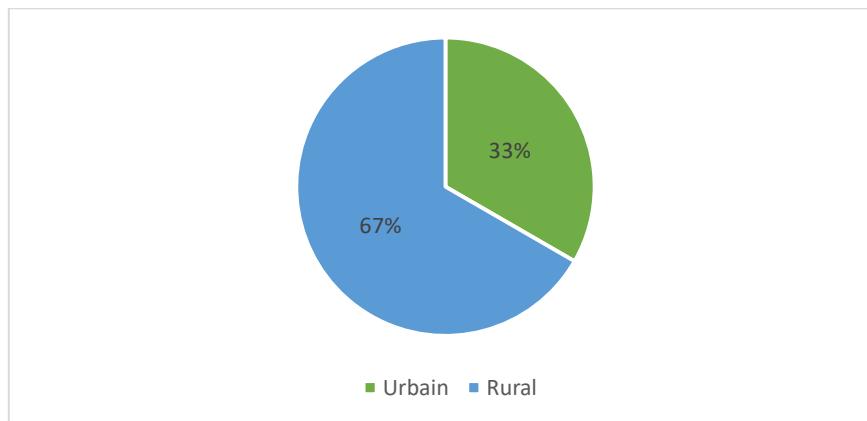


Graphe 4: Répartition des patients selon le sexe.

4. Origine des patients

La majorité des enfants recrutés sont originaires de la région Fès–Meknès avec un pourcentage de 66,67% (10 cas).

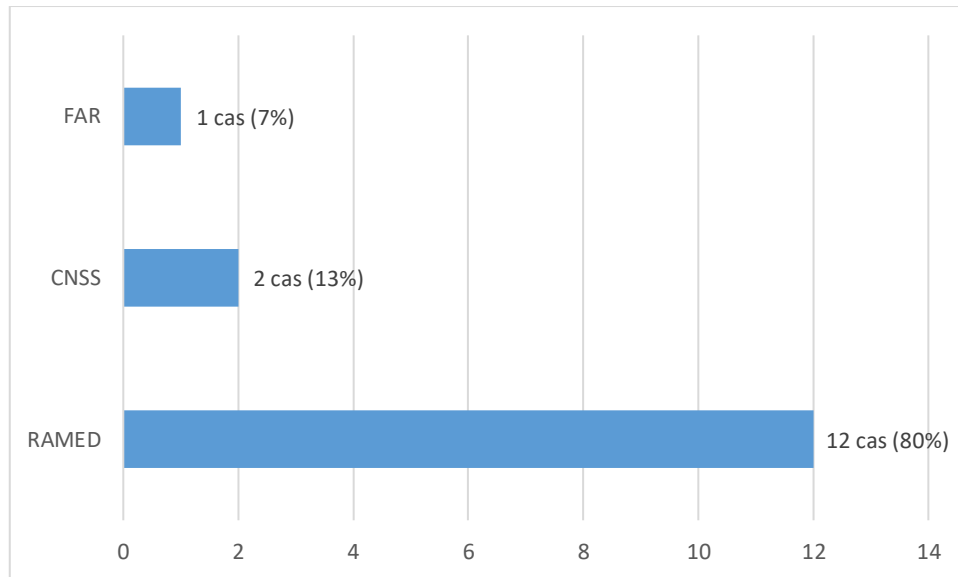
Sur les 15 cas, 10 enfants (67%) sont issus du milieu rural, et 5 enfants (33%) sont issus du milieu urbain (Graphe 5).



Graph 5: Répartition des patients selon leur provenances.

5. Niveau socio-économique

L'assurance maladie est considérée comme étant un indicateur du niveau socio-économique des populations. Dans notre série de données, la partie majeure des patients bénéficient d'une couverture sociale par le régime d'assistance médicale aux économiquement démunis « RAMED », avec un pourcentage de 80% (12 patients), alors que le reste des patients sont mutualistes. Il s'agit de la Caisse Nationale de la Sécurité Sociale pour 13% des patients (2 cas) et 1 seul patient sous le régime de la couverture sociale des Forces Armées Royales (7% de cas) (Graphe 6).



Graphe 6: Couverture médicale des patients.

6. Antécédents personnels

La majorité des patients ne présentaient pas des antécédents tumoraux, neurochirurgicaux, ni de traitements antérieurs particuliers pouvant déclencher un processus intracrânien, sauf pour un seul cas qui a été opéré pour un craniopharyngiome.

7. Antécédents familiaux

L'interrogatoire des proches des patients avait comme but l'identification des antécédents familiaux des patients qui peuvent expliquer leur prédisposition à développer une tumeur cérébrale. Parmi les cas étudiés, aucun cas similaire n'a été identifié dans les familles des patients, ni autres facteurs incriminés dans les tumeurs cérébrales.

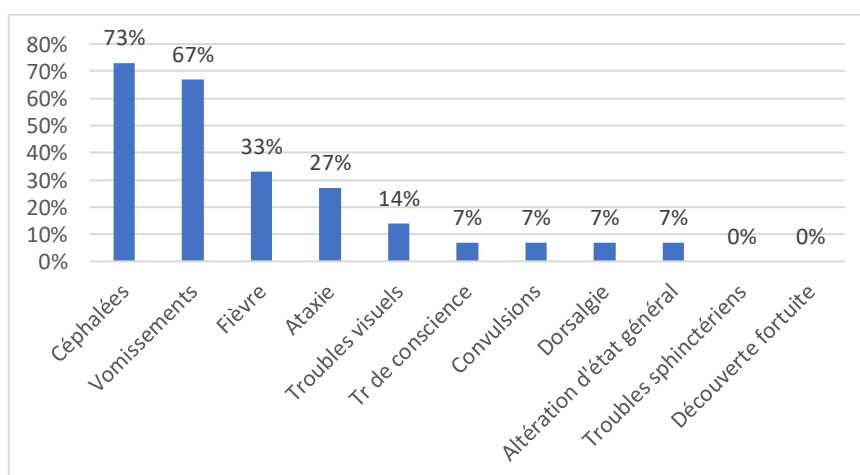
II. Données cliniques

1. Délai de consultation

Le délai de consultation correspond à l'intervalle de temps entre le début de l'apparition de la symptomatologie fonctionnelle en rapport avec l'épendymome et la première consultation où le diagnostic est évoqué. Cette notion est recueillie par l'anamnèse du patient ou de son entourage. Elle a été précisée chez les 13 cas (87%) de notre série, et elle variait entre 1 mois et 7 mois, avec une moyenne de 4 mois et une médiane de 3 mois, affirmant un grand retard diagnostique.

2. Circonstances de découverte

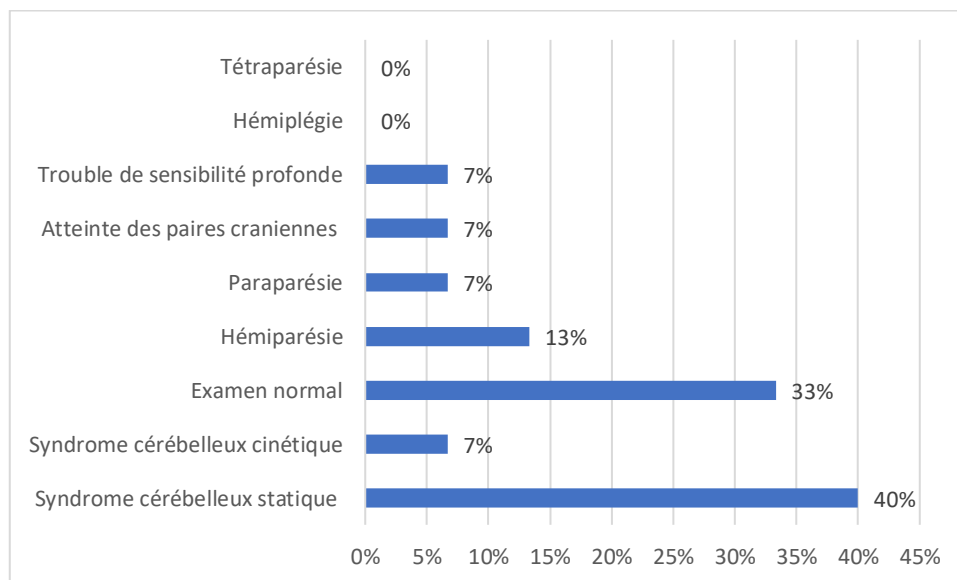
Les symptômes fonctionnels souvent constatés par les familles des patients, et qui leur conduisent à amener leurs enfants en consultation sont dominés dans notre série de données par les céphalées et les vomissements enregistrés respectivement chez 11 cas (73%) et 10 cas (67%), suivis de la fièvre constatée chez 5 cas (33%) et l'ataxie chez 4 cas (27%). Les troubles de conscience, la dorsalgie et l'altération d'état général ont été observé chacun chez un seul enfant. Les troubles sphinctériens n'ont été pas observé et aucune découverte fortuite n'a été noté (Graphe 7).



Graphe 7: Circonstances de découverte.

3. Examen clinique

Les différentes anomalies de l'examen clinique sont représentées dans le graphe 8. Dans notre série, le syndrome cérébelleux statique était présent chez 6 cas (40%), l'hémi-parésie chez 2 cas (13%), alors que l'atteinte des paires crâniennes, les troubles de sensibilité profonde, la paraparésie des deux membres inférieurs étaient présents chacun chez un seul enfant (7%). Les signes d'hémiplégie et de tétraparésie n'ont été pas enregistrés chez les patients. Parmi des 15 cas étudiés, 5 enfants (33%) ont présenté un examen clinique initial normal.



Graphe 8: Données de l'examen clinique des patients.

III. Données paracliniques

1. Bilan radiologique

La tomodensimétrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (l'IRM) sont les examens clefs pour le diagnostic et l'évaluation des tumeurs cérébrales.

1.1. Echographie transfontanellaire

L'échographie transfontanellaire n'a pas été réalisée chez aucun malade de notre série, car l'âge des enfants de notre étude varie entre 2 ans et 14 ans.

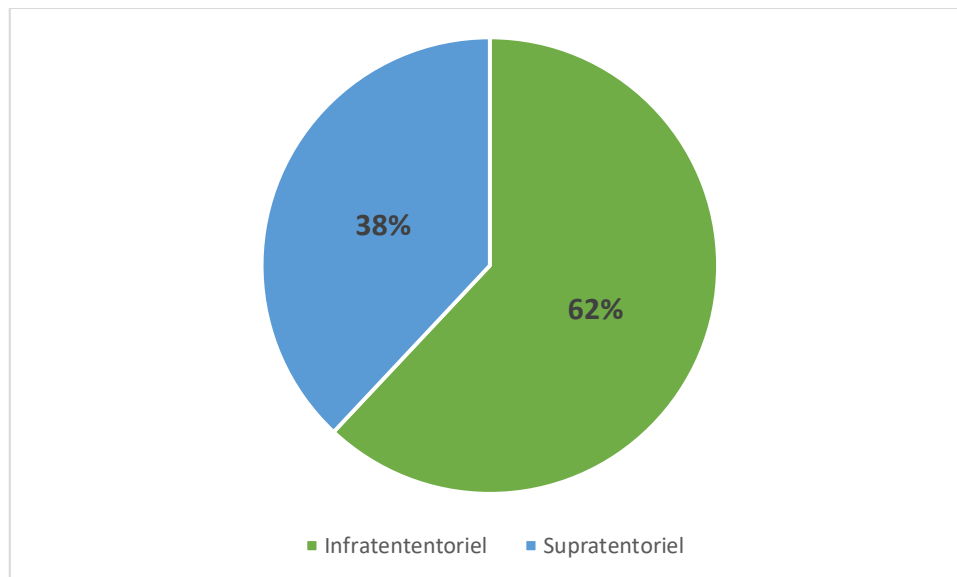
1.2. Tomodensimétrie cérébrale

La TDM cérébrale a été réalisée dans un but diagnostique pour 13 cas (86,7%). La TDM a mis en évidence l'existence d'une masse tumorale chez tous les enfants qu'ils l'ont réalisée. Chez les deux enfants qui restent de la série d'étude, la réalisation d'une TDM pour un but de diagnostic n'a pas été réalisée. Le diagnostic a été fait directement par IRM. Le siège tumoral est indiqué par la TDM chez les 13 cas, la majorité des autres informations qui décrivent la masse tumorale sont manquantes.

1.2.1. Masse tumorale

a. Répartition topographique de la masse tumorale

La TDM cérébrale réalisée sur les 13 enfants a permis de préciser le siège de la masse tumorale en objectivant 5 cas (38%) de tumeurs supratentorielles, et 8 cas (62%) de tumeurs infratentorielles (Graphe 9). Le tableau 1 décrit la répartition des épendymomes selon la localisation à la TDM.



Graph 9: Répartition topographique des épendymomes selon l'imagerie par TDM.

Tableau 1: Répartition des épendymomes selon la localisation à la TDM.

Siège	Localisation	Effectif	Pourcentage (%)
Fosse cérébrale postérieure	4 ème ventricule	2	15%
	Vermis	2	15%
	Non précise	4	31%
Supratentoriel	Intra-ventriculaire	2	15%
	Intra-parenchymateuses	3	23%

b. Aspect tumoral

L'étude de l'aspect tumoral des patients ayant réalisés une TDM a donné les résultats suivants :

- 6/13 cas (46%) présentaient une tumeur d'aspect hypodense de structure tissulaire :
 - 4/6 de ces cas ont montré un rehaussement après injection de produit de contraste ;
 - 5/6 sont non hémorragiques, un seul enfant a présenté l'aspect hémorragique ;

- 2/6 cas ont montré une composante kystique. Cette composante kystique est présente dans la localisation supratentorielle ;
 - 3/6 sont infratentoriels et 3/6 sont supratentoriels.
- Chez 7/13 cas (54%) l'aspect tumoral n'est pas précisé.

c. Calcifications tumorales

Les calcifications intra-tumorales ont été présentes chez 2/13 patients ayant réalisé une TDM, alors que 3/13 patients n'ont pas montré de calcifications. Chez reste des enfants, l'information sur l'existence ou l'absence de calcification est manquante.

d. Contours

Les contours des masses tumorales n'étaient indiqués que chez 3 enfants, qui présentaient des contours mal limités. L'information n'est pas notée pour les autres enfants.

e. Volume tumoral

Le volume tumoral n'a pas été déduit pour tous les patients faute de manque de mensurations à la TDM. L'information était disponible pour 5 enfants. Le volume tumoral varie entre 21,84 cm³ et 256,5 cm³, avec une moyenne de 151,82 cm³.

1.2.2. Effet de masse

Les masses tumorales visualisées par la TDM exerçaient un effet de masse chez 2 cas, ou la masse tumorale est localisée dans le système ventriculaire supratentoriel (Ventricules latéraux et 3^{ème} ventricule). Les deux ont montré un engagement cérébral :

- Un engagement amygdalien chez un cas (7,7%) ;
- Et un engagement sus-falcoriel avec déviation de la ligne médiane chez l'autre cas (7,7%).

1.2.3. Hydrocéphalie

L'hydrocéphalie, comme étant un signe d'hypertension intracrânienne n'a été objectivée que chez 5 patients (38,5%) parmi les 13 ayant réalisé une TDM. Pour le reste des patients, l'information n'est pas indiquée.

Le tableau 2 résume l'ensemble les anomalies retrouvées dans les masses tumorales lors de l'imagerie par TDM.

Tableau 2: Anomalies des masses tumorales détectées en TDM.

Anomalies	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Hydrocéphalie	5	38,5%
Contours mal limités	3	23,1%
Effet de masse	2	15,4%
Calcification	2	15,4%
Œdème périlésionnel	1	7,7%

1.3. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM a été réalisé pour tous les enfants de notre série. Les patients ont bénéficié initialement d'une :

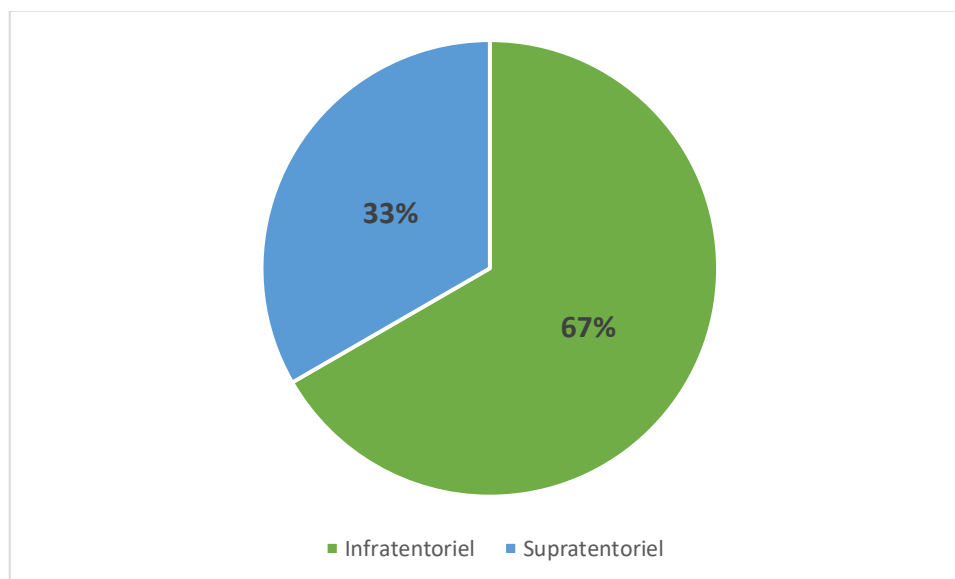
- IRM cérébrale pour 9 cas (60%) ;
- IRM cérébro-médullaire pour 6 cas (40%).

1.3.1. Masse tumorale

a. Siège tumoral

Les résultats de l'IRM ont permis de localiser le siège tumoral chez tous les patients, en objectivant 5/15 cas (33%) en supratentorial, et 10/15 (67%) cas en infratentorial (Graphe 10). Parmi les tumeurs infratentorielles, 40% (6/15 cas) sont situées dans le 4^{ème} ventricule, et 27% (4/15 cas) au vermis, alors que parmi celles supratentorielles, 13% sont intra-ventriculaires (2/15 cas) et 20% (3/15 cas) sont intra-

parenchymateuses (Tableau 3).



Graph 10: Localisation des épendymomes par IRM.

Tableau 3: Sièges tumoraux précisés par l'IRM.

Siège	Localisation	Effectif	Pourcentage (%)
Fosse cérébrale postérieure	4 ^e ème ventricule	6	40%
	Vermis	4	27%
Supratentorial	Intra-ventriculaire	2	13%
	Intra-parenchymateuses	3	20%

b. Aspect tumoral

L'information en rapport avec l'aspect de la tumeur en IRM a été enregistrée que chez 10/15 (67%) enfants. On note que chez l'ensemble de ces enfants la tumeur était d'un aspect hétérogène, dont 8 cas possèdent un caractère tissulaire associé à une composante kystique chez 2 cas.

Le signal utilisé en IRM n'a été précisé que sur les séquences T1 et T2 et seulement pour 10 /15 cas. Chez les 10 cas, la masse tumorale présentait un aspect hétérogène.

Le tableau 4 résume les résultats obtenus.

Tableau 4: Types de séquences réalisées en IRM et leur intensité.

Type de séquence	Intensité	Effectif
Signal en T1	Hypo-intense	9
	Iso-intense	1
Signal en T2	Hyper-intense	10
	Iso-intense	0

c. Contours de la masse tumorale

Les contours de la masse tumorales ont été noté pour 5 cas (33%) :

- Pour 4 cas, les contours étaient mal limités ;
- Pour un seul cas, les contours étaient bien limités.

Pour le reste des patients, aucune indication sur les contours n'a été citée.

d. Volume tumoral

Les dimensions des masses tumorales ont été indiquées pour 5 patients. Malheureusement, cette information n'a pas été documentée pour le reste des patients. Le volume tumoral a varié entre 23,25 cm³ et 256,5 cm³, avec une moyenne de 158,28 cm³.

e. Prise de contraste

La prise de contraste après injection de Gadolinium a été enregistrée pour 10 cas (67%) :

- Un rehaussement été présent chez 8 patients ;
- 2 patients n'ont pas présenté de rehaussement.

f. Autres anomalies tumorales

Sur les 15 cas de la série, l'IRM a permis de mettre en évidences les anomalies suivantes :

- La composante kystique était présente chez 2 cas en supratentorial, alors

que 6 patients ne présentaient pas de kystes tumoraux ;

- Le caractère tissulaire était présent chez 8 cas ;
- L'hémorragie tumorale a été notée chez un seul patient, et 9 patients n'ont pas montré d'hémorragie ;
- 1 seul patient a développé une nécrose tumorale ;
- Les calcifications ont été enregistrées pour 2 enfants, et elles sont absentes chez 7 patients.

Quant au reste des cas, la documentation correspondante à ces anomalies est manquante.

1.3.2. Hydrocéphalie

Sur la série des 15 patients, 10 ont montré une hydrocéphalie (87%). Pour les autres 5 cas, aucune remarque à propos des signes d'hypertension intracrânienne n'a été notée.

1.3.3. Effet de masse

La masse tumorale objectivée en IRM exerçait un effet de masse dans 5 cas (33%) :

- Sur la ligne médiane, provoquant sa déviation (1 cas) ;
- Engagement amygdalien (1 cas) ;
- Sur le 3ème ventricule (1 cas) ;
- Un engagement sous falcoriel (1 cas) ;
- Un engagement à travers les trous de Luschka vers les citernes de base (1 cas).

Chez 5 autres enfants (33%), la tumeur n'exerçait pas d'effet de masse. Pour les 5 enfants restant de la série, l'information concernant l'effet de masse de la tumeur est manquante.

1.3.4. Envahissements et extensions loco-régionales

Parmi les enfants étudiés, 5 (33%) ont montré un envahissement de la masse tumorale vers d'autres structures anatomiques voisines. Chez 5 autres enfants (33%), la masse tumorale ne présentait aucune extension. Les 5 enfants qui restent (33%) n'ont pas de mention sur l'envahissement tumoral.

Les figures 8 et 9 montrent l'aspect de la tumeur sur différentes séquences d'IRM réalisées chez un des enfants étudiés (Service de Radiologie Mère-Enfant CHU Fès)

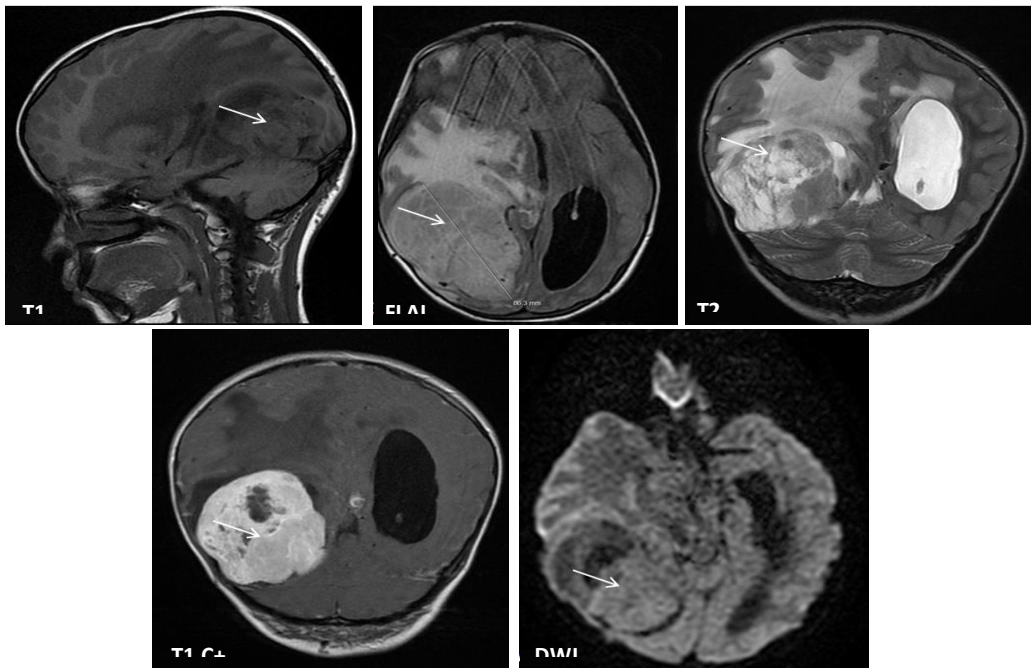


Figure 8: IRM cérébrale de diagnostic¹.

¹Coupes d'IRM objectivant un processus tumoral centré sur la tente du cervelet en hyposignal T1, hypersignal T2, contenant des zones liquidiennes, sans restriction à la séquence de diffusion, rehaussée de façon intense après contraste, exerçant un important effet de masse sur le parenchyme adjacent avec important œdème à ce niveau.

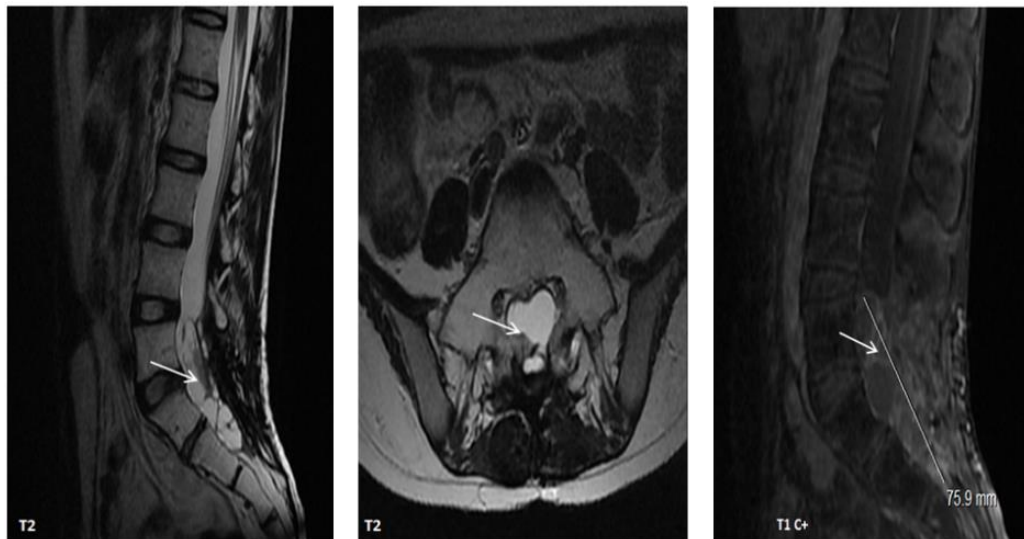


Figure 9: IRM médullaire de diagnostic¹.

¹Coupes d'IRM à l'étage médullaire montrant un processus solido-kystique intra canalaire s'étendant de L5 à S2 dont la partie charnue est en hypoT1, Iso T2, rehaussée après contraste.

1.4. Conclusion d'imagerie

A travers les neuroradiologies TDM et IRM, nous constatons une prédominance de la localisation intracrânienne infratentorielle représentée par 10 cas (67%), par rapport à la localisation supratentorielle chez 5 cas (33%). Le tableau 5 représente une récapitulation des examens neuroradiologiques réalisés.

Tableau 5: Récapitulatif des examens neuroradiologiques réalisés.

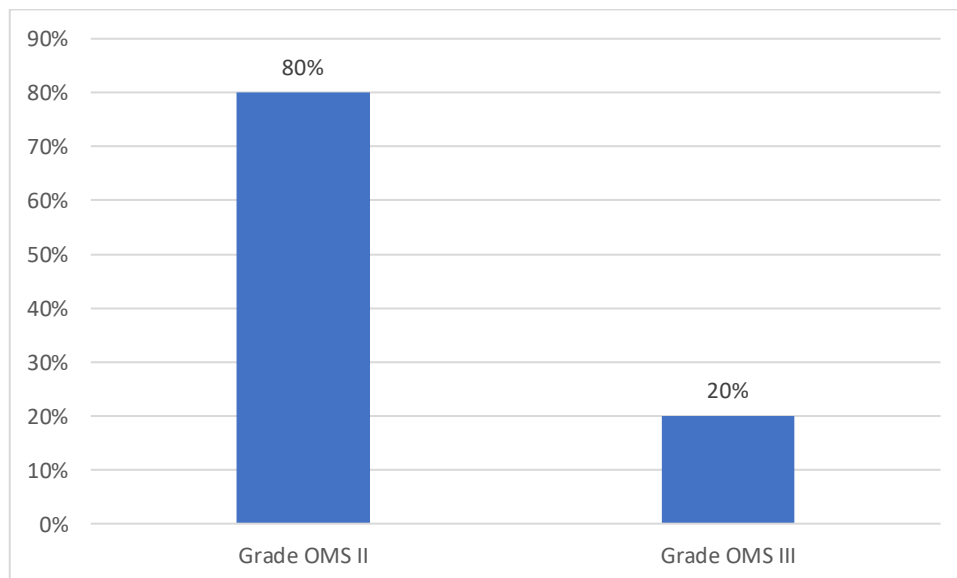
Bilan	TDM couplée à une IRM		IRM seule	
	FCP	Sus-tentorial	FCP	Sus-tentorial
Patients	13 (87%)		2 (13%)	
Effectif	8 (53%)	5 (33%)	2(13%)	0 (0%)

2. Bilan histologique

Le diagnostic de certitude est basé sur l'examen anatomo-pathologique. Tous les patients ont réalisé un examen histologique. Chez 13 patients (87%), l'examen histologique a été réalisé sur une pièce d'exérèse opératoire, et chez deux patients (13%), le diagnostic a été fait par biopsie chirurgicale, vu que le caractère hémorragique de la tumeur.

L'analyse anatomo-pathologique de notre série a mis en évidence 2 types histologiques d'épendymomes (Graphe 11) :

- Chez 12 patients (80%), le diagnostic retenu était un épendymome de grade II de l'OMS (épendymome classique de bas grade) ;
- 3 patients (20%) ont été diagnostiqués comme épendymome de grade III de l'OMS (épendymomes anaplasiques). La localisation tumorale est infratentorielle chez les 3 patients.



Graphe 11 : Répartition des épendymomes selon le grade OMS.

L'examen immuno-histologique a été réalisé au profit de deux patients pour les raisons suivantes :

- Pour appuyer l'examen anatomo-pathologique revenu en faveur d'un épendymome grade II, chez un enfant ayant été opéré pour un

craniopharyngiome et chez qui, une récurrence de ce dernier a été suspecté sur l'IRM ;

- Pour confirmer le diagnostic d'épendymome anaplasique (grade III), chez un enfant où un médulloblastome a été soupçonné sur l'IRM.

Les formes anaplasiques étaient présentes chez les patients âgés de 3 à 6 ans, alors que la forme classique (grade OMS II) était présente chez le reste des patients âgés de 2 à 14 ans.

Les comptes rendus des examens anatomo-pathologiques et immunohistologiques décrivant en détails les résultats obtenus n'ont pas été disponibles sur la base de données. La figure 10 représente l'aspect histologique des épendymomes classiques et anaplasiques (Service d'anatomo-pathologie du CHU Hassan II Fès).

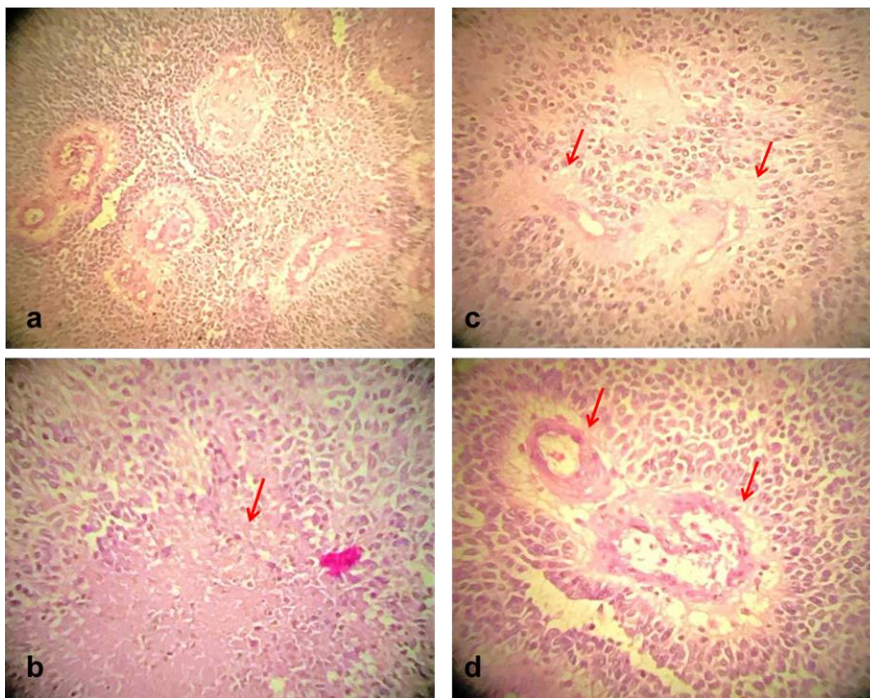


Figure 10: Caractéristiques histo-pathologiques des épendymomes¹.

- a)** Ependymome grade III : prolifération très cellulaire de cellules arrondies ou ovalaires avec formation de pseudorosettes périvasculaires (HESx100)
- b)** Ependymome grade III : foyers de nécrose tumorale (flèches) (HESx200)
- c)** Ependymome grade II : prolifération de cellules de petite taille, arrondies ou ovalaires avec formation de pseudorosettes périvasculaires (flèches) (HESx100)
- d)** Ependymome grade II : pseudorosettes périvasculaires (flèches) (HESx200)

3. Bilan d'extension

3.1. IRM médullaire

Dans notre série, 12 enfants ont bénéficié d'une IRM médullaire comme bilan d'extension. Chez 6 enfants, l'IRM a été initialement cérébro-médullaire et réalisée juste après le diagnostic tomodensitométrique du processus tumoral cérébral. Les résultats étaient comme suivant :

- Chez un seul enfant, des métastases lombosacrées ont été objectivées ;
- 4 enfants n'ont pas de métastases ;
- Un seul enfant n'est pas documenté.

Chez les 6 autres enfants, IRM a été faite après la chirurgie. Elle a objectivé des métastases leptoméningées chez un patient et des métastases médullaires chez un autre.

3.2. Analyse du liquide céphalo-rachidien

L'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien a pour but la recherche de cellules malignes indicatives de présence de métastases. Nous n'avons pas trouvé de documentation qui renseigne sur la réalisation de ce type d'analyse chez nos patients.

IV. Prise en charge thérapeutique

1. Traitement médical

Un traitement médical initial symptomatique à base d'antalgiques, d'anti-épileptiques, de corticothérapie a été utilisé chez nos patients selon les manifestations cliniques que chacun a présenté.

2. Traitement de l'hydrocéphalie

Une dérivation ventriculo-péritonéale (DVP) a été réalisée initialement avant toute chirurgie d'exérèse tumorale au profit de 3 patients dans le but de soulager l'hydrocéphalie en premier lieu. Les autres enfants n'ont pas bénéficié de DVP initiale.

3. Chirurgie d'exérèse tumorale

La prise en charge chirurgicale représente la première étape du traitement de l'épendymome, et joue un rôle diagnostique et thérapeutique majeur.

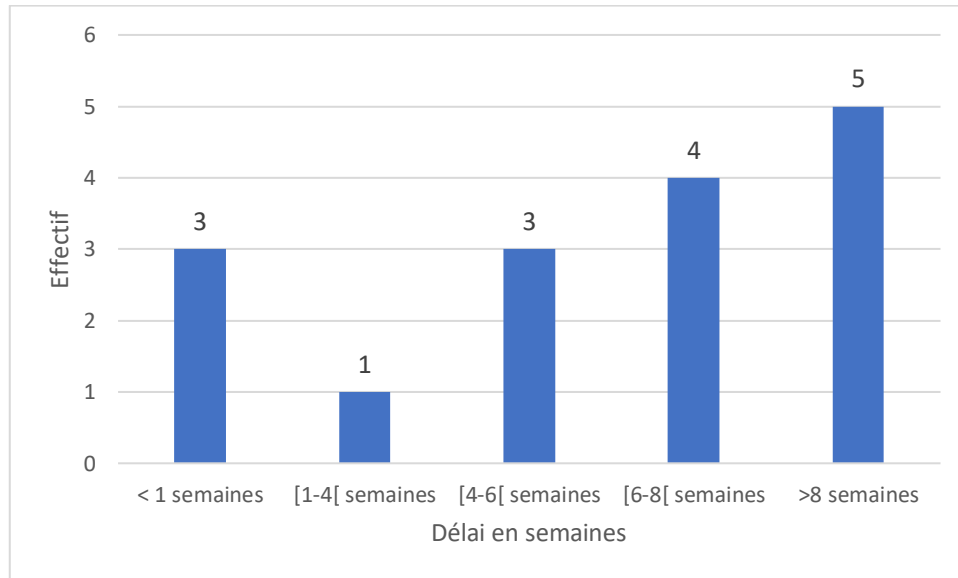
Le diagnostic d'épendymome était confirmé grâce à l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire après chirurgie d'exérèse ou juste par une biopsie. 13 cas ont été opérés au niveau du service de neurochirurgie du CHU Hassan II, et deux ont été opérés ailleurs. Tous les patients ont été traités chirurgicalement en premier lieu, avant tout traitement par radiothérapie ou chimiothérapie. Chez deux patients (13%), cette chirurgie a été précédée par une biopsie.

3.1. Délai de chirurgie

Le délai entre la consultation et le traitement chirurgical a varié entre un traitement en urgence et 16 semaines d'évolution avec une moyenne de 7 semaines (Graphe 12) :

- 3 (20%) patients ont été opérés en urgence (délai inférieur à 1 semaine) ;
- 1 seul patient a été opéré (7%) après un délai de 1 à 4 semaines ;
- 3 patients (20%) ont été opérés entre 4 et 6 semaines ;

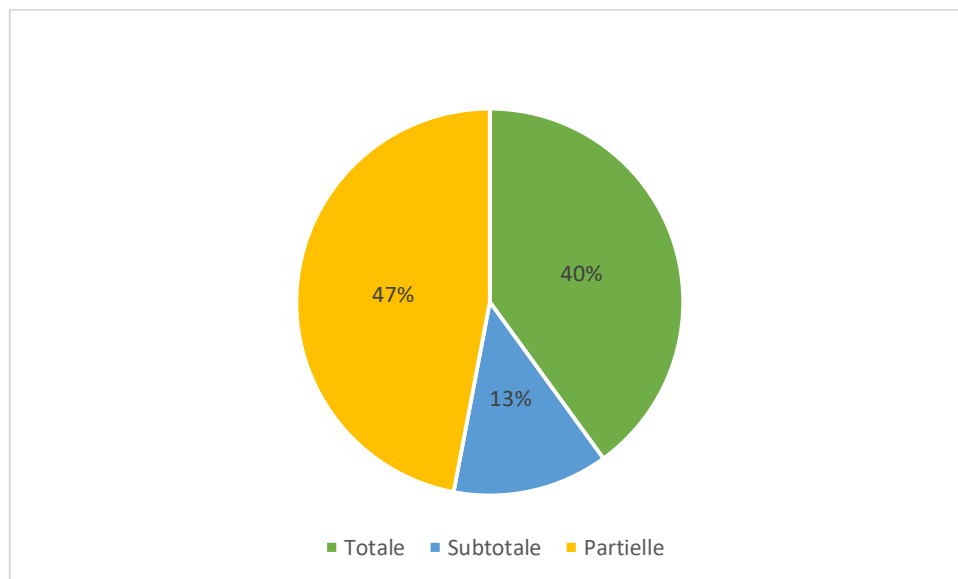
- 4 patients (27%) ont été opérés entre 6 et 8 semaines ;
- 5 patients (33%) ont été opérés dans un délai supérieur à 8 semaines.



Graphe 12: Répartition des épendymomes selon le délai de chirurgie.

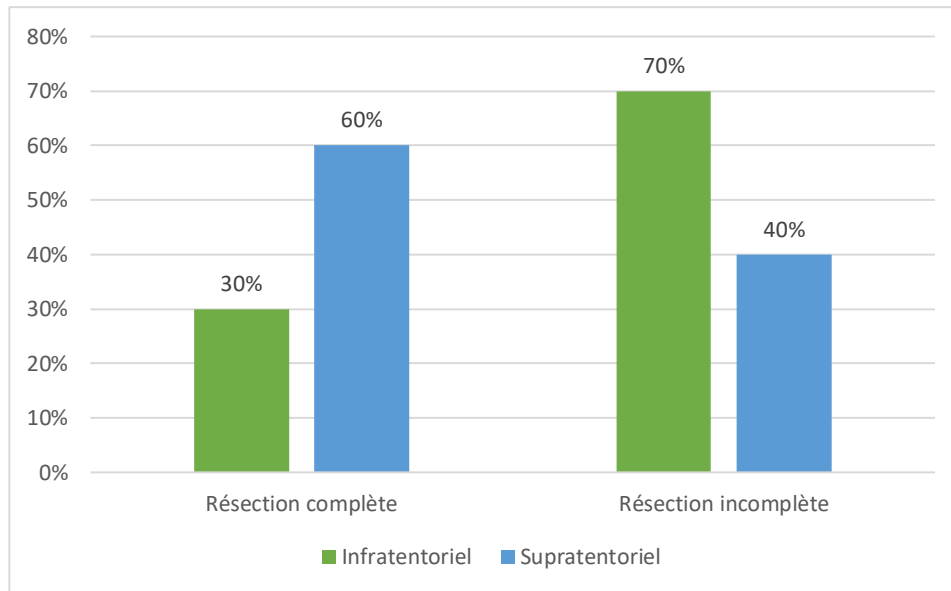
3.2. Qualité de l'acte

L'ablation de la tumeur a été évaluée macroscopiquement totale pour 7 cas (47%), subtotale pour 2 cas (13%) et partielle pour 6 cas (40%). Chez un seul patient, l'imagerie post-opératoire a mis en évidence un résidu tumoral inaperçu après l'exérèse. Donc au total, l'exérèse a été complète pour 6 cas (40%), subtotale pour 2 cas (13%), et partielle pour 7 cas (47%) (Graphe 13).



Graphe 13: Répartition des épendymomes selon la qualité de l'exérèse tumorale.

La résection chirurgicale était complète chez 60% (3/5 des cas) des formes supratentorielles et partielle chez 20% (2/5 des cas). Quant aux formes infratentorielles, la résection était complète que pour 30% et incomplète pour 70%. Le graphe 14 schématise cette répartition.



Graphe 14: Répartition de la qualité de l'exérèse selon la localisation tumorale.

3.3. Imagerie post-opératoire

Parmi les patients opérés, l'évaluation du résidu tumoral a été réalisée par :

- Une TDM post-opératoire chez 9 (60%) enfants ;
- Une IRM post-opératoire chez 5 (33%) enfants ;
- Un enfant est non documenté (7%).

Chez les 15 patients, 8 (53%) ont bénéficié de ces imageries dans un délai post-opératoire de 24 à 72 heures.

Le délai entre la chirurgie et l'imagerie a varié entre 24 heures et 56 jours (8 semaines), avec une moyenne de 11 jours et une médiane de 3 jours.

3.4. Résidu tumoral

La présence ou l'absence d'un résidu tumoral a été notée chez tous les patients :

- Résidu tumoral chez cas 9 (60%) ;
- Absence de résidu tumoral chez cas 6 (40%).

Nous n'avons pas pu mentionner les mensurations des résidus par manque de données radiologiques dans les dossiers médicaux des patients.

3.5. Mortalité opératoire

La mortalité opératoire était nulle.

3.6. Complications opératoires

3.6.1. Complications per-opératoires

Deux patients de notre série d'étude ont présenté une hémorragie en per-opératoire. Le premier enfant a été transfusé par un seul culot globulaire. Chez le deuxième enfant, le saignement était important lors de la manipulation chirurgicale de la tumeur qui s'est compliquée à un état cardiovasculaire. Cet enfant a été transfusé par 3 culots globulaires et 3 PFC.

3.6.2. Complications post-opératoires

3 patients de notre série d'étude ont présenté des complications post-opératoires, on trouve :

- Un trouble neurovégétatif à la fin du geste opératoire lié à la manipulation chirurgicale du tronc cérébral, survenue d'une crise convulsive par la suite, avec désaturation à 75%, avec échec d'extubation liée à une détresse respiratoire, ce qui a allongé son séjour en réanimation pendant un mois ;
- Un cas de diabète insipide, traité par Mintrin et compensation de sa polyurie volume par volume avec survenue des crises convulsives traitées par Dépakine. Le même patient a eu une hémorragie intraventriculaire visualisée sur l'imagerie post-opératoire avec hématome sous-dural fronto-pariétal ;

- Chez un seul patient, une infection pulmonaire à pneumocoque a été notée.

4. Traitement par radiothérapie

La radiothérapie est la deuxième étape obligatoire du traitement de l'épendymome en post-opératoire.

4.1. Délai entre chirurgie et radiothérapie

Les délais entre la chirurgie et la radiothérapie varient de 41 jours (~6 semaines) et 222 jours avec une moyenne de 110 jours (~15 semaines) et une médiane de 3,5 mois (14 semaines). Seulement 02 patients soit 22% ont été irradiés avant les 08 semaines qui suivent la chirurgie. Un seul patient a réalisé une chimiothérapie avant la radiothérapie. Son délai était de 123 jours (17 semaines).

4.2. Protocole de radiothérapie

Sur les 15 cas étudiés, 10 patients (67%) ont été traités par radiothérapie adjuvante. Pour la totalité de ces patients, la radiothérapie a été utilisée pour un but curatif. Le reste des patients n'ayant pas fait de radiothérapie pour les raisons suivantes :

- Pour deux enfants (13%) âgés de moins de 3 ans, même si la tumeur est radiosensible, ils n'ont été pas irradiés pour des considérations d'âge : l'utilisation de la radiothérapie sur les jeunes enfants présente un risque de retard de développement psychomoteur important ;
- Deux autres patients n'ont été pas retenus pour un traitement radio thérapeutique, vu la dégradation de leur état général, cliniquement décrits OMS 4 ;
- Pour le cas d'un enfant, il n'y avait pas d'indication de radiothérapie vu l'atteinte très diffuse des métastases leptoméningées et pour ne pas retarder la chimiothérapie palliative.

Sur les 10 patients traités, 8 patients (80%) ont suivi un traitement selon la

technique de radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle (RC 3D). Les deux autres patients (20%) ont eu le traitement selon la technique de radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) afin d'éviter l'irradiation du tronc cérébral.

La dose totale utilisée a varié entre 54 à 60 Gy, en fractionnement de 1,8 à 2 Gy/séance entre 30 à 33 séances et étalée en moyenne sur 49 jours [39,71j] et répartie selon le champ d'irradiation comme suit :

- 5/10 patients (50%) ont reçu une irradiation craniospinale (Figure 11(a)) avec une dose délivrée de 36 Gy, supplémentée par un boost de 18 Gy sur la FCP dont un patient a reçu en plus un boost sur de 14,4 Gy sur ses métastases lombosacrées ;
- 4/10 patients (50%) ont reçu une irradiation focale, au niveau de la FCP (Figure 11 (b)) avec une dose totale de 54 Gy pour 2/4 de ces malades, ou au niveau du lit et résidu tumoral (Figure 11 (c)) avec une dose totale de 54 Gy ou 59,4Gy pour les deux autres ;
- 1 seul patient (10%) a reçu une irradiation d'une dose totale de 60 Gy répartie en 40 Gy sur l'encéphale et 20 Gy comme boost sur le lit tumoral.

On remarque que l'irradiation craniospinale a été appliquée sur 5 patients pour les raisons suivantes :

- 2/5 patients portaient un épendymome de haut grade (grade III) même si l'exérèse tumorale était totale pour les deux ;
- 2/5 patients avaient des métastases cérébro-médullaires dont un a reçu un complément d'irradiation sur sa localisation secondaire lombosacrée ;
- 1/5 patient sur une suspicion de métastases médullaires confondues avec un aspect d'arachnoïdite post op péri-bulbo-médullaire sur IRM.

Nous n'avons pu mentionner le nombre d'enfants anesthésiés par manque de

données dans les dossiers médicaux des patients.

Le tableau 6 résume l'ensemble de protocoles de radiothérapie appliqués à nos patients.

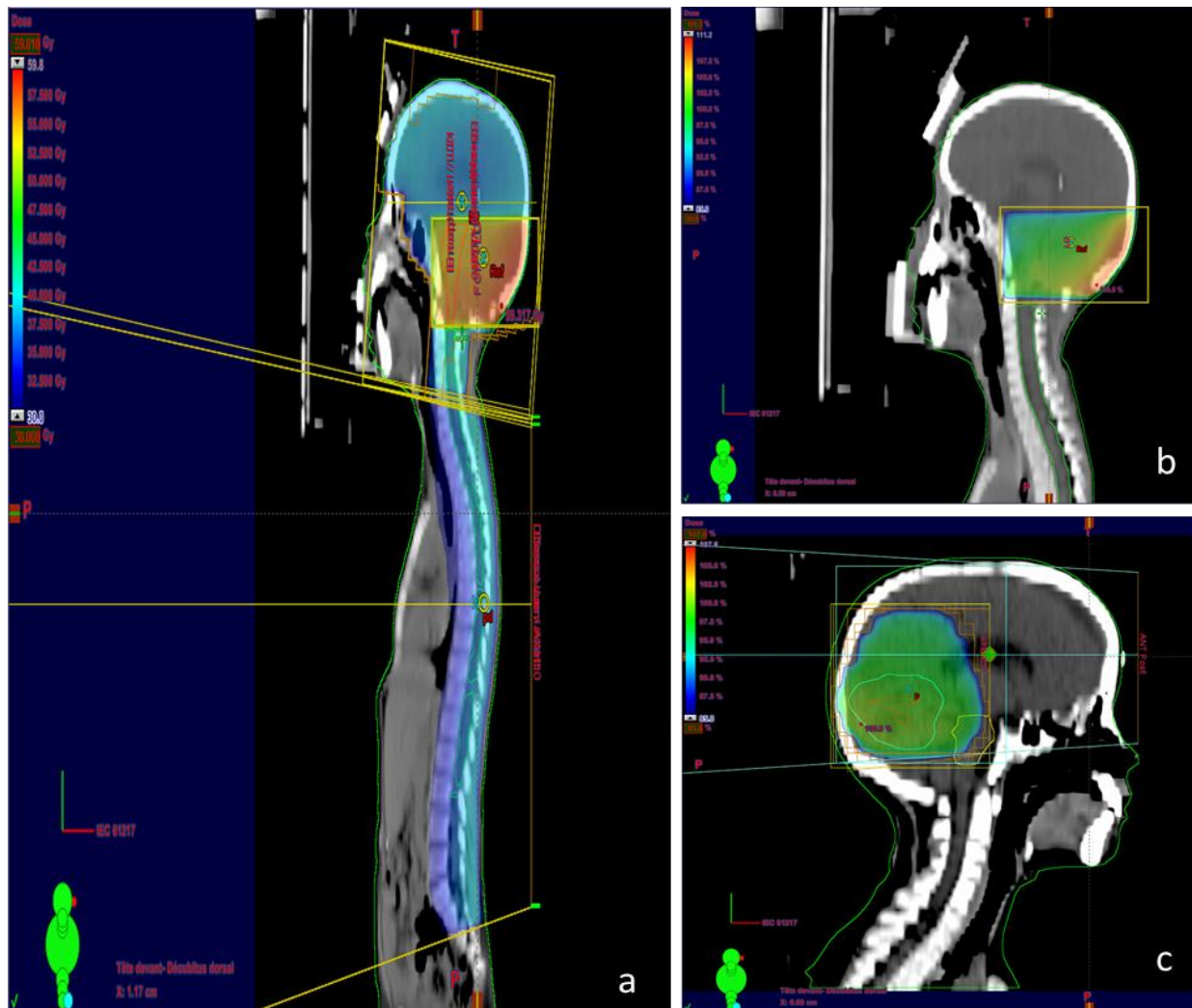


Figure 11: Type d'irradiation¹.

- ¹ a) Irradiation craniospinale ;
- b) Irradiation focale de la FCP ;
- c) Irradiation focale du lit et résidu tumoraux.

4.3. Complications à court terme

Tous les 10 patients traités par radiothérapie, ont montré une bonne tolérance. Un seul patient a présenté des vomissements lors du traitement, bien soulagés par un antiémétique et de la corticothérapie par voie orale.

Tableau 6: Récapitulatif des protocoles de traitement par radiothérapie reçus par les patients.

ID	Service de radiothérapie	Cible initiale	Dose (Gy)	Boosts	Dose Boost (Gy)	Dose totale (Gy)	Fractionnement (Gy/séance)	Etalement	Technique	Délai Chirurgie/Radiothérapie (semaines)
1	INO	FCP	54	-	-	54	1,8	39	3D	Non documenté
2	CHU Fès	Lit Tm+ Résidu Tm	54	Résidu tumoral	5,4	59,4	1,8	42	IMRT	10
3	CHU Fès	Névrxax	36	FCP	18	54	1,8	43	3D	18
6	CHU Fès	Névrxax	36	FCP	18	54	1,8	44	3D	17
7	CHU Fès	Encéphale	40	Lit tumoral	20	60	2	47	3D	7
10	CHU Fès	FCP	54	-	-	54	1,8	49	3D	29
11	CHU Fès	Névrxax	36	(FCP+ Rachis cervical) et (Résidu tumoral)	-	54	1,8	50	IMRT	10
12	CHU Fès	Névrxax	36	FCP	18	54	1,8	51	3D	18
13	CHU Fès	Lit Tm+ Résidu Tm	54	-	-	54	1,8	55	3D	6
15	CHU Fès	Névrxax	36	(FCP) et (Métastases Lombo-sacrées)	(18) et (14,4)	(54) et (50,4)	1,8	71	3D	Non documenté

5. Traitement par chimiothérapie

La chimiothérapie a concerné 5 patients de notre série d'étude, soit 33% de l'ensemble des enfants. Chez les 5 enfants, la chimiothérapie a été prescrite aux patients pour les raisons suivantes :

- Chez les deux enfants âgés de moins de 3 ans et n'ayant pas fait de radiothérapie en post-opératoire pour des considérations d'âge : la chimiothérapie était un moyen pour temporiser, dans l'attente de traiter par radiothérapie ;
- 3 enfants ont reçu la chimiothérapie dans un contexte de métastases : Un enfant contre des métastases leptoméningées diffuses, et les deux contre des métastases intra-canales lombosacrées.

5.1. Délai de chimiothérapie

C'est le délai entre la réalisation de la chirurgie et la réception de la première cure de chimiothérapie. Dans notre présente étude et dans la catégorie des patients ayant reçu une chimiothérapie postopératoire, le délai de chimiothérapie a varié entre 4 (1 mois) et 37 semaines (~9 mois) avec une moyenne et une médiane de 19 semaines (5 mois).

5.2. Protocole de chimiothérapie

Le protocole de la chimiothérapie utilisée chez tous les patients ayant été traités par chimiothérapie était sous forme d'une association de VP16=Etoposide/Carboplatine.

La totalité des patients ont reçu leurs cures de chimiothérapie selon une dose de 100 mg par mètre carré de surface corporelle par jour en J1 de l'Etoposide associée à la Carboplatine en J1, et seulement l'Etoposide 100mg/m²/J en J2 et J3. Le tableau 7 résume le protocole de la chimiothérapie initiale suivi pour chaque patient.

On note que parmi les 5 patient ayant reçu la chimiothérapie, deux ont présenté

une progression métastatique qui a été traité par VP16/Carboplatine avec le Cyclophosphamide chez un, et avec un changement de protocole chez l'autre, qui a été traité par le Témazolamide d'une dose de 150 mg/m²/j pour 5 jours j1 =j28.

Tableau 7: Protocoles de chimiothérapie initiale appliqués aux patients.

ID	Protocole	Dose	Durée	Délai inter-cures	Nombre de cures	Période
4	VP16/Carboplatine	100mg/m ² /J	J1 J2 J3	J1 =J21	3	55 jours
5	VP16/Carboplatine	100mg/m ² /J	J1 J2 J3	J1 =J21	4	5 mois
12	VP16/Carboplatine	100mg/m ² /J	J1 J2 J3	J1 =J21	3	55 jours
14	VP16/Carboplatine	100mg/m ² /J	J1 J2 J3	J1 =J21	17	1 ans
15	VP16/Carboplatine	100mg/m ² /J	J1 J2 J3	J1 =J21	3	2 mois

5.3. Toxicité de la chimiothérapie

Les informations concernant les complications liées à la toxicité de la chimiothérapie sont manquantes chez nos patients.

6. Récapitulatif de prise en charge thérapeutique

Le tableau 8 montre un résumé de protocole de thérapeutique appliqués chez nos patients.

Tableau 8: Récapitulatif de la prise en charge thérapeutique.

ID	Prise en charge thérapeutique
1	Chirurgie subtotale + Radiothérapie
2	Chirurgie subtotale + Radiothérapie
3	Chirurgie totale + DVP + Radiothérapie
4	Chirurgie partielle + Chimiothérapie
5	Chirurgie totale + Chimiothérapie
6	DVP initiale + Chirurgie totale + Radiothérapie
7	Biopsie + Chirurgie totale + Radiothérapie
8	DVP initiale + Chirurgie totale
9	Chirurgie partielle
10	DVP initiale + Chirurgie totale avec DVP + Radiothérapie
11	Chirurgie subtotale + Radiothérapie
12	Chirurgie partielle + Chimiothérapie + Radiothérapie
13	Chirurgie partielle + Radiothérapie
14	Chirurgie totale + Chimiothérapie
15	Biopsie + Chirurgie partielle + Radiothérapie

NB : les traitements sont classés par ordre de réalisation.

V. Evolution

Les patients suivis régulièrement en consultation n'atteignent pas le nombre espéré. Le manque d'information sur les dossiers a rendu l'évaluation du suivi des malades à court et à long terme si difficile. Malgré, nous avons essayé de contacter les familles des patients pour s'informer sur leur état actuel et les dates des différentes consultations ou imageries demandées par les services de neurochirurgie, de radiothérapie ou de chimiothérapie.

1. Evolution globale

Sur les 15 cas étudiés :

- 4 patients (27%) sont vivants en rémission complète, stables cliniquement avec un bon contrôle local, dont deux n'ont pas présenté de séquelles. Chez ces patients, la chirurgie était subtotale pour 3/4 et partielle pour 1/4. Ils ont tous été traité par radiothérapie adjuvante après la chirurgie.
- 2 patients (13%) sont vivants en rémission partielle :
 - Cliniquement, un patient est en bonne état général, la chirurgie a été partielle avec une nette régression et stabilité du résidu tumoral après radiothérapie. Cet enfant présente une baisse d'acuité visuelle.
 - Le deuxième a présenté une progression métastatique lombosacrée de sa pathologie tumorale initialement diagnostiqué comme étant métastatique, pour laquelle il a été traité par une chimiothérapie palliative à base de TEMOZOLAMIDE (100 mg, 2 fois par jour pendant 5 jours (J1 =J28)), et des DVP palliatives avec une stabilité des lésions.
- 7 patients (47%) sont décédés. Les causes de décès sont les suivantes :
 - Un patient est décédé en réanimation suite à une infection DVP et une ascite. Il est décédé 18 mois après sa première chirurgie, avant une

deuxième reprise chirurgicale ;

- Un patient est décédé 6 mois après la prise en charge chirurgicale, à cause d'une hydrocéphalie restant active, d'un hématome sous dural fronto-pariétal, et de complications obstructives liées à la DVP ;
 - 3 patients sont décédés suite à une progression tumorale : un patient a présenté une progression locale, il a été repris chirurgicalement par une exérèse subtotale suivi de chimiothérapie à base de l'Etoposide/Carboplatine avec Cyclophosphamide et des DVP palliatives et il a survécu 21 mois après sa première chirurgie. L'autre patient qui a présenté également une progression locale, a été traité initialement uniquement par chirurgie, il n'a pas bénéficié de reprise chirurgicale ni traitement adjuvant vu son état clinique très altéré, et il n'a survécu que 4,5 mois après la chirurgie. Le troisième patient qui a fait progression de ses métastases leptoméningées, il a bénéficié d'une chimiothérapie et DVP palliatives, il a survécu 22 mois après la 1^{ère} chirurgie ;
 - 2 patients sont décédés après une récurrence locale. Ces deux enfants présentaient initialement un grade OMS III. Les deux patients n'ont été ni repris chirurgicalement ni traités par autre traitement adjuvant. Ils sont décédés respectivement 4 et 7 mois après l'apparition de la récurrence et 2,45 et 3,7 ans après la première chirurgie.
- 2 patients sont perdus de vue :
- Un enfant est perdu de vue après avoir développé une progression ;
 - Un enfant a été transféré à El Hoceima ;

Les 5 patients n'ayant pas eu de traitement par radiothérapie après la chirurgie sont tous décédés.

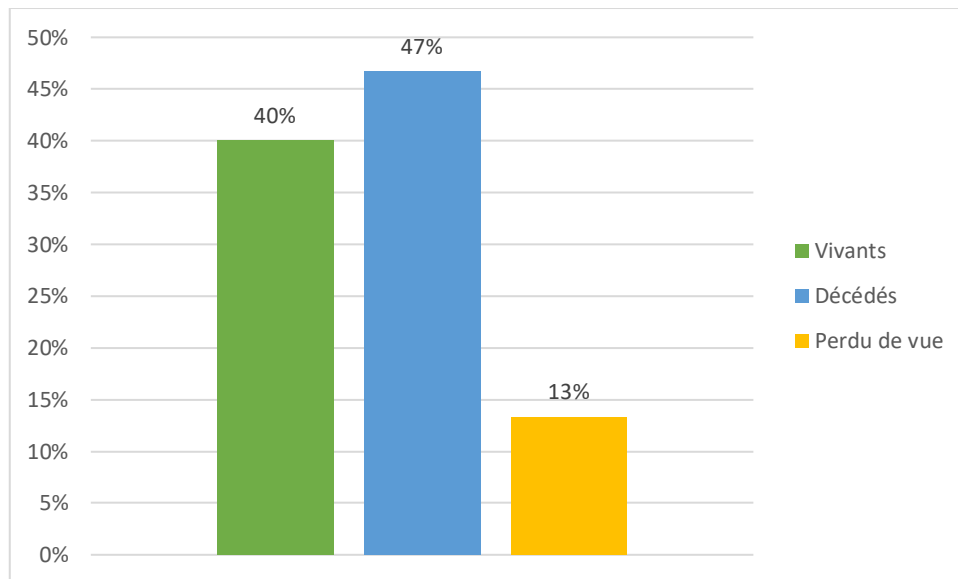
2. Prise en charge thérapeutique des récurrences et progressions

Concernant les récurrences, elles n'ont été pas reprises chirurgicalement ni traitées par un traitement adjuvant, car les patients sont décédés avant.

Les progressions des patients en vie et ceux décédés ont été traité comme suit :

- La progression métastatique lombosacrée du patient toujours en vie a été traité par chimiothérapie en utilisant comme molécule le Tolozolamide avec une stabilité des lésions en imagerie ;
- La progression métastatique leptoméningée du patient décédé a été traité par le VP16 associé avec le Cyclophosphamide et une DVP palliative ;
- La progression locale du patient décédé a été repris chirurgicalement. La chirurgie initiale a été incomplète, puis il a été traité par le VP16 associé avec le Cyclophosphamide en plus d'une DVP palliative ;
- Un patient décédé qui a présenté également une progression locale n'a pas bénéficié de repise chirurgicale ni traitement adjuvant vue son état clinique très altéré.

Le graphe 15 illustre l'évolution globale des patients.



Graphe 15 : Evolution globale des patients.

3. Séquelles

Les enfants de notre série d'étude ont gardé un certain nombre de séquelles :

- Un patient a gardé un syndrome cérébelleux cinétique léger ;
- Un patient a présenté un syndrome cérébelleux statique avec fauchage à la marche, et retard staturopondéral et une cécité droite ;
- Un patient a gardé une baisse d'acuité visuelle importante de l'œil gauche.

Le diagramme suivant (Figure 11) résume l'évolution de nos patients.

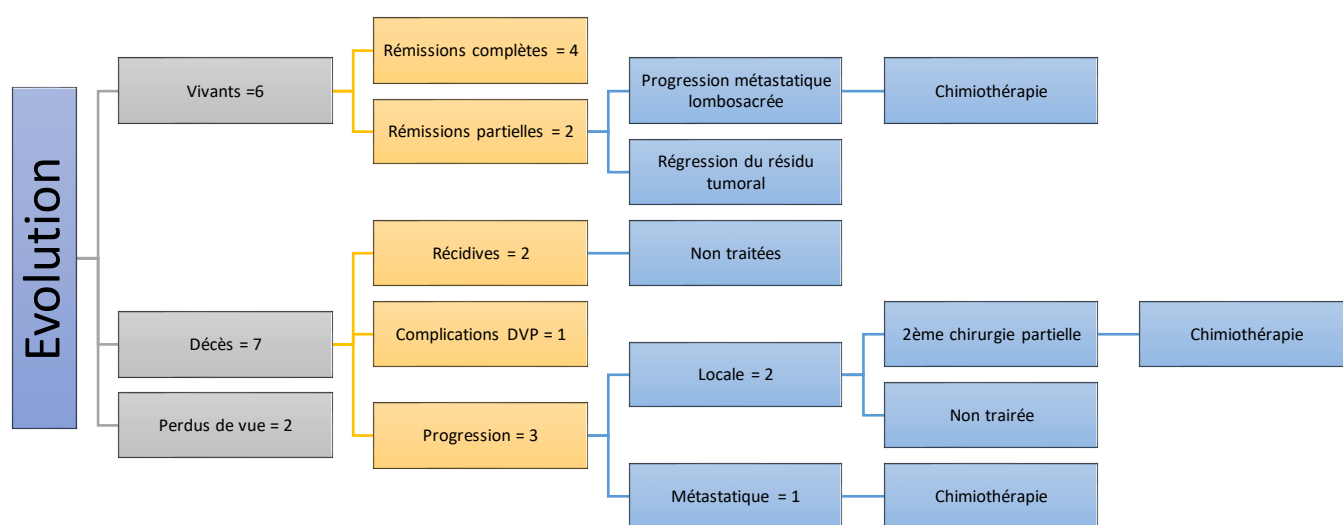


Figure 12: Diagramme d'évolution des patients.

DISCUSSION

I. Etude épidémiologique

1. Fréquence et incidence des épendymomes

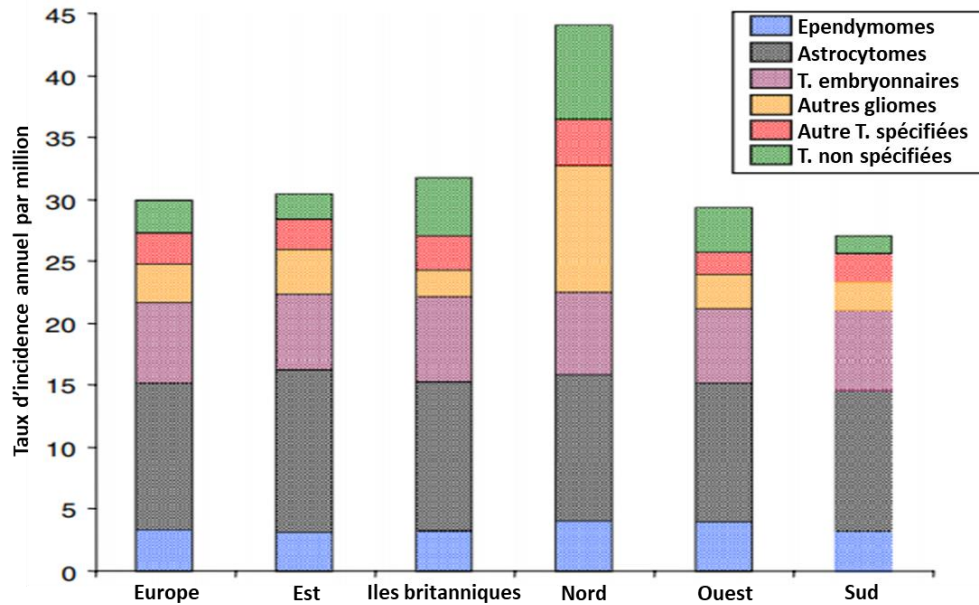
L'épendymome représente 6,5 % des tumeurs du système nerveux central [1] et 1,6% de la totalité des cancers de l'enfant [2]. L'épendymome de l'enfant se localise dans 90 % des cas en intracrânien. Soixante pour cent sont des formes infratentorielles qui sont plus fréquentes chez le jeune enfant. Seulement 10 % sont localisés au niveau médullaire. Des localisations en dehors du système nerveux central sont décrites de façon exceptionnelle [6].

L'incidence de l'épendymome est difficile à estimer, et les séries de la littérature doivent être évaluées en fonction de leur origine : hôpitaux généraux ou spécialisés, séries neurochirurgicales ou neuropathologiques, autopsies et/ou pièces opératoires, situations géographiques, etc.

En Europe, le taux d'incidence des épendymomes entre 1988 et 1997 ont été assez proches dans les différents pays au cours des années 1990 (Graphe 16) [86].

En France, son incidence annuelle correspond à 2.6/million d'enfants (2.4 pour les tumeurs cérébrales et 0.2 pour les tumeurs médullaires respectivement) Soit 6.5% par rapport à l'ensemble des tumeurs du SNC [1,4].

Les épendymomes représentent 7,5% des tumeurs cérébrales pédiatriques diagnostiqués au niveau de CHU Hassan II de Fès entre 2011 et 2017. L'incidence des épendymomes sur notre série d'étude concorde avec ce qui a été reporté dans la littérature.

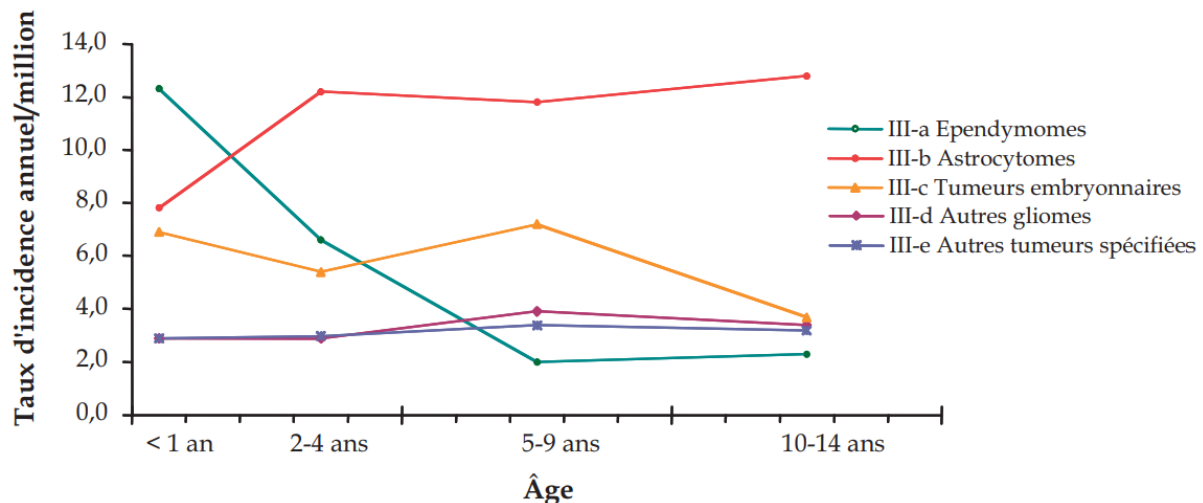


Graph 16: Taux d'incidence des différents types de tumeur du système nerveux central (SNC) de l'enfant groupés selon la Classification internationale des cancers de l'enfant (ICCC) par région européenne (d'après ACCIS, Automated Childhood Cancer Information System project, 1988–1997)¹ [86].

¹Est : Belarus, Estonie, Hongrie, Slovaquie ; Îles britanniques : Angleterre, Écosse, Irlande du Nord, Irlande, Pays de Galles ; Nord : Danemark, Finlande, Islande, Norvège ; Ouest : Allemagne, France (registres pédiatriques régionaux et registres généraux), Pays-Bas, Suisse ; Sud : Espagne, Italie, Malte, Slovénie, Turquie.

2. Incidence et répartition selon l'âge

Le graphe 17 présente les taux d'incidences selon l'âge, publiés pour la période 1990–1999 par les registres pédiatriques français. L'incidence annuelle standardisée est d'environ 30 cas par million pour l'ensemble des tumeurs du SNC de l'enfant. Comme l'indique le graphe, l'incidence des épendymomes est élevée au cours de la première année de l'enfant, et diminue très fortement avec l'âge [86].

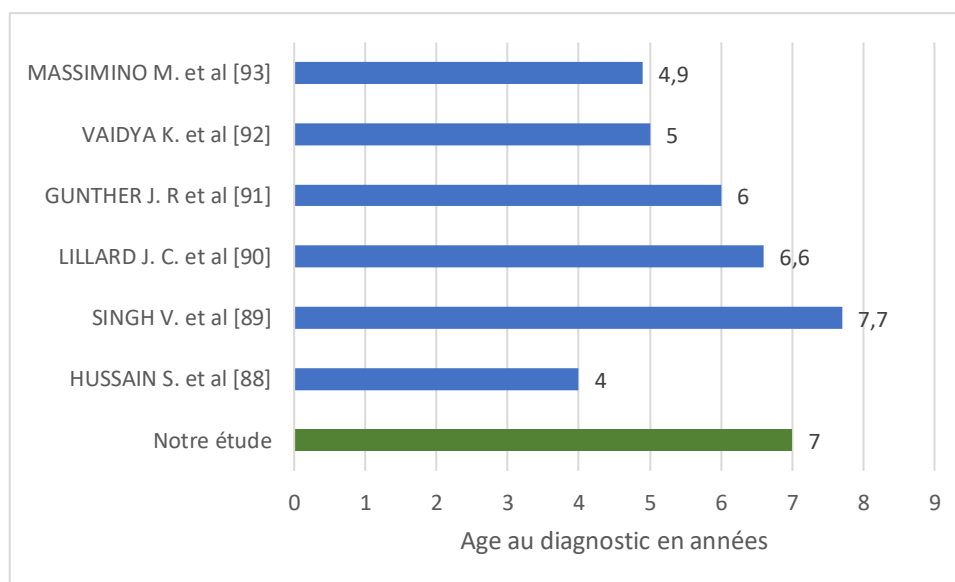


Graphe 17: Variation selon l'âge du taux d'incidence des tumeurs du système nerveux central (SNC) de l'enfant groupées selon la Classification internationale des cancers de l'enfant (ICCC) [86].

Selon les données de la littérature, l'épendymome est plus fréquemment observé chez les enfants de moins de 5 ans. McGuire et al. ont rapporté un âge moyen de 5 ans pour les formes infratentorielles et de 7,8 ans pour les formes supratentorielles et un âge moyen général de 6,6 ans (0–18 ans) [87]. En Arabie saoudite, une étude réalisée sur 22 enfants a montré un âge médian de 4 ans (1–9 ans) [88]. Sur la série d'étude de Vikas et al. (47 enfants), l'âge moyen était de 7,7 ans [89]. Une étude américaine récente (2018) réalisée sur un ensemble de 73 enfants a montré un âge médian de 6,6 ans [90]. Une autre étude américaine a montré aussi un âge médian de 6 ans [91], ce qui rejoint l'étude australienne avec un âge médian de 5 ans aussi [92],

et une étude italienne [112] avec un âge médian de 4,9 ans. Le tableau 10 et le graphe résumé 18 l'ensemble de ces études.

L'âge au diagnostic de nos patients varie entre 2 ans (âge minimum) et 14 ans (âge maximum). L'âge moyen et médian est de 7 ans. Ces résultats se rapprochent de ceux de la littérature.



Graphe 18: Age médian de survenue en années.

3. Incidence selon le sexe

L'incidence des épendymomes chez les garçons s'avère plus importante que celle chez les filles. Ce constat a été confirmé par plusieurs études comme l'étude française qui porte sur 251 cas, 144 parmi eux étaient des garçons et 107 étaient des filles [4]. Une étude indienne [89], australienne [92], italienne [93], et turque [94] rejoignent ces résultats avec toujours une prédominance du sexe masculin. Une autre étude américaine a montré le contraire. Le sexe ratio dans cette étude était de 0,78 [90]. Le tableau 9 montre les données de la littérature concernant le sexe ratio dans différentes études.

Contrairement à ce qui est majoritairement rapporté dans la littérature, notre étude rejoint l'étude américaine réalisée par Lillard et al. [90]. Nous avons enregistré un sexe ratio de 0,875, qui reflète une prédominance légère du sexe féminin.

Tableau 9: Sexe ratio des enfants atteints d'épendymomes selon la littérature.

Etude	Nombre de cas	Sexe ratio
SINGH V. et al. [89]	47	1,2
DESANDES E. et al. [4]	251	1,34
MASSIMINO M. et al. [93]	160	1,67
VAIDYA K. et al. [92]	43	1,04
AKYUZ C. et al. [94]	62	1,29
LILLARD J. C. et al. [90]	73	0,78
Notre étude	15	0,875

4. Facteurs étiologiques

Comme c'est rapporté dans la revue bibliographique, plusieurs facteurs de risque peuvent prédisposer à la genèse des épendymomes. Dans notre étude, les patients ne présentaient pas d'antécédents personnels ou familiaux notables.

II. Etude clinique

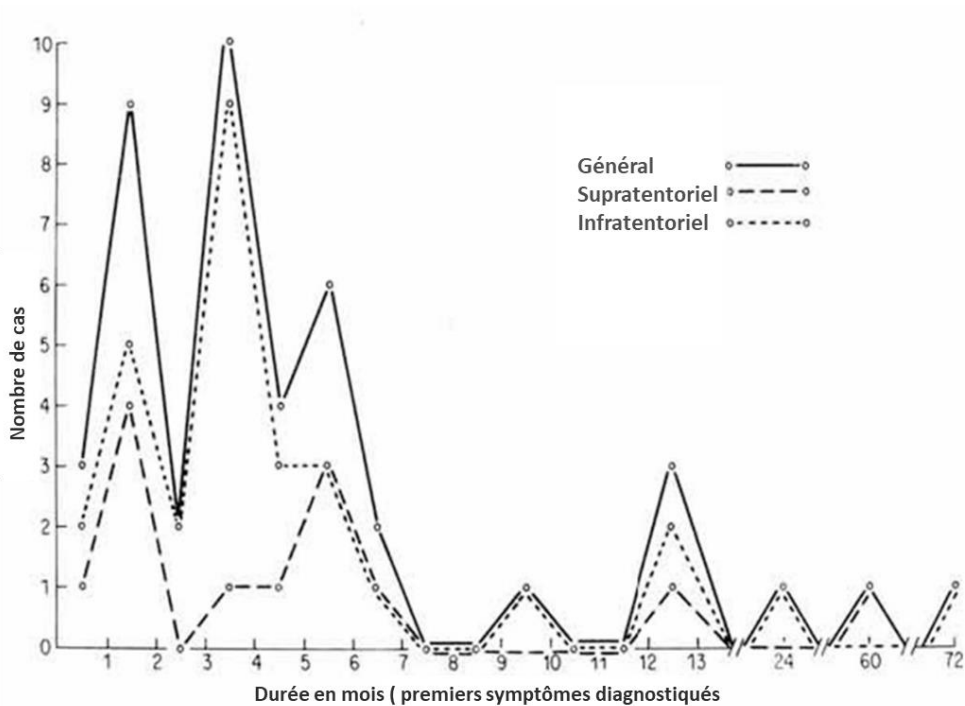
1. Délai d'évolution

Selon une étude américaine, la durée d'évolution diffère selon la localisation de la tumeur [52]. La durée d'évolution précédant le diagnostic est habituellement courte, inférieure à 6 mois. Dans notre étude, elle a varié de 1 à 7 mois avec une moyenne de 4 mois et une médiane de 3 mois.

Dans une étude britannique [95], la durée de diagnostic des symptômes était moins de 6 mois pour 80% des patients (34/43 cas), avec des pics entre 1–2 mois et 3–4 mois. Le délai de diagnostic de 77% des formes supratentorielles et 80% de celles infratentorielles était inférieure à 6 mois (Graphe 19). Dans notre étude 80% (8/10 cas) des formes infratentorielles et 75% (3/4 cas) ont été diagnostiqué avant 6 mois, ce qui est similaire à ce qui a été retrouvé par Coulon R. A. et al. [95] (Tableau 10).

Dans l'étude réalisée par Akyuz C. et al [94], la durée moyenne d'évolution était de 2 mois. Dans notre étude, la durée moyenne était de 4 mois.

En mettant en confrontation les résultats obtenus dans notre étude et ceux trouvés dans la littérature, il s'avère que 53% des patients ont fait le diagnostic dans un délai inférieur à 3 mois et seulement 33% l'ont fait dans un délai supérieur à 3 mois. Dans l'étude de VAIDYA K. et al. [92], 75% des patients ont fait le diagnostic avant 3 mois, et 21% des patients après 3 mois (Tableau 11).



Graph 19: Durée d'évolution des épendymomes [95].

Tableau 10: Comparaison de la durée d'évolution exprimée en moyenne selon la localisation tumorale.

Etude	Localisation	
	Supratentorielle	Infratentorielle
Coulon R.A.et al. [95]	4 mois	3 mois
Notre étude	5 mois	3,4 mois

Tableau 11: Comparaison de la durée d'évolution avant le diagnostic.

Durée d'évolution	VAIDYA K. et al. [92]	Notre étude
<1 mois	14 (33%)	5 (33%)
1-3 mois	18 (42%)	3 (20%)
>3 mois	9 (21%)	5 (33%)
Inconnu	2 (5%)	2 (14%)

2. Symptomatologie clinique

La symptomatologie clinique reste non spécifique et dépend de la localisation, la taille et la malignité de la tumeur.

2.1. Syndrome d'hypertension intracrânienne

Ce syndrome d'hypertension intracrânienne constitue le mode de révélation prédominant dans notre série. Il est représenté dans la majorité des cas par des céphalées associées à des vomissements. Le tableau 12 résume le pourcentage des céphalées trouvé dans la littérature.

Tableau 12: Fréquence des céphalées et vomissements dans les épendymomes intracrâniens.

Etudes	Céphalées (%)	Vomissements (%)
VAIDYA K. et al. [92]	29 (67)	28 (65)
AKYUZ C. et al. [94]	43 (69)	46 (74)
COULON R. A. et al. [95]	27 (63)	32 (43)
DAS A. et al. [96]	10 (50)	11 (55)
GOLDWEIN J. W. et al. [97]	29 (57)	31 (61)
Notre étude	11 (73)	10 (67)

Le pourcentage des céphalées varie de 50 à 73%, le plus grand pourcentage est celui de notre étude, alors que le pourcentage des vomissements varie de 43 à 74%, dans notre série, ils sont rencontrés chez 67% de cas.

2.2. Autres symptômes

Dans notre étude, la fièvre et les troubles de marche et d'équilibre viennent en 3^{ème} et 4^{ème} rang respectivement (chez 33 et 27% de cas). Dans les études antérieures, d'autres signes ont été rapportés après les céphalées et les vomissements (Tableau 13).

Tableau 13: Autres signes révélateurs.

Etudes	Autres signes révélateurs
VAIDYA K. et al. [92]	<ul style="list-style-type: none"> • Ataxie :13 (30%) ; • Syndrome pyramidal : 13(30%).
AKYUZ C. et al. [94]	<ul style="list-style-type: none"> • Ataxie : 27 (43,5%) ; • Vertiges : 20 (32%).
COULON R. A. et al. [95]	<ul style="list-style-type: none"> • Altérations des caractères personnels : 19 (44%) ; • Altération de conscience : 18 (43%).
DAS A. et al. [96]	<ul style="list-style-type: none"> • Ataxie : 6 (30%) ; • Fatigue : 5 (25%).
GOLDWEIN J. W. et al. [97]	<ul style="list-style-type: none"> • Ataxie : 19 (37%) ; • Nausées : 19 (37%).

Dans les différentes études, l'ataxie occupe la première place après les céphalées et les vomissements. Dans notre étude l'ataxie a été enregistrée chez 3 cas, soit 27% de l'ensemble des patients étudiés.

III. Imagerie médicale

L'amélioration des techniques d'imagerie a permis de mieux diagnostiquer les processus expansifs intracrâniens et guider l'acte chirurgical. Elles ont plusieurs intérêts : tout d'abord dans le cadre du diagnostic positif, puis dans le bilan d'extension de la tumeur, et enfin dans le cadre du bilan du retentissement et le suivi thérapeutique. Les conséquences immédiatement perceptibles de ces améliorations ont été la rapidité de prise en charge au moment du diagnostic et, à plus long terme, l'amélioration de la survie.

1. TDM cérébrale

1.1. Topographie tumorale (TDM)

Swarzt et al. [98] rapportent que la plupart des tumeurs épendymaires intracrâniennes se produisent dans la fosse postérieure (19/26) soit (73%) dans cette série. Une incidence similaire (69%) a été trouvée par Fokes et al. [99] avant l'ère du scanner. Ce résultat rejoint celui de notre étude où 62% (8/10) des cas ayant réalisés une TDM logent la fosse cérébrale postérieure.

La localisation la plus fréquente des tumeurs épendymaires de la fosse cérébrale postérieure est intra-ventriculaire [100]. Svien et al. [101] rapporte que les tumeurs de la fosse cérébrale postérieure surviennent dans les marges du 4^{ème} ventricule. Ce constat a été confirmé par l'étude de Swarzt et al. [98] dont l'occurrence était de 80% en intraventriculaire, et par celle de Naidich et al. [102] dont la localisation de tous les cas qui ont étudié avaient une localisation intra-ventriculaire. Dans notre étude, la localisation intraventriculaire était de 25% (2/8 des formes infratentorielles), nettement inférieure à ce qui est rapporté dans la littérature.

Naidish et al. [102] a rapporté aussi que les tumeurs épendymaires supratentorielles tendent à survenir en intraparenchymateux (85%). Ceci est aussi

appuyé par l'étude de Swarzt et al. [98] dont 83% de localisations intraparenchymateuses. Dans la série d'étude d'Armington et al. [100], la fréquence de la localisation intraparenchymateuse est de 56%, inférieure à celles précédemment citées. Notre étude a montré une fréquence de 60% (3/5 des formes supratentorielles).

1.2. Volume tumoral

Les épendymomes supratentoriels ont tendance à être plus volumineux que leurs homologues infratentoriels. La série d'étude d'Armington et al. [100] a montré une fréquence de 94% de tumeurs supérieures à 4 cm, alors que la plupart des épendymomes infratentoriels étaient significativement plus petits [98, 102]. Cette disparité de taille entre les sites supra et infratentoriels est probablement due au développement précoce de l'hydrocéphalie avec ce dernier type, entraînant un diagnostic plus précoce [100].

1.3. Consistance

Les formations kystiques semblent être caractéristiques des épendymomes supratentoriels. Swarzt et al. [98] ont rapporté que la composante kystique était présente chez 84% des cas supratentoriels (4/6 cas), alors que dans 95% des formes infratentorielle (14/15 cas) ne présentaient pas la composante kystique. Dans notre étude, la composante kystique était présente chez 33% des formes (2/6) des formes supratentorielles, avec aucun cas de composante kystique dans les épendymomes infratentoriels. Ceci rejoint les résultats de Naidich et al. [102] qui n'a noté aucune formation kystique sur les localisations infratentorielles sur une série de 12 cas d'épendymomes de la FCP.

1.4. Aspect tumoral avant l'injection de produit de contraste

L'aspect des épendymomes supratentoriels avant l'administration du produit de contraste est habituellement iso-dense ou occasionnellement hypodense. La majorité des cas supratentoriels de l'étude d'Armington et al. [100] ont montré une hypodensité

(56%). Cette hypodensité les différencie des formes infratentorielles, car la majorité des auteurs rapportent une apparence isodense des lésions infratentorielles [98, 103, 104, 105]. Dans notre étude, parmi les 6/15 cas dont l'aspect tumoral a été précisé, les 6 cas étaient hypodenses dont 3/6 sont infratentoriels et 3/6 sont supratentoriels. Ces résultats ne sont pas concordants avec les constats de la littérature.

1.5. Type du rehaussement

Armington et al. [100] ont rapporté que rehaussement était homogène dans 47% des cas, et hétérogène dans 16% des cas. Ceci ne rejoint pas les résultats nous avons obtenus. Le rehaussement était hétérogène dans 46% des cas.

1.6. Hydrocéphalie

L'hydrocéphalie se produit presque toujours en présence d'un épendymome infratentoriel [102, 105 –107]. Ce n'est pas le cas avec l'épendymome supratentoriel. Seuls sept (46%) des patients de la série d'Armington et al. [100] présentaient un degré d'hydrocéphalie démontrable. Il est probable que l'incidence plus élevée d'hydrocéphalie parmi les patients atteints d'épendymome infratentoriel est liée à sa localisation plus fréquente par voie intra-veineuse avec obstruction concomitante du quatrième ventricule ou aqueduc cérébral. Les épendymomes supratentoriels sont plus fréquemment intraparenchymateux et sont donc moins susceptibles de produire une obstruction ventriculaire [100].

Dans notre étude, 38,5% des épendymomes intracrâniens ont montré une hydrocéphalie dont 60% associée aux formes infratentorielles, et 40% associée à celles supratentorielles.

1.7. Calcifications intra-tumorales

Une calcification dense et ponctuelle se produit dans environ 50% des cas des épendymomes supratentoriels [98, 102, 108]. Armington et al. [100] ont démontré la présence de calcification dans six (38%) des tumeurs. L'incidence de la calcification au

sein de l'épendymome supratentorial est similaire à celle retrouvée dans sa contrepartie infratentorielle. La plupart des auteurs décrivent la calcification dans l'épendymome infratentorial chez 25 à 50% des cas [98, 102, 105–110]. Les résultats de notre série d'étude ne sont pas en accord avec ces généralisations. Nous avons enregistré la présence de calcification que chez 2/13 cas des patients ayant réalisés une TDM, soit 15% seulement.

1.8. Contours

La distinction des limites de la tumeur était assez variable dans la série d'épendymomes d'Armington et al. [100]. Ceci correspond aux conclusions de Jooma et al. [111], qui a trouvé une répartition égale des lésions pauvres, modérées et bien marginées. Ces découvertes ne sont pas significativement différentes de celles de l'épendymome infratentorial, généralement décrit comme ayant une marge modérément bien définie avec une bordure irrégulière [108,109]. Dans notre série, les contours ont été indiqués que chez 3/13 cas qui ont fait une TDM. Les contours étaient mal limités.

2. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est la principale modalité d'imagerie utilisée pour l'évaluation de l'épendymome intracrânien et de la colonne vertébrale. Bien que la tomodensitométrie (TDM) fournisse une meilleure démonstration des calcifications petites ou subtiles dans les tumeurs, l'IRM fournit une délimitation supérieure de l'étendue de la tumeur en raison de son contraste plus élevé des tissus mous, de sa capacité d'imagerie multiplanaire et de sa capacité à obtenir des informations complémentaires avec les séquences pondérées T1 et T2 [80].

2.1. Topographie tumorale

Spoto et al. [176] ont rapporté que parmi les 7 cas d'épendymomes pédiatriques, l'IRM a montré une localisation infratentorielle dans 71% des cas, dont 60% sont transépendymaires et une localisation supratentorielle pour 29% des cas dont 50% intraventriculaires et 50% sont intraparenchymateuses. Quant à Yue et al. [80], ils ont rapporté que 70% des tumeurs épendymaires sont infratentoriels alors que 30% sont supratentoriels. Dans notre étude, 66% des localisations sont infratentorielles et 33% sont supratentorielles.

2.2. Volume tumoral

La série d'étude de Lillard et al. [90] a montré un volume tumoral moyen de 117 cm³ variant de 2 à 660 cm³, ce qui rejoint les résultats de notre étude, où la moyenne du volume tumoral est de 115 cm³ variant de 21,84 cm³ et 256,5 cm³.

2.3. Consistance

L'étude de Spoto et al. [112] a montré une consistance solide chez 86% (6 cas) et dans 14% (1 cas) une consistance mixte (solide avec composante kystique). Ce constat est concordant avec nos résultats. Chez nos patients, 6 cas (40%) ont une consistance solide et 14 % (2 cas) ont une consistance mixte.

2.4. Aspect tumoral avant injection du produit de contraste

La littérature a rapporté que les épendymomes sont en général hypo-intenses en T1 et hyper-intenses en T2. Nos résultats ont montré un signal hypo-intense chez 90% des cas (9/10 cas) en T1 et un signal iso-intense chez un seul cas en T1 (10%). En T2, 100% des cas présentaient un signal hyper-intense en T2. Spoto et al. [176] rapportent que 3 cas (43%) ont montré un hyposignal T1 et 3 autres cas (43%) étaient iso-intenses en T1, alors que toutes étaient hyper-intenses en T2.

2.5. Type de rehaussement

Bien que les épendymomes soit généralement hypo-intenses en T1 et hyper-intenses en T2 par rapport au parenchyme cérébral, les deux intensités des signaux T1 et T2 sont hétérogènes dans la tumeur. 80% des patients (8/10 cas) ont présenté un rehaussement hétérogène, et 20% (2/10 cas) ont présenté un rehaussement homogène. Spoto et al. [112] ont rapporté un rehaussement hétérogène que chez 50% de sa série d'étude.

2.6. Calcifications intra-tumorales

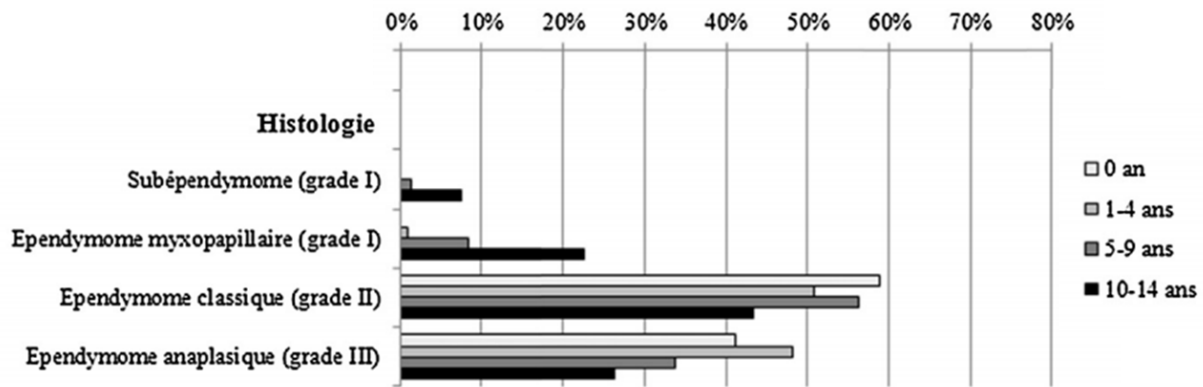
La littérature rapporte que la TDM est généralement plus sensible aux calcifications intra-tumorales et en démontrera un plus grand nombre que la plupart des séquences de l'IRM [68]. Ce constat est confirmé par l'étude de Spoto et al. [112] qui ont rapporté que l'hypersignal pouvant représenter une calcification n'a été reconnu de manière prospective par IRM dans aucune des lésions. Néanmoins, les examens TDM disponibles chez six patients ont révélé que quatre patients avaient des foyers ponctuels (<5 mm) de calcification intratumorales. Au contraire de ce qui a été rapporté par Spoto et al., l'IRM dans notre étude a objectivé les deux cas présentant des calcifications dans la TDM.

IV. Données anatomopathologiques

La littérature rapporte que les sous-types histopathologiques les plus fréquents chez l'enfant sont l'épendymome classique et anaplasique.

L'étude de Desandes et al. [4] a reporté une dominance des épendymomes classiques avec un pourcentage de 51%, puis les épendymomes anaplasiques avec un pourcentage de 39% et enfin 7,6% d'épendymomes myxopapillaires. Les résultats de McGuire et al. [87] rejoignent ceux de Desandes et affirment que les épendymomes classiques sont les plus fréquents et représentent 90,6%, suivis par les épendymomes anaplasiques avec un pourcentage de 8,6%. Cependant, Das et al. [96] ont rapporté que la forme anaplasique est présente chez 80% des cas alors que la forme classique n'est présente que chez 20% des patients. Les résultats de Lillard et al. [90] concordent avec ceux de Das et al., mettant en avant la dominance des épendymomes anaplasique dans sa série avec 80%, et 20% d'épendymomes classiques. De plus, Rootman et al. [113] appuie davantage ce constat avec 63% des épendymomes anaplasiques et 31% de ceux classiques. Dans notre étude, les tumeurs épendymaires les plus fréquentes étaient des épendymomes classique (grade II) (80%), suivies par les épendymomes anaplasiques (20%).

Desandes et al. [4] rapportent la distribution des grades d'épendymomes en fonction de l'âge des enfants (Graphe 20). L'épendymome classique était le type histologique le plus fréquent dans toutes les tranches d'âge, plus de 50% avant 10 ans et 43% à partir de 10 ans. Les formes anaplasiques étaient plus fréquentes avant l'âge de 5 ans. Nos résultats s'approchent de ceux de Desandes et al. Chez nos patients, les formes anaplasiques étaient présentes chez des patients âgés de 3 à 6 ans. Les formes classiques étaient présentes à 58% chez des patients âgés de moins de 10 ans et à 42% chez des patients âgés de plus de 10 ans.



Grphe 20: Distribution par tranche d'âge des tumeurs épendymaires par localisation et par type histologique chez les enfants âgés de 0 à 14 ans (Registre national des tumeurs solides de l'enfant, France, 2000—2008) [4].

V. Bilan d'extension

La dissémination au moment du diagnostic d'épendymome est en général rare. Dans la grande majorité des patients, les tumeurs primitives de la fosse postérieure indiquaient que les épendymomes de la fosse postérieure pourraient être plus importants pour la dissémination par rapport aux épendymomes supratentoriels. Tout patient suspect d'épendymome, en particulier au niveau de la fosse cérébrale postérieure doit bénéficier d'une IRM crâniospinale si possible pré-opératoire [114]. Rootman et al. [113] ont rapporté qu'au moment de diagnostic seulement 7% des patients ont présenté des métastases. Les résultats de notre étude rejoint la littérature. Sur les 15 cas étudiés, 40% (6/15) ont bénéficiés d'une IRM médullaire préopératoire dont 67% (4/6) de localisation infratentorielle. Un seul patient a été diagnostiqué initialement avec des métastases médullaires sur une présentation infratentorielle, soit 7% des cas la série d'étude.

VI. Prise en charge thérapeutique

La stratégie thérapeutique actuelle des épendymomes pédiatriques comprend une résection chirurgicale maximale, suivie d'un traitement adjuvant. Ce dernier associe dans la plupart des cas la radiothérapie avec ou sans chimiothérapie.

1. Traitement chirurgical

1.1. Traitement de l'hydrocéphalie

Des découvertes récentes ont indiqué que l'hydrocéphalie et sa prise en charge influencent significativement la morbidité aiguë et à long terme, et sont responsables ou contribuent aux endocrinopathies, à la perte auditive et à la cognition. La prise en charge de l'hydrocéphalie peut devenir un domaine de recherche important pour les patients [87]. Merchant et al. [115] ont rapporté qu'une DVP a été placée lors de la gestion initiale des épendymomes pédiatriques dans 50% des patients, et Das et al. [96] a rapporté que la DVP a été réalisée chez 36% des cas.

La résection de la tumeur soulage l'hydrocéphalie, commune à certains épendymomes supratentoriels et plus fréquemment aux épendymomes de la fosse cérébrale postérieure. Chez la plupart des patients, la résection de la tumeur primitive est suffisante pour gérer l'hydrocéphalie obstructive sans drainage ventriculaire externe ni shunt ventriculopéritonéal [116]. Chez nos patients, cette étape a été réalisée chez 20% avant la chirurgie d'exérèse.

1.2. Traitement de la tumeur

1.2.1. Exérèse chirurgicale

La résection chirurgicale reste un élément essentiel de la gestion des épendymomes intracrâniens pour tous les grades histologiques. Avec le développement croissant des techniques chirurgicales et l'application continue de la micro neurochirurgie, de la neuro navigation, de l'échographie peropératoire et de la

résonance magnétique (RMN), la surveillance neurophysiologique, le traitement chirurgical s'est développé permettant l'éradication de la tumeur aussi complètement que possible avec moins de complications graves (moins de 13%), protégeant mieux la fonction nerveuse. [63, 116].

Si la tumeur ne peut pas être réséquée en toute sécurité en raison de son emplacement, une biopsie de la lésion est toujours nécessaire. Lorsque la résection tumorale est réalisable, la résection la plus étendue est toujours souhaitable, de nombreuses études cliniques ont montré qu'une résection extensive était associée à la fois à une survie sans progression et à une survie globale [63, 116]. Bien que le degré de résection chirurgicale ait un impact sur les résultats liés à la maladie, la morbidité chirurgicale est un facteur important de la récupération neurologique et le degré de résection chirurgicale doit donc être mis en balance avec le risque de morbidité [117].

1.2.1.1. Ependymomes supratentoriel

Un épendymome supratentoriel peut survenir dans le système ventriculaire ou le parenchyme cérébral, où le volume de la tumeur est généralement relativement important. Une approche chirurgicale dépend de la localisation de la tumeur, de l'application de la navigation neuronale et de l'échographie peropératoire, tandis que la technologie d'IRM peropératoire peut faciliter une identification claire de l'emplacement de la tumeur afin de retirer la tumeur au maximum. Les tubes de drainage peuvent être utilisés pour les patients atteints d'épendymome ventriculaire qui sont également accompagnés d'une hydrocéphalie grave, selon des circonstances telles que le drainage intraventriculaire externe, les shunts péritonéaux ventriculaires ou la fistulation. Une délimitation nette entre l'épendymome parenchymateux et le tissu cérébral normal constitue la base de l'ablation totale, tandis que les tumeurs situées dans une zone fonctionnelle profonde ou l'épendymome malin ne peuvent être que partiellement éliminées [118, 119].

1.2.2.1. Ependymome infratentorial

Les épendymomes sous-tentoriels naissent habituellement du plancher du 4^{ème} ventricule et peuvent envahir l'aqueduc de Sylvius par le haut, ce qui entraîne une adhérence vers le médulla obex vers le bas et l'envahissement des nerfs crâniens postérieurs ou de l'artère cérébelleuse postérieure inférieure. Par conséquent, la chirurgie est difficile et conduit facilement à une invalidité ou à un dysfonctionnement nerveux important, tandis que la technologie de surveillance électro physiologique neuronale facilite grandement l'ablation de la tumeur. Selon les circonstances, une seconde opération peut être réalisée si une tumeur résiduelle est retrouvée par IRM. Selon les rapports, une deuxième intervention chirurgicale peut enlever la tumeur sans causer de complications [120].

1.2.2. Etendue de l'exérèse chirurgicale

La valeur de l'évaluation de la chirurgie basée sur des notes opératoires ou sur l'imagerie postopératoire n'est pas claire. En comparant les deux procédures, Healey et al. [121] ont montré le rôle de l'imagerie post opératoire et la corrélation entre l'étendue de la chirurgie et le résultat. Ils ont trouvé une différence frappante entre la détermination clinique et radiologique de l'étendue de la résection (l'accord dans 68% des cas).

La capacité de réséquer une tumeur dépend fortement du site tumoral du système nerveux central (SNC). Dans une revue de 10 études portant sur 307 patients, une résection complète a été réalisée chez 53% des 128 patients atteints d'épendymomes supratentoriels [122]. La résection complète n'a été réalisée que chez 29% des 179 enfants présentant des lésions infratentorielles. Les tumeurs de la moelle épinière, cependant, ont été excisées sans affecter la fonction chez seulement 27 à 45% des patients. Cette disparité est due au fait que la résection chirurgicale est plus difficile pour les infratentoriels en raison de la participation fréquente du tronc

cérébral et de plusieurs nerfs crâniens [122]. Des taux plus élevés de résection complète pour épendymomes supratentoriels expliquent probablement le meilleur pronostic et les taux de survie sans maladie des enfants atteints de tumeurs [92]. Des études plus récentes ont démontré l'étendue de la résection tumorale résumée dans le tableau 14 :

Tableau 14 : Etendue de la résection chirurgicale selon la littérature.

Etude	Etendue de la résection	
	Résection total (%)	Résection partielle (%)
Das et al. [96]	10%	90%
Merchant et al. [115]	39%	61%
Van et al. [183]	73%	12%
Zacharoulis et al. [114]	90%	10%
Rootman et al. [113]	80%	20%
Sabin et al. [125]	84%	16%
Notre étude	47%	53%

Dans notre étude, la résection a été totale pour 47% des cas et à 53% partielle. Chez les formes supratentorielles, la résection a été totale pour 60% et partielle pour 40% des cas. Pour celles infratentorielles, la résection a été partielle à 70%, et totale à seulement 30%. Ceci correspond aux résultats de la littérature.

1.2.3. IRM post-opératoire

Une IRM est recommandée immédiatement après la chirurgie pour évaluer l'étendue de la résection. Après la chirurgie, on observe une fine bordure de rehaussement (représentant probablement un tissu de granulation) le long des marges de la cavité dès 24 h, qui devient progressivement plus épaisse et plus nodulaire au cours des prochains jours. Par conséquent, l'imagerie pour évaluer l'étendue de la

résection doit être réalisée moins de 48 h après la chirurgie [80]. Dans notre série, 8 patients (53%) ont bénéficié d'une imagerie post-opératoire dans un délai de 24-72 heures. Le délai entre la chirurgie et l'imagerie post-opératoire a varié entre 24 heures et 56 jours (8 semaines) avec une moyenne de 11 jours et une médiane de 3 jours, ce qui reste très élevé par rapport aux délais recommandés dans la littérature.

1.2.4. Etude cytologique du LCR post-opératoire

La ponction lombaire, pour l'examen cytologique du liquide céphalo-rachidien à la recherche de cellules tumorales, ne doit pas être pratiquée moins de 14 jours après l'opération afin de réduire le risque de résultat faussement positif. Bien qu'une ponction lombaire négative dans les deux semaines suivant l'intervention chirurgicale confirme la maladie à M0 (pas de métastases), un résultat positif au cours de cette période nécessitera un autre prélèvement [126].

Dans notre série d'étude, aucun patient n'a bénéficié d'une étude cytologique du LCR post-opératoire.

1.2.5. Résidu tumoral

La norme de soins actuelle pour les épendymomes pédiatriques comprend une résection chirurgicale sans danger maximale, suivie d'une radiothérapie focale [127, 128]. Plusieurs rapports indiquent qu'il n'y a pas eu de récurrence tumorale chez un sous-groupe de patients avec une résection complète des tumeurs ST même en l'absence de traitement adjuvant [129], ce qui souligne la nécessité d'une meilleure stratification des patients. Dans notre série de patients, 4/6 patients (67%) ayant réalisé une excision complète n'ont pas eu une récurrence, ce qui reflète l'importance d'une chirurgie totale.

Si l'IRM postopératoire présente un résidu tumoral important qui peut être facilement réséqué, plusieurs groupes ont proposé une intervention au second degré afin de maximiser l'étendue de la résection chirurgicale [116], qui peut être réalisée

immédiatement ou après une courte durée de chimiothérapie [117]. Un patient de notre série a bénéficié d'une reprise chirurgicale après une progression de la maladie résiduelle.

1.2.6. Mortalité opératoire

Après 1990, le chiffre de la mortalité opératoire a considérablement diminué pour atteindre 2,5% (un des 40 patients) [124].

Dans la série de Van et al. [124], la mortalité était de 7,2% (6 patients) causée par des complications peropératoires dominées par des embolies aériennes, les saignements tumoraux et l'instabilité cardiovasculaire.

Pour Akyuz et al. [94], la mortalité postopératoire représentait 6,5% de sa série d'étude, due à des complications postopératoires précoces. Dans notre série d'étude, nous n'avons pas enregistré des cas de mortalité per ou post-opératoire.

1.2.7. Complications opératoires

Les complications en per et post opératoire étaient rarement reportées dans la littérature pour les épendymomes intracrâniens. Elles sont communes à toutes les tumeurs cérébrales.

Van et al. [124] ont rapporté des complications per et post opératoires variées sur les épendymomes pédiatriques. En per-opératoire, il a noté des complications peropératoires dominées par des embolies aériennes, les saignements tumoraux et l'instabilité cardiovasculaire. En post-opératoire, ils ont enregistré des cas de mutisme cérébelleux, des atteintes des nerfs crâniens, des cas de syndrome pyramidal, d'ataxie et d'épilepsie.

De même, dans notre série, nous avons enregistré chez les patients des hémorragies en per-opératoires et des complications de type cardiovasculaire. En post-opératoire, nous avons noté des cas de troubles neurovégétatifs, crises convulsives, et détresse respiratoire. Nous avons aussi noté des complications

endocriniennes (diabète insipide), une hémorragie intraventriculaire, et infection pulmonaire.

2. Traitement par radiothérapie

Il existe suffisamment de preuves pour montrer que la radiothérapie post-opératoire adjuvante, comparée à la chirurgie seule, améliore le contrôle local et est associée à un pronostic plus favorable. Bien que les données d'essais prospectifs randomisés soient rares en grande partie à cause de la rareté de la tumeur, de multiples études rétrospectives ont été réalisées. Ainsi, la radiothérapie est actuellement considérée comme un traitement adjuvant standard après la résection d'un épendymome intracrânien [130,131], avec une différence significative de survie pour les patients recevant une radiothérapie à une dose supérieure à 45 Gy [6]. Le champ de rayonnement optimal et le dosage restent des points de débat [84].

2.1. Techniques

Les nouvelles techniques d'irradiation conformationnelle ou avec modulation d'intensité associées à la fusion d'image IRM/Scanner permettent de délivrer la dose dans un volume cible plus précis, en minimisant la dose délivrée aux organes critiques, particulièrement importante chez l'enfant [6]. Les patients doivent être simulés en position couchée et protégés par un masque thermoplastique ou un encadrement de la tête pour l'immobilisation. Les images de tomographie axiale doivent être acquises par incréments de 3 mm ou moins. Certains centres peuvent utiliser un simulateur IRM et les images de simulation IRM sont utiles pour la planification du rayonnement. Indépendamment de la présence du simulateur IRM, les images IRM obtenues en préopératoire et dans les 24 à 48 h suivant l'opération doivent être fusionnées avec des images de simulation [117].

2.2. Volumes cibles

En règle générale, il est utile de construire quatre volumes cibles pour la planification de la radiation : le volume tumoral global préopératoire (GTV), le GTV postopératoire, le volume cible clinique (CTV) et le volume cible de planification (PTV) [89]. Ces volumes sont décrits plus en détail dans le tableau 15. Le volume tumoral global (GTV) est basé sur l'IRM postopératoire et inclut le lit tumoral au site primaire modifié pour inclure tout résidu. La référence à l'imagerie préopératoire initiale facilite la définition de l'étendue du lit de la tumeur et des tissus anatomiquement impliqués. Le volume cible clinique comprend le GTV avec une marge ajoutée pour traiter une maladie microscopique sous-clinique. Les protocoles les plus anciens recommandaient une expansion de 1 cm du volume du GTV jusqu'au volume cible clinique, mais les protocoles plus récents utilisent une marge de 0,5 cm [126].

Tableau 15: Cibles de planification en radiothérapie pour l'épendymome intracrânien

[117].

Volume	Description	
Volume tumoral global (GTV)	GTV préopératoire	<ul style="list-style-type: none"> Contient le volume tumoral global identifié par l'imagerie diagnostique avant la résection chirurgicale.
	GTV postopératoire	<ul style="list-style-type: none"> Contient la cavité tumorale et toute tumeur résiduelle après résection chirurgicale.
Volume cible clinique (CTV)	CTV	<ul style="list-style-type: none"> 1 cm d'extension à partir de la GTV postopératoire (les marges d'expansion plus petites restent expérimentales). Devrait être élargi pour inclure les surfaces des os et du tissu conjonctif incluses dans le GTV préopératoire (c'est-à-dire les tissus osseux et / ou tentoraux en contact avec la tumeur primitive). Exclut l'étendue du GTV préopératoire incluant le cerveau normal initialement déplacé par la tumeur. Exclut l'os. Peut-être recadré pour respecter les limites anatomiques, par exemple, le CTV peut être recadré au tentorium, plutôt que de s'étendre au cerveau infratentorial uniquement en raison de l'expansion uniforme. Comprend les éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> Précision et qualité d'image. La taille du CTV doit être augmentée pour tenir compte des incertitudes telles que la fusion sous-optimale des images pré et postopératoires avec des images de planification ; Changements de volume depuis le moment de l'imagerie ; Contraintes de dose pour les organes sous-jacents.
	Boost ou conedown CTV	<ul style="list-style-type: none"> Dans certaines circonstances dans lesquelles le CTV comprend un organe à risque, tel que le tronc cérébral ou le chiasme optique, et dans lequel le médecin traitant a l'intention de délivrer une dose prescrite qui dépasse la contrainte pour cet OAR, un « boost » ou un «

		<p>conedown » CTV peut être construit.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ce volume doit inclure le CTV initial, mais exclut les OAR en question et peut être prescrit pour recevoir une dose de rayonnement plus élevée que le CTV initial. • Lorsque cela est réalisable, le CTV conedown devrait être utilisé pour les prescriptions de dose supérieures à 5400 cGy, le CTV initial recevant une dose minimale de 5400 cGy.
Volume cible interne (ITV)		<ul style="list-style-type: none"> • Contient le CTV plus une marge interne qui tient compte de la variation de forme, de taille et de position du CTV, mais n'est généralement pas indiqué pour les tumeurs intracrâniennes sujettes à un mouvement minimal.
Volume cible de planification (PTV)		<ul style="list-style-type: none"> • Contient CTV ou VIC plus une marge pour tenir compte des incertitudes de configuration associées à la position du patient et à l'alignement du faisceau. • Les extensions CTV-à-PTV sont spécifiques au patient et à l'établissement ; toute recommandation dans ce chapitre ou ailleurs doit être ajustée pour refléter des facteurs propres au patient et à l'établissement.
Organes à Risque		<ul style="list-style-type: none"> • Inclut les structures normales non impliquées présentant un risque de toxicité liée à la radiothérapie, pour lesquelles la planification ou la dose peuvent être modifiées. Au cours du traitement des tumeurs intracrâniennes, celles-ci incluent généralement le tronc cérébral, la moelle épinière cervicale, les lobes temporaux, l'hippocampe, l'hypothalamus, l'hypophyse, les nerfs optiques, le chiasma et la cochlée.

2.3. Dose totale

Dans la plupart des protocoles, les doses de rayonnement focal sont comprises entre 54 et 59 Gy, en tenant compte de la tolérance des tissus normaux environnant [132]. L'hyperfractionnement a été utilisé pour améliorer l'efficacité de cette radiothérapie sans modification de la survie globale [6]. L'étude du COG (Children's Oncology Group) suggère actuellement un traitement à une dose minimale de 54 Gy et à une tolérance de 59,4 Gy pour le volume présentant le risque le plus élevé de récurrence [132]. La dose de radiothérapie prescrite est de 59,4 Gy en 33 fractions quotidiennes de 1,8 Gy par fraction, à traiter 5 jours par semaine, avec une dose limitée à 54 Gy au chiasma optique et à la moelle épinière. Les très jeunes patients ou ceux qui subissent plusieurs interventions chirurgicales avec des tumeurs adjacentes au tronc cérébral sont considérés comme présentant un risque plus élevé de développer une toxicité du tronc cérébral. Par conséquent, la dose totale chez ces patients peut être réduite à 54 Gy en 30 fractions quotidiennes [132]. Pour les patients avec un résidu inopérable définissable après la radiothérapie standard d'une dose de 54-59,4 Gy, les résultats de la deuxième étude AEIOP suggèrent qu'un rappel hautement conforme de 8 Gy dans deux fractions quotidiennes consécutives pourrait conduire à un meilleur contrôle de la tumeur avec une toxicité acceptable [126]. De plus, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer le meilleur schéma posologique, y compris la dose et le champ de rayonnement postopératoire, chez les enfants présentant un épendymome localisé [132].

2.4. Protocole

2.4.1. Irradiation craniospinale

Bien que l'irradiation craniospinale ait été pratiquée dans le passé pour les tumeurs de haut grade, un excellent contrôle local a été démontré avec l'irradiation focale [2]. Les protocoles associant une irradiation de tout l'encéphale avec

complément sur le lit tumoral et irradiation craniospinale ont été abandonnés au profit d'une irradiation focale [6,129], à moins d'un signe de dissémination de la tumeur [124]. L'irradiation craniospinale est toujours utilisée chez les patients atteints d'une maladie métastatique sur présentation préalable avec des doses supérieures à 36 Gy, typiquement de 39,6 Gy, prescrites avant le traitement de stimulation du site primaire (59,4 Gy) et métastatique (> 54 Gy).

Dans notre série 50% (5/10) des patients ont reçu une irradiation craniospinale dans un contexte métastatique ou de haut grade tumoral, avec une dose délivrée de 36 Gy, complétée par un boost de 18 Gy sur la FCP dont un patient a reçu en plus un boost sur de 14,4 Gy sur ses métastases lombosacrées, et 10% (1/10) ont reçu irradiation sur tout l'encéphales par 40 Gy avec un boost de 20 Gy sur le lit tumoral.

2.4.2. Irradiation focale

La radiothérapie postopératoire au lit de la tumeur est une composante essentielle du traitement de l'épendymome localisé et son rôle dans le traitement des très jeunes enfants évolue [134]. La dose standard de la radiothérapie chez les patients ne présentant pas de maladie résiduelle est de 54-59,4 Gy pour 1,8 Gy /fraction, et une série plus récente utilisait 59,4 Gy à 1,8 Gy /fraction pour tous les patients sauf ceux âgés de moins de 18 mois qui ont subi une résection totale et qui ont été traités avec une dose de 54 Gy [135]. Une dose totale de 54 Gy est largement considérée comme la dose minimale requise pour le contrôle local des concentrations résiduelles et tumorales de la maladie microscopique [135].

Dans notre série, les patients ayant reçu une irradiation focale sont de 40% soit 4/10 des patients traités par radiothérapie adjuvante. Ils l'ont reçu sur le lit tumoral ou sur la FCP. La dose minimale était de 54 Gy et celle maximale était de 59,4Gy selon la présence ou non de résidu tumoral.

2.5. Délai entre chirurgie et radiothérapie

Le nombre d'études qui se sont intéressées à étudier l'effet du délai entre la chirurgie et la radiothérapie est faible. Merchant et al. [128] ont rapporté que le délai entre la chirurgie et la radiothérapie est de 1,7 mois pour les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie et de 7 mois pour ceux qu'ils l'ont reçue. Massimino et al. [93] ont rapporté que le délai entre la chirurgie et traitement adjuvant est de 11 à 210 jours (7,5 mois) avec une médiane de 3 mois. Ils rapportent également que cet intervalle n'a pas d'impact pronostique. Les résultats obtenus dans notre étude s'approchent de ce qui a été dit dans la littérature. Chez nos patient, le délai entre la chirurgie et la radiothérapie pour les patients n'ayant pas fait de chimiothérapie a varié de 41 à 222 jours (8 mois) avec une moyenne de 4 mois et une médiane de 3,5 mois. Un seul patient de notre série a réalisé la chimiothérapie avant la radiothérapie. L'intervalle de temps entre la chirurgie et la radiothérapie était de 123 jours.

2.6. Effets secondaires liés à la radiothérapie

Un spectre de complications avec divers niveaux de gravité a été observé chez les patients traités par radiothérapie, notamment un déclin cognitif, une perte auditive, des déficits endocriniens et des anomalies de croissance et de développement. Des complications rares mais dévastatrices telles qu'une vasculopathie symptomatique, une nécrose du cerveau et de la moelle épinière et des tumeurs malignes secondaires ont été rapportées. Bien que le pronostic fonctionnel après la radiothérapie soit directement lié à l'âge du patient au moment de l'irradiation et à la morbidité associée à la tumeur et à l'intervention chirurgicale, il existe une relation statistiquement significative entre la fonction cognitive après la radiothérapie et la dosimétrie au niveau de la région supratentorielle. Effectivement, le quotient intellectuel après radiothérapie peut être prédit sur la base de la dosimétrie tridimensionnelle du rayonnement [85].

Nos patients ont présenté une bonne tolérance pour la radiothérapie. Un patient a gardé un retard de croissance staturopondéral.

2.7. Nouvelle technique en radiothérapie : protonthérapie

Un progrès majeur dans le traitement de l'épendymome a été l'introduction de la radiothérapie utilisant des protons. Cette thérapie suscite un intérêt croissant dans la gestion des épendymomes en raison de sa propriété unique de réduire les effets secondaires, en particulier la toxicité tardive, du fait d'une exposition diminuée par la réduction des doses de rayonnement faibles et intermédiaires des organes radiosensibles à risque adjacents au volume cible prévu, mais pas à l'intérieur de celui-ci. Ceci suggère qu'elle pourrait être supérieure à la photothérapie pour les épendymomes pédiatriques [116, 126, 132]. La protonthérapie peut être plus bénéfique pour les patients plus jeunes atteints de tumeurs nécessitant une radiothérapie à proximité de structures critiques dans le SNC [116].

Une vaste étude a évalué 179 enfants présentant un épendymome de grade II / III ayant reçu un traitement PBRT. La survie sans progression et la survie globale à trois ans étaient de 76 et 90%, respectivement, et la maîtrise de la maladie était comparable à celle d'un photon sans toxicité inattendue [136].

Fait intéressant, une étude rétrospective comparant les résultats de l'imagerie après une IMRT postopératoire de 72 patients présentant un épendymome intracrânien non métastatique et ayant reçu une radiothérapie postopératoire (37 PBRT, 35 IMRT) ont démontré que les modifications post-IRM étaient plus fréquentes après un traitement IMRT chez les patients de moins de 3 ans [137].

Une autre étude portant sur 79 enfants présentant un épendymome localisé et traités par IMRT (n = 38) ou par PRT (n = 41) a montré que les patients traités par PRT avaient une survie globale de 4 ans de 87,5%, contre 78,8% pour ceux ayant reçu une IMRT avec des photons [138]. Ces études suggèrent une efficacité comparable du

proton contre le photon pour l'épendymome.

Dans une analyse rétrospective d'enfants atteints d'épendymomes recevant différentes modalités de radiothérapie, une couverture similaire du volume tumoral a été réalisée avec la protonthérapie à modulation d'intensité (IMPT), la protonthérapie et la radiothérapie à modulation d'intensité (IMRT). Cependant, une épargne substantielle du tissu normal a été observée dans les épendymomes traités avec la protonthérapie comparativement à l'IMRT. L'utilisation de l'IMPT permettra d'épargner davantage certaines structures critiques [139]. Certaines études ont montré une toxicité moins aiguë après la protonthérapie chez les enfants que chez ceux ayant reçu une thérapie par photons [140].

Des études prospectives avec un suivi prolongé sont nécessaires pour évaluer le rôle des deux modalités de rayonnement dans les épendymomes tant pédiatriques que adultes.

3. Traitement par chimiothérapie

3.1. Chimiothérapie adjuvante

Le rôle de la chimiothérapie dans la gestion des épendymomes s'est avéré controversé en raison des résultats mitigés, presque certainement en raison des agents chimio thérapeutiques et des schémas thérapeutiques variables utilisés ainsi que de la probabilité de sous-ensembles et d'emplacements génétiques ou épigénétiques réagissant différemment. Malheureusement, la plupart des résultats actuels reposent sur des essais antérieurs à la délimitation du paysage moléculaire des épendymomes [140].

La composition exacte des régimes varie, mais comprend généralement des combinaisons de cisplatine ou de carboplatine, d'étoposide, de cyclophosphamide et de vincristine [126]. Dans les essais de phase II portant sur un seul agent, seul le cisplatine était particulièrement actif dans les épendymomes, avec un taux de réponse

de 30% [141, 1142, 143]. Le carboplatine [144, 145], l'ifosfamide [146] et l'étoposide [147, 148] n'ont démontré qu'une activité modeste. De plus, le Témzolamide, un précurseur médicamenteux ayant une activité pharmacologique minime, voire nulle, jusqu'à son hydrolyse en son métabolite alkylant actif, s'est révélé décevant en épendymome. Aucune réponse n'a été observée chez les patients inclus dans la récente étude de phase II sur le Témzolamide chez des enfants et des adolescents atteints d'épendymome sous la direction du groupe d'oncologie pédiatrique [149].

Dans notre série d'étude, le protocole initial utilisé de chimiothérapie était sous forme une association de l'Etoposide et la Carboplatine. En cas de progression tumorale, les protocoles utilisés était soit l'association de l'Etoposide, la Carboplatine et le Cyclophosphamide soit le Témzolamide seul.

La chimiothérapie a été utilisée chez des patients plus jeunes, de moins de 3 ou 5 ans, dans le but d'éviter ou de reporter le rayonnement sur le système nerveux en développement, et éviter ainsi les séquelles neuropsychologiques, mais a également été utilisée de façon isolée [146–150–153]. La chimiothérapie postopératoire chez les enfants de moins de 4 ans a montré un taux de réponse de 86% à quatre cycles de vincristine, d'étoposide et de cytoxane chez des enfants âgés de moins de 4 ans atteints d'un épendymome récemment diagnostiqué [154].

Dans l'étude POG 8633 auprès de nourrissons âgés de moins de 3 ans, Duffner et al.[150] ont rapporté un taux de réponse de 48% après deux cycles de chimiothérapie combinée comprenant la vincristine, le cyclophosphamide, le cisplatine et l'étoposide chez 25 enfants présentant une tumeur résiduelle après la chirurgie initiale, ce qui démontre que l'utilisation de la chimiothérapie postopératoire peut permettre de retarder la radiothérapie pendant une période cliniquement pertinente chez les enfants plus jeunes atteints d'épendymome.

Dans notre série parmi les 5 patients traités par chimiothérapie, 2 enfants ont

reçu une chimiothérapie postopératoire à base d'une association de l'étoposide et Carboplatine par considération de leur jeune âge moins de 3 ans afin d'éviter l'irradiation.

Une stratégie de chimiothérapie adjuvante après une chirurgie et une radiothérapie chez des enfants atteints d'un épendymome intracrânien de plus de 3 ans récemment diagnostiqué a été initialement testée par Needle et al. [155]. Dix-neuf enfants âgés de 3 à 14 ans ont reçu une thérapie systémique comprenant du carboplatine, de la vincristine, de l'ifosfamide et de l'étoposide. Le taux de survie sans progression à 5 ans était de 74%, ce qui est supérieur à la plupart des séries contemporaines rapportées et suggère que la chimiothérapie adjuvante pourrait jouer un rôle dans l'amélioration des résultats liés à la tumeur. La toxicité rapportée était limitée à la myélosuppression. La chimiothérapie adjuvante a également été testée dans la deuxième étude prospective AIEOP et dans l'étude ACNS 0121 [93,156].

En dehors des essais cliniques, le traitement systémique adjuvant n'a actuellement pas de rôle établi, mais il fait actuellement l'objet d'essais dans des études randomisées en cours de recrutement [157,158].

3.2. Chimiothérapie d'intervalle

Une chimiothérapie provisoire destinée à améliorer la résécabilité de la maladie résiduelle a été utilisée avec succès en termes de seconde intervention chirurgicale avec une morbidité acceptable [93,156, 159]. De tels schémas thérapeutiques incluent une combinaison de cyclophosphamide, d'étoposide et de vincristine avec l'addition éventuelle de glucide ou de cisplatine. Cette stratégie fait l'objet d'une étude continue dans les protocoles SIOP Ependymoma et ACNS 0831 [157,158].

3.3. Toxicité de la chimiothérapie

Comme c'est le cas pour d'autres tumeurs cérébrales chez l'enfant, les survivants à long terme de l'épendymome seront probablement affectés par une constellation

d'effets tardifs dus aux effets de la tumeur et de son traitement. Ceux-ci incluent des séquelles neurocognitives, des anomalies endocriniennes, des tumeurs secondaires et des effets psychosociaux indésirables [160–165]. La chimiothérapie a été également impliquée dans la survenue de troubles neurocognitifs chez des enfants traités pour une tumeur cérébrale [95]. Cependant, il est actuellement difficile d'estimer l'impact propre de la chimiothérapie sur la cognition des patients traités pour une tumeur cérébrale, du fait de l'association avec la chirurgie et la radiothérapie [160–165].

4. Thérapie ciblée

Compte tenu des avancées moléculaires dans la compréhension et du rôle flou de la chimiothérapie, les chercheurs ont cherché à identifier et à évaluer des cibles moléculaires et des thérapies ciblées.

Au cours des dernières années, l'immunohistochimie et le séquençage du génome entier ont permis d'élucider les variations du nombre de copies, les déséquilibres chromosomiques et le profil d'expression génique, en les corrélant avec les résultats cliniques et la signification pronostique de l'épendymome chez l'enfant.

La perte allélique du chromosome 22 est une anomalie génétique commune observée dans les épendymomes sporadiques dans tous les groupes d'âge et dans tous les sites tumoraux. Le gain du chromosome 1 q est l'anomalie génétique la plus courante observée dans l'épendymome pédiatrique. FBX7, CBX7 et hSNF5 / INI1 sont des gènes identifiés comme susceptibles de jouer un rôle dans l'oncogénèse de ces tumeurs, bien qu'aucun d'entre eux n'ait été transféré dans l'arène clinique en tant que cible médicamenteuse [166–169]. Ces études sont maintenant de plus en plus compromises par la discordance croissante liée à l'âge et à la localisation de ces tumeurs, alors que la biologie moléculaire en évolution démontre maintenant une hétérogénéité marquée de ces tumeurs basées sur une nouvelle classification moléculaire.

Contrairement à d'autres tumeurs du SNC chez les enfants, telles que le médulloblastome et le gliome de haut grade, peu d'essais cliniques axés sur le ciblage du facteur oncogénique ont été menés. Des études antérieures ont identifié HER2 comme cible thérapeutique potentielle, ce qui a conduit à des essais cliniques sur les inhibiteurs de ERBB1 / ERBB2 seuls ou en association avec le bevacizumab. Un dépistage ultérieur à haut débit a identifié le rôle potentiel du 5-fluorouracile dans les épendymomes pédiatriques, ce qui a conduit à un essai clinique sur les épendymomes en rechute [170]. Bien que ces thérapies ciblées aient suscité un niveau d'optimisme thérapeutique significatif, elles ne se sont pas traduites par une réponse clinique bien que celles-ci aient atteint la tolérance.

Une étude antérieure avait montré que l'expression de l'ARNm de la transcriptase inverse de la télomérase humaine et sa méthylation de promoteur étaient d'une importance pronostique et prédictive de la récurrence, en particulier dans l'épendymome de la fosse postérieure [171,172].

L'identification de marqueurs moléculaires pour la récurrence de ces tumeurs a maintenant fait surface, ce qui fournit des indices sur le ciblage thérapeutique, dont certains ont déjà été testés dans le domaine clinique. Ceux-ci incluent la cycline D, HER / EGFR et hTERT [173-175]. L'évolution du séquençage génomique conduisant désormais à un traitement oncologique fondé sur la précision, divers déterminants génétiques de l'épendymome pédiatrique sont en cours d'identification lors du diagnostic et de la récurrence, potentiellement ciblables. De nouvelles études profilent maintenant les activateurs de transcription, qui fournissent clairement un cadre pour le ciblage thérapeutique et la découverte de médicaments. Comme nous le verrons plus loin, ces efforts et révélations scientifiques ouvrent une nouvelle ère qui pourrait saper la récurrence de ces tumeurs [176]. Des études visant à contourner la toxicité systémique au moyen d'infusions loco-régionales d'agents biologiques dans le cerveau

ont déjà été menées ou sont actuellement en cours d'essais. Ceux-ci comprennent les perfusions intraventriculaires d'étoposide, de 5-azacytidine et de cellules tueuses naturelles [177-179].

VII. Surveillance

1. Surveillance tumorale

Comme tout enfant porteur d'une tumeur cérébrale, un suivi à long terme et pluridisciplinaire doit être mis en place précocement, mêlant neuropsychologie, neurologie, endocrinologie, ophtalmologie et surveillance des seconds cancers [6].

L'imagerie de surveillance chez les enfants atteints de tumeurs cérébrales est conçue pour évaluer l'état de la tumeur après le traitement initial, identifier la récurrence ou la progression de la lésion et surveiller les effets des traitements ultérieurs. L'imagerie de surveillance dans ce groupe de tumeurs a pour objectif de détecter les récurrences le plus tôt possible, de sorte que des traitements secondaires opportuns puissent potentiellement améliorer les résultats. L'imagerie de surveillance doit couvrir l'ensemble du neuraxis en raison du risque bien documenté d'ensemencement de LCR dans la tête et la colonne vertébrale. Dans une série antérieure, 15 à 10% des épendymomes supratentoriels et 24% des épendymomes des fosses postérieures avaient développé un ensemencement de LCR, et environ 80% des dépôts documentés de LCR s'étaient trouvés dans des lésions de haut grade [180].

2. Efficacité de l'imagerie de surveillance

La question de savoir si l'imagerie de surveillance a un effet sur les résultats pour le patient a déjà été abordée. Les réponses à cette question sont controversées. Torres et al. ont conclu que l'imagerie de surveillance avait une valeur clinique limitée [181]. Dans une série plus récente réalisée par Steinbock et al, de 159 enfants atteints de diverses tumeurs cérébrales, l'imagerie de surveillance était plus susceptible de

révéler des récurrences chez les patients atteints d'épendymomes de la fosse postérieure (19 enfants). En outre, ces enfants constituaient le seul groupe à avoir présenté une amélioration des résultats lorsque les récurrences étaient identifiées par la surveillance plutôt que par l'imagerie symptomatique [182].

Le risque de décès à un moment donné était environ 12 fois plus grand chez les patients présentant une récurrence identifiée par le signe provoqué par le symptôme par opposition à l'imagerie de surveillance [180]. Une étude récente a confirmé l'utilité du suivi radiologique programmé plutôt que de l'imagerie en réponse à symptômes uniquement en termes d'amélioration de la survie [183].

3. Optimisation et synchronisation de l'imagerie de surveillance

Comme avec les autres néoplasmes intracrâniens, dans le cas d'épendymomes, une IRM est obtenue immédiatement après la chirurgie pour évaluer l'étendue de la résection et périodiquement par la suite pour une surveillance à long terme de la récurrence de la maladie. Après la chirurgie, on observe une fine bordure de rehaussement (représentant probablement un tissu de granulation) le long des marges de la cavité dès 24 h, qui devient progressivement plus épaisse et plus nodulaire au cours des prochains jours. Par conséquent, l'imagerie pour évaluer l'étendue de la résection doit être réalisée moins de 48 h après la chirurgie. Les séquences pondérées en T1 de Pregadolinium sont toujours incluses pour distinguer une hémorragie périopératoire d'une tumeur augmentant les résidus. Pour les patients pédiatriques, une tomodensitométrie de la tête dans la période postopératoire immédiate après la craniotomie est réservée au rétablissement tardif après anesthésie ou à des déficits neurologiques aigus inattendus ou à l'évaluation des modifications de l'hydrocéphalie après la mise en place d'un shunt. Il ne doit pas être utilisé comme substitut de l'IRM pour évaluer l'étendue de la résection [80].

Le tableau 16 présente le protocole d'imagerie de surveillance pour

l'épendymome intracrânien chez l'enfant suggéré par Good et al. Pour choisir les intervalles de temps optimaux pour l'imagerie de surveillance, il faut examiner l'intervalle entre la présentation et la première récurrence et les intervalles entre les récurrences suivantes. Cela doit être mis en balance avec les implications financières de plusieurs images IRM de suivi, ainsi que les implications médicales de multiples inductions d'anesthésie générale et de sédation orale répétée qui seront nécessaires pour ces images.

La question de savoir combien de temps l'imagerie de surveillance doit être poursuivie peut-être reformulée de la manière suivante : après l'ablation macroscopique d'un épendymome, quelle a été la période la plus longue pendant laquelle des résultats normaux ont été obtenus sur l'imagerie de surveillance, bien qu'une récurrence se soit développée plus tard ? Les recommandations concernant la durée de l'imagerie de surveillance varient [94]. Massimino et al. prescrivent une IRM cérébrale avec gadolinium pour les épendymomes intracrâniens tous les 3 mois pendant environ 1 à 2 ans, puis 4 mois puis 6 mois à 5 ans. Au-delà de 5 ans, les recommandations pour l'IRM sont variables [183].

Tableau 16: Protocole de l'imagerie de surveillance pour les épendymomes intracrâniens [180].

Temps de l'imagerie post-opératoire	Excision macroscopique complète	Excision partielle
1 ^{ère} image	24-48 heures	24-48 heures
1 ^{ère} année	3-6 mois	3 mois
2 ^{ème} -5 ^{ème} année	6 mois	6 mois

4. 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 la colonne vertébrale qui doit être visualisée au moins en cas de rechute présumée et des examens annuels de la colonne vertébrale peuvent être envisagés conformément aux protocoles d'essai ou locaux. Les tests neurocognitifs adaptés à l'âge doivent être effectués aussi, de manière intermittente, par ex. à 2 et 5 ans après la fin du traitement et à 18 ans. De plus, une évaluation endocrinologique doit être effectuée au moins une fois par an jusqu'à l'âge de 18 ans. Des évaluations ophtalmologiques devraient être effectuées, le cas échéant, et une audiométrie pour les patients recevant une chimiothérapie au platine [183].

VIII. Evolution

Malgré les protocoles thérapeutiques actuels, y compris la chirurgie associée à la radiothérapie adjuvante, environ 25 à 50% des enfants souffrent de rechute [184]. La récurrence n'est pas rare, en particulier pour les groupes moléculaires PF-EPN-A et ST-EPN-REAL, et peut même se développer de nombreuses années après le traitement initial. La tumeur se reproduit généralement localement au site de la tumeur primitive [185]. Les métastases leptoméningées, ou dissémination tumorale via les espaces sous arachnoïdiens péricérébraux aux ventricules, à la moelle épinière ou aux racines nerveuses lombosacrées sont relativement rares dans les épendymomes. La récurrence leptoméningée isolée sans récurrence locale semble être rare. L'incidence des métastases leptoméningées est estimée à 10%, avec un intervalle compris entre 0 et 15% dans la littérature selon les épendymomes de grade II et III de l'OMS. Les épendymomes infratentoriels ont une plus grande propension à se disséminer par le biais du LCR que les tumeurs supratentorielles. Les épendymomes de haut grade ou anaplasiques ont une dissémination du LCR plus souvent que les épendymomes de bas grade. Le diagnostic de métastase leptoméningée peut être posé soit par neuroimagerie, de préférence par IRM avec contraste au gadolinium, de la totalité du névraxe ou par ponction lombaire, y compris la cytologie du LCR [186]. Bien que la détection de récurrence locale soit généralement simple, les métastases leptoméningées ne sont parfois pas aussi évidentes. Cela peut résulter de caractéristiques du signal qui ressemblent souvent à celles du parenchyme environnant, d'un manque d'amélioration dans certains cas et de localisations "cachées" (telles qu'une zone hypothalamique) qui sont parfois ignorées par le radiologue. Au-delà des implications évidentes de la propagation de la maladie, les métastases leptoméningées peuvent infiltrer ou détruire des structures vitales en plus d'un effet de masse local possible [184].

Dans notre série d'étude 13% des patients ont fait une récurrence locale au niveau

du même site primaire. Les deux portaient initialement un épendymome anaplasique.

On note aussi que 1/15 des patients soit 7% a été diagnostiqué d'emblée avec des métastases lombosacrées sur une localisation primaire infratentorielle. Les deux autres formes métastatiques également sur une localisation primaire infratentorielle, une au niveau leptoméningé ou et l'autre médullaire ont été diagnostiquées après chirurgie.

Une minorité d'enfants en récurrence peut être guérie avec une stratégie de résection tumorale maximale suivie d'une radiothérapie. La ré-irradiation du site primaire est décrite avec une toxicité apparente acceptable à court terme, bien que les doses décrites dépassent les seuils de tronc cérébral normalement acceptés. Cependant, même lorsque le contrôle local est atteint, les patients peuvent être sujets à une rechute à distance. Pour les patients présentant des rechutes lointaines, il convient d'envisager une résection chirurgicale des zones métastatiques et primitives, puis une irradiation crâniospinale et un renforcement des métastases et des sites primaires, comme décrit pour la maladie métastatique nouvellement diagnostiquée. L'irradiation avec la radiothérapie focale versus l'irradiation crâniospinale en amont pour les patients avec récurrences non métastatiques n'a pas été établie. Divers traitements de chimiothérapie ont été testés dans ce cadre avec des résultats généralement décevants. La prise en charge optimale des épendymomes récurrents nécessite une évaluation plus poussée et, dans la mesure du possible, les patients doivent être inclus dans un essai clinique, tel que l'étude en cours sur St Jude [127].

Dans notre étude les patients qui ont récidivé traités initialement par chirurgie complète suivie d'une irradiation crâniospinale, n'ont pas bénéficié de traitement chirurgical ni de ré-irradiation ni de chimiothérapie car ils sont décédés.

IX. Facteurs pronostiques

L'identification des facteurs pronostiques dans les épendymomes reste un sujet important mais controversé qui repose sur un diagnostic correct (idéalement à partir d'un examen central), une étude formelle avec un nombre adéquat de sujets bien stratifiés par âge et l'emplacement de la tumeur [116]. Globalement, le pronostic vital à 10 ans se situe à 65 % [144].

1. Qualité de la résection chirurgicale

La qualité de l'exérèse chirurgicale est corrélée de façon significative avec la survie dans la plupart des séries récentes de la littérature [188]. Chez les patients présentant une résection complète des tumeurs, l'estimation de la survie à 5 ans est comprise entre 67% et 80% et la survie sans progression à 5 ans est estimée de 51% à 75%. Parmi les patients atteints de tumeurs incomplètement réséquées, l'estimation de la survie à 5 ans est comprise entre 22% et 47%, et l'estimation de la survie sans progression à 5 ans est comprise entre 0% et 26% [189].

Dans notre série, parmi les 4 patients qui sont toujours en vie, 4/5 ont bénéficié d'une résection subtotalaire, ce qui permet d'expliquer leur survie.

Parmi les patients décédés suite à une progression tumorale, deux ont subi initialement une résection chirurgicale incomplète. Ils ont survécu 1,8 ans après le traitement initial par chirurgie.

2. Age au diagnostic

L'âge, au moment du diagnostic, peut également être un facteur pronostique important. Les résultats chez les très jeunes enfants sont généralement plus médiocres [189]. Pour les enfants de moins de 3 ans au moment du diagnostic, Pollack et al [190] ont rapporté une estimation de la survie à 5 ans de 22% et une estimation de la survie sans progression de 12%. Chez les enfants plus âgés, l'estimation de la survie à 5 ans

est de 75% et l'estimation de la survie sans progression est de 60%.

Duffner et al. [141] ont rapporté l'expérience du groupe d'oncologie pédiatrique (GOP) chez de très jeunes enfants. Pour les enfants âgés de moins de 3 ans et ayant subi une résection totale brute, ils ont calculé un taux de survie à 5 ans de 61%, tandis que pour ceux qui avaient subi une résection sous-totale, l'estimation était de 30%. L'étude du GOP a également montré une survie à 5 ans de 63% chez les jeunes enfants (âgés de 24 à 35 mois) chez qui le traitement par radiothérapie était retardé d'un an, mais une survie à 26% à 5 ans chez les nourrissons et les très jeunes enfants (âgés de 0 à 23 mois) chez qui la radiothérapie a été retardée de 2 ans. Les conclusions du POG suggèrent que les estimations de faible survie fréquemment rapportées chez les très jeunes enfants sont très probablement liées à l'incidence plus élevée de tumeurs infratentorielles, au taux inférieur de résection complète et au retard dans l'administration de la radiothérapie.

Dans notre série, 2/4 enfants âgés de moins de 3 ans sont décédés et la survie entre le traitement initial qui est la chirurgie, et le décès étaient de 18 et 21 mois.

3. Traitement par radiothérapie après résection chirurgicale

Des études historiques ont montré que les patients atteints d'épendymome et recevant une radiothérapie avaient un meilleur résultat que ceux non traités par irradiation. [191,192]. De plus, une étude a suggéré que l'amélioration du résultat pouvait être liée à la dose (p. Ex. des doses plus élevées peuvent améliorer les résultats) [115]. Cependant, aucun essai randomisé n'a démontré de manière non équivoque que l'amélioration des résultats est uniquement due à la radiothérapie ; d'autres facteurs tels que l'étendue de la résection et l'âge au moment du diagnostic contribuent également au résultat [189].

Dans notre étude, les 5 patients n'ayant pas eu de radiothérapie sont tous décédés. Pour les patients toujours en vie avec rémission complète, ils ont été traités

tous par une radiothérapie adjuvante après résection chirurgicale partielle, ce qui reflète l'importance de la radiothérapie après chirurgie dans la limitation du résidu tumoral et l'augmentation de la survie. Parmi les patients en rémission partielle, la radiothérapie a participé avec une grande part dans la régression et la stabilité du résidu tumoral.

4. Grade histologique et localisation de la tumeur

L'un des facteurs pronostiques les plus controversés dans l'épendymome pédiatrique est le grade histologique de la tumeur. Bien que de nombreux rapports suggèrent que les patients avec un épendymome différencié obtiennent de meilleurs résultats que ceux avec un épendymome anaplasique, certains chercheurs pensent que le grade histologique n'a pas de signification pronostique [134]. Merchant et al ont rapporté la caractérisation histologique des tumeurs et les résultats dans une série contemporaine de 50 patients. Dans une revue en aveugle de la pathologie, ils ont déterminé que le niveau histologique était significativement lié à la survie sans progression après irradiation ($p < 0,001$). L'estimation de la survie sans événement à 2 ans (\pm SE) était de $32\% \pm 14\%$ chez les patients atteints d'épendymome anaplasique et de $84\% \pm 7\%$ chez les patients atteints d'épendymome différencié. La signification statistique a été maintenue lorsque l'analyse a été ajustée en fonction de l'âge (< 3 ans), de la chimiothérapie avec ou sans progression tumorale avant la radiothérapie et de l'étendue de la résection [195]. Les données de la revue de pathologie en aveugle de St. Jude ont également montré que l'épendymome anaplasique était plus complexe, et susceptible de se produire dans le cerveau supratentorial ($p = 0,002$). Sur 12 patients atteints de tumeur supratentorielle, 6 ont présenté une récurrence malgré une résection totale et une irradiation globale [195].

Dans notre série, 3 patients portaient un épendymome anaplasique dont deux ont présenté une récurrence malgré une résection initiale complète suivi d'une irradiation

craniospinale. Les deux sont décédés. L'autre a développé une progression tumorale avant d'être perdu de vue.

5. Altérations génétiques

Le mauvais pronostic des jeunes enfants est probablement à la fois le résultat d'une biologie différente, d'une localisation plus fréquente dans la fosse cérébrale postérieure, mais aussi d'un traitement qui évite l'utilisation de la radiothérapie. Le profil de méthylation décrit plus haut permet de distinguer des sous-groupes moléculaires de pronostic différent : ainsi dans la FCP les tumeurs de type A vont plus mal que les tumeurs de types B, en supratentorial, les tumeurs de type RELA vont plus mal que les tumeurs de type YAP1. Cependant, ces facteurs pronostiques doivent être validés prospectivement [196].

Les études en CGH array et FISH montrent que le gain du chromosome 1q25 et/ou délétion homozygote de CDKN2A est universellement reconnu comme de mauvais pronostic dans l'épendymome [197] comme dans d'autres pathologies pédiatriques (neuroblastome, néphroblastome, sarcome d'Ewing). Le gain du 1q est présent dans 20% des tumeurs pédiatriques versus 8 % de celles de l'adulte. La moitié des épendymomes récidivants présentent un gain du 1q [198]. Cependant, au sein du sous-groupe A des épendymomes de la fosse cérébrale postérieure, il n'y a pas de différence de survie en fonction du gain du chromosome 1, ce qui suggère que ce gain est un marqueur de substitution de ce sous-type. Dans une série de tumeurs pédiatriques exclusivement, étudiés au diagnostic (33) et à la rechute (n = 26), le gain du chromosome 9qter était associé aux tumeurs qui présentaient une rechute. Les gènes candidats font partie de 2 voies : Notch 1 (cascade impliquée dans la prolifération, la différenciation et l'apoptose pendant le développement, ainsi que la tumorigenèse) et ténascine C (une glycoprotéine extracellulaire responsable du développement des cellules-souches neurogéniques et des précurseurs de la

gliogénèse). La présence de ténascine C en immunohistochimie semble corrélée à la diminution de la survie sans progression [199]. Par contre, les tumeurs présentant des gains des chromosomes 9, 15q, et 18 ou des pertes du chromosome 6 ont un excellent pronostic. Un groupe de tumeurs de pronostic intermédiaire comporte des tumeurs ayant un profil génomique équilibré ou des aberrations uniques. D'autres facteurs pronostiques ont été rapportés comme de mauvais pronostic, mais leur importance est contestée : expression de la sous-unité enzymatique de la télomérase (hTERT, nucléoline), de marqueurs de cellules-souches (NESTINE), de tyrosine kinases (EGFR, ERBB2, ERBB3, ERBB4) [191], de métalloprotéines [49]. La place des microARN, en particulier le miR-203, reste à définir [192].

CONCLUSION GENERALE

Les épendymomes constituent la troisième tumeur du système nerveux central pédiatrique, représentant 6 à 12% des tumeurs cérébrales chez l'enfant. La gestion de ces tumeurs a connu des changements considérables au cours des deux dernières décennies, entraînant une amélioration significative des résultats. Cependant, malgré l'avancement en neurochirurgie, en neuroimagerie et en traitement adjuvant postopératoire, la prise en charge de ces tumeurs reste difficile et une récurrence survient dans plus de 50% des cas, en particulier lorsqu'une résection complète n'est pas réalisée avant la radiothérapie conformationnelle. Même avec les progrès réalisés dans le diagnostic et l'étiologie de l'épendymome, le rôle de la chimiothérapie reste incertain et le développement de nouvelles stratégies de traitement pose un défi pour cette maladie dépendante de la chirurgie et de la radiothérapie, associés parfois à des handicaps physiques et cognitifs, surtout chez les très jeunes enfants. Le développement de nouvelles thérapies pour les patients atteints d'épendymome dépendra d'une compréhension plus détaillée des bases moléculaires associées à la pathogenèse de cette maladie. De plus, bien que le profil moléculaire de l'épendymome est à ses débuts, l'identification de précurseurs distincts de cellules souches dans l'épendymome et les données émergentes concernant différents sous-types de tumeurs peuvent faciliter le développement de thérapies personnalisées basées sur les voies de signalisation.

RÉSUMÉS

Résumé

Les épendymomes sont des tumeurs gliales malignes du système nerveux central. Bien qu'ils soient reconnus dans tous les groupes d'âge, ils sont plus fréquents chez les enfants et représentent entre 5 et 10% de toutes les tumeurs intracrâniennes pédiatriques. Du fait de son caractère agressif et assez fréquent chez la population pédiatrique, notre étude a été menée afin de préciser le profil épidémiologique, clinique et paraclinique ainsi que d'évaluer les moyens et résultats thérapeutiques et le suivi chez 15 enfants colligés dans les services de neurochirurgie, de radiothérapie et d'oncopédiatrie du CHU Hassan II de Fès sur une période de 7 ans (du Janvier 2011 au Décembre 2017).

L'âge de nos malades était compris entre 2 ans et 14 ans avec un âge médian de 7 ans, dont 8 sont des filles et 7 sont des garçons.

Les céphalées associées aux nausées et vomissements étaient les symptômes les plus fréquents. Le délai de consultation variait de 1 mois et 7 mois avec une moyenne de 4 mois.

Radiologiquement, une IRM a été réalisée chez tous nos malades ayant objectivé une prédominance de la localisation intracrânienne infratentorielle représenté chez 10 cas (87%) par rapport à la localisation en infratentorielle chez 5 cas (33%), et ayant montré une extension métastatique d'emblée au niveau lombaire chez un seul cas.

Le type histologique le plus fréquent était l'épendymome de grade II de l'OMS.

La chirurgie et plus spécifiquement l'exérèse complète est la pierre angulaire du traitement des épendymomes. Tous les patients de notre série ont bénéficié d'une exérèse dont 47% a été totale.

Dans notre série, 10 enfants ont bénéficié d'une radiothérapie adjuvante externe avec un délai moyen entre la chirurgie et la radiothérapie de 14 semaines. 60% ont eu

une radiothérapie sur le nevrax avec une dose de 36Gy et un boost de 18Gy sur la fosse cérébrale postérieure (1,8Gy par fraction) sur un étalement moyen de 41,6 jours. L'enfant qui était métastatique au niveau lombaire a bénéficié d'un boost sur la métastase médullaire.

La chimiothérapie a concerné 33,3% des enfants de notre série avec comme protocole le Carbo-VP16 (Carboplatine-Etoposide).

Sur le plan évolutif 40% de nos malades sont en vie dont 27% sont en rémission complète, 47% sont décédés, et 13% sont perdus de vue.

L'épendymome de l'enfant est une pathologie en plein bouleversement. La nouvelle classification anatomomoléculaire ouvre des perspectives inédites sur la compréhension fine de la stratégie thérapeutique. La base du traitement repose sur une chirurgie complète et le rôle de la radiothérapie reste essentiel chez l'enfant.

Abstract

Ependymomas are malignant glial tumors of the central nervous system. Although they are recognized in all age groups, they are more common in children and represent between 5 and 10% of all pediatric intracranial tumors. Because of its aggressive and fairly frequent character in the pediatric population, our study was conducted to clarify the epidemiological, clinical and paraclinical profile as well as to evaluate the means and therapeutic results and the follow-up in 15 children compiled in the neurosurgery, radiotherapy and onco-pediatric departments of the CHU Hassan II of Fez over a period of 7 years (from January 2011 to December 2017).

The age of our patients was between 2 and 14 years old with a median age of 7, of which 8 are girls and 7 are boys.

Headache associated with nausea and vomiting were the most common symptoms. The consultation period varied from 1 month and 7 months with an average of 4 months.

Radiologically, an MRI was performed for all our patients who showed a predominance of the infratentorial intracranial location represented in 10 cases (87%), compared to the infratentorial location in 5 cases (33%), and showed a metastatic extension of at the lumbar level in a single case.

The most common histological type was WHO grade II ependymoma.

Surgery and more specifically complete excision is the cornerstone of the treatment of ependymomas. All the patients of our series benefited from an excision of which 47% was total.

In our series, 10 children received external adjuvant radiotherapy with a mean delay between surgery and 14 weeks of radiotherapy. 50% had radiotherapy on nevrax with a dose of 36 Gy and a boost of 18Gy on the posterior cerebral fossa (1.8Gy per

fraction) on a mean spread of 41.6 days. The child who was metastatic at the lumbar level benefited from a boost on spinal metastasis.

Chemotherapy involved 33.3% of the children in our series with Carbo-VP16 (Carboplatin-Etoposide) protocol.

On the evolutionary level, 40% of our patients are alive of which 27% are in complete remission, 47% are dead, 13% are lost of seen.

The ependymoma of the child is a pathology in full disruption. The new anatomo-molecular classification opens unprecedented perspectives on the fine understanding of the therapeutic strategy. The basis of treatment is based on complete surgery and the role of radiotherapy remains essential in children.

ملخص

الأورام البطانية العصبية هي أورام دبقية خبيثة في الجهاز العصبي المركزي. بالرغم من أن هذه الاورام معروفة بجميع الفئات العمرية، إلا أنهم أكثر شيوعًا عند الأطفال ويمثلون ما بين 5 و10% من بين كافة أورام الأطفال داخل الجمجمة. نظرًا لطابعها العدواني والمتكرر إلى حد ما لدى الأطفال، أجريت هذه الدراسة لتوضيح الملف الوبائي. السريري والسريري الجانبي بالإضافة إلى تقييم الوسائل والنتائج العلاجية والمتابعة لدى 15 طفلًا تم جمعهم من اقسام جراحة الأعصاب والعلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي للمركز الاستشفائي الحسن الثاني بفاس على مدى 7 سنوات (من يناير 2011 إلى ديسمبر 2017).

كان عمر مرضانا بين 2 و14 عامًا بمتوسط عمر 7 سنوات، 8 منهم فتيات و7 فتيان.

كان الصداع المرتبط بالغثيان والقيء من الأعراض الأكثر شيوعًا. تراوحت فترة التشخيص بين شهر واحد و7 أشهر بمتوسط 4 أشهر.

من الناحية الإشعاعية، تم إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي لجميع المرضى الذين أظهروا غالبية الموقع تحت الخيمي داخل الجمجمة ممثلة في 10 حالات (87%) مقارنة مع الموقع فوق الخيمي المتمثل في 5 حالات (33%)، وأظهرت امتداد على مستوى الفقرات القطنية في حالة واحدة.

كان النوع الأكثر شيوعًا في الأنسجة هو الورم البطني الصف الثاني من منظمة الصحة العالمية. تشكل الجراحة، والاستئصال الكامل بشكل أكثر تحديدًا حجر الزاوية في علاج الورم البطني. استفاد جميع المرضى من الجراحة التي كانت كاملة في 47% من الحالات.

في سلسلتنا، تلقى 10 أطفال علاجًا إشعاعيًا خارجيًا مع مدة متوسطة 14 أسبوعًا فاصلة بين الجراحة والعلاج الإشعاعي.

60% من الاطفال تلقوا علاجًا إشعاعيًا على مستوى الجهاز العصبي المركزي بجرعة قدرها 36Gy وتعزيز قدره 18Gy على مستوى الحفرة الدماغية الخلفية.

استهدف العلاج الكيميائي 33% من الاطفال، وتمت معالجتهم باستعمال الكاربوبلاتين اتوبوسيد Carbo-

VP16

على المستوى التطوري، 40% من مرضانا على قيد الحياة، منهم 27% في حالة شفاء كامل، توفي 47% منهم، بينما 13% غابوا عن النظر.

الورم البطني في الطفل هو مرض في اضطراب كامل. يفتح التصنيف التشريحي الجزيئي الجديد وجهات نظر غير مسبوقه حول الفهم الدقيق للاستراتيجية العلاجية. يعتمد أساس العلاج على الجراحة الكاملة ويظل دور العلاج الإشعاعي ضروريًا عند الأطفال.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. **DESANDES E., GUISSOU S., CHASTAGNER P., LACOUR B.** 2014. Incidence and survival of children with central nervous system primitive tumors in the French National Registry of Childhood Solid Tumors. *Neuro-oncology*, 16(7), 975–983.
- [2]. **LACOUR, B., GUYOT-GOUBIN, A., GUISSOU, S., BELLEC, S., DESANDES, E., & CLAVEL, J.** 2010. Incidence of childhood cancer in France: national children cancer registries, 2000–2004. *European Journal of Cancer Prevention*, 19(3), 173–181.
- [3]. **MICHALOWSKI M.** 2006. Étude des altérations épigénétiques des tumeurs des enfants : le cas des épendymomes et des neuroblastomes (Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I).
- [4]. **DESANDES, E., GUISSOU, S., & LACOUR, B.** 2014. Épidémiologie des tumeurs épendymaires de l'enfant en France. *Revue d'Oncologie Hématologie Pédiatrique*, 2(4), 166–172.
- [5]. **LOUIS D.N., PERRY A., REIFENBERGER G., et al.** 2016. The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system : a summary. *Acta neuropathologica*, vol. 131, no 6, p. 803–820.
- [6]. **FRAPPAZ D., VASILJEVIC A., BEURIAT P. A., ALAPETITE C., GRILL J., SZATHMARI A., & FAURE-CONTER C.** 2016. Les épendymomes de l'enfant : actualités diagnostiques et thérapeutiques. *Bulletin du Cancer*, 103(10), 869–879.
- [7]. **LONJON M., VANDENBOS F., VON LANGSDORFF D., et al.** 2005. Tumeurs épendymaires intracrâniennes. *EMC-neurologie*, vol. 2, no 4, p. 586–595.
- [8]. **BOUCHET A., GUILLERET J.** 1991. Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle, le système nerveux central, 2ème éd. SIMEP, paris.
- [9]. **DELMAS V., BRÉMOND-GIGNAC, D.** 2008. Anatomie générale. Elsevier Masson.

- [10]. **DRAKE R.L., DUPARC F., DUPARC J., et al.** 2015. Gray's Anatomie pour les étudiants. Elsevier Health Sciences.
- [11]. **ALBERT L., RHOTON J.R.** 2000. Cerebellum and fourth ventricle. *Neurosurgery*; 47(3): 7–27.
- [12]. **MOORE K. L., DALLEY A. F., AGUR A.M.** 2013. Clinically oriented anatomy. Lippincott Williams & Wilkins.
- [13]. **STANDRING S.** 2015. Gray's anatomy e-book: the anatomical basis of clinical practice. Elsevier Health Sciences.
- [14]. **DUANE E.H.** 2004. Neuroanatomy: an atlas of structure, sections, and systems 6th Ed. Lippincott Williams & Wilkins.
- [15]. **AFIFI A. K., BERGMAN R. A.** 1998. Functional neuroanatomy: text and atlas New York: McGraw-hill, 303–329.
- [16]. **BRAILLON G.** Le système nerveux central : à l'usage des étudiants en médecine. Wolters Kluwer France, 2002.
- [17]. **BOUVIER C., FERNANDEZ C., MEYRONET D., FIGARELLA-BRANGER, D.** 2005. Examens cytologique, histologique, immunohistochimique et génétique des tumeurs du système nerveux central. *EMC-Neurologie*, 2(4), 557–585.
- [18]. **KILDAY J. P., RAHMAN R., DYER S., RIDLEY L., LOWE J., COYLE B., & GRUNDY R.** 2009. Pediatric ependymoma: biological perspectives. *Molecular Cancer Research*.
- [19]. **ROUSSEAU A., IDBAIH A., DUCRAY F., CRINIERE E., FEVRE-MONTANGE M., JOUVET A., & DELATTRE, J. Y.** 2010. Specific chromosomal imbalances as detected by array CGH in ependymomas in association with tumor location, histological subtype and grade. *Journal of neuro-oncology*, 97(3), 353–364.

- [20]. JOHNSON R. A., WRIGHT K. D., POPPLETON H., et al. 2010. Cross-species genomics matches driver mutations and cell compartments to model ependymoma. *Nature*, 466(7306), 632.
- [21]. PARKER M., MOHANKUMAR K. M., PUNCHIHEWA C., et al. 2014. C11orf95-RELA fusions drive oncogenic NF- κ B signalling in ependymoma. *Nature*, 506(7489), 451.
- [22]. PIETSCH T., WOHLERS I., GOSCHZIK T., et al. 2014. Supratentorial ependymomas of childhood carry C11orf95-RELA fusions leading to pathological activation of the NF- κ B signaling pathway. *Acta neuropathologica*, 127(4), 609-611.
- [23]. FIGARELLA-BRANGER D., LECHAPT-ZALCMAN E., TABOURET E., et al. 2016. Supratentorial clear cell ependymomas with branching capillaries demonstrate characteristic clinicopathological features and pathological activation of nuclear factor- κ B signaling. *Neuro Oncol.*
- [24]. WITT H., MACK S. C., RYZHOVA M., et al. 2011. Delineation of two clinically and molecularly distinct subgroups of posterior fossa ependymoma. *Cancer cell*, 20(2), 143-157.
- [25]. MACK S. C., WITT H., PIRO R. M., et al. 2014. Epigenomic alterations define lethal CIMP-positive ependymomas of infancy. *Nature*, 506(7489), 445.
- [26]. RAMASWAMY V., HIELSCHER T., MACK S. C. 2016. Therapeutic impact of cytoreductive surgery and irradiation of posterior fossa ependymoma in the molecular era: a retrospective multicohort analysis. *Journal of Clinical Oncology*, 34(21), 2468.

- [27]. **ZAKRZEWSKA M., FENDLER W., ZAKRZEWSKI K., et al.** 2016. Altered microRNA expression is associated with tumor grade, molecular background and outcome in childhood infratentorial ependymoma. *PloS one*, 11(7), e0158464.
- [28]. **COSTA F. F., BISCHOF J. M., VANIN E. F., et al.** 2011. Identification of microRNAs as potential prognostic markers in ependymoma. *PloS one*, 6(10), e25114.
- [29]. **CIPRO Š., BELHAJOVÁ M., ECKSCHLAGER T., & ZÁMEČNÍK J.** 2019. MicroRNA expression in pediatric intracranial ependymomas and their potential value for tumor grading. *Oncology Letters*, 17(1), 1379–1383.
- [30]. **SOMMELET D., CLAVEL J., LACOUR B.** 2009. *Epidémiologie des cancers de l'enfant*. Springer Science & Business Media.
- [31]. **REARDON D.A., ENTREKIN R.E., SUBLETT J., et al.** 1999. Chromosome Arm 6q Loss Is the Most Common Recurrent Autosomal Alteration Detected in Primary Pediatric Ependymoma. *Genes Chromosomes Cancer* 24:230–237.
- [32]. **WARD S., HARDING B., WILKINS P., et al.** 2001. Gain of 1q and loss of 22 are the most common changes detected by comparative genomic hybridisation in paediatric ependymoma. *Genes Chromosomes Cancer* 32:59–66.
- [33]. **BLAEKER H., B.K.A. RASHEED, MCLENDON R.E., et al.** 1996. Microsatellite analysis of childhood brain tumors *Genes Chromosomes & Cancer* 15: 54–63.
- [34]. **ZHENG P., PANG J.C., HUI A.B., NG H.** 2000. Comparative genomic hybridization detects losses of chromosomes 22 and 16 as the most common recurrent genetic alterations in primary ependymomas. *Cancer Genetics and Cytogenetics* 122:18–25.

- [35]. **GRILL J., AVET-LOISEAU H., LELLOUCH-TUBIANA A., et al.** 2002. Comparative genomic hybridisation detects specific cytogenetic abnormalities in pediatric ependymomas and choroid plexus papillomas. *Cancer Genet Cytogenet* 136: 121-5.
- [36]. **JEUKEN J.W.M., SPRENGER S.H. E., GIHUIS J., et al.** 2002. Correlation between localization, age, and chromosomal imbalances in ependymal tumours as detected by CGH." *J Pathol* 197: 238-44.
- [37]. **TONG C.Y.K., NG H.K., PANG J.C.S., et al.** 1999. Molecular genetic analysis of nonastrocytic gliomas. *Histopathology* 34:331-41.
- [38]. **EBERT C., VON HAKEN M., MEYER-PUTTLITZ B., et al.** 1999. NF2 mutations and chromosome 22q loss occur preferentially in intramedullary spinal ependymomas. *Am J Pathol* 155:627-32.
- [39]. **CARTER M., NICHOLSON J., ROSS F., et al.** 2002. Genetic abnormalities 86: 929-39.
- [40]. **VERSTEEGE I., SEVENET N., LANGE J., et al.** 1998. Truncating mutations of hSNF5/INI1 in aggressive pediatric cancer. *Nature* 394:203-6.
- [41]. **KRAUS, J.A., W. DE MILLAS, N. SÖRENSEN et al.** 2001. Indications for a tumor suppressor gene at 22q11 involved in the pathogenesis of ependymal tumors and distinct from hSNF5/INI1. *Acta Neuropathol* 102: 69-74.
- [42]. **HUANG B., STAROSTIK P., SCHRAUT H., et al.** 2003. Human ependymomas reveal frequent deletions on chromosomes 6 and 9. *Acta Neuropathol* 106: 357-62.
- [43]. **LIANG B.C., ROSS D.A., GREENBERG H.S., et al.** 1994. Evidence of allelic imbalance of chromosome 6 in human astrocytomas. *Neurology* 44:533-6.

- [44]. THOMAS G.A., RAFFEL C. 1991. Loss of heterozygosity on 6q, 16q, and 17p in human central nervous system primitive neuroectodermal tumors. *Cancer Res* 51:639-43.
- [45]. HAYASHI Y., RAIMONDI S.C., LOOK A.T., et al. 1990. Abnormalities of the long arm of chromosome 6 in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 76:1626-30.
- [46]. BARGHORN A., SPEEL E.J., FARSPOUR B., et al. 2001. Putative tumor suppressor loci at 6q22 and 6q23-q24 are involved in the malignant progression of sporadic endocrine pancreatic tumors. *Am J Pathol* 158:1903
- [47]. SPENGLER D., VILLALBA M., HOFFMANN A., et al. 1997. Regulation of apoptosis and cell cycle arrest by Zac1, a novel zinc finger protein expressed in the pituitary gland and the brain. *EMBO J* 16:2814-25.
- [48]. BHATTACHARJEE M.B., ARMSTRONG D.D., VOGEL H., et al. 1997. Cytogenetic analysis of 120 primary pediatric brain tumors and literature review. *Cancer Genet Cytogenet* 97:39-53.
- [49]. MERUP M., MORENO T.C., HEYMAN M., et al. 1998. 6q deletions in acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 91:3397-3400.
- [50]. SASAKI S., ITO E., TOKI T., et al. 2000. Cloning and expression of human B cell-specific transcription factor BACH2 mapped to chromosome 6q15. *Oncogene* 19: 3739-49.
- [51]. VON HAKEN M.S., WHITE E. C., DANESHVAR-SHYESTHER L., et al. 1996. Molecular genetic analysis of chromosome arm 17p and chromosome arm 22q DNA sequences in sporadic pediatric ependymomas. *Genes Chrom Cancer* 17: 37-44.

- [52]. **DYER S., PREBBLE E., DAVISON V., et al.** 2002. Genomic Imbalances in pediatric intracranial ependymomas define clinically relevant groups. *Am J Pathol* 161:2133–41.
- [53]. **BALDI I., BARD D., BAROUKI R., BENHAMOU S., et al.** 2008. Cancer et environnement : expertise collective (Doctoral dissertation, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM)).
- [54]. **ENGELS E. A., KATKI H. A., NIELSEN N. M., et al.** 2003. Cancer incidence in Denmark following exposure to poliovirus vaccine contaminated with simian virus 40. *Journal of the National Cancer Institute*, 95(7), 532–539.
- [55]. **LINOS A., KARDARA M., KOSMIDIS H., KATRIOU D., HATZIS C., et al.** 1998. Reported influenza in pregnancy and childhood tumour. *Eur J Epidemiol*, 14: 471–475
- [56]. **FEAR N.T., ROMAN E., ANSELL P., BULL D.** 2001. Malignant neoplasms of the brain during childhood: the role of prenatal and neonatal factors (United Kingdom). *Cancer Causes Control*, 12: 443–449.
- [57]. **SASCO A. J., VAINIO H.** 1999. From in utero and childhood exposure to parental smoking to childhood cancer: a possible link and the need for action. *Human & experimental toxicology*, 18(4), 192–201.
- [58]. **FILIPPINI G., MAISONNEUVE P., MCCREDIE M., et al.** 2002. Relation of childhood brain tumors to exposure of parents and children to tobacco smoke : The Search international case-control study. *International journal of cancer*, 100(2), 206–213.
- [59]. **HUNCHAREK M., KUPELNICK B., KLASSEN H.** 2002. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: a meta-analysis of 6566 subjects from twelve epidemiological studies. *Journal of neuro-oncology*, 57(1), 51–57.

- [60]. **PANG D., MCNALLY R., BIRCH, J. M.** 2003. Parental smoking and childhood cancer: results from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *British journal of cancer*, 88(3), 373.
- [61]. **TETTAMANTI G., LJUNG R., MATHIESEN T., SCHWARTZBAUM J., FEYCHTING M.** 2016. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: Results from a Swedish cohort study. *Cancer epidemiology*, 40, 67–72.
- [62]. **BAILEY H. D., LACOUR B., GUERRINI-ROUSSEAU L., et al.** 2017. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption and the risk of childhood brain tumours : the ESTELLE and ESCALE studies (SFCE, France). *Cancer Causes & Control*, 28(7), 719–732.
- [63]. **ZHANG X. W., WU X. Y., SHENG X. F., WANG Y., GAO H. Y., XU L., ET ZHU Y. M.** 2016. Ependymoma diagnosis and treatment progress. *Int J Clin Exp Med*, 9(8), 15050–15057.
- [64]. **ALLEN J. C., SIFFERT J., & HUKIN J.** 1998. Clinical manifestations of childhood ependymoma: a multitude of syndromes. *Pediatric neurosurgery*, 28(1), 49–55.
- [65]. **RÉMOND J., RIZK T., FISCHER G.** 2008. DE NEUROCHIRURGIE, Extrait du Campus. Les épendymomes intra-crâniens.
- [66]. **IRTHUM B., LEMAIRE J. J.** 1999. Hypertension intracrânienne. *EMC Neurologie*, p. 17–035.
- [67]. **CAPLAN D., DORDAIN G.** 1973. Sémiologie générale des tumeurs de la FCP. *Rev Prat*, 23 : 3431–9.
- [68]. **SARRAZIN J. L.** 2006. Tumeurs de la fosse postérieure. *Journal de radiologie*, vol. 87, no 6, p. 748–763.

- [69]. **TRANCHANT C., AZULAY J. P.** 2012. Livre de l'interne–Neurologie. Lavoisier.
- [70]. **AMÉRI A.** 1997. Neurologie clinique : guide pratique. Heures de France.
- [71]. **CHABROL B., MANCINI J., DULAC O., et al.** 2010. Neurologie pédiatrique. Flammarion médecine–sciences.
- [72]. **PERKIN G. D.** 2002. Neurologie : Manuel et atlas. De Boeck Supérieur.
- [73]. **CHOUX M., LENA G.** 1995. Tumeurs du tronc cérébral et du cervelet chez l'enfant. In : Decq P, Kéravel Y. Neurochirurgie. Ellipses ; p. 222–9.
- [74]. **PLANTAZ D.** 2004. Tumeur de la fosse cérébrale postérieure de l'enfant (144d). Corpus Médical, Faculté de Médecine de Grenoble.
- [75]. **Ependymoma, A guide for Patients, Caregivers, and Advocates.** 2016. Collaborative Ependymoma Research Network (Cernfoundation) 2nd edition.
- [76]. **BRODY A.S., FRUSH D.P., HUDA W., BRENT R.L.** 2007. Radiation risk to children from computed tomography. *Pediatrics* 120:677–682.
- [77]. **THIESSE P.** 2009. Imagerie des tumeurs cérébrales chez l'enfant : Techniques stratégie d'exploration. Tumeurs sous tentorielles. EMC (Elsevier Masson SAS), vol 31: p 1–9.
- [78]. **COMBAZ X., GIRARD N., SCAVARDA D., et al.** Imagerie des tumeurs cérébrales de l'enfant. *Journal of neuroradiology*, 2008, vol. 35, no 5, p. 261–267.
- [79]. **LEFTON D.R., PINTO R.S., MARTIN S.W.** 1998. MRI features of intracranial and spinal ependymomas. *Pediatr Neurosurg* 28:97– 105.
- [80]. **YUH E. L., BARKOVICH A. J., GUPTA N.** 2009. Imaging of ependymomas: MRI and CT. *Child's Nervous System*, 25(10), 1203.
- [81]. **RUMBOLDT Z., CAMACHO D.L., LAKE D., WELSH C.T., CASTILLO M.** 2006. Apparent diffusion coefficients for differentiation of cerebellar tumors in children. *AJNR Am J Neuroradiol* 27:1362–1369.

- [82]. **BARKOVICH A.J.** 2005. Pediatric neuroimaging. Lippincott, Williams and Wilkins, London.
- [83]. **VANUYTSEL L., BRADA M.** 1991. The role of prophylactic spinal irradiation in localized intracranial ependymoma intracranial ependymoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, 21(3), 825–830.
- [84]. **MORENO L., POLLACK I. F., DUFFNER P. K., et al.** 2010. Utility of cerebrospinal fluid cytology in newly diagnosed childhood ependymoma. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 32(6), 515–518.
- [85]. **MERCHANT T. E., FOULADI M.** 2005. Ependymoma: New Therapeutic Approaches Including Radiation and Chemotherapy. *Journal of Neuro-Oncology*, 75(3), 287–299.
- [86]. **PERIS-BONET R, MARTÍNEZ-GARCÍA C, LACOUR B, PETROVICH S, GINER-RIPOLL B, et al.** Childhood central nervous system tumours – incidence and survival in Europe (1978–1997): Report from Automated Childhood Cancer Information System project. *European Journal of Cancer* 2006, 42: 2064–2080.
- [87]. **MCGUIRE C. S., SAINANI K. L., & FISHER P. G.** 2009. Incidence patterns for ependymoma: a surveillance, epidemiology, and end results study. *Journal of neurosurgery*, 110(4), 725–729.
- [88]. **HUSSAIN S., AL DANDAN S., SHUJA M., et al.** 2018. EPEN-26. To study the demographic characteristics of pediatric ependymoma patients and evaluate the efficacy of different treatment modalities at King Fahad Medical City (KFMC), Riyadh. *Neuro-oncology*, 20(suppl_2).
- [89]. **SINGH V., KATTEPUR A., PATIL A., et al.** 2018. EPEN-27. Perioperative outcomes in pediatric ependymomas—a retrospective analysis of 47 patients. *Neuro-oncology*, 20(suppl_2).

- [90]. **LILLARD J. C., VENABLE G. T., KHAN N. R., et al.** 2018. Pediatric supratentorial ependymoma : surgical, clinical, and molecular analysis. *Neurosurgery*.
- [91]. **GUNTHER J. R., SATO M., CHINTAGUMPALA M., et al.** 2015. Imaging changes in pediatric intracranial ependymoma patients treated with proton beam radiation therapy compared to intensity modulated radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 93(1), 54–63.
- [92]. **VAIDYA K., SMEE R., JANET.R.** 2012. Prognostic factors and treatment options for paediatric ependymomas. *Journal of Clinical Neuroscience*; 19: 12281235.
- [93]. **MASSIMINO M., MICELI R., GIANGASPERO F., et al.** 2016. Final results of the second prospective AIEOP protocol for pediatric intracranial ependymoma. *Neuro-oncology*, 18(10), 1451–1460.
- [94]. **AKYUZ C., SUNA E., AKALAN N., et al.** 2000. Intracranial Ependymomas in Childhood : A Retrospective Review of Sixty-two Children. *Acta Oncologica*, 39(1), 97–100.
- [95]. **COULON R. A., TILL K.** 1977. Intracranial ependymomas in children. *Pediatric Neurosurgery*, 3(3), 154–168.
- [96]. **DAS A., CHOWDHURY S. P., ACHARI R. B., et al.** 2019. Challenges in the management of localized intracranial ependymoma in children : Experience from a referral oncology center in Eastern India. *Pediatric Hematology and Oncology*, 1–4.
- [97]. **GOLDWEIN J. W., LEAHY J. M., PACKER R. J., et al.** 1990. Intracranial ependymomas in children. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 19(6), 1497–1502.

- [98]. SWARTZ J. D., ZIMMERMAN R. A., BILANIUK L. T. 1982. Computed tomography of intracranial ependymomas. *Radiology*, 143(1), 97-101.
- [99]. FOKES E. C., EARLE, K. M. 1969. Ependymomas: Clinical and Pathological Aspects. *Journal of Neurosurgery*, 30(5), 585-594.
- [100]. ARMINGTON W. G., OSBORN A. G., CUBBERLEY D. A., et al. 1985. Supratentorial ependymoma : CT appearance. *Radiology*, 157(2), 367-372.
- [101]. SVIEN H. J., MABON R. F., KERNOHAN J. W., et al. 1953. Ependymoma of the brain : pathologic aspects. *Neurology*, 3(1), 01-01.
- [102]. NAIDICH T.P, ZIMMERMAN R.A. 1984. Primary brain tumors in children. *SeminRoentgenol*; 19:100-114.
- [103]. OSBORN A. G., DAINES J. H., & WING S. D. 1978. The evaluation of ependymal and subependymal lesions by cranial computed tomography. *Radiology*, 127(2), 397-401.
- [104]. GADO M., HUETE I., MIKHAEL M. 1977. Computerized tomography of infratentorial tumors. In *Seminars in roentgenology* (Vol. 12, No. 2, pp. 109-120). WB Saunders.
- [105]. ZEE, C. S., SEGALL, H. D., AHMADI, J., BECKER, T. S., et al. 1983. Computed tomography of posterior fossa ependymomas in childhood. *Surgical neurology*, 20(3), 221-226.
- [106]. SEGALL, H. D., ZEE, C. S., NAIDICH, T. P., et al. 1982. Computed tomography in neoplasms of the posterior fossa in children. *Radiologic Clinics of North America*, 20(1), 237-253.
- [107]. KINGSLEY, D. P. E., & KENDALL, B. E. 1979. The CT scanner in posterior fossa tumours of childhood. *The British journal of radiology*, 52(622), 769-776.

- [108]. FITZ C.R, RAO K.C.V.G. 1983. Primary tumors in children. In: Lee SH, Rao KCVG, eds. Cranial computed tomography. New York : McGraw-Hill; 295–343.
- [109]. SCHOTT L. H., NAIDICH T. P., GAN J. 1983. Common pediatric brain tumors typical computed tomographic appearances. *Journal of Computed Tomography*, 7(1), 3–15.
- [110]. NAIDICH T. P., LIN J. P., LEEDS N. E., et al. 1977. Primary tumors and other masses of the cerebellum and fourth ventricle: Differential diagnosis by computed tomography. *Neuroradiology*, 14(4), 153–174.
- [111]. JOOMA R., KENDALL B. E. 1982. Intracranial tumours in the first year of life. *Neuroradiology*, 23(5), 267–274.
- [112]. SPOTO, G. P., PRESS, G. A., HESSELINK, J. R., et al. 1990. Intracranial ependymoma and subependymoma: MR manifestations. *American Journal of Roentgenology*, 154(4), 837–845.
- [113]. ROOTMAN M. S., KONEN O., FRIED I., et al. 2017. Preferential sites of metastatic relapse on MRI of initially localized ependymoma in children. *Clinical imaging*, 44, 12–15.
- [114]. ZACHAROULIS S., JI L., POLLACK I. F., et al. 2008. Metastatic ependymoma : A multi-institutional retrospective analysis of prognostic factors. *Pediatric blood & cancer*, 50(2), 231–235.
- [115]. MERCHANT, T. E., HAIDA, T., WANG, M.H., ET AL. 1997. Anaplastic ependymoma : treatment of pediatric patients with or without craniospinal radiation therapy. *Journal of Neurosurgery*, 86(6), 943–949.
- [116]. WU J., ARMSTRONG T. S., GILBERT M. R. 2016. Biology and management of ependymomas. *Neuro-oncology*, 18(7), 902–913.

- [117]. HILL-KAYSER C. 2019. Ependymoma. In Target Volume Delineation for Pediatric Cancers (pp. 39–54). Springer, Cham.
- [118]. PALMA L., CELLI P., MARIOTTINI A., ET AL. 2000. The importance of surgery in supratentorial ependymomas. *Child's Nervous System*, 16(3), 170–175.
- [119]. TEO C., NAKAJI P., SYMONS P., et al. 2003. Ependymoma. *Child's Nervous System*, 19(5–6), 270–285.
- [120]. KORSHUNOV A., GOLANOV A., SYCHEVA R., et al. 2004. The histologic grade is a main prognostic factor for patients with intracranial ependymomas treated in the microneurosurgical era : an analysis of 258 patients. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 100(6), 1230–1237.
- [121]. HEALEY E. A., BARNES P. D., KUPSKY W. J., et al. 1991. The prognostic significance of postoperative residual tumor in ependymoma. *Neurosurgery*, 28(5), 666–672.
- [122]. BOUFFET E, PERILONGO G, CANETE A, MASSIMINO M. 1998. Intracranial ependymomas in children: a critical review of prognostic factors and a plea for cooperation. *Med Pediatr Oncol* 30:319–329; discussion 329–31.
- [123]. TAMBURRINI G., D'ERCOLE M., PETTORINI B. L., et al. 2009. Survival following treatment for intracranial ependymoma : a review. *Child's Nervous System*, 25(10), 1303–1312.
- [124]. VAN VEELLEN-VINCENT, M. L. C., PIERRE-KAHN A., KALIFA, C., et al. 2002. Ependymoma in childhood : prognostic factors, extent of surgery, and adjuvant therapy. *Journal of neurosurgery*, 97(4), 827–835.
- [125]. SABIN N. D., MERCHANT T. E., LI X., et al. 2016. Quantitative imaging analysis of posterior fossa ependymoma location in children. *Child's Nervous System*, 32(8), 1441–1447.

- [126]. **MERCHANT T.E.** 2009. Three-dimensional conformal radiation therapy for ependymoma. *Childs Nerv Syst* 25 :1261–1268.
- [127]. **THORP N., & GANDOLA L.** 2019. Management of ependymoma in children, adolescents and young adults. *Clinical Oncology*.
- [128]. **MERCHANT T.E., LI C, XIONG X., KUN L.E, et al.** 2009. Conformal radiotherapy after surgery for paediatric ependymoma : a prospective study. *Lancet Oncol*10:258–266.
- [129]. **VENKATRAMANI R., DHALL G., PATEL M., et al.** 2012. Prtentorial ependymoma in children: to observe or to treat following gross total resection? *Pediatr Blood Cancer* 58:380–383.
- [130]. **CHAN M.D., MCMULLEN K.P** .2012. Multidisciplinary management of intracranial ependymoma. *Curr Probl. Cancer* 36:6–19.
- [131]. **STUBEN G., STUSCHKE M., KROLL M., et al.** 1997. Postoperative radiotherapy of spinal and intracranial ependymomas: analysis of prognostic factors. *Radiother Oncol* 45:3–10.
- [132]. **KHATUA S., MAGNUM R., BERTRAND K. C., et al.** 2018. Pediatric ependymoma : current treatment and newer therapeutic insights. *Future Oncology*, 14(30), 3175–3186.
- [133]. **KORSHUNOV, A., GOLANOV, A., SYCHEVA, R., et al.** 2004. The histologic grade is a main prognostic factor for patients with intracranial ependymomas treated in the microneurosurgical era : an analysis of 258 patients. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 100(6), 1230–1237.
- [134]. **MERCHANT T. E., & KORTMANN, R. D.** 2018. *Pediatric Radiation Oncology*. Springer. (Eds.).

- [135]. INDELICATO D. J., BRADLEY J. A., ROTONDO R. L., et al. 2018. Outcomes following proton therapy for pediatric ependymoma. *Acta Oncologica*, 57(5), 644–648.
- [136]. GUNTHER J. R., SATO M., CHINTAGUMPALA M., et al. 2015. Imaging changes in pediatric intracranial ependymoma patients treated with proton beam radiation therapy compared to intensity modulated radiation therapy. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 93(1), 54–63.
- [137]. MACDONALD S. M., SAFAI S., TROFIMOV A., et al. 2008. Proton radiotherapy for childhood ependymoma: initial clinical outcomes and dose comparisons. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 71(4), 979–986.
- [138]. SATO M., GUNTHER J. R., MAHAJAN A., et al. 2017. Progression-free survival of children with localized ependymoma treated with intensity-modulated radiation therapy or proton-beam radiation therapy. *Cancer*, 123(13), 2570–2578.
- [139]. AMSBAUGH M. J., GROSSHANS, D. R., MCALEER, M. F., et al. 2012. Proton therapy for spinal ependymomas: planning, acute toxicities, and preliminary outcomes. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 83(5), 1419–1424.
- [140]. VITANZA N. A., PARTAP S. 2016. Pediatric ependymoma. *Journal of child neurology*, 31(12), 1354–1366.
- [141]. DUFFNER P. K., KRISCHER J. P., SANFORD R. A., et al. 1998. Prognostic factors in infants and very young children with intracranial ependymomas. *Pediatric neurosurgery*, 28(4), 215–222.

- [142]. PAULINO A. C., WEN B. C., BUATTI J. M., et al. 2002. Intracranial ependymomas : an analysis of prognostic factors and patterns of failure. *American journal of clinical oncology*, 25(2), 117–122.
- [143]. POLLACK I. F., GERSZTEN P. C., MARTINEZ A. J., et al. 1995. Intracranial ependymomas of childhood: long-term outcome and prognostic factors. *Neurosurgery*, 37(4), 655–667.
- [144]. MASSIMINO M., GANDOLA L., GIANGASPERO F., et al. 2004. Hyperfractionated radiotherapy and chemotherapy for childhood ependymoma : final results of the first prospective AIEOP (Associazione Italiana di Ematologia–OncologiaPediatica) study. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 58(5), 1336–1345.
- [145]. ZACHAROULIS S., LEVY A., CHI SN, et al. 2007. Outcome for young children newly diagnosed with ependymoma, treated with intensive induction chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy and autologous stem cell rescue. *Pediatr Blood Cancer*;49: 34–340.
- [146]. GRILL J., LE DELEY M. C., GAMBARELLI D., et al. 2001. Postoperative chemotherapy without irradiation for ependymoma in children under 5 years of age : a multicenter trial of the French Society of Pediatric Oncology. *Journal of Clinical Oncology*, 19(5), 1288–1296.
- [147]. NEEDLE M. N., MOLLOY P. T., GEYER J. R., et al. 1997. Phase II study of daily oral etoposide in children with recurrent brain tumors and other solid tumors. *Medical and Pediatric Oncology: The Official Journal of SIOP—International Society of Pediatric Oncology (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique*, 29(1), 28–32.

- [148]. SANDRI A., MASSIMINO M., MASTRODICASA L., et al. 2005. Treatment with oral etoposide for childhood recurrent ependymomas. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 27(9), 486–490.
- [149]. PERILONGO, G., MASSIMINO, M., SOTTI, G., et al. 1997. Analyses of prognostic factors in a retrospective review of 92 children with ependymoma: Italian Pediatric Neuro-Oncology Group. *Medical and Pediatric Oncology: The Official Journal of SIOP—International Society of Pediatric Oncology (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique)*, 29(2), 79–85.
- [150]. DUFFNER P. K., HOROWITZ M. E., KRISCHER J. P., et al. 1993. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *New England Journal of Medicine*, 328(24), 1725–1731.
- [151]. TIMMERMANN B., KORTMANN R. D., KÜHL J., et al. 2005. Role of radiotherapy in anaplastic ependymoma in children under age of 3 years: results of the prospective German brain tumor trials HIT-SKK 87 and 92. *Radiotherapy and oncology*, 77(3), 278–285.
- [152]. GRUNDY, R. G., WILNE, S. A., WESTON, C. L., et al. 2007. Primary postoperative chemotherapy without radiotherapy for intracranial ependymoma in children: the UKCCSG/SIOP prospective study. *The lancet oncology*, 8(8), 696–705.
- [153]. VENKATRAMANI R., JI L., LASKY J., et al. 2013. Outcome of infants and young children with newly diagnosed ependymoma treated on the “Head Start” III prospective clinical trial. *Journal of neuro-oncology*, 113(2), 285–291.

- [154]. **WHITE, L., KELLIE, S., GRAY, E., et al.** 1998. Postoperative chemotherapy in children less than 4 years of age with malignant brain tumors: promising initial response to a VETOPEC-based regimen. A Study of the Australian and New Zealand Children's Cancer Study Group (ANZCCSG). *Journal of pediatric hematology/oncology*, 20(2), 125–130.
- [155]. **NEEDLE M. N., GOLDWEIN J. W., GRASS J., et al.** 1997. Adjuvant chemotherapy for the treatment of intracranial ependymoma of childhood. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 80(2), 341–347.
- [156]. **MERCHANT T. E., BENDEL A. E., SABIN N., et al.** 2015. A phase II trial of conformal radiation therapy for pediatric patients with localized ependymoma, chemotherapy prior to second surgery for incompletely resected ependymoma and observation for completely resected, differentiated, supratentorial ependymoma. *International Journal of Radiation Oncology • Biology • Physics*, 93(3), S1.
- [157]. **FRAPPAZ D.** An international clinical program for the diagnosis and treatment of children with ependymoma (ClinicalTrials.gov Identifier NCT02265770). Valable sur: [https:// clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02265770](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02265770).
- [158]. **SMITH A.A.** Maintenance chemotherapy or observation following induction chemotherapy and radiation therapy in treating younger patients with newly diagnosed ependymoma (ClinicalTrials.gov Identifier NCT01096368). Valable sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01096368>.
- [159]. **GARVIN JR. J. H., SELCH M. T., HOLMES E., et al.** 2012. Phase II study of pre-irradiation chemotherapy for childhood intracranial ependymoma. Children's Cancer Group protocol 9942: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatric blood & cancer*, 59(7), 1183–1189.

- [160]. LIVESEY E. A., HINDMARSH P. C., BROOK C. G. D., et al .1990. Endocrine disorders following treatment of childhood brain tumours. *British journal of cancer*, 61(4), 622.
- [161]. VON HOFF K., KIEFFER V., HABRAND J. L., et al. 2008. Impairment of intellectual functions after surgery and posterior fossa irradiation in children with ependymoma is related to age and neurologic complications. *BMC cancer*, 8(1), 15.
- [162]. MORRIS E. B., LI C., KHAN R. B., et al. 2009. Evolution of neurological impairment in pediatric infratentorial ependymoma patients. *Journal of neuro-oncology*, 94(3), 391–398.
- [163]. MERCHANT T. E., POLLACK I. F., LOEFFLER J. S. 2010. Brain tumors across the age spectrum: biology, therapy, and late effects. In *Seminars in radiation oncology*. WB Saunders, 20(1), 58–66).
- [164]. NETSON K. L., CONKLIN H. M., WU S., et al. 2012. A 5-year investigation of children's adaptive functioning following conformal radiation therapy for localized ependymoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 84(1), 217–223.
- [165]. WILLARD V. W., CONKLIN H. M., BOOP F. A., et al. 2014. Emotional and behavioral functioning after conformal radiation therapy for pediatric ependymoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 88(4), 814–821.
- [166]. KARAKOULA K., SUAREZ-MERINO B., WARD S., et al. 2008. Real-time quantitative PCR analysis of pediatric ependymomas identifies novel candidate genes including TPR at 1q25 and CHIBBY at 22q12-q13. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 47(11), 1005–1022.

- [167]. KILDAY J. P., RAHMAN R., DYER S., et al. 2009. Pediatric ependymoma: biological perspectives. *Molecular Cancer Research*.
- [168]. KRAUS, J. A., DE MILLAS, W., SÖRENSEN, N., et al. 2001. Indications for a tumor suppressor gene at 22q11 involved in the pathogenesis of ependymal tumors and distinct from hSNF5/INI1. *Acta neuropathologica*, 102(1), 69–74.
- [169]. PEZZOLO A., CAPRA V., RASO A., et al. 2008. Identification of novel chromosomal abnormalities and prognostic cytogenetics markers in intracranial pediatric ependymoma. *Cancer letters*, 261(2), 235–243.
- [170]. WRIGHT K. D., DARYANI V. M., TURNER D. C., et al. 2015. Phase I study of 5-fluorouracil in children and young adults with recurrent ependymoma. *Neuro-oncology*, 17(12), 1620–1627.
- [171]. TABORI, U., MA, J., CARTER, M., et al. 2006. Human telomere reverse transcriptase expression predicts progression and survival in pediatric intracranial ependymoma. *Journal of clinical oncology*, 24(10), 1522–1528.
- [172]. TABORI U., WONG V., MA J., et al. 2008. Telomere maintenance and dysfunction predict recurrence in paediatric ependymoma. *British journal of cancer*, 99(7), 1129.
- [173]. LIANG M. L., HSIEH T. H., LIU Y. R., et al. 2018. Significance of cyclin D1 overexpression in progression and radio-resistance of pediatric ependymomas. *Oncotarget*, 9(2), 2527.
- [174]. TSURUTA, T., AIHARA, Y., KANNO, H., et al. 2011. Shared molecular targets in pediatric gliomas and ependymomas. *Pediatric blood & cancer*, 57(7), 1117–1123.
- [175]. GOJO J., LÖTSCH D., SPIEGL-KREINECKER S., et al. 2017. Telomerase activation in posterior fossa group A ependymomas is associated with dismal prognosis and chromosome 1q gain. *Neuro-oncology*, 19(9), 1183–1194.

- [176]. MACK S. C., PAJTLER K. W., CHAVEZ L., et al. 2018. Therapeutic targeting of ependymoma as informed by oncogenic enhancer profiling. *Nature*, 553(7686), 101.
- [177]. PAJTLER K. W., TIPPELT S., SIEGLER N., et al. 2016. Intraventricular etoposide safety and toxicity profile in children and young adults with refractory or recurrent malignant brain tumors. *Journal of neuro-oncology*, 128(3), 463–471.
- [178]. **Clinical Trials Database: NCT02940483.**
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02940483>.
- [179]. **Clinical Trials Database: NCT02271711.**
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02271711>.
- [180]. GOOD C. D., WADE A. M., HAYWARD R. D., et al. 2001. Surveillance neuroimaging in childhood intracranial ependymoma: how effective, how often, and for how long? *Journal of neurosurgery*, 94(1), 27–32.
- [181]. TORRES C. F., REBSAMEN S., SILBER J. H., et al. 1994. Surveillance scanning of children with medulloblastoma. *New England Journal of Medicine*, 330(13), 892–895.
- [182]. STEINBOK P., POSKITT K., COCHRANE D. D., et al. 1991. Early computed tomographic scanning after resection of brain tumors in children. *Child's Nervous System*, 7(1), 16–20.
- [183]. MASSIMINO M, BARRETTA F, MODENA P, et al. 2018. Pediatric intracranial ependymoma : correlating signs and symptoms at recurrence with outcome in the second prospective AIEOP protocol follow-up. *Journal of Neuro-oncology*, 140(2), 457–465.

- [184]. **ROOTMAN M. S., KONEN O., FRIED I., et al.** 2017. Preferential sites of metastatic relapse on MRI of initially localized ependymoma in children. *Clinical imaging*, 44, 12–15.
- [185]. **GERSTNER E. R., PAJTLER K. W.** 2018. Ependymoma. In *Seminars in neurology*. Thieme Medical Publishers, 38 (1), 104–111.
- [186]. **THEELER B. J., GILBERT M. R.** 2016. Investigating therapies in ependymoma. *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 4(7), 761–773.
- [187]. **OSTROM Q. T., GITTLEMAN H., FULOP J., et al.** 2015. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008–2012. *Neuro-oncology*, 17(suppl_4), iv1–iv62.
- [188]. **TYCSYNSKI J., DEMARET E., PARKIN D.** 2003. Standards and guidelines for cancer registration network in Europe. The ENCR recommendations. Lyon : IARC Technical Publication no 40.
- [189]. **MERCHANT T. E.** 2002. Current management of childhood ependymoma. *ONCOLOGY–WILLISTON PARK THEN HUNTINGTON THE MELVILLE NEW YORK–*, 16(5), 629–644.
- [190]. **POLLACK I. F., GERSZTEN P. C., MARTINEZ A. J., et al.** 1995. Intracranial ependymomas of childhood: long-term outcome and prognostic factors. *Neurosurgery*, 37(4), 655–667.
- [191]. **MORK S. J., LOKEN A. C.** 1977. Ependymoma. A follow-up study of 101 cases. *Cancer*, 40(2), 907–915.
- [192]. **SHUMAN R. M., ALVORD E. C., LEECH, R. W.** 1975. The biology of childhood ependymomas. *Archives of neurology*, 32(11), 731–739.

- [193]. **MERCHANT T. E., JENKINS J. J., BURGER P. C., et al.** 2002. Influence of tumor grade on time to progression after irradiation for localized ependymoma in children. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 53(1), 52–57.
- [194]. **ELLISON D. W., KOCAK M., FIGARELLA-BRANGER D., et al.** 2011. Histopathological grading of pediatric ependymoma: reproducibility and clinical relevance in European trial cohorts. *Journal of negative results in biomedicine*, 10(1), 7.
- [195]. **PERILONGO, G., MASSIMINO, M., SOTTI, G., et al.** 1997. Analyses of prognostic factors in a retrospective review of 92 children with ependymoma: Italian Pediatric Neuro-Oncology Group. *Medical and Pediatric Oncology: The Official Journal of SIOP—International Society of Pediatric Oncology (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique)*, 29(2), 79–85.
- [196]. **PAJTLER K. W., WITT H., SILL M., et al.** 2015. Molecular classification of ependymal tumors across all CNS compartments, histopathological grades, and age groups. *Cancer cell*, 27(5), 728–743.
- [197]. **MERCHANT T. E., MULHERN R. K., KRASIN M. J., et al.** 2004. Preliminary results from a phase II trial of conformal radiation therapy and evaluation of radiation-related CNS effects for pediatric patients with localized ependymoma. *Journal of Clinical Oncology*, 22(15), 3156–3162.
- [198]. **KILDAY J. P., RAHMAN R., DYER S., RIDLEY L., LOWE J., COYLE B., & GRUNDY R.** 2009. Pediatric ependymoma: biological perspectives. *Molecular Cancer Research*.
- [199]. **PUGET S., GRILL J., VALENT A., et al.** 2007. Candidate genes on chromosome 9q33–34 involved in the progression of childhood ependymomas. *Clinical Oncology*.

- [200]. **TORRISANI J., LOPEZ F.** 2003. Méthylation de l'AND et régulation épigénétique des cancers. *Hépatogastro* 6: 455-67.