

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

Université Claude Bernard  Lyon 1

UFR de MEDECINE LYON-EST

Année 2016 N° 208

EVOLUTION DES STRATEGIES THERAPEUTIQUES
DU MEDULLOBLASTOME DE L'ENFANT
ETUDE DE LA SERIE PEDIATRIQUE LYONNAISE DE 2000 A 2015

THESE D'EXERCICE DE MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 7 octobre 2016
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par
Blandine GRASSIOT
Née le 20 octobre 1980 à Talence

Sous la direction de Monsieur le **Dr Carmine Mottolese**

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2016/2017

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Momex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Ninet	Jacques	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Philip	Thierry	Cancérologie ; radiothérapie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honnorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mertens	Patrick	Anatomie
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Pigache	Christophe	

Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Ovize	Michel	Physiologie
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Première classe

André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Edery	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie

Rouvière Roy	Olivier Pascal	Radiologie et imagerie médicale Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Ryvin Saoud Schaeffer Scheiber Schott-Pethelaz Tilikete Truy Turjman Vallée Vanhems Vukusic	Philippe Mohamed Laurent Christian Anne-Marie Caroline Eric Francis Bernard Philippe Sandra	Neurologie Psychiatrie d'adultes Biologie cellulaire Biophysique et médecine nucléaire Epidémiologie, économie de la santé et prévention Physiologie Oto-rhino-laryngologie Radiologie et imagerie médicale Anatomie Epidémiologie, économie de la santé et prévention Neurologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

Ader Aubrun Boussel Calender Chapurlat Charbotel Chêne Cotton Crouzet Dargaud David Di Rocco Dubernard Ducray Dumortier Fanton Fellahi Ferry Fourmeret Gillet Girard Gleizal Henaine Hot Huissoud Jacquin-Courtois Janier Lesurtel Michel Million Monneuse Nataf Peretti Pignat Poncet Raverot Ray-Coquard	Florence Frédéric Loïc Alain Roland Barbara Gautier François Sébastien Yesim Jean-Stéphane Federico Gil François Jérôme Laurent Jean-Luc Tristan Pierre Yves Nicolas Amaud Roland Amaud Cyril Sophie Marc Mickaël Philippe Antoine Olivier Serge Noël Jean-Christian Gilles Gérald Isabelle	Maladies infectieuses ; maladies tropicales Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence Radiologie et imagerie médicale Génétique Rhumatologie Médecine et santé au travail Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale Radiologie et imagerie médicale Urologie Hématologie ; transfusion Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence Neurochirurgie Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale Neurologie Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie Médecine légale Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence Maladie infectieuses ; maladies tropicales Pédopsychiatrie ; addictologie Pédiatrie Pneumologie Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie Chirurgie thoracique et cardiovasculaire Médecine interne Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale Médecine physique et de réadaptation Biophysique et médecine nucléaire Chirurgie générale Epidémiologie, économie de la santé et prévention Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire Chirurgie générale Cytologie et histologie Nutrition Oto-rhino-laryngologie Chirurgie générale Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale Cancérologie ; radiothérapie
--	---	---

Sappey-Marinier Streichenberger Timour-Chah	Dominique Nathalie Quadiri	Biophysique et médecine nucléaire Anatomie et cytologie pathologiques Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie

Maitres de Conférence – Praticiens Hospitaliers
Première classe

Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maitres de Conférences – Praticiens Hospitaliers
Seconde classe

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

Maitres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Pigache	Christophe

Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Timour-Chah	Quadiri	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Voiglio	Eric	Anatomie

Maitres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe

Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Charrière	Sybil	Nutrition
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ritter	Jacques	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Roman	Sabine	Physiologie
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maitres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Seconde classe

Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

Maitres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Pigache	Christophe



SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Remerciements

Monsieur le Professeur CLARIS, vous me faites l'honneur de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde estime.

Monsieur le Professeur DI ROCCO, vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse, veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect.

Monsieur le Professeur DES PORTES, vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse, veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect.

Monsieur le Docteur FRAPPAZ, vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse, veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect.

Madame le Professeur JOUVET, vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse, veuillez trouver ici l'expression de mon plus grand respect.

Messieurs les Professeur GUYOTAT, GUENOT, JOUANNEAU, BARREY, PERRIN et VALLEE, MERTENS, vous m'avez accueillie dans vos services et avez participé à ma formation chirurgicale. Veuillez trouver ici le témoignage de ma profonde reconnaissance.

Messieurs les chefs de Clinique COLOMA et JACQUESSON, vous m'avez guidé dans mon évolution en tant que neurochirurgien et guidée dans mes choix professionnels. Veuillez trouver ici ma plus profonde reconnaissance.

Monsieur le Dr BEURIAT, nous avons beaucoup échangé sur notre passion commune qu'est la neurochirurgie pédiatrique, veuillez trouver ici mon plus profond respect.

Monsieur le Dr SZATHMARI, veuillez trouver ici ma plus grande reconnaissance pour votre soutien, vos conseils et vos enseignements.

Monsieur le Docteur MOTTOLESE, vous m'avez soutenu dans le choix de mon parcours professionnel, vous avez participé à ma formation chirurgicale, aider à élaborer ce travail de thèse, vous m'avez fait apprécier cette belle spécialité qu'est la neurochirurgie pédiatrique. Pour votre dévouement, vos conseils et votre disponibilité, soyez assurée de mes sincères remerciements.

A ma famille, mes collègues et mes amis, pour leur soutien sans faille.

Table des matières

Liste des abréviations	13
Introduction.....	14
I-Etat de la littérature du Mb	15
Historique de la pathologie et de sa prise en charge	15
Histoire naturelle- Epidémiologie	16
Facteurs de risque.....	18
Caractéristiques cliniques et diagnostiques	20
Critères d'imagerie.....	22
Les différentes classifications de Mb.....	26
Stratégies de traitement.....	35
Les séquelles	51
II-Patients et méthodes.....	57
III-Résultats.....	61
Analyse descriptive	61
Illustration par trois cas	66
Courbes de survie.....	73
Analyse uni et multivariée	80
Etude du groupe desmoplastique.....	81

IV-DISCUSSION.....	82
V-CONCLUSION.....	91
Bibliographie.....	95

Liste des abréviations

ATRT : atypical teratoïd rhabdoïd tumor

CT : chimiothérapie

ETMR : embryonal tumor with multilayer rosettes

FCP : fosse cérébrale postérieure

HIC : Hypertension intracrânienne

LCR : Liquide céphalo-rachidien

Mb : Médulloblastome

PNET : Pleiomorphe neuro-ectodermique tumor

RCP : Réunion de concertation pluridisciplinaire

RT : radiothérapie

SNC : Système nerveux central

VCS : ventriculocisternostomie

Introduction

Le Médulloblastome (Mb) est une tumeur maligne du système nerveux central, appartenant à la famille des tumeurs neuro-ectodermiques (PNET) et se localisant préférentiellement dans la fosse cérébrale postérieure. Il s'agit de la tumeur maligne la plus fréquente chez les enfants (20% des tumeurs cérébrales de l'enfant et 40 % des tumeurs cérébelleuses (Kombogiorgas et al. 2007).

Le traitement standard repose sur l'exérèse de la tumeur la plus complète possible et sur une irradiation de l'ensemble du système nerveux central. Pour les enfants de moins de 5 ans où les séquelles à long terme de la radiothérapie sont importantes, il existe de nombreux protocoles de chimiothérapie, utilisée aussi dans les formes métastatiques.

Initialement, la stratification des patients en différents groupes de risque reposait sur l'âge, l'existence d'un résidu tumoral et/ou de métastases (Chang, Housepian, and Herbert 1969). La distinction de différents sous-types histologiques et surtout l'apport de la biologie moléculaire permettent actuellement de définir de nouveaux paradigmes pour la prise en charge multidisciplinaire de cette pathologie (Skowron, Ramaswamy, and Taylor 2015).

En effet, il existe différents sous-types histologiques de Mb dont nous savons aujourd'hui qu'ils ont des pronostics différents. De plus, les études actuelles rapportant des données de génétiques ou d'immuno-histochimie nous permettent d'affiner encore plus ces données et d'adapter au mieux le traitement complémentaire afin d'en limiter les séquelles (Taylor et al. 2012).

Nos travaux s'inscrivent dans cette lignée et nous avons, dans cette thèse, repris les cas de Mb diagnostiqués, traités et suivis sur Lyon entre 2000 et 2015 afin d'en étudier l'évolution d'un point de vue clinique mais également d'un point de vue de la stratégie thérapeutique adoptée au cours des années.

I-Etat de la littérature du Mb

Historique de la pathologie et de sa prise en charge

Le terme "Médulloblastome" a été introduit initialement par Percival Bailey, qui travaillait en collaboration avec Harvey Cushing : « *In 1925, I isolated a type of glioma which occurs chiefly in the center of the cerebellum of children for which I suggested the name medulloblastoma.* » (Bailey P, Cushing H, n.d.). Par la suite, Harvey Cushing publia une étude très complète concernant cette entité et le terme demeurera jusqu'à nos jours. Il est intéressant de noter que pour ces auteurs, le Mb (Mb) est supposé être une tumeur gliale, alors même que les descriptions des préparations histologiques sont très précises et comparables à celles effectuées actuellement (Rutka and Hoffman 1996). Dans leurs travaux publiés en 1930, 1 seul patient sur 61 a survécu à la chirurgie (Bailey P, Cushing H, n.d.).

Dans les années 50, des travaux de Patterson et Farr (Paterson and Farr 1953), démontrent l'intérêt de la radiothérapie pour le traitement de ces tumeurs cérébelleuses, et il est constaté à cette époque une survie à 3 ans de 53%.

De nos jours, avec les progrès chirurgicaux et le développement des traitements complémentaires, les taux de survie selon les séries sont de l'ordre de 75% à 10 (Vigneron et al. 2016; Roger J. Packer et al. 2006).

Histoire naturelle- Epidémiologie

Le Mb est une tumeur maligne du système nerveux central affectant préférentiellement la fosse cérébrale postérieure, se développant dans le cervelet, le plus souvent au niveau du vermis et appartenant à la famille des tumeurs neuro-ectodermiques (PNET) du système nerveux central, par opposition aux tumeurs neuro-ectodermiques périphériques. Ce sont des tumeurs embryonnaires rares, qui sont quasi spécifiques de l'enfant, formées de petites cellules plus ou moins différenciées, dérivant du neuro-ectoderme. Le Mb se développe dans la plupart des cas dans le quatrième ventricule et refoule le tronc cérébral en avant. Il existe des formes plus latéralisées qui se développent au travers des trous de Lushka dans l'angle ponto-cérébelleux envahissant alors les nerfs mixtes.

Il s'agit de la tumeur maligne la plus fréquente chez les enfants (20% des tumeurs cérébrales de l'enfant et 40 % des tumeurs cérébelleuses (Kombogiorgas et al. 2007). C'est une lésion tumorale maligne du cervelet, de grade IV de l'OMS, avec une différenciation neuronale prédominante et une tendance à disséminer à travers les voies de circulation du liquide cérébro-spinal (LCS) (Kleihues et al. 2002). Au moment du diagnostic, près de la moitié des enfants présentent des métastases qui sont rarement symptomatiques. La majorité de ces tumeurs surviennent avant l'âge de 10 ans (40% avant 5 ans et 75% avant 10 ans) mais peuvent se voir chez l'adolescent ou chez le jeune adulte. Le taux de survie global à cinq ans est de l'ordre de 75% à 80 % en cas de forme localisée sans métastases, ce qui représente l'un des principaux facteurs pronostiques (Bourdeaut et al. 2011).

L'incidence du Mb est de 5 à 10 cas pour 1 000 000 d'enfants correspondant à environ 150 nouveaux cas par an en France (Taillandier et al. 2011; Vigneron et al. 2016). Cette incidence annuelle est estimée à 0,5 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans (Stevens et al. 1991). Les garçons sont plus souvent atteints que les filles (sex ratio 1,5:1). La surveillance épidémiologique américaine (SEER) (Roberts et al. 1991) rapporte une diminution de l'incidence du Mb alors que l'incidence des localisations sus-tentorielles des tumeurs primitives neurectodermiques serait en augmentation

(Northcott, Pfister, and Jones 2015). Il existe deux pics d'incidence : entre 3 et 4 ans puis entre 8 et 9 ans. Les données démographiques de 2014 nous rapportent une incidence de 5,4 cas pour 1 million d'habitant (Desandes et al. 2014).

Compte tenu de son caractère malin, la durée de la symptomatologie clinique avant le diagnostic est relativement courte, plus courte qu'en cas de lésions bénignes ou de bas grade. Néanmoins, cet intervalle peut être très variable (Brasme et al. 2012). Dans une série prospective récente, le délai avant diagnostic s'échelonne de 0 à 2 ans, avec une médiane à 2 mois (Gerber et al. 2012).

Il s'agit quasi exclusivement de cas sporadiques mais certaines prédispositions génétiques sont associées au Mb dans le cadre de certains syndromes rapportés dans le paragraphe suivant. Dans une étude de 82 cas de Mb, un syndrome de prédisposition a été observé dans 9,7% et 28 % chez les enfants âgés respectivement de moins de 14 et 3 ans au diagnostic (Garrè et al. 2009).

Facteurs de risque

Facteurs environnementaux

Une étude multicentrique européenne a montré un lien significatif entre l'exposition professionnelle des parents aux hydrocarbures aromatiques polycycliques ou autres solvants et l'augmentation du risque de tumeur cérébrale (essentiellement PNET et tumeurs gliales) pour leur descendance (Cordier et al. 1997). Un travail similaire, conduit dans deux états des Etats-Unis, aboutit à des conclusions similaires, à savoir une augmentation du risque de tumeur gliale chez l'enfant dont les parents travaillent dans l'industrie chimique (McKean-Cowdin et al. 1998).

Facteurs génétiques

Une prédisposition génétique au Mb est observée dans environ 10 % des cas. Si la tumeur se manifeste avant l'âge de 4 ans, la probabilité d'une prédisposition héréditaire est plus forte. Trois principaux syndromes congénitaux sont associés au Mb :

- Le syndrome de Gorlin ou naevomatose basocellulaire qui se manifeste par le développement de multiples carcinomes baso-cellulaires sur la peau et d'anomalies du développement. Ce syndrome est lié à une mutation du gène *PTCH1* appartenant à la famille des gènes Patched et codant pour le récepteur *sonic hedgehog*, molécule sécrétée et impliquée dans l'embryogénèse et la tumorigénèse des Mb desmoplastiques. Une étude a rapporté que 5% des enfants porteurs d'un syndrome de Gorlin développaient un Mb dans les deux ans (Evans et al. 1991; Gloude, Yoon, and Crawford 2016). Plus récemment des études ont montré que le syndrome de Gorlin pouvait être lié à des mutations du gène *SUFU* avec cette fois-ci un risque d'association avec une Mb beaucoup plus important (20 fois plus) (Smith et al. 2014).

- Le syndrome de Li-Fraumeni est lié à une mutation germinale du gène *TP53* codant pour la protéine 53, facteur transcriptionnel impliqué dans la croissance et la mort cellulaire, prédisposant à diverses tumeurs. Il serait plus fréquemment associé au Mb avec amplification de C-Myc (Rausch et al. 2012).
- Le syndrome de Turcot qui appartient à une famille de polypose adénomateuse familiale et lié à une mutation du gène *APC* codant pour la protéine APC impliquée dans divers processus cellulaires (adhésion cellulaire, interactions avec le cytosquelette, transduction di signal dans la voie de signalisation Wnt (Fritch Lilla et al. 2014).

Le profil d'altérations génétiques est encore mal défini, bien que l'activation de certaines voies de transduction constitue un facteur pronostique reconnu. Les techniques modernes ont montré que dans un tiers des Mb, la maladie était associée à la présence d'une anomalie chromosomique, l'isochromosome 17q. Cette anomalie est, pour certains auteurs, associée à un mauvais pronostic (Shih et al. 2014a).

De même, l'existence dans les Mb à grandes cellules et desmoplastiques d'une amplification du gène *C-Myc* serait associée avec un pronostic plus sombre (Skowron, Ramaswamy, and Taylor 2015).

Caractéristiques cliniques et diagnostiques

Tout d'abord, il n'existe pas de syndrome clinique spécifique du Mb chez l'enfant mais seulement une symptomatologie qui nous oriente vers une lésion envahissant la fosse cérébrale postérieure.

Les premiers signes faisant évoquer une tumeur de fosse cérébrale postérieure sont des signes aspécifiques d'hypertension intracrânienne dans le cas où il existe une hydrocéphalie provoquée par la tumeur qui fait obstacle à l'écoulement du liquide céphalo-rachidien (LCR). On retrouve aussi fréquemment un syndrome cérébelleux avec des troubles de l'équilibre associée à une dysarthrie et l'apparition d'un nystagmus.

Peuvent s'observer également : une atteinte des voies longues avec des troubles de la marche, une paralysies oculo-motrices (VIème paire de nerfs crâniens qui peut être aussi en lien avec l'hypertension intracrânienne), autres déficits des nerfs crâniens, nystagmus, difficultés de langage en lien à une dysarthrie d'origine cérébelleuse.

Le Mb est la tumeur intracérébrale qui a le plus de propension à donner des métastases, présentes dans 30 à 35% des cas, au niveau du système nerveux central sous la forme de nodules au niveau de l'encéphale et/ou du névraxe ou d'une méningite tumorale. En cas de localisations spinales les symptômes peuvent être des rachialgies, des signes de compression médullaire ou des radiculonévrites. Les signes cliniques de métastases méningées sont ceux d'une méningite.

Le Mb est la seule tumeur intracérébrale qui donne des métastases en dehors du système nerveux central, dont la localisation la plus fréquente est l'os puis la moelle osseuse et exceptionnellement les ganglions, le foie ou les poumons. Ces différentes localisations métastatiques sont très rares, représentant moins de 5 % des cas (Louis et al. 2007).

Ces anomalies cliniques doivent conduire à réaliser en urgence une IRM cérébrale et panmédullaire afin de faire le diagnostic d'un processus expansif de la fosse

postérieure, de mettre en évidence une éventuelle hydrocéphalie et de rechercher une localisation secondaire.

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

Les vomissements isolés sans nausée sont parfois le seul signe clinique apparent. Ces vomissements font parfois longtemps errer le diagnostic vers des problèmes digestifs surtout chez les enfants les plus jeunes. Il peut également survenir une diplopie en rapport avec une compression de la sixième paire crânienne due à l'hydrocéphalie ; les troubles visuels, beaucoup plus rares, sont dus à l'œdème papillaire. Ces signes peuvent précéder ceux en rapport avec l'atteinte cérébelleuse d'une période excédant rarement deux mois.

A un stade plus avancé de l'élévation de la pression intracrânienne peut survenir un torticolis qui doit faire évoquer un engagement des tonsilles cérébelleux dans le foramen magnum nécessitant l'hospitalisation d'urgence en milieu neurochirurgical pour une chirurgie en urgence.

Critères d'imagerie

L'IRM cérébrale sans, puis avec injection de produit de contraste est l'examen de choix. Devant les signes cliniques évocateurs d'hypertension intracrânienne, on doit réaliser en urgence une IRM cérébrale à la recherche d'un processus expansif de la fosse cérébrale postérieure, à compléter avec une IRM panmédullaire à la recherche d'une extension de la maladie. Cette imagerie a pour but de mettre en évidence la présence d'une hydrocéphalie active qui nécessite un traitement en urgence,. Elle permet également de mieux préciser l'aspect de la lésion en vue de l'exérèse chirurgicale et de rechercher la dissémination de la maladie au niveau du système nerveux central. Elle permet de préciser la localisation de la tumeur (le plus souvent vermienne avec extension au niveau du quatrième ventricule, parfois hémisphérique ou dans l'angle ponto cérébelleux), ses rapports avec le tronc cérébral et les structures nobles telles que artères et nerfs, ses dimensions et le retentissement sur la taille des ventricules.

En général, le Mb se présente comme une masse compacte, arrondie, au centre de la fosse postérieure, homogène, en hyposignal par rapport au cortex cérébelleux en T1, en iso-ou hypersignal en densité protonique, en hypersignal en T2, rehaussée de façon assez homogène par l'injection de produit de contraste. Comparativement à d'autres tumeurs de fosse cérébrale postérieure, la prise de contraste est moindre que dans le cas d'un astrocytome pilocytique. Cet aspect classique assez caractéristique s'observe dans environ la moitié des cas (figures 1 à 3). Le diagnostic est plus difficile lorsque la tumeur est infiltrante, nécrotique, hémorragique, mal rehaussée, ou lorsqu'elle s'engage vers l'un ou l'autre des angles ponto-cérébelleux.

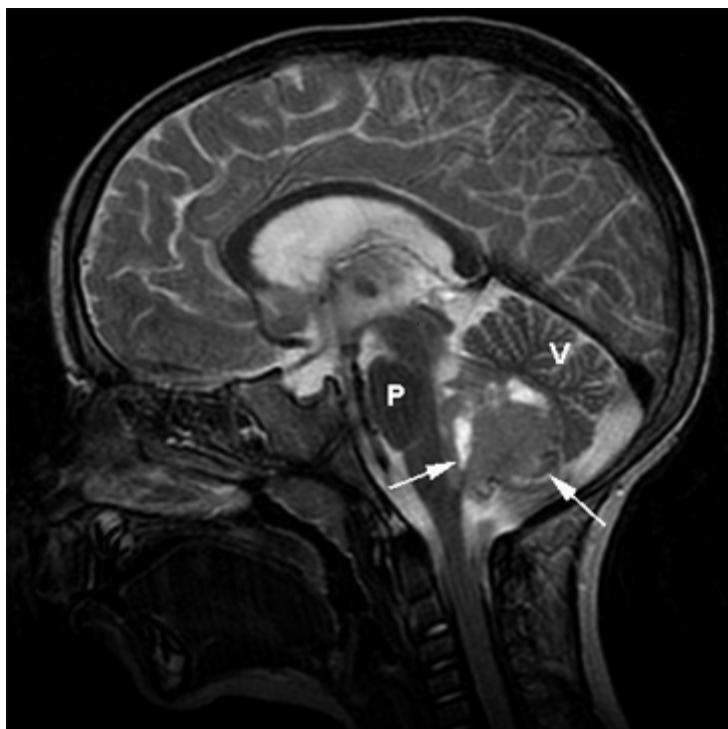


Figure 1 Mb : aspect typique : volumineuse lésion tumorale se développant essentiellement vers le quatrième ventricule (coupe sagittale médiane d'IRM en séquence pondérée T2). A noter l'engagement radiologique de la lésion au niveau du foramen magnum.

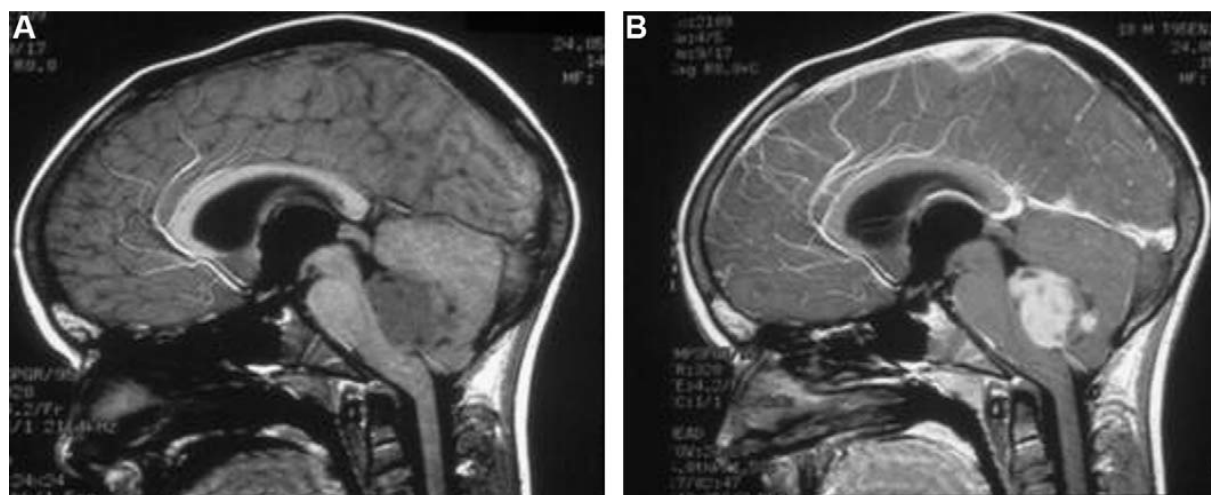


Figure 2 Mb : coupe sagittale, pondération T1 sans puis avec injection de gadolinium

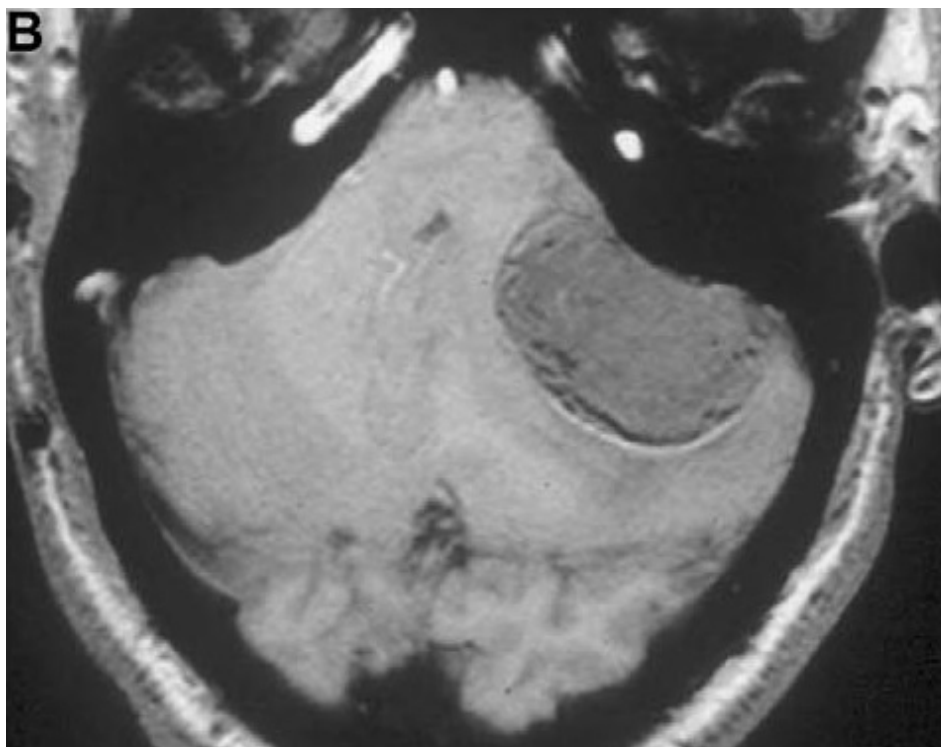


Figure 3 Mb : localisation latérale gauche

L'IRM permet parfois d'appréhender le caractère infiltrant au niveau du quatrième ventricule, du tronc cérébral, des pédoncules cérébelleux et l'extension à travers les foramen de Lushka. Elle permet également de rechercher des métastases sustentorielles et/ou spinales ainsi qu'une dissémination méningée sous la forme d'une prise de contraste au niveau arachnoïdien. L'IRM de l'axe spinal doit être complète, incluant le cul-de-sac dural jusqu'à son extrémité. Réalisée en préopératoire, elle permet d'éviter les artéfacts au niveau de la moelle spinale liés à d'éventuels saignements du site opératoire qui peuvent en imposer pour des localisations métastatiques.

Pour résumer, il n'existe pas de séquence d'IRM permettant d'orienter facilement le diagnostic vers un Mb ou autre tumeur de fosse postérieure. L'étude du métabolisme en TEP (Tomographie par émissions de Positons) peut aider à préciser les données de l'IRM en apportant des informations complémentaires. Certaines études ont montré de nombreux avantages de ce type d'imagerie : elle peut aider au diagnostic préopératoire, aider à préciser la cible en cas de biopsie, présente une

bonne corrélation entre hypermétabolisme et histologie, peut aider en peropératoire pour améliorer la qualité d'exérèse et aide également au suivi (Zukotynski et al. 2011; Stanescu et al. 2013).

En pédiatrie, Stanescu et al. (2013) ont démontré que l'utilisation combinée de l'IRM et de la TEP a permis de diminuer le nombre de biopsies non contributives et de faire une gradation préopératoire plus précise. Avec un nombre de patients plus important (n=442) ; Pirotte et al. (Pirotte et al. 2010) ont prouvé que l'utilisation combinée des deux types d'imagerie leur permettait de distinguer les tumeurs agressives des tumeurs indolentes et que cela influençait leur décision chirurgicale.

Cependant ces nouvelles techniques d'imagerie, ne sont pas encore utilisées en routine.

Les différentes classifications de Mb

Classification anatomo-pathologique

Le Mb fait partie des tumeurs neuroépithéliales type PNET grade IV de l'OMS dont la répartition est détaillée dans la figure ci-dessous.

WHO classification of tumours of the central nervous system

Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours		Neuronal and mixed neuronal-glial tumours	
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	9400/3	Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	9413/0
Gemistocytic astrocytoma, IDH-mutant	9411/3	Gangliocytoma	9492/0
<i>Diffuse astrocytoma, IDH-wildtype</i>	<i>9400/3</i>	Ganglioglioma	9505/1
Diffuse astrocytoma, NOS	9400/3	Anaplastic ganglioglioma	9505/3
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	9401/3	Dysplastic cerebellar gangliocytoma (Lhermitte-Duclos disease)	9493/0
<i>Anaplastic astrocytoma, IDH-wildtype</i>	<i>9401/3</i>	Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	9412/1
Anaplastic astrocytoma, NOS	9401/3	Papillary glioneuronal tumour	9509/1
Glioblastoma, IDH-wildtype	9440/3	Rosette-forming glioneuronal tumour	9509/1
Giant cell glioblastoma	9441/3	<i>Diffuse leptomeningeal glioneuronal tumour</i>	
Gliosarcoma	9442/3	Central neurocytoma	9506/1
<i>Epithelioid glioblastoma</i>	<i>9440/3</i>	Extraventricular neurocytoma	9506/1
Glioblastoma, IDH-mutant	9445/3*	Cerebellar liponeurocytoma	9506/1
Glioblastoma, NOS	9440/3	Paraganglioma	8693/1
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	9385/3*	Tumours of the pineal region	
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9450/3	Pineocytoma	9361/1
Oligodendroglioma, NOS	9450/3	Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation	9362/3
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	9451/3	Pineoblastoma	9362/3
<i>Anaplastic oligodendroglioma, NOS</i>	<i>9451/3</i>	Papillary tumour of the pineal region	9395/3
<i>Oligoastrocytoma, NOS</i>	<i>9382/3</i>	Embryonal tumours	
<i>Anaplastic oligoastrocytoma, NOS</i>	<i>9382/3</i>	Medulloblastomas, genetically defined	
Other astrocytic tumours		Medulloblastoma, WNT-activated	9475/3*
Pilocytic astrocytoma	9421/1	Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-mutant	9476/3*
Pilomyxoid astrocytoma	9425/3	Medulloblastoma, SHH-activated and TP53-wildtype	9471/3
Subependymal giant cell astrocytoma	9384/1	Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH	9477/3*
Pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3	<i>Medulloblastoma, group 3</i>	
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	9424/3	<i>Medulloblastoma, group 4</i>	
Ependymal tumours		Medulloblastomas, histologically defined	
Subependymoma	9383/1	Medulloblastoma, classic	9470/3
Myxopapillary ependymoma	9394/1	Medulloblastoma, desmoplastic/nodular	9471/3
Ependymoma	9391/3	Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3
Papillary ependymoma	9393/3	Medulloblastoma, large cell / anaplastic	9474/3
Clear cell ependymoma	9391/3	Medulloblastoma, NOS	9470/3
Tanycytic ependymoma	9391/3	Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	9478/3*
Ependymoma, <i>RELA</i> fusion-positive	9396/3*	<i>Embryonal tumour with multilayered rosettes, NOS</i>	<i>9478/3</i>
Anaplastic ependymoma	9392/3	Medulloepithelioma	9501/3
Other gliomas		CNS neuroblastoma	9500/3
Chordoid glioma of the third ventricle	9444/1	CNS ganglioneuroblastoma	9490/3
Angiocentric glioma	9431/1	CNS embryonal tumour, NOS	9473/3
Astroblastoma	9430/3	Atypical teratoid/rhabdoid tumour	9508/3
Choroid plexus tumours		<i>CNS embryonal tumour with rhabdoid features</i>	<i>9508/3</i>
Choroid plexus papilloma	9390/0	Tumours of the cranial and paraspinal nerves	
Atypical choroid plexus papilloma	9390/1	Schwannoma	9560/0
Choroid plexus carcinoma	9390/3	Cellular schwannoma	9560/0
		Plexiform schwannoma	9560/0

Figure 4 : Classification des tumeurs du système nerveux central selon l'OMS 2016.

Dans les études épigénétiques les plus récentes, on distingue dans l'ensemble des tumeurs embryonnaires, les Mb, les ATRT et autres tumeurs PNET du SNC comme les tumeurs embryonnaires avec rosettes pluristratifiées (ETMR) qui peuvent se localiser au niveau de la fosse postérieure, comme au niveau de l'espace sus-tentorial ou de la moelle épinière ou du tronc cérébral (Northcott, Pfister, and Jones 2015). Les tumeurs rhabdoïdes et térétoïdes atypiques (ATRT) sont dues primitivement à l'extinction d'un gène dit "suppresseur de tumeurs" appelé *SMARCB1* ou *INI1*, identifié en 1998. Ces tumeurs sont extrêmement agressives et progressent très vite, localement et à distance.

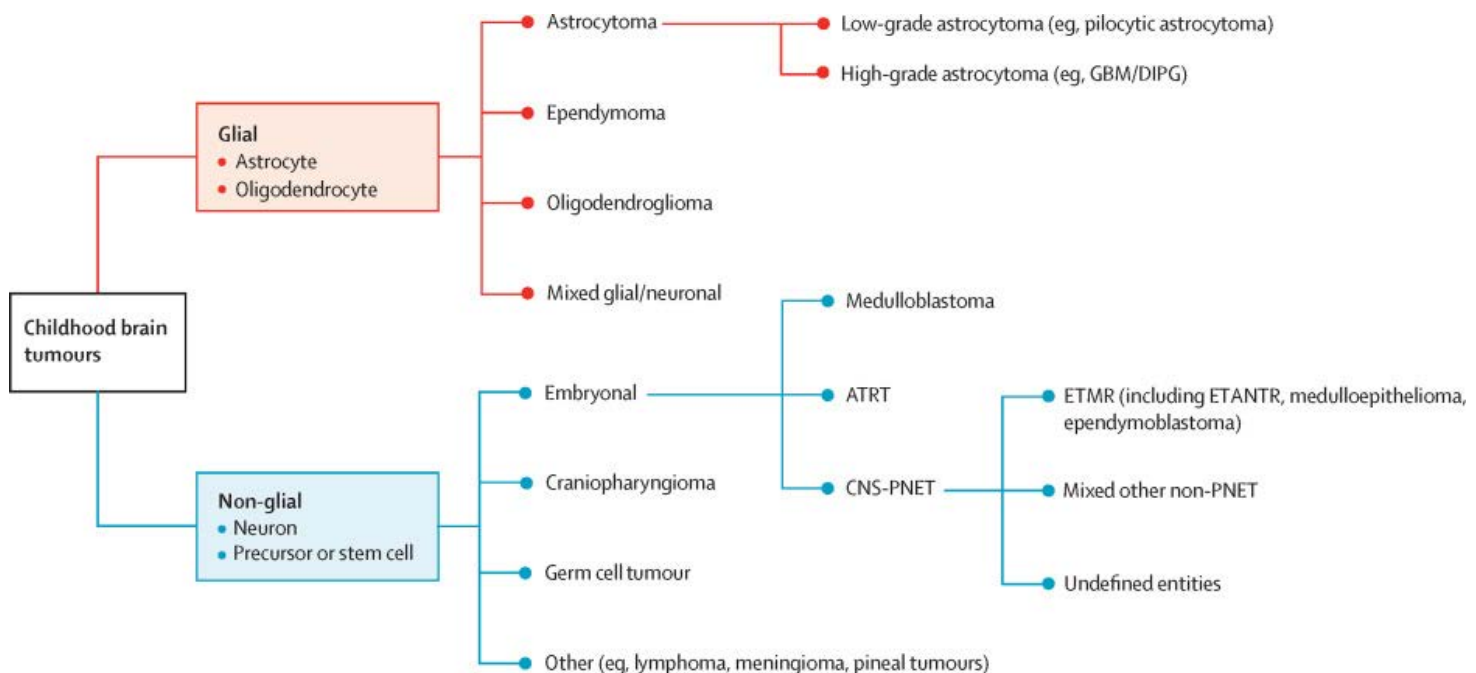


Figure 5 : Classification épigénétique des tumeurs de l'enfant selon Northcott, 2015 dans Lancet.

Le diagnostic de Mb repose sur l'examen histologique d'un fragment tumoral non nécrotique qui permet de mettre en évidence de petites cellules arrondies ou parfois fusiformes, très basophiles, au rapport nucléo-cytoplasmique élevé, à l'activité mitotique intense, parfois arrangées en rosettes et pseudorosettes de Homer-Wright, caractérisant l'origine neuroectodermique.

La classification WHO (World Health Organization) classe le Mb dans les tumeurs neuro-épithéliales embryonnaires et distingue cinq sous-types histologiques :

- La forme classique composée de cellules aux noyaux hyperchromatiques, et moins de 40% de pseudo-rosettes de Homer-Wright représente 70% des cas environ.
- La forme desmoplasique/nodulaire caractérisée par d'abondantes fibres de collagène ou de réticuline. Les nodules correspondent à des zones de maturation neuronale (15% des cas). Elle survient surtout chez les très jeunes enfants avec une localisation vermineuse mais également chez l'adolescent ou le jeune adulte. Ce type de tumeur se localise préférentiellement dans les hémisphères cérébelleux. Le pronostic est très bon chez les jeunes enfants (Rutkowski et al. 2010).
- Les formes agressives appelées Mb anaplasique (5% des cas) et à grandes cellules (2 à 4% des cas) avec des caractéristiques semblables, notamment des cellules contenant des grands noyaux ronds et/ou pléiomorphes, de larges plages de nécrose, un index mitotique élevé et une grande proportion de cellules en apoptose. Leur pronostic est plus péjoratif (Brown et al. 2000).
- Le Mb à nodularité extensive qui survient surtout chez les très jeunes enfants.

Enfin, d'autres variétés, encore beaucoup plus rares ont été décrites : le médullomyoblastome et le Mb mélanotique.

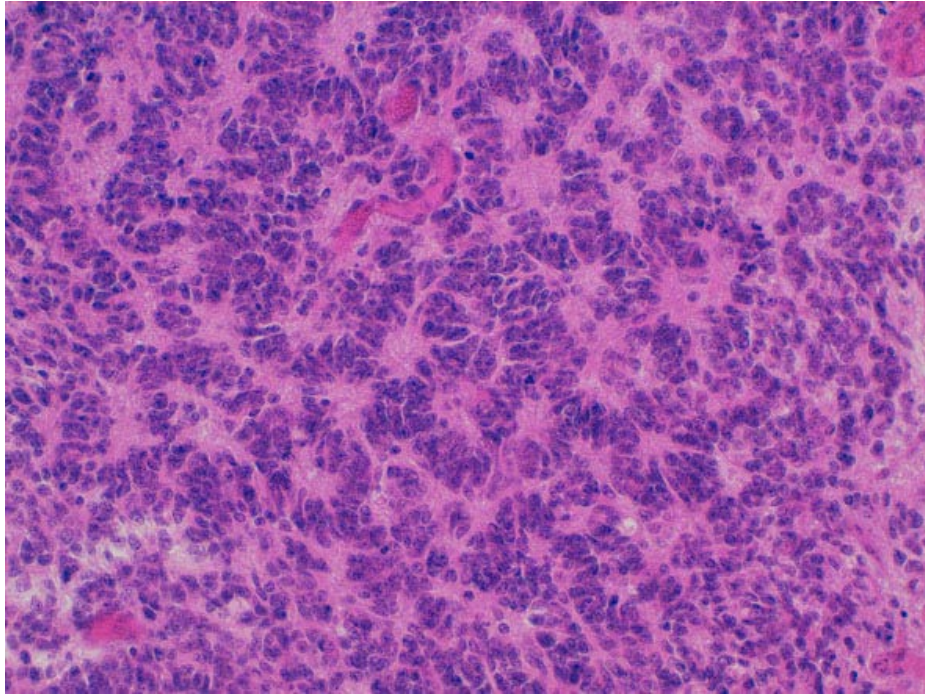


Figure 6 : Aspect anatomopathologique du Mb classique

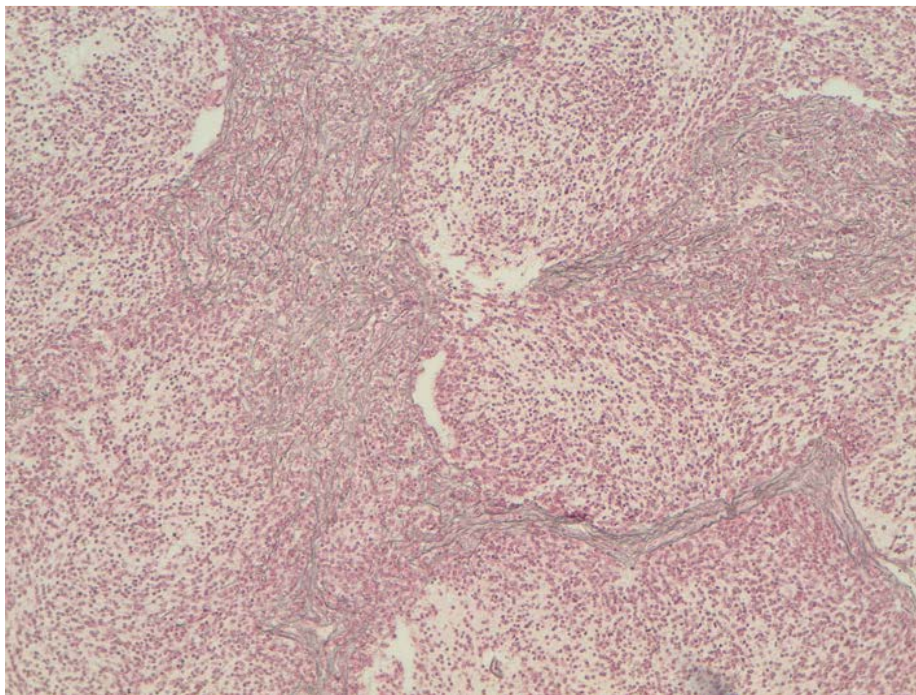


Figure 7: Aspect anatomopathologique du Mb desmoplastique

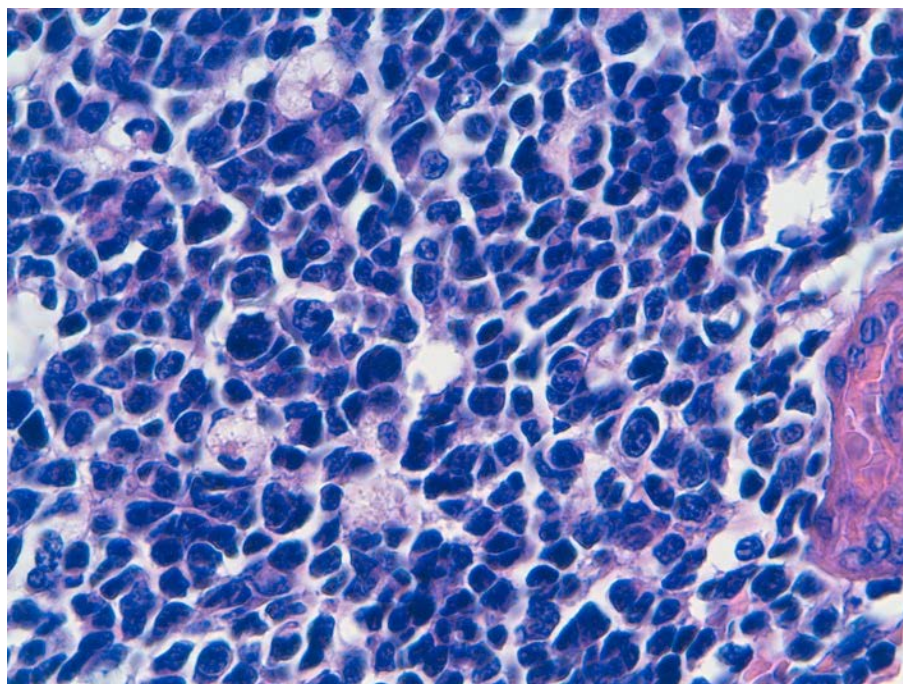


Figure 8 : *Aspect anatomopathologique du Mb anaplasique*

Classification selon Chang et al.

Le système de classification le plus ancien est celui de Chang et al. et date de 1969. Il classe la tumeur de T1 à T4 selon la taille et l'envahissement des structures locorégionales et distingue le Mb non métastatique M0 de ceux des cellules tumorales dans le LCR M1 des métastases cérébrales M2 et spinales M3 et à distance du système nerveux central M4 (Chang, Housepian, and Herbert 1969).

Classification des médulloblastomes selon Chang et al. [34].

T1	Tumeur de moins de 3 cm de diamètre limité au vermis, au toit du IV ^e ventricule, voire aux hémisphères cérébelleux
T2	Tumeur de diamètre supérieur ou égal à 3 cm, envahissant une structure adjacente ou comblant partiellement le IV ^e ventricule
T3 a	Tumeur envahissant deux structures adjacentes ou comblant complètement le IV ^e ventricule, avec extension à l'aqueduc de Sylvius, au foramen de Magendie ou au foramen de Luschka, entraînant ainsi une hydrocéphalie
T3b	Tumeur atteignant le plancher du IV ^e ventricule ou le tronc cérébral et comblant le IV ^e ventricule
T4	Tumeur s'étendant au-delà de l'aqueduc de Sylvius jusqu'au III ^e ventricule ou envahissant la moelle cervicale supérieure
M0	Pas d'évidence de métastase sous-arachnoïdienne ou hématogène
M1	Cellules métastatiques dans le liquide céphalorachidien
M2	Dépôt nodulaire sous-arachnoïdien dans le cervelet, l'espace sous-arachnoïdien cérébral, le III ^e ventricule ou les ventricules latéraux
M3	Envahissement méningé de l'espace médullaire sous-arachnoïdien

Il permettait de distinguer deux groupes pronostiques :

- Le groupe de risque standard : exérèse chirurgicale totale (absence de reliquat visible sur l'imagerie postopératoire précoce) ou subtotale avec exérèse non complète sans cible évaluable (comme une tumeur insérée sur le plancher du 4^{ème} ventricule ou un résidu $>1,5 \text{ cm}^2$) et Mb non métastatique.
- Le groupe à haut risque : présence d'un reliquat tumoral dont la surface est supérieure à $1,5 \text{ cm}^2$ ou métastatique de M1 à M4.

Selon la biologie moléculaire

Depuis la classification de Chang basée sur l'étendue de la lésion et l'existence de métastases (Chang, Housepian, and Herbert 1969), des études récentes basées sur les critères immuno-histochimiques plus complexes et plus précis nous permettent d'approfondir nos connaissances sur le Mb et ainsi d'en améliorer sa prise en charge (Ellison et al. 2011; Taylor et al. 2012). Cette distinction permet d'orienter le traitement complémentaire soit vers une désescalade thérapeutique soit vers une thérapie ciblée et renforcée.

Les analyses biologiques doivent être systématiquement réalisées afin de stratifier la maladie et de définir la stratégie thérapeutique à suivre. Le type histologique seul ne suffit plus. La conservation des échantillons tumoraux dans une tumorotheque après congélation à - 80°C est indispensable afin d'étudier la valeur pronostique des différents paramètres biologiques.

Les études en biologie moléculaire doivent rechercher l'existence d'amplifications des oncogènes C-Myc et N-Myc qui sont de pronostic défavorable et le plus souvent rencontrées dans les formes anaplasiques ou à grandes cellules (Taylor et al. 2012).

Récemment, il a été montré que le développement normal du cervelet nécessite l'activation de voies de signalisation dont la voie sonic hedgehog (Shh) et la voie wingless (Wnt) (Northcott et al. 2012). Ainsi, une mutation sur ces voies entraîne le développement d'un sous-type de Mb, Shh muté, essentiellement localisé au niveau du 4ème ventricule, et Wnt muté généralement localisé dans les hémisphères cérébelleux.

Les études de transcriptomes réalisées ces 5 dernières années ont ainsi amené à proposer une classification consensuelle des Mb en 4 groupes (Taylor et al. 2012) : (Wnt, Shh, groupe 3 et groupe 4) tenant compte des caractéristiques démographiques, de la présentation clinique, de l'histologie et du profil génomique. Ces sous-groupes Shh, Wnt et non-Shh/Wnt représentent respectivement environ 25%, 15% et 60% des Mb (Rutkowski et al. 2010).

-Le groupe WNT est bien identifié et facilement reconnaissable par une étude simple immunohistochimique de recherche d'expression de la beta-canénine nucléaire. On sait que le pronostic est favorable et peut bénéficier d'une désescalade thérapeutique (Ellison et al. 2005).

-Le groupe Shh constitue un groupe beaucoup plus hétérogène incluant des formes précoces plutôt desmoplasiques nodulaires avec un bon pronostic (Brugières et al. 2012) et des formes plus tardives de moins bon pronostic (Ramaswamy et al. 2013).

-Dans le groupe 3 (non shh non wnt), les tumeurs sont souvent métastatiques, l'histologie surtout du type anaplasique ou à grandes cellules et surviennent chez les plus jeunes enfants avec une prépondérance chez les garçons. C'est le groupe dont le pronostic est le plus péjoratif.

-Le groupe 4 concerne préférentiellement les plus jeunes enfants, les formes métastatiques existent mais moins fréquemment que dans le groupe 3, l'histologie est essentiellement classique. Le pronostic est intermédiaire.

	Wnt (15%)	Shh (25%)	Groupe 3	Groupe 4
Histologie	Classique, <u>rare grandes cellules/anaplasique</u>	Classique, grandes cellules/ <u>anaplasique, desmoplasique/nodulaire</u>	Classique, <u>grandes cellules/anaplasique</u>	Classique, <u>grandes cellules/anaplasique</u>
Métastases	Rares	Peu fréquentes	Très fréquentes	Fréquentes
Pronostic	Très bon	Bon chez les nourrissons, intermédiaire chez les plus âgés	Mauvais	Intermédiaire
Génétique	Mutation de CTNNB1	Mutations de PTCH1/ <u>Smo</u> / SUFU; amplification de Gli2; amplification de NMYC	amplification de MYC	amplification de NMYC et CDK6

Figure 9 : Classification des 4 sous-groupes de Mb

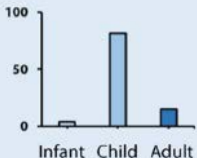
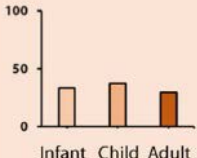
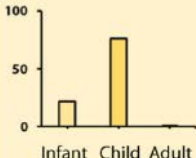
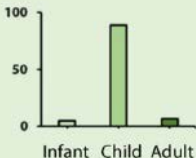
	WNT	SHH	GROUP 3	GROUP 4
AGE DISTRIBUTION				
GENDER (F M)				
HISTOLOGY	Classic, Rarely LCA	Desmoplastic, Classic, LCA	Classic, LCA	Classic, LCA
METASTATIC RATE	Low	Low	High	High
PROGNOSIS	Excellent	Intermediate	Poor	Intermediate
SCNA	-	MYCN (12%) GLI2 (8%)	MYC (17%) PVT1 (12%) OTX2 (8%)	SNCAIP (10%) MYCN (6%) CDK6 (5%)
SNVS	CTNNB1 (91%) DDX3X (50%) SMARCA4 (26%) MLL2 (13%) TP53 (13%)	TERT (60%) PTCH1 (46%) SUFU (24%) MLL2 (16%) SMO (14%) TP53 (13%)	SMARCA4 (11%) MLL2 (4%)	KDM6A (13%) MLL3 (5%)
BROAD EVENTS	6 Loss	3q Gain 9q, 10q, 14q Loss	1q, 7, 17q, 18q Gain 8, 10q, 11, 16p, 17p Loss	7, 17q, 18q Gain 8, 11p, X Loss
EXPRESSION	WNT Signaling	SHH Signaling	MYC/Retinal Signature	Neuronal Signature
RECURRENCE	-	Local	Metastatic	Metastatic

Figure 10 : Classification des 4 sous-groupes de Mb selon Skowron et al. 2015

Le diagnostic différentiel histologique du Mb se pose avec les autres tumeurs de la fosse postérieure telles que l' épendymome dont l'aspect histologique est cependant différent (agencement en rosettes périvasculaires ménageant un espace de réseau fibrillaire autour des vaisseaux) et surtout l'épendymoblastome, autre tumeur neuroectodermique primitive développée au niveau du quatrième ventricule et présentant une différenciation épendymaire. La prise en charge thérapeutique de ces deux tumeurs neuroectodermiques primitives de la fosse postérieure est actuellement identique.

Stratégies de traitement

La prise en charge du Mb est multidisciplinaire et fait appel à la neuro-oncologie pédiatrique incluant le neurochirurgien, l'oncologue et le radiothérapeute. La décision de prise en charge est toujours décidée de façon collégiale lors des concertations pluridisciplinaires uni ou multicentrique (RCP) et selon les protocoles en cours au niveau national ou international.

Elle comprend diverses modalités thérapeutiques :

- La neurochirurgie traditionnelle
- La radiothérapie adjuvante comprenant une irradiation cranio-spinale avec surimpression de dose sur le foyer opératoire.
- La chimiothérapie
- Plus récemment la protonthérapie réservée à des formes particulières.

Jusqu'à présent, la stratification en groupes de risque reposait sur l'âge, le résidu tumoral et les métastases mais l'apport de la biologie moléculaire permet actuellement de définir de nouveaux paradigmes pour la prise en charge de cette pathologie (Entz-Werle et al. 2008).

Premier traitement : La chirurgie

L'ablation chirurgicale est, le plus souvent, la première étape du traitement. L'exérèse tumorale doit être évitée en présence d'une importante hypertension intracrânienne qui est observée dans 60 à 80 % des cas. Un traitement de l'hydrocéphalie doit donc toujours être discuté en urgence avant l'exérèse de la lésion tumorale.

Le traitement de l'hydrocéphalie par ventriculo-cisternostomie endoscopique (VCS) tend à remplacer largement la dérivation externe et la pose d'une dérivation

ventriculo-péritonéale. Un prélèvement de LCS à visée cytopathologique à la recherche de cellules tumorales, doit être réalisé de manière systématique au cours du geste de ventriculocisternostomie.



Figure 11 : Vue endoscopique du plancher du troisième ventricule au cours d'une VCS.

Néanmoins, s'il existe des signes cliniques d'engagement et/ou une tumeur présentant un engagement radiologique important au niveau du foramen magnum, l'exérèse chirurgicale peut réalisée en urgence.

L'abord du Mb correspond à un abord classique de fosse cérébrale postérieure (FCP). Il s'effectue soit en décubitus ventral, soit en position assise, installation privilégiée à Lyon. Cette position permet un confort pour le chirurgien et une vision beaucoup plus anatomique de la fosse cérébrale postérieure. Cependant, l'installation est délicate chez les tous petits. L'utilisation d'une têtère à prise osseuse est parfois difficile et à éviter chez les enfants de moins de 3 ans. Il est alors nécessaire d'éviter une hyperflexion de la tête pour ne pas comprimer les veines jugulaires.

L'intervention chirurgicale en elle-même, consiste, après rugination des plans musculaires, à faire un volet avec des trous de trépan de part et d'autre de la ligne médiane au niveau du sinus latéral, qui descend jusqu'au foramen occipital.

Au moment de l'ouverture de la dure-mère, la ligature du sinus occipital inférieur est indispensable car souvent présent chez l'enfant et source d'hémorragie. Le but de l'abord est d'éviter les structures artérielles et nerveuses présentes sur la voie d'abord, notamment l'artère cérébelleuse postéro-inférieure et les nerfs crâniens. La figure 12 représente les différentes structures que l'on peut rencontrer au cours de cet abord.

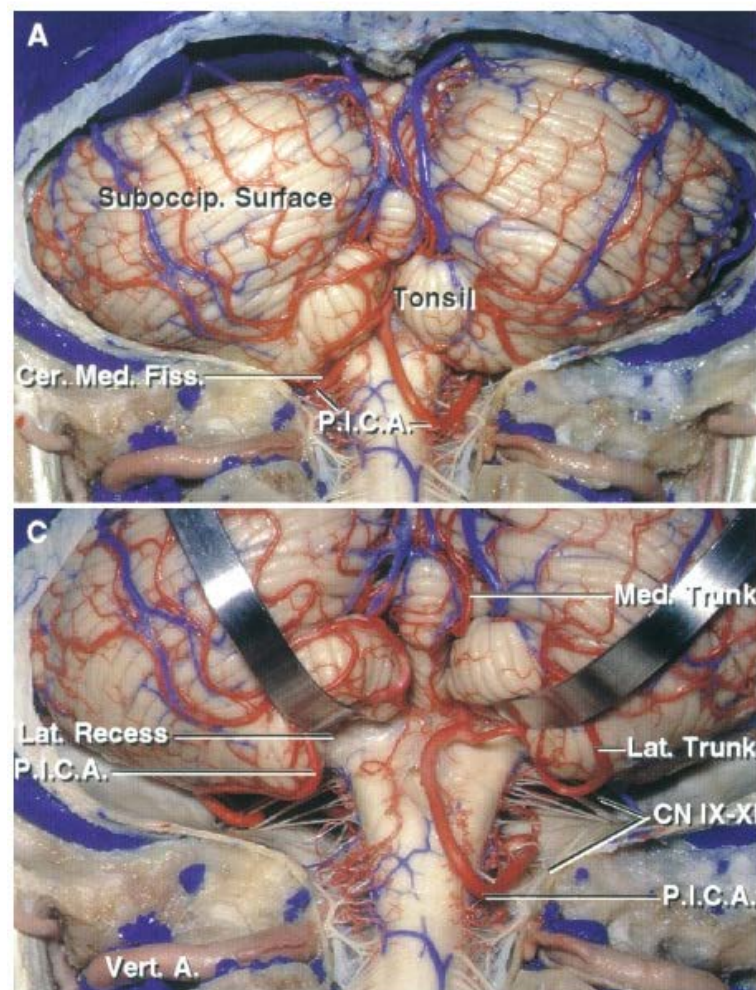


Figure 12 : Vue de la fosse cérébrale postérieure après ouverture de la dure-mère (Rhoton).

Le deuxième but est de respecter les structures anatomiques et fonctionnelles afin de limiter les séquelles. Quand cela est possible, on emprunte une voie télovelaire pour respecter les noyaux dentelés et ses voies efférentes. Leur lésion peut avoir pour conséquence un syndrome de mutisme akinétique, complication qui peut se présenter quelques jours après la chirurgie avec une incidence allant de 11 à 29% selon les études (Puget et al. 2009). Cependant, lorsque la lésion est volumineuse, une voie télo-velaire ne permettra pas d'avoir une visibilité suffisante sur les limites de la tumeur notamment dans sa partie supérieure comme illustré sur la figure ci-dessous (figure 13). Dans ces cas, une incision vermienne dans sa partie supérieure est généralement nécessaire sans qu'il y ait systématiquement de complications post-opératoire à type de mutisme akinétique.

Une étude de Szathmari et al. a montré, sur une série de Mb que l'incidence de mutisme akinétique n'est pas en lien avec l'incision vermienne (Szathmari et al. 2010).

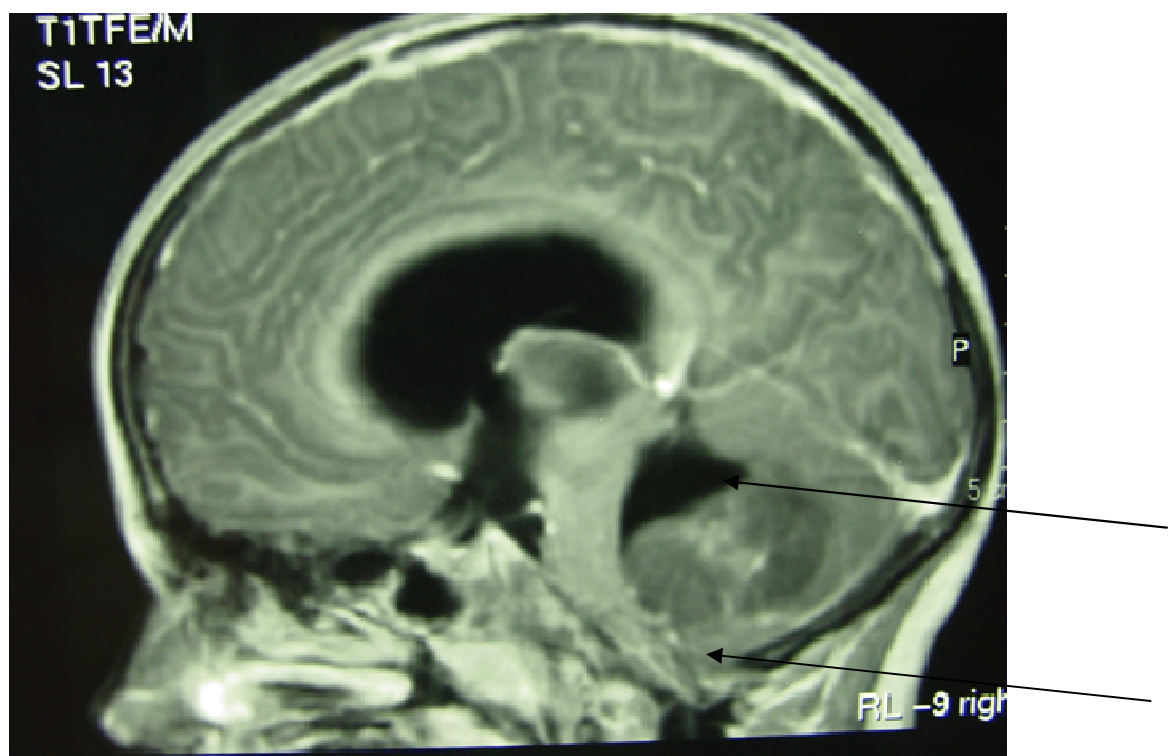


Figure 13 : Illustration du manque de visibilité de la partie supérieure d'une tumeur qui envahit le V4. Flèche du bas : visibilité par voie télovelaire. Flèche du haut : visibilité par une incision vermienne.

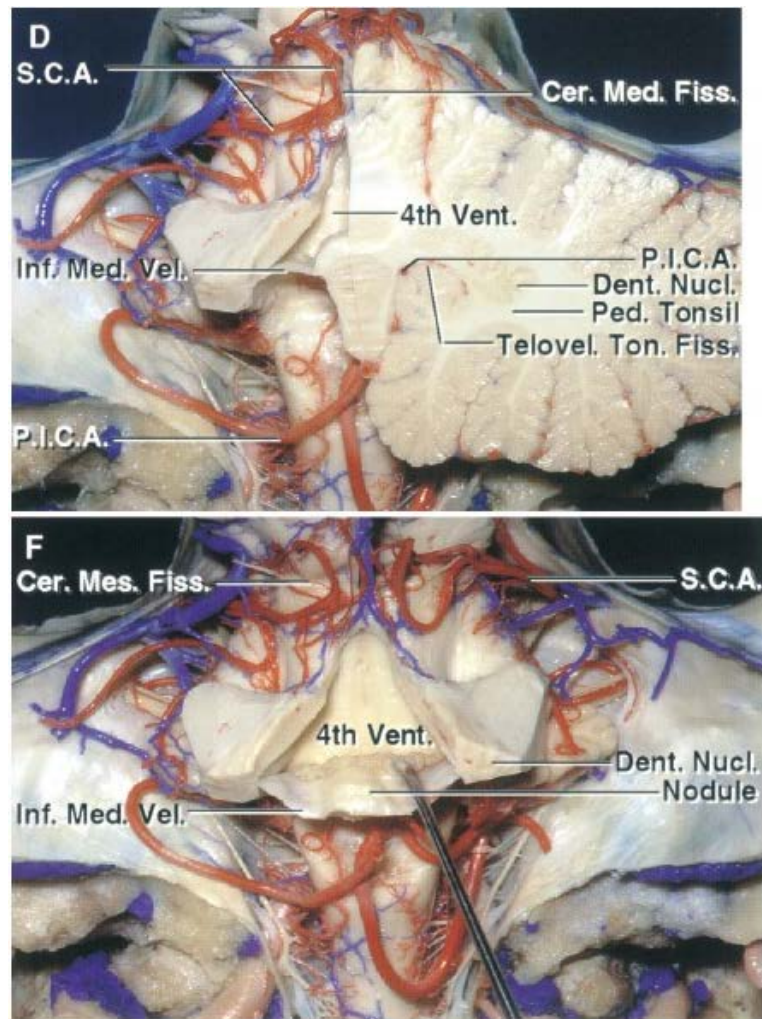


Figure 14 : Vue latérale du V4 et des structures adjacentes

En résumé, la voie télo-vélaire (Deshmukh et al. 2006; Mussi and Rhoton 2000) permet d'éviter toute incision vermienne mais ne permet pas une vision de la partie rostrale du quatrième ventricule.

Quelque soit la voie utilisée, l'ablation de l'arc postérieur de C1 optimise la qualité d'exposition. En outre, afin de limiter les compressions délétères des noyaux dentelés, il est conseillé de n'utiliser qu'un seul écarteur, ce dernier réclinant en principe l'un ou l'autre tonsille cérébelleux pour accéder à la tumeur. Le fait d'ôter l'arc postérieur de C1 n'a pas d'incidence sur la stabilité du rachis cervical, pour peu que l'on épargne les attaches ligamentaires C1-C2 et que l'on respecte l'insertion musculaire sur C2.

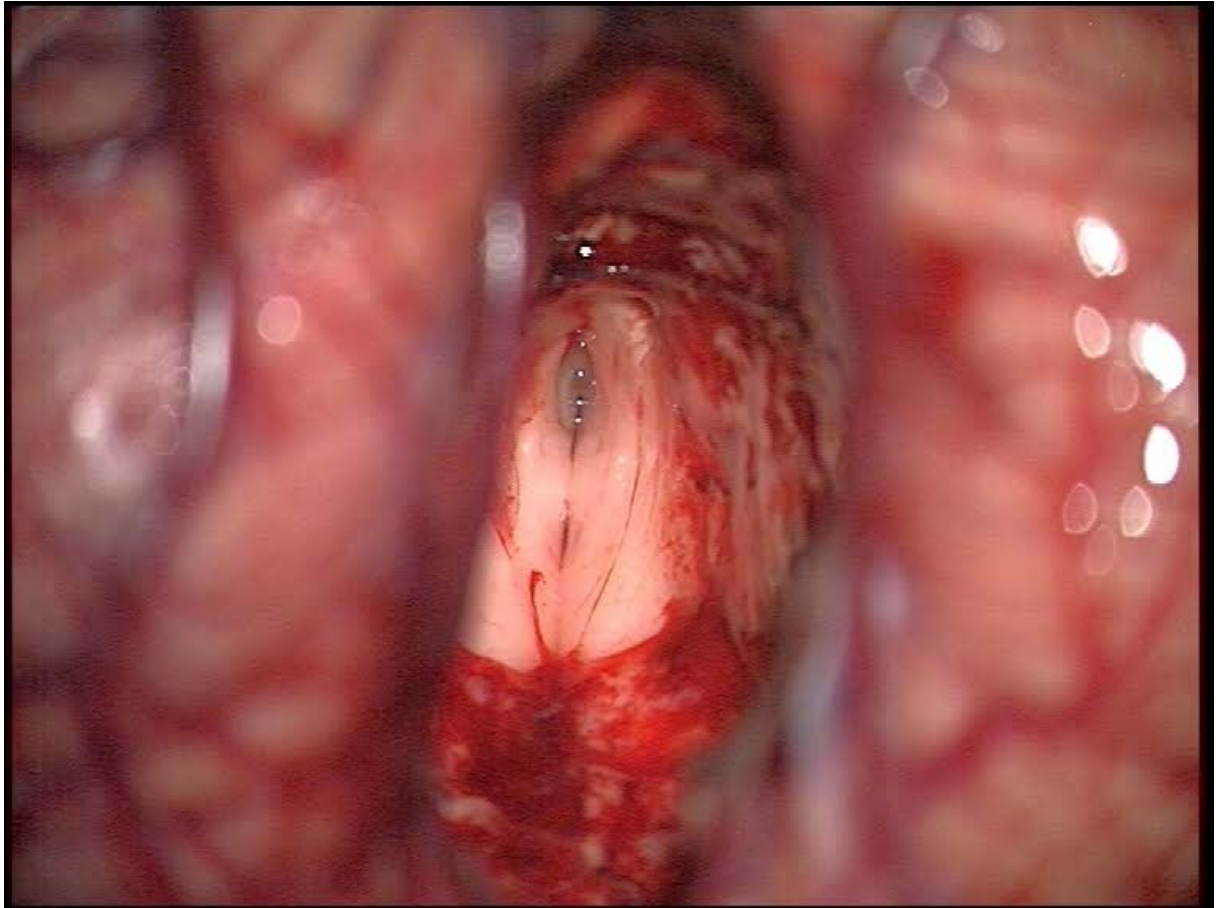


Figure 15 : *Vision chirurgicale du plancher du V4 avec aperçu de l'aqueduc de Sylvius, en fin d'exérèse de la tumeur.*

L'exérèse tumorale a plusieurs buts :

- Permettre de porter le diagnostic de Mb
- Etre la plus complète possible : un résidu $<1,5 \text{ cm}^2$ est un critère de bon pronostic.

Tout en évitant au maximum les séquelles postopératoires. Lors d'une infiltration du plancher du 4^e ventricule il est parfois raisonnable de laisser un résidu tumoral plutôt que de donner des séquelles qui impactent sur la qualité de vie des patients.

Les complications les plus fréquentes que l'on retrouve après une chirurgie de la FCP sont les suivantes (Vigneron et al. 2016) :

-Les complications chirurgicales habituelles, non spécifiques d'un abord de fosse postérieure que sont :

- Les fistules de LCR
- Les infections (locales, abcès, méningite...)
- La désunion de cicatrice

-Les complications plus spécifiques de ce type de chirurgie, dont le plus décrit dans la littérature est :

- Le Syndrome de la fosse postérieure (Puget, 2009) : il s'agit d'un syndrome qui associe un mutisme akinétique, des troubles neuropsychologiques avec atteintes de la capacité de mémoire de travail et troubles de la concentration. Ce syndrome a été décrit dans la littérature après des chirurgies de fosse postérieure mais également suite à des infections, des traumatismes ou des ischémies. Sa proportion varie entre 8 et 31 % selon les études (De Smet et al. 2007) et le délai d'apparition des troubles est de l'ordre de 1 à 5 jours après la chirurgie. Les déficits sont transitoires et l'enfant a récupéré au bout de quelques mois en général. Actuellement, il y a de nombreuses études sur ce syndrome, dont le but est d'identifier la pathophysiologie du phénomène. Plusieurs hypothèses existent dans la littérature dont la plus citée est celle de l'interruption du faisceau dento-rubro-thalamique (Patay 2015).

Les facteurs favorisant ce syndrome chez les enfants opérés de la fosse postérieure, régulièrement cités sont : l'envahissement du tronc cérébral , la localisation médiane de la lésion, l'histologie (le Mb étant un facteur favorisant) et l'incision vermienne (Tamburrini et al. 2015). Mais ces facteurs ne sont pas consensuels et d'autres études ont prouvé qu'ils n'influençaient pas la fréquence de l'apparition du syndrome de fosse postérieure (Szathmari et al. 2010). Ainsi, la pathogénèse reste obscure et différentes hypothèses sont débattues dans la littérature. Une des hypothèses la plus décrite est l'hypoperfusion cérébrale

postopératoire provoquée par un diaschisis cérébro-cérébelleux en lien avec une atteinte peropératoire du faisceau dento-rubrothalamique (voir figure) (Patay 2015).

En effet, la structure anatomique la plus citée en lien avec le mutisme est le noyau dentelé qui reçoit des afférences cérébrales et envoie des efférences via le pédoncule cérébelleux supérieur ipsilatéral. Ce faisceau déscend au niveau du noyau rouge du mésencéphale et se poursuit dans la partie ventrolatérale controlatérale du thalamus. Il se termine au niveau du cortex moteur et préfrontal. Ainsi, de nombreux auteurs, pensent qu'une atteinte proximale du faisceau DRT peut être responsable du tableau de SFCP (Küper and Timmann 2013).

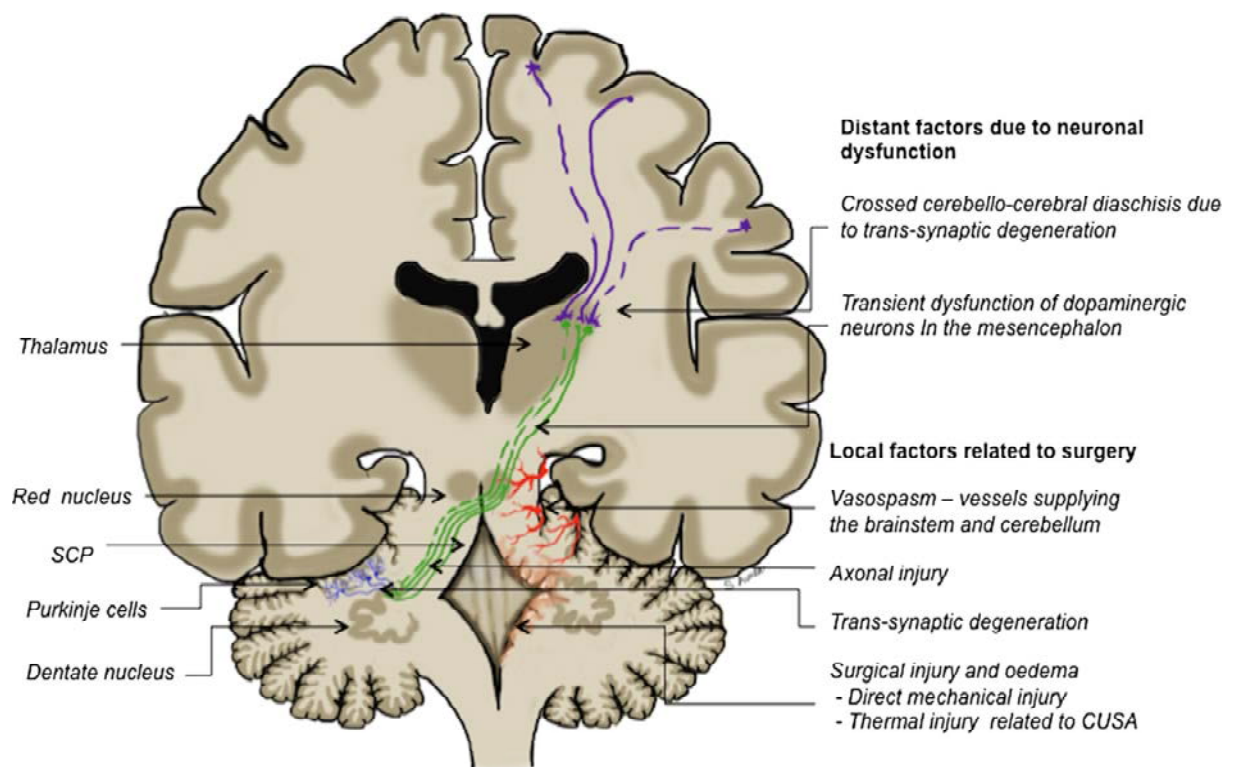


Figure 16 : Illustration du faisceau DRT.

Bilan post-opératoire

Il est actuellement recommandé en postopératoire immédiat, au plus tard dans les 48-72 heures suivant l'intervention chirurgicale, de réaliser une IRM cérébrale de contrôle. Un examen trop tardif ne permet pas de distinguer un reliquat tumoral d'un saignement post-opératoire, voire d'une cicatrisation post-opératoire (Roger J. Packer, Rood, and MacDonald 2003). Il s'agira de rechercher un résidu dans la fosse postérieure et doit comporter une IRM cérébrale sans, puis avec injection de produit de contraste. Un résidu tumoral de taille supérieur à 1,5 cm² est un facteur pronostique négatif (Lannering et al. 2012).

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

Le traitement adjuvant

L'exérèse à elle seule ne permet pas une guérison complète de l'enfant et le choix du traitement complémentaire à proposer dépend de la qualité d'exérèse, de l'étendue des lésions au diagnostic et de l'histologie. Le traitement complémentaire de référence est l'irradiation de la fosse postérieure associée à une irradiation du cerveau et de la moelle épinière (irradiation crano-spinale) (Entz-Werle et al. 2008). La combinaison de la chirurgie et de l'irradiation à ces doses a permis d'obtenir une survie à 5 ans de l'ordre de 50%, tous niveaux de risque confondus (Tait et al. 1990). Cependant, la surveillance à long terme de ces patients a montré qu'un tel traitement est responsable d'une morbidité surtout cognitive et endocrinienne d'autant plus importante que l'enfant est plus jeune au moment du traitement (Palmer et al. 2013).

En général, les patients opérés d'un Mb sont séparés en 2 groupes :

- les Mb à « risque standard » : Exérèse totale ou subtotale (absence de reliquat tumoral identifiable en IRM, ou résidu d'une taille $< 1,5 \text{ cm}^2$ sur une coupe axiale d'IRM), absence de métastase sus-tentorielle ou le long de l'axe spinal, absence de dissémination méningée ;
- les Mb à « haut risque » : Exérèse incomplète avec un reliquat tumoral $> 1,5 \text{ cm}^2$, et/ou, existence de métastases sus-tentorielles ou le long de l'axe spinal, et/ou présence d'un envahissement du liquide cérébro-spinal.

Le traitement est adapté à l'âge de l'enfant du fait des séquelles liées à la radiothérapie chez les plus petits :

-Enfants âgés de moins de 5 ans

Le traitement post-opératoire des enfants âgés de moins de 5 ans est adapté au type de Mb. Les Mb desmoplastiques sont une forme de Mb de très bon pronostic à cet âge dont le traitement repose sur la chimiothérapie exclusive comportant du méthotrexate par voie intraveineuse et intrathécale. La survie de ces jeunes patients traités sans radiothérapie est supérieure à 80% à 5 ans.

Pour les autres formes de Mb, des stratégies thérapeutiques basées sur la chimiothérapie à haute-dose avec transplantation de cellules souches hématopoïétiques sont en cours d'évaluation afin d'éviter ou de réduire les doses de radiothérapie chez ces jeunes enfants dont le pronostic reste réservé.

-Enfants âgés de plus de 5 ans :

Le traitement est actuellement stratifié en groupe de risque en fonction de la qualité de chirurgie, de la présence de métastases et de facteurs biologiques intrinsèques à la tumeur. Ainsi le groupe de risque standard est défini par une chirurgie complète de la tumeur et l'absence de métastases et l'absence d'amplification de l'oncogène N-Myc au sein de la tumeur. Ces patients de risque standard sont actuellement traités par une irradiation craniospinale à dose réduite

suivie d'une chimiothérapie prolongée avec une survie à 5 ans supérieure à 80% (protocole PNET 4 et 5).

De façon récente, la présence d'une mutation du gène de la Beta-caténine au sein de la tumeur a été identifiée comme facteur de très bon pronostic au sein de ce groupe de risque standard. Une stratégie thérapeutique de réduction de dose de radiothérapie est en cours d'évaluation chez ces patients porteurs de cette mutation (protocole PNET).

Concernant les patients de haut-risque, le pronostic s'est nettement amélioré avec des stratégies thérapeutiques comportant plusieurs cures de chimiothérapie à haute-dose TYPE Thiotepa pré-radiothérapie et une irradiation craniospinale bifractionnée avec boost sur la FCP, suivie d'un traitement d'entretien oral.

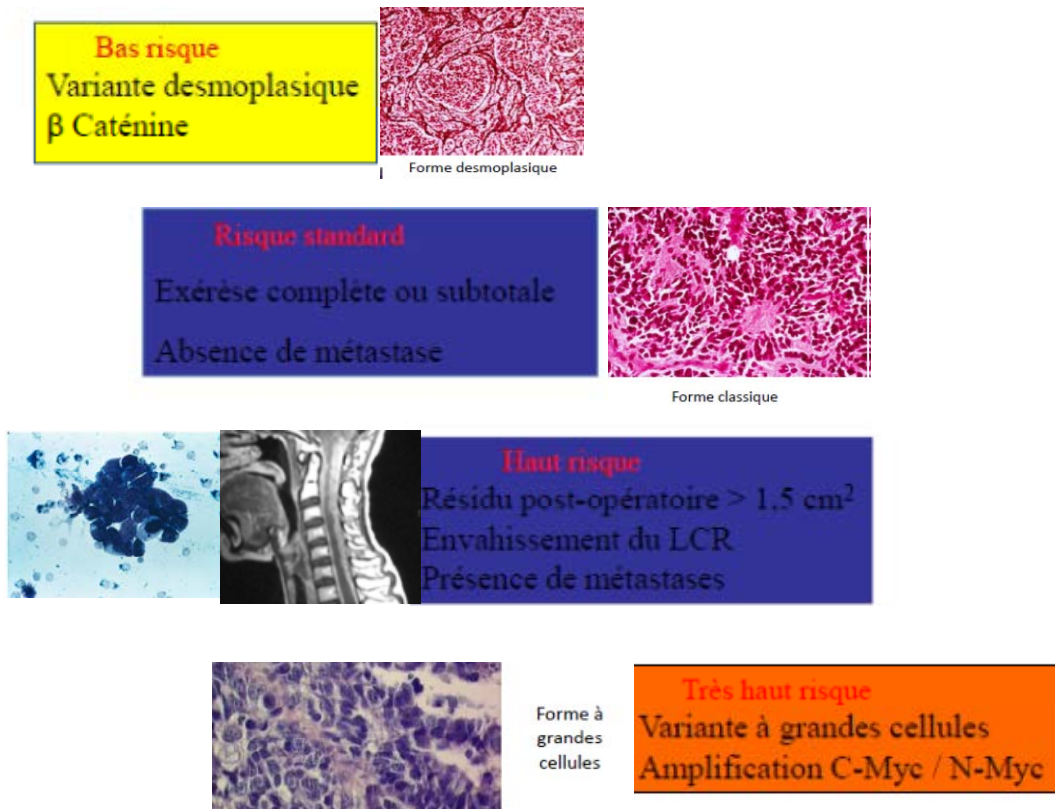


Figure 17 : Distinction des différents niveaux de risque dans le Mb

Radiothérapie

Le Mb est une tumeur hautement radiosensible. La grande propension du Mb à disséminer dans l'ensemble du système nerveux central et les échecs de la radiothérapie focalisée sur la fosse cérébrale postérieure ont conduit à réaliser une radiothérapie de l'ensemble du névraxe, selon une technique rigoureuse, afin de limiter les risques de surdosage de l'axe médullaire et de sous-dosage des espaces sous-arachnoïdiens. Elle délivre classiquement 54 Gy en 30 fractions de 1,8 Gy sur le lit tumoral, de 25 à 36 Gy en 12 à 18 fractions de 1,8 Gy sur l'encéphale et sur l'axe spinal (Burki 2016).

Les métastases cérébrales peuvent bénéficier d'une irradiation focale de 45 à 54 Gy (selon le volume cible), les métastases spinales au-dessus de L2 d'une irradiation focale de 39,6 à 45 Gy (également selon le volume cible) et celles au-dessous de L2 d'une irradiation focale de 50,4 à 54 Gy. L'irradiation doit être réalisée avec une extrême rigueur et un contrôle de qualité incluant la révision des clichés de centrage est nécessaire dans la mesure où toute imperfection peut entraîner une perte de chance (Carrie et al. 1999).

De même, la protonthérapie, dont l'accès est encore limité en France, semblerait apporter un gain dans la protection des organes tels que l'appareil auditif (Doyen et al. 2016).

La RT est réalisée dès que possible après la chirurgie ou après une chimiothérapie qui peut être intercalée (chimiothérapie « sandwich ») (Kann et al. 2016). Dans ce cas, le délai entre l'exérèse et la radiothérapie, défini dans chaque protocole est en règle d'environ 90 jours. Le délai chirurgie-radiothérapie et la durée de la radiothérapie sont des facteurs pronostiques essentiels. Il a ainsi été montré dans l'étude SIOP II comparant l'irradiation crânio-spinale (CS) à 36 ou 23,4Gy, irradiation précédée ou non par une chimiothérapie, que les résultats étaient moins bons pour le groupe de patient ayant bénéficié d'une chimiothérapie pré-radiothérapie en raison d'un retard à la mise en place de la radiothérapie (Bailey et al. 1995). En cas d'anomalies hématologiques causées par la chimiothérapie, la radiothérapie peut débuter par la fosse cérébrale postérieure s'il n'existe pas de métastase ou de

dissémination méningée, afin d'éviter l'hématotoxicité due à l'irradiation de l'axe spinal. Les séquelles engendrées par la RT ont conduit à faire évoluer les modalités d'irradiation dans le groupe de risque standard. La réduction de la dose crânio-spinale à 23,4 Gy sans chimiothérapie a fait l'objet de plusieurs essais avec des résultats discordants : pas de perte de chance dans l'étude SIOP II (Bailey et al. 1995) et excès de récidives spinales dans l'étude POG8631/CCG923 sans néanmoins de différence significative de survie à huit ans (Thomas et al. 2000). Cependant, dans la majorité des études, l'association d'une irradiation crânio-spinale à dose réduite à une chimiothérapie permet d'améliorer le pronostic avec une survie sans maladie à cinq ans de 75 à 80 % (R. J. Packer et al. 1999; Thomas et al. 2000). Une radiothérapie bi-fractionnée a également été testée afin de diminuer les séquelles dans le cadre de l'étude MSFOP (Christian Carrie et al. 2005) ayant délivré sur l'axe crânio-spinal une dose de 36 Gy, sans chimiothérapie associée. La survie globale à six ans est de 78 % et la survie sans progression de 75 %. Les résultats en termes de cognition sont prometteurs. Dans l'étude randomisée de la Société internationale d'oncologie pédiatrique (SIOP) ayant comparé irradiation conventionnelle versus multi fractionnement en association avec la chimiothérapie, il n'existe pas de différence en terme de survie sans événement et globale, ni en terme de toxicité auditive (Lannering et al. 2012). La toxicité au niveau de l'appareil auditif qui survient dans près de deux tiers des cas apparaît entre 50 et 60 Gy. La réduction du volume irradié au niveau de la fosse postérieure doit permettre de limiter toxicité. Ceci a été montré dans une étude comparant une irradiation conventionnelle et en modulation d'intensité (IMRT) où 84 % des patients traités conventionnellement ont eu une toxicité auditive (dont 64 % grade 3-4) contre 27 % dans le groupe IMRT (dont 13 % grade 3-4) (Huang et al. 2002). L'utilisation de la protonthérapie permettait également de diminuer la fréquence et la sévérité de l'ototoxicité radio-induite (Moeller et al. 2011).

Chimiothérapie

Le Mb est la tumeur du système nerveux central la plus chimiosensible après les tumeurs germinales comme en témoignent les taux de réponse observés sur les résidus tumoraux ou dans les formes récidivantes (Chastagner et al. 2001). Ces taux varient entre 60 et 90 % selon les études de phase II où le nombre de malades évaluable est cependant compris entre dix et trente. Les meilleurs taux de réponse ont été obtenus avec des polychimiothérapies comportant un dérivé du platine. La chimiothérapie associée à la radiothérapie a permis d'augmenter les taux de survie et de diminuer les doses de radiothérapie prophylactique de 35 à 25 Gy chez les patients de risque standard (R. J. Packer et al. 1999). Elle a par ailleurs permis, chez les enfants de moins de 5 ans, de différer la radiothérapie voire de la supprimer chez certains patients à bas risque (Jacques Grill et al. 2005; Rutka and Hoffman 1996). Différents essais thérapeutiques successifs ont permis de distinguer des groupes de traitement selon l'âge de l'enfant, le stade, la qualité de l'exérèse et la biologie du Mb. Pour les enfants de plus de 5 ans, de risque standard (localisé, sans résidu, biologie non défavorable), l'utilisation de 8 cycles d'une poly chimiothérapie associant cisplatine CCNU et vincristine est actuellement le traitement standard après la radiothérapie. Ce traitement permet d'obtenir un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 85% (Lannering et al. 2012). Il n'y a pas de traitement standard bien défini pour les patients de haut risque, le traitement comprenant, outre la chirurgie et la radiothérapie crânio-spinale, une chimiothérapie conventionnelle ou de plus en plus souvent à haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Des résultats encourageants ont été rapportés avec un taux de survie sans récurrence de 70% à 5 ans (Gajjar et al. 2006). Concernant les enfants de moins de 5 ans de risque standard, plusieurs protocoles de polychimiothérapie ont été testés afin de différer voire de supprimer la radiothérapie. La plupart de ces protocoles utilisent certaines ou toutes les molécules suivantes : vincristine, cisplatine, carboplatine, étoposide, cyclophosphamide, et méthotrexate.

Dans l'étude BBSFOP, 22% des enfants étaient vivants à 5 ans sans avoir reçu de radiothérapie grâce à la chimiothérapie prolongée postopératoire (Jacques Grill et al. 2005). La survie sans progression à 5 ans était de 41% dans le groupe R0M0 avec une résection complète, versus 0% en cas d'exérèse subtotale (Jacques Grill et al. 2005). Dans ce groupe, la plupart des rechutes sont survenues dans la fosse postérieure et ont été traitées par une chimiothérapie conventionnelle associée à une chimiothérapie à haute dose suivie d'une greffe de CSH, éventuellement d'une exérèse et à une radiothérapie uniquement de la fosse postérieure en cas de récurrence locale, permettant d'obtenir une survie globale à 5 ans de 73%. Dans l'étude HIT SKK allemande associant à la chimiothérapie conventionnelle, l'administration intra ventriculaire de méthotrexate et du méthotrexate à haute dose par voie systémique, la survie sans événement à 5 ans était de 83% (Rutka and Hoffman 1996).

Ces études ont permis de clairement dégager les facteurs pronostiques des Mb des enfants de moins de 5 ans, qui correspondent, pour les plus mauvais pronostics à une histologie classique ou anaplasique/larges cellules, à l'existence d'un résidu tumoral et de métastases. Le meilleurs taux de survie est observé parmi les cas de Mb desmoplastique/nodulaire ou à nodularité extensive, localisés, sans résidu ni métastase (Rutkowski et al. 2005). Il a été montré, par ailleurs, par les tests neuropsychologiques réalisés à distance, que les séquelles intellectuelles étaient nettement moindres chez ces enfants qui n'avaient pas reçu d'irradiation crânio-spinale.

En cas de rechute ou de progression, il est possible de proposer l'inclusion dans des essais de phase II : chimiothérapie métronomique associant celecoxib-méthotrexate-vinblastine-cyclophosphamide (SFCE-Metro 01) ou topotecan + temozolomide (TOTEM 2) (Egan et al. 2016).

Surveillance

La surveillance nécessite un examen clinique et la réalisation d'IRM crânio-spinales. Ces examens sont réalisés tous les trois/quatre mois les deux premières années, tous les six mois les deux années suivantes, et ensuite une fois par an jusqu'à cinq ans (Torres et al. 1994). Le suivi est particulièrement important chez les patients les plus jeunes et traités par chimiothérapie exclusive car les rechutes peuvent être traitées efficacement par chimiothérapie et irradiation. Chez les plus grands, elle paraît nécessaire afin d'améliorer le pronostic des rechutes par des traitements plus précoces dont l'efficacité doit être évaluée.

Le suivi de ces patients doit être très long car il est possible d'observer des métastases ou récurrences jusqu'à 10/15 ans après la fin du traitement.

Les séquelles

Les séquelles chez ces enfants ont plusieurs origines et peuvent être catégorisées de plusieurs façons. On distingue tout d'abord les séquelles chirurgicales et les séquelles liées au traitement complémentaire. D'autre part, il existe des séquelles immédiates (qui peuvent être les conséquences de la chirurgie la plupart du temps) et à long terme. Et enfin, de façon générale, il est difficile de les catégoriser car elles sont souvent plurifactorielles et imbriquées.

Séquelles Chirurgicales

La plupart des séquelles postopératoires sont transitoires mais certaines peuvent perdurer dans le temps. La séquelle la plus fréquente est le syndrome cérébelleux postopératoire qui peut être plus ou moins handicapant dans la vie quotidienne selon son intensité. Il faut noter que la grande majorité des enfants ont un syndrome cérébelleux préexistant en lien avec la localisation de la tumeur qui passe plus ou moins inaperçu au moment du diagnostic.

Lorsque les tumeurs sont latéralisées, il est possible d'avoir des complications en lien avec l'atteinte des nerfs crâniens, avec des perturbations auditives ou vestibulaires ou encore des troubles de la déglutition et phonation.

Séquelles de la radiothérapie

-Séquelles intellectuelles

Les séquelles intellectuelles sont essentiellement en lien avec la dose de radiothérapie délivrée mais il s'agit de séquelles multifactorielles. Les différents facteurs influençant les séquelles neuro-intellectuelles correspondent à l'âge au moment du diagnostic, à la tumeur primitive (éventuelle dissémination métastatique, hydrocéphalie), au geste chirurgical (incision vermiennienne), à la radiothérapie (dont les séquelles sont dose-dépendantes), à la chimiothérapie, à

l'environnement parental et scolaire, et à la qualité de la prise en charge de ces séquelles (Lassaletta et al. 2015).

Avant même le diagnostic, peuvent survenir des lésions cérébrales à l'origine des séquelles intellectuelles dues notamment à l'hydrocéphalie, d'autant plus importantes que le diagnostic a été plus tardif.

Dans l'étude de Hoppe-Hirsh et coll., à la suite d'une radiothérapie à la dose prophylactique 35 Gy sur l'encéphale et curative de 55 Gy sur la fosse postérieure, un QI inférieur à 80 est observé dans 42% et 85% des cas respectivement à 5 ans et 10 ans du diagnostic (Hoppe-Hirsch et al. 1990). L'altération intellectuelle est d'autant plus importante que l'irradiation survient tôt dans la vie (Mulhern et al. 2005) ce qui a conduit à éviter l'irradiation chez les enfants âgés de moins de cinq ans. Dans une étude sur le suivi longitudinal du QI, les enfants âgés de plus de 7 ans au moment de l'irradiation ont significativement un QI en fin d'étude plus bas que celui des enfants plus jeunes et les enfants ayant un QI initialement supérieur à 100 sont ceux dont la chute du QI est la plus importante (Ris et al. 2001). L'altération intellectuelle est également d'autant plus sévère que le volume d'irradiation est important (ensemble de la fosse postérieure versus lit tumoral) (J. Grill et al. 1999), et que la dose d'irradiation est importante. Ainsi, dans les études de Mulhern et coll., les enfants ayant reçu une irradiation prophylactique à la dose de 35 Gy avaient en moyenne un score de QI plus bas de respectivement de 8 et 10 points par rapport à ceux ayant reçu la dose de 24 Gy (Mulhern et al. 2005). Il n'a pas été observé de corrélation entre l'évolution du QI et celle des lésions qui peuvent apparaître sur l'IRM (Fouladi et al. 2000).

- ***Séquelles endocriniennes***

Une atteinte endocrinienne est observée dans plus de 50 % des cas. L'altération de la sécrétion d'hormone de croissance (GH) représente la première cause de séquelle endocrinienne et la plus précoce. A la suite de l'irradiation de l'axe hypothalamo-hypophysaire un ralentissement de croissance peut être détecté dès le 3ème mois (Duffner et al. 1985). Une réponse anormale au test de stimulation de la GH et/ou une diminution de la vitesse de croissance peuvent être observées dès la dose de 29 Gy ou de 18 Gy en cas d'irradiation crânio-spinale (Goldwein et al. 1996). Le rôle de la chimiothérapie associée est également incriminé dans la sévérité du retard statural (Olshan et al. 1992). La survenue d'une puberté précoce peut poser le problème diagnostique d'une vitesse de croissance normale due aux sécrétions de gonadotrophines chez un enfant ayant une altération de la sécrétion de la GH ; elle aboutit alors à une taille finale diminuée en raison d'une fusion trop précoce des épiphyses. Le traitement par GH est indiqué lorsqu'il existe un déficit complet objectivé par les tests de provocation. Cependant, ce traitement ne permet pas d'obtenir dans tous les cas une récupération totale du déficit statural. Ainsi, l'irradiation spinale entraîne indépendamment de toute anomalie de la GH, une diminution de la croissance de la colonne vertébrale due à l'irradiation des cartilages de croissance vertébraux. Cette anomalie de croissance vertébrale est d'autant plus importante que l'âge au moment de l'irradiation est jeune, pouvant aboutir à un déficit statural de l'ordre de 9 cm au niveau du tronc (Shalet et al. 1987). Un déficit en GH peut également être responsable de modifications de la composition corporelle et d'une augmentation du risque cardiovasculaire (Gurney et al. 2003). Le risque d'augmenter la fréquence des récurrences tumorales n'a jusqu'à présent pas été rapporté (R. J. Packer et al. 2001). D'autres déficits neuro-endocriniens peuvent survenir. L'anomalie la plus fréquente est alors l'hypothyroïdie qui survient dans plus la moitié des cas en rapport avec l'irradiation de la thyroïde elle-même et de l'axe hypothalamo pituitaire (Gurney et al. 2003). L'hypothyroïdie est dose-dépendante et peut survenir dès la dose de 25 Gy sur le cou. En raison du risque carcinologique

d'une stimulation prolongée de la thyroïde par la TSH à la suite de l'irradiation thyroïdienne, une surveillance annuelle est nécessaire et éventuellement un traitement par thyroxine. La puberté peut survenir de façon prématurée, due à une hydrocéphalie prolongée et surtout à l'irradiation prophylactique encéphalique (Ogilvy-Stuart, Clayton, and Shalet 1994), très rarement de façon retardée et le plus souvent normalement. Des anomalies des gonadotrophines ou de l'axe cortico-surrénalien sont rares.

Une étude récente rétrospective reprenant 109 enfants suivis pour médulloblastome, rapportent que des perturbations endocrines peuvent apparaître jusqu'à 15 ans après le traitement et que leur incidence est plus importante lorsqu'il y a eu un traitement complémentaire combinant chimiothérapie et radiothérapie (Uday et al. 2015).

-Tumeurs radio-induites

Ces sont des séquelles à long terme de la radiothérapie. En effet, les enfants ayant survécu à un traitement pour cancer cérébral dans leur enfance sont à risque de développer une néoplasie secondaire. Il s'agit de la complication la plus sévère mais aussi de la plus difficile à étudier car nécessite un suivi très prolongé des enfants (certaines tumeurs induites pouvant survenir 15 ans après les traitements (Fossati, Ricardi, and Orecchia 2009). Il est également difficile de faire la distinction entre un risque accru de développer une tumeur en lien avec l'irradiation ancienne ou avec une prédisposition génétique qui aurait causé la première tumeur. Dans la littérature, on retrouve la description de plusieurs tumeurs secondaires suite à un traitement pour médulloblastome : des méningiomes (Strojan, Popović, and Jereb 2000; Hope et al. 2006), des astrocytomes (Nakamizo et al. 2001), des leucémies (Cağlar et al. 2003), des cavernomes (Baheti et al. 2010) pour les principaux cas cités dans la littérature. Le taux d'apparition de tumeurs secondaires suite à une irradiation dans l'enfance oscille entre 1.7% et 13%, pour tous cancers de l'enfant, pas seulement les Mb (Cağlar et al. 2006). Plus spécifiquement dans le cas du Mb, Evans et al. rapportent dans une série de 88 enfants traités, le cas d'un glioblastome et d'un méningiome diagnostiqué

respectivement 8 ans et 10 après la fin du traitement (Evans, Birch, and Orton 1991). Deux autres ont développé un cancer cutané basocellulaire mais ils étaient affectés par le syndrome de Gorlin. Une étude à plus grand échelle a été menée chez 1262 enfants traités et suivis pour médulloblastome. Au total, 22 tumeurs induites ont été diagnostiqués soit un risque 5,4 fois plus important que dans la population générale (Goldstein, Yuen, and Tucker 1997).

En résumé, les survivants d'un traitement de médulloblastome présentent un risque élevé de développer une deuxième tumeur mais celui-ci est difficile à quantifier étant donné que les études principales sont des présentations de cas isolés.

Séquelles de la chimiothérapie

La plus fréquente correspond à une chute de l'audition en rapport avec l'utilisation de dérivés du platine mais la radiothérapie est également responsable. Elle est dose-dépendante et est sévère dans environ 10% des cas (Kortmann et al. 2000).

La qualité de vie

Très peu d'études rapportent la qualité de vie des patients traités durant leur enfance pour un Mb. Dans l'étude la plus documentée, portant sur 342 adultes traités durant l'enfance entre 1945 et 1974, vivants à plus de 5 ans du traitement, ayant atteint l'âge de 21 ans, et comparés à 479 membres de leurs fratrie, ceux traités pour un Mb avaient significativement plus de problèmes de santé, plus d'incapacité physique et/ou intellectuelle à travailler et à conduire (Mostow et al. 1991). En outre, les adultes ayant été traités d'une tumeur cérébrale dans l'enfance (en particulier d'un Mb) seraient plus à risque d'idées suicidaires (Brinkman et al. 2013). Une étude récente de Bull et al. a rapporté des résultats de qualité de vie chez

110 enfants (72 enfants suivis pour tumeurs de fosse postérieure et 38 enfants sains. Ils ont constaté que les scores étaient significativement inférieurs chez les enfants présentant une tumeur de fosse postérieure comparativement aux enfants sains, et ce, d'autant plus dans le cas d'un médulloblastome (Bull et al. 2014).

II-Patients et méthodes

De 2000 à 2015, nous avons recensé l'ensemble des patients suivis à Lyon pour une tumeur du système nerveux central puis avons sélectionné pour cette étude tous les enfants avec un diagnostic de Mb après analyse histologique définitive. Tous ont été diagnostiqués, traités et suivis dans le service de Neurochirurgie Pédiatrique de Lyon et le Service d'Oncologie Pédiatrique du centre Léon Bérard à Lyon (IHOP).

Tous les patients ont bénéficié avant la chirurgie d'une IRM cérébrale et pan-médullaire et d'une analyse du liquide céphalorachidien, soit au cours de la ventriculo-cisternostomie (pour 41% d'entre eux) ou par ponction lombaire dans les 15 jours qui suivent la chirurgie, afin de rechercher la présence de cellules tumorales.

Ils bénéficient également en préopératoire d'une échographie trans-thoracique à la recherche d'un foramen ovale perméable qui contre-indiquerait la chirurgie en position assise (seulement pour un patient).

La répartition des tumeurs du SNC diagnostiquées à Lyon depuis 2000 est représentée ci-dessous. Les Mb représentent 25% des tumeurs pédiatriques.

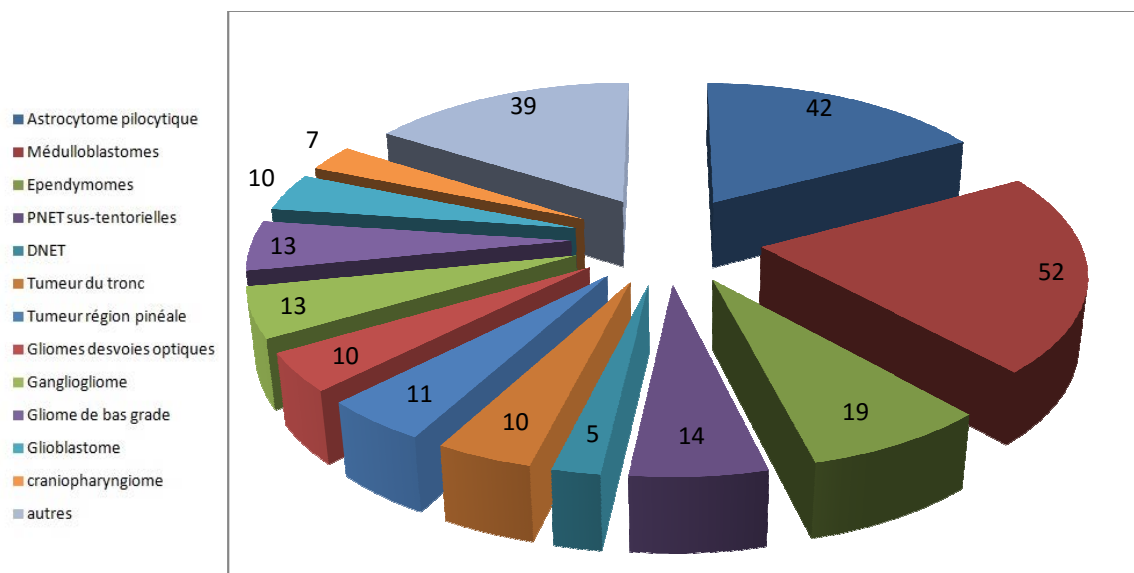


Figure 18 : Répartition des tumeurs du système nerveux central suivies à Lyon de 2000 à 2015.

Le tableau 1 récapitule les caractéristiques démographiques de notre série de patients atteint de Mb. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 7,9 ans avec une étendue allant de 1 à 17,6 ans. La durée moyenne de suivi était de 6,7 ans.

Caractéristiques démographiques		Proportion ou moyenne
Sex ratio (F/M)		14/38
Age au diagnostic		7,9 (1,1-17,6) ans
Suivi en années		6,7 (0-14,6) ans
Délai diagnostic en jours		41 (4 – 200) jours
VCS en urgence		21/52 (41%)
Localisation dans la FCP	médiane	42/52 (81%)
	latérale	10/52 (19%)
LCR+		10/52 (19%)
Métastatique au diagnostic		15/52 (29%)
Résidu chirurgical		16/52 (30%)
Type histologique	classique	38 (73%)
	desmoplastique	9 (17%)
	Anaplasique ou à grandes cellules	5 (10%)
Stratification du risque	Bas risque	3
	Risque standard	23
	Haut risque	26
Irradiation craniospinale	Bi-fractionnée	12/52 (23%)
	Mono-fractionnée	38/52 (73%)
	Après rechute	8/52 (15%)
Chimiothérapie	Préradiothérapie ou adjuvante	38/52 (75%)
	Après rechute	15/52 (29%)
Evolution	Rémission complète	33/52 (63%)
	progression	19 (36%)
	décès	14 (27%)

Tous les enfants ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse dans les jours suivant le diagnostic radiologique. Cette intervention se réalise à Lyon en position assise.

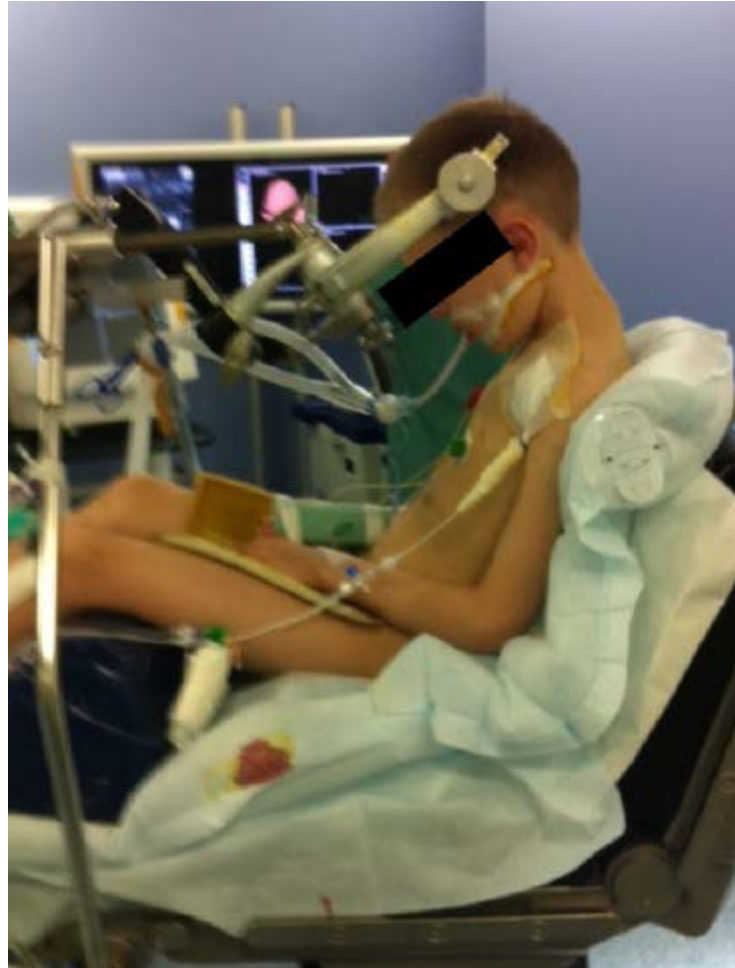


Figure 19 : *Installation classique en position assise pour exérèse d'une tumeur de fosse postérieure, telle que pratiquée à Lyon.*

Pour les enfants avec une hypertension intracrânienne en lien avec une hydrocéphalie active, il est réalisé au préalable une ventriculocisternostomie.

Une première analyse anatomopathologique est toujours effectuée en cours d'intervention avec un examen extemporané per-opératoire permettant de donner au chirurgien une orientation sur la malignité de la lésion et de mieux définir les limites de la lésion en cas d'infiltration de celle-ci. La confirmation du diagnostic demande environ 10 jours. Pour une partie des patients, les données sont envoyées à l'institut Curie pour complément d'analyse moléculaires.

Trois groupes histologiques distincts ont été retenus : Classique, Desmoplastique et Anaplasique avec ou sans grandes cellules. Pour les sujets les plus récents, nous avons pris en compte les données de biologie moléculaire tel que l'expression ou la mutation de la beta-caténine, l'expression des voies N-Myc ou c-Myc, la perte ou le gain d'une partie du chromosome 17q afin de déterminer des sous-groupes de sujets avec des pronostics différents.

Avec ses éléments, les dossiers sont discutés en RCP en présence du neurochirurgien pédiatre, de l'oncologue et du radiothérapeute afin de décider du traitement complémentaire selon le risque.

Tous les enfants ont bénéficié d'un traitement complémentaire adapté selon les critères de gravité définis par la classification de (extension de la maladie, métastases) (Chang, Housepian, and Herbert 1969) puis les nouveaux critères prenant en compte le statut moléculaire. Ce traitement était soit de la chimiothérapie seule, de la radiothérapie seule ou l'association de ces deux traitements.

En prenant en compte l'ensemble de ces critères, nous avons réalisé dans un premier temps des analyses descriptives des données dont nous disposons. Dans un second temps, nous avons calculé la survie globale puis la survie sans progression pour l'ensemble des patients par la méthode de Kaplan-Maier. Nous avons ensuite, dans le cadre d'analyse uni- puis multivariée réalisé l'influence de différents critères que sont, le type histologique, le risque pronostique, le statut métastatique, la qualité de l'exérèse. Les éventuels facteurs pronostiques et leur indépendance ont été calculés à partir du modèle de Cox. Le seuil de signification statistique a été choisi pour une valeur de $p < 0.05$.

Etant donné les résultats du groupe desmoplastique nous avons réalisé des analyses descriptives plus détaillées sur ces 9 patients afin de mieux comprendre nos résultats. Toutes les statistiques ont été réalisées par XLSTAT via Excel.

III-Résultats

Analyse descriptive

52 patients font l'objet de cette analyse. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 7,9 ans avec des extrêmes allant 1 à 17,6 ans, dont 16 enfants (30%) avaient moins de 5 ans. Il y avait 38 garçons et 14 filles, soit un sex ratio de 2,7. Le temps écoulé entre les premiers symptômes et le début de la prise en charge était de 41 jours en moyenne allant de 4 à 200 jours. Trente-deux enfants (62%) souffraient d'hypertension intracrânienne et 30 (58%) d'un syndrome cérébelleux au moment du diagnostic. Une hydrocéphalie active nécessitant une ventriculo-cisterno-stomie en urgence a été diagnostiquée pour 21 (40%) d'entre eux.

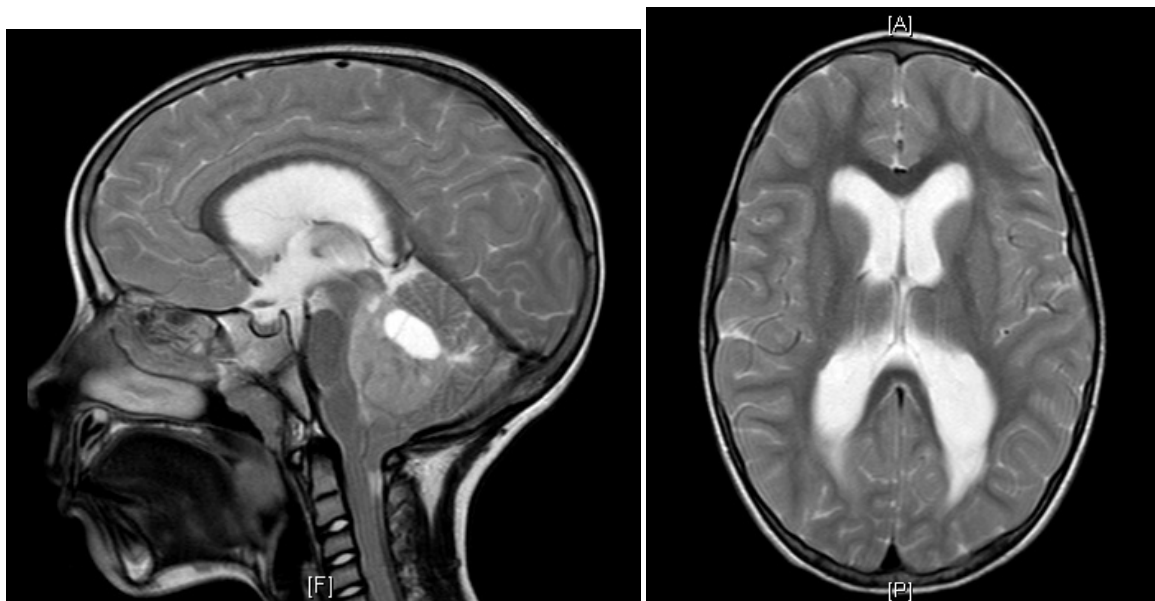


Figure 20 : Coupes sagittale et axiale en pondération T2 d'un Mb envahissant le V4 avec signes d'hydrocéphalie active (suffusion transependymaire)

81% des Mb ont une localisation médiane envahissant le quatrième ventricule, 29 % sont métastatique au moment du diagnostic et des cellules anormales ont été retrouvées dans le LCR pour 19% des patients.

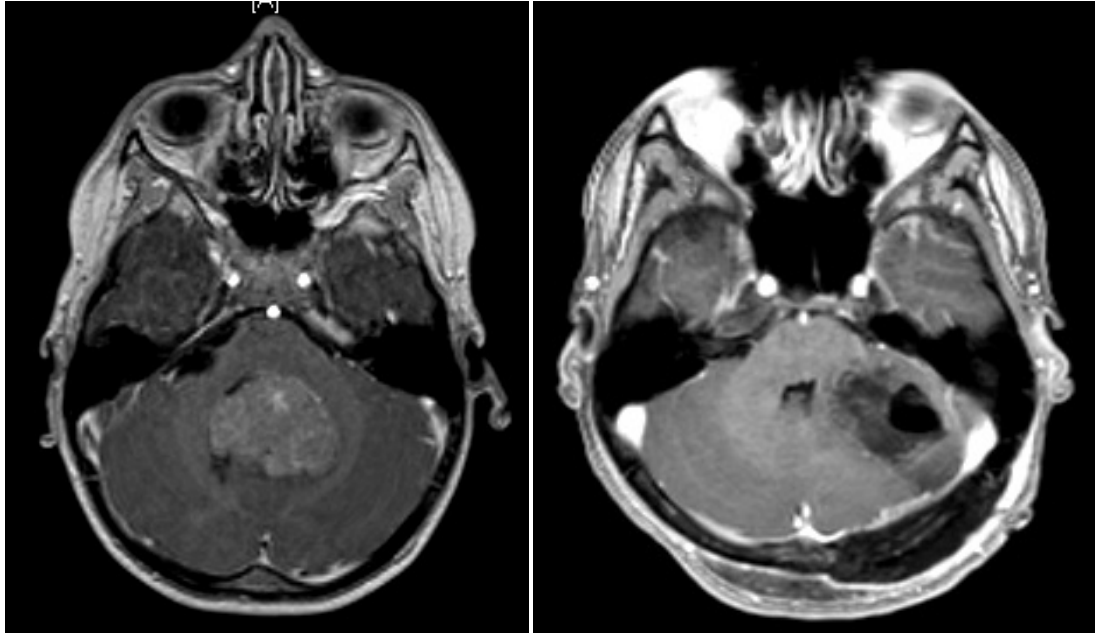


Figure 21 : Exemple d'une localisation médiane (image de gauche) et latérale (image de droite)



Figure 22 : Prise de contraste médullaire en faveur de localisation métastatique

L'exérèse chirurgicale a été macroscopiquement complète dans 70% des cas. Tous les patients ont bénéficié d'une IRM postopératoire précoce réalisée à J1 ou J2 afin d'évaluer le résidu postopératoire et de le quantifier. Il était visible et supérieur à 1,5 cm² pour 30% des patients.

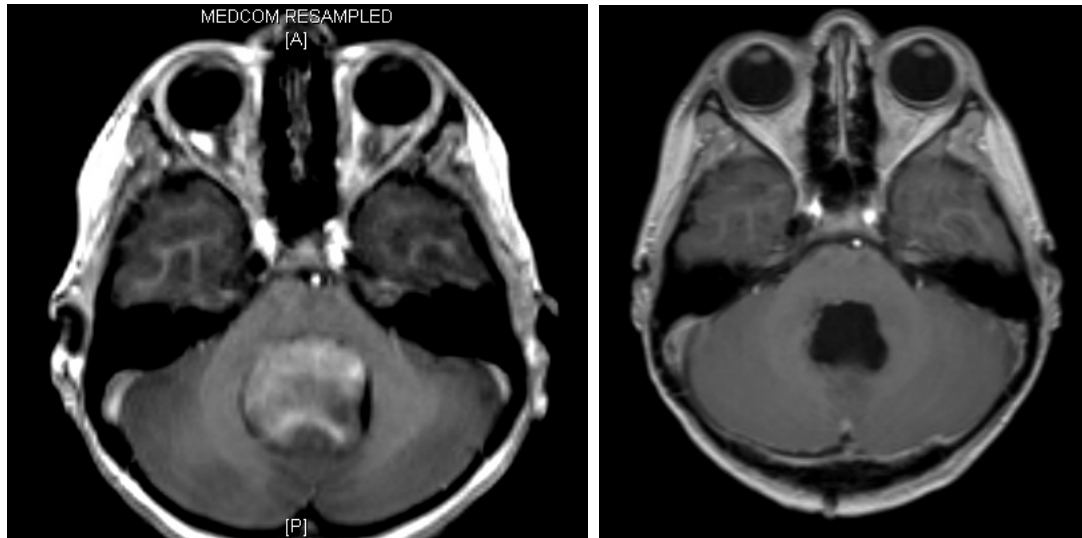


Figure 23 : Exemple d'exérèse complète d'un Mb envahissant le V4 avec une coupe axiale d'IRM en préopératoire (à gauche) et postopératoire (à droite).

D'un point de vue histologique, 38 cas sont des Mb de type classique, 9 desmoplastiques et 5 anaplasiques ou à grandes cellules.

Dans cette cohorte de patients, selon les critères utilisés ce jour pour stratifier les patients, nous avons distingué 26 patients avec un risque élevé, 23 avec un risque standard et trois avec un bas risque.

Pour chacun de ces groupes de patients, il a été administré un traitement adapté selon l'âge et le risque :

-Chez les enfants de moins de 5 ans : il est distingué 3 niveaux de risque.

- pour le groupe de bas risque : une chimiothérapie selon les protocoles en cours ; le BBSFOP correspondant à de la chimiothérapie prolongée en postopératoire

ou plus récemment, selon le protocole SKK en associant à la chimiothérapie classique une injection de méthotrexate intrathécale.

-pour le groupe de risque standard : une chimiothérapie néoadjuvante comprenant Bulsivex_Thiotepa suivie d'une irradiation focale (protocole français).

-pour le groupe haut risque : La stratégie a comporté de la chimiothérapie avant irradiation. La chimiothérapie est composée de hautes doses d'Etoposide et de Carboplatine, suivies d'autogreffes de cellules souches périphériques ou de chimiothérapie dans le cadre du protocole français SFOP 98 puis 2007 ou plus récemment le protocole PNET-4.

-Chez les enfants de plus de 5 ans, deux niveaux de risque sont différenciés :

- le groupe standard a bénéficié d'une irradiation « craniospinale bifractionnée » d'environ 36 Gray à raison de 1 Gy deux fois par jour et une irradiation du lit opératoire au niveau de la fosse cérébrale postérieure d'environ 32 Gy.

-pour le groupe à haut risque : le traitement est le même que pour les enfants de moins de 5 ans selon le protocole PNET4.

La durée moyenne du suivi est de 6,7 ans (0 – 14,6 ans). 17 patients ont présenté une récurrence et 14 décédés (2 après la chirurgie et avant le traitement adjuvant et 12 après une rechute). Le délai moyen entre le diagnostic et la rechute est de 19,3 mois. Nous avons noté 2/3 (66%) rechutes dans le groupe à bas risque, 5/23 (22%) rechutes dans le groupe à risque standard et 12/26 (46%) dans le groupe à haut risque. Parmi les patients à haut risque, nous avons 9 décès soit (35%).

Au total, actuellement 35 patients en rémission complète dont 3 avaient présenté une rechute (8%) pour un suivi moyen de 8,9 ans.

50% des enfants présentent des séquelles neurologiques postopératoires tel qu'un syndrome cérébelleux et 33% présentent un déficit hormonal (hormone de croissance ou thyroïdienne).

52% de patients suivent une scolarité normale et/ou s'orienter vers une voie professionnelle.

Illustration par trois cas

A., 8 ans

Il s'agit d'une petite fille de 8 ans, qui a été suivie initialement pour un tableau évoquant une anorexie depuis novembre 2010. En février 2011, devant l'apparition de signes d'hypertension intracrânienne à type de céphalées et vomissements, il a été réalisé un scanner puis une IRM cérébrale qui révèlent une lésion de fosse cérébrale postérieure comblant le quatrième ventricule mesurant 34*38*37 mm associée à une dilatation ventriculaire.

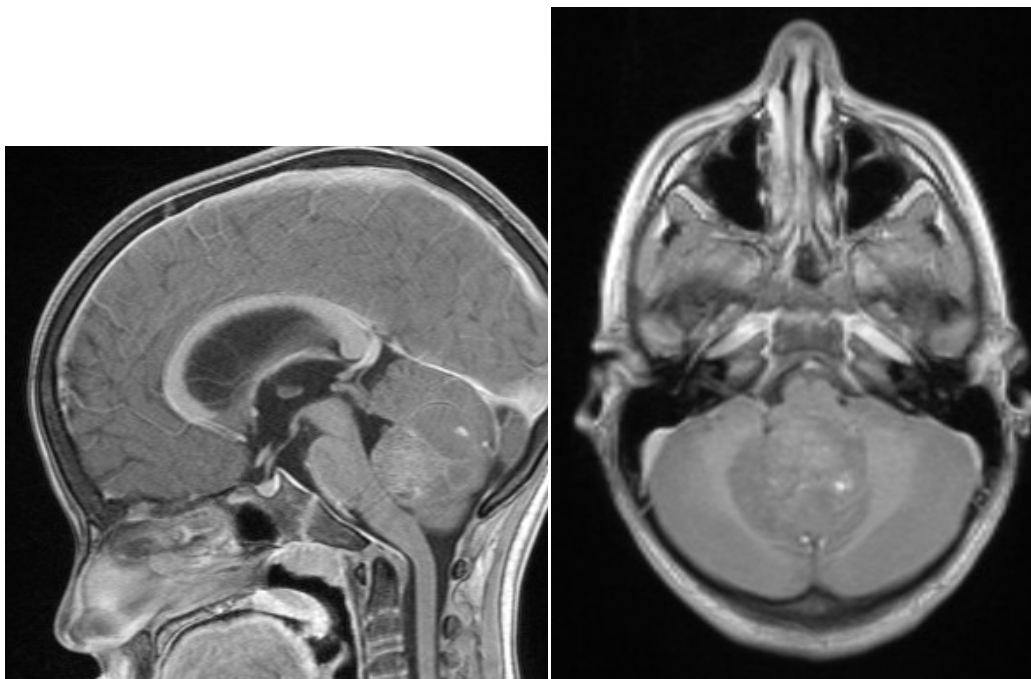


Figure 24 : IRM initiale en pondération T1 avec injection de gadolinium, mettant en évidence une lésion de fosse postérieure comblant le V4.

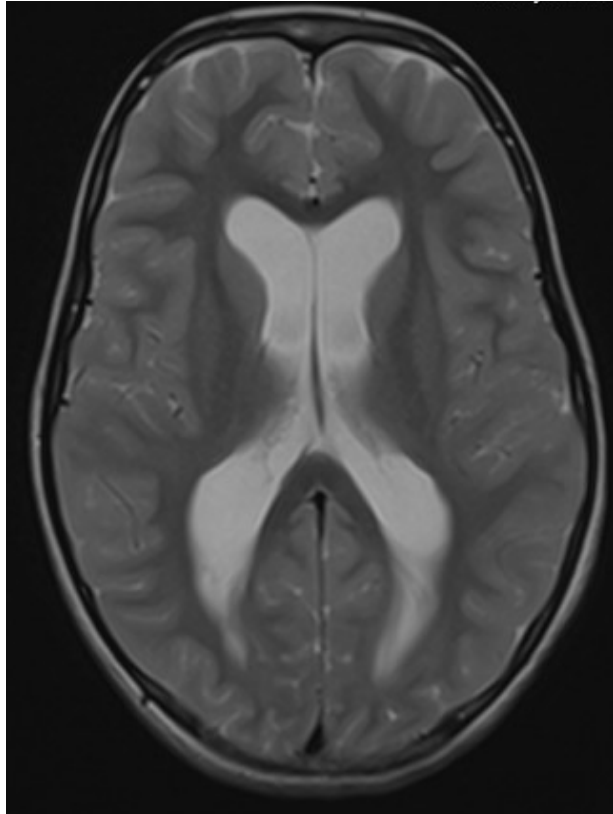


Figure 25 : *IRM en pondération T2 mettant en évidence une dilatation ventriculaire.*

L'IRM panmédullaire ne retrouvait pas de localisations secondaires.

La patiente a été opérée en urgence pour une ventriculocisternostomie pour le traitement de son hydrocéphalie. Quarante huit heures plus tard, elle bénéficie d'une exérèse de sa lésion de la fosse cérébrale postérieure. L'IRM post-opératoire montre que l'exérèse est macroscopiquement complète avec une disparition de toutes les prises de contraste et une absence de résidu visible.

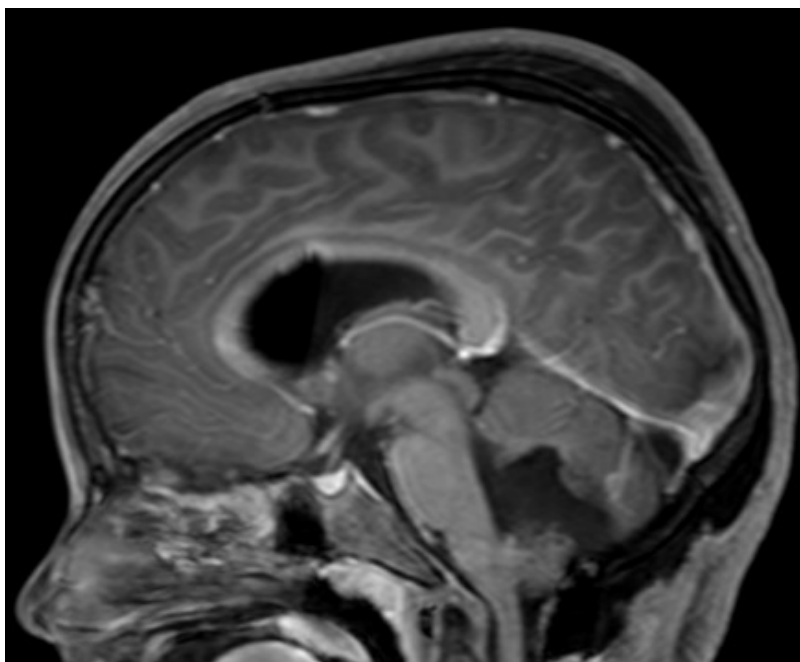


Figure 26 : *IRM postopératoire précoce montrant une exérèse macroscopiquement complète de la lésion.*

L'examen anatomo-pathologique précise qu'il s'agit d'un Mb classique. L'analyse des facteurs de risque nous permettent de la classer dans le groupe avec un risque standard. Elle est donc traitée en post-opératoire par une irradiation craniospinale bifractionnée à la dose de 36 Gy en cranio-spinale avec supplément de dose (boost) au niveau de la fosse cérébrale postérieure de 32 Gy.

Au dernier suivi soit 5 ans plus tard, Aïcha est âgée de 13 ans 9 mois. Elle est en 6^{ème}, avec une scolarité aménagée (une AVS 7 heures/semaine, une dispense partielle d'éducation physique). Aïcha a un suivi pédopsychiatrique au CMP. Cliniquement, Aïcha est en bon état général. Il persiste un syndrome cérébelleux droit. La repousse capillaire est excellente, et il n'y a pas de lésion en zone irradiée dans le dos. Sur l'IRM du 03/03/2016, on ne met pas en évidence de récurrence tumorale. Elle est actuellement en rémission complète.

L'étude génétique pour cette patiente des données de biologie moléculaire et des cellules tumorales nous permettent de mettre en évidence une amplification de la voie wnt. Il s'agit donc d'une patiente se trouvant dans le groupe1 de la nouvelle classification.

Y., 7 ans

Il s'agit d'un petit garçonnet de 7 ans qui a présenté un tableau d'hypertension intracrânienne évoluant depuis 1 mois. Sur le bilan d'imagerie initiale, on découvre une lésion qui occupe le 4^{ème} ventricule et qui prend le contraste de façon homogène, mesurant 23*20 mm. L'IRM initiale montre des signes évoquant une méningite tumorale au niveau du cervelet. Cependant, il ne présentait pas de dilatation ventriculaire.

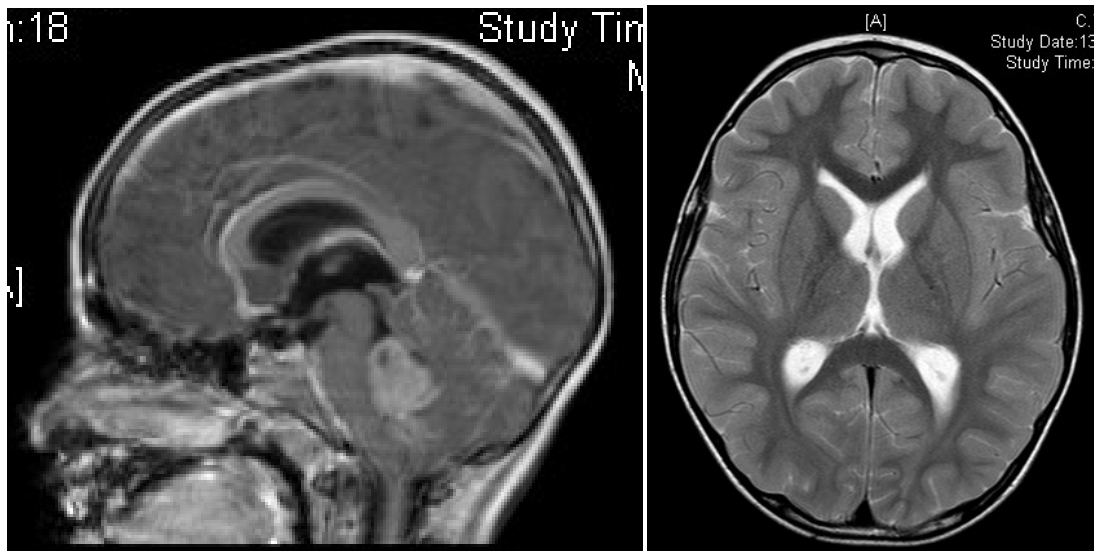


Figure 27 : A gauche : IRM en pondération T1 avec injection de gadolinium montrant une lésion comblant le V4 prenant le contraste de façon homogène. A droite : IRM en pondération T2 montrant des ventricules non dilatés.

D'autre part, l'IRM médullaire nous révèle des lésions métastatiques en rails.



Figure 28 : IRM médullaire mettant en évidence des prises de contrastes en rails le long de la moelle épinière.

Il a bénéficié d'une chirurgie d'emblée en novembre 2014 de cette lésion qui infiltrait le plancher du 4^{ème} ventricule.

L'imagerie postopératoire ne montre pas de résidu tumoral mais toujours des prises de contrastes méningées au niveau de la fosse cérébrale postérieure. Le LCR était positif et l'histologie est celle d'un Mb anaplasique avec une amplification des gènes N-MYC. Il s'agit donc d'un enfant à haut risque et il a bénéficié de 2 cures de VP-CARBO avant la radiothérapie. Le patient a présenté une méningocèle post-opératoire ayant nécessité un drainage et une suspension du traitement.

Sur l'IRM de contrôle il présente un aspect de méningite tumorale, le traitement est suspendu et remplacé par une cure de TEMERIT.

Yasser décède quelques jours après par évolution de la maladie.

J., un an et demi

Joris a présenté à l'âge de un an et demi une macrocéphalie constatée par son pédiatre. Il est rapidement réalisé une IRM cérébrale sur laquelle on découvre une lésion de fosse cérébrale postérieure plutôt latéralisée au niveau de l'hémisphère cérébelleux gauche et refoulant le V4 vers la droite. Cette lésion est nodulaire, prenant le contraste de façon homogène décrite en « sac de patates » mesurant 68*55*45 mm. Il existe également une dilatation importante du système ventriculaire. Cet aspect est compatible avec un Mb de type desmoplastique.

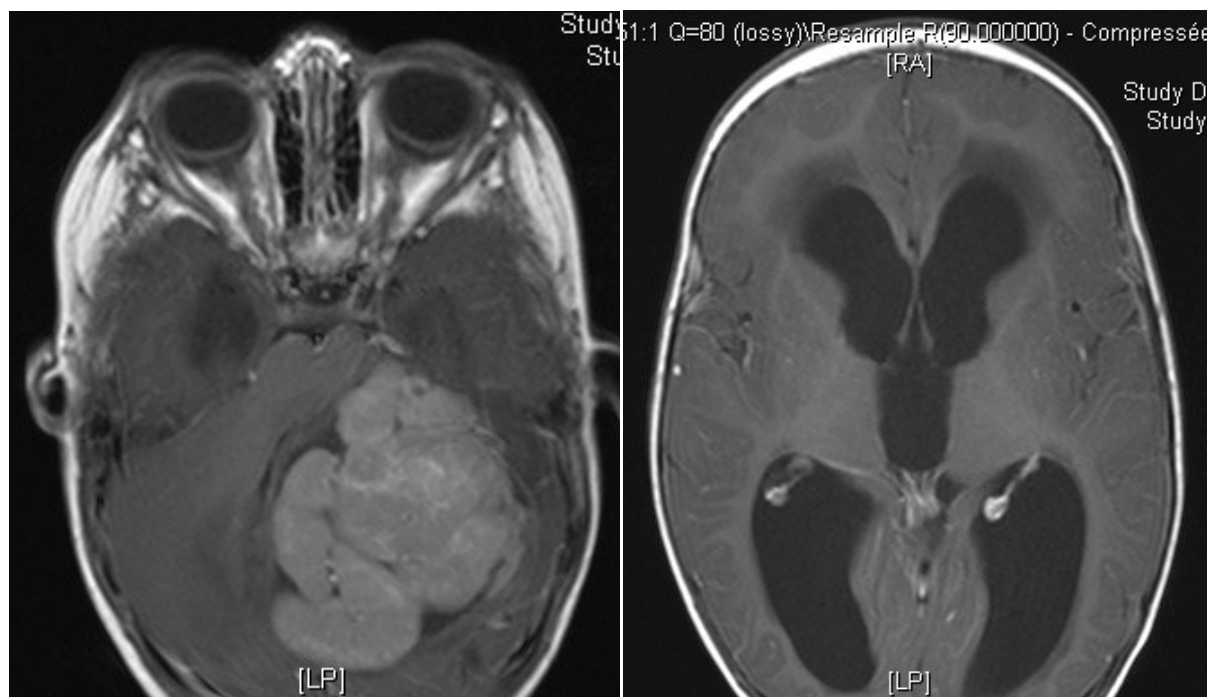


Figure 29 : IRM en pondération T1 avec injection de gadolinium montrant une volumineuse lésion hémisphérique gauche refoulant le V4 et associé à une importante hydrocéphalie.

Cet enfant a bénéficié d'une VCS en urgence puis d'une chirurgie d'exérèse en position assise les jours suivants.

On retrouve sur l'IRM post-opératoire un résidu supérieur à 1,5 cm² et l'examen anatomopathologique est en faveur d'un Mb desmoplastique. Etant donné, le résidu chirurgical, il a été donc considéré comme un patient à haut risque. Le but du traitement chez ce jeune enfant est de retarder au maximum l'utilisation de la radiothérapie trop délétère.

Il bénéficie, tout d'abord de 3 cures de chimiothérapie selon le protocole BB-SFOP. Sur l'IRM de suivi, on note un résidu qui augmente de taille. Il est donc ré-opéré quelques mois après pour une nouvelle exérèse. Il subit par la suite 3 cures de chimiothérapie type VP CARBO jusqu'à fin 2007, puis une chimiothérapie intensive à type de THIOTEPA/BUSULFAN. Il a enfin bénéficié d'une irradiation par protons à Zurich sous anesthésie générale (55,8 Gy en fractions de 1,7 Gy).

Au dernier suivi datant de 2016, Joris est actuellement âgé de 10 ans et il est en CM2, avec une scolarité satisfaisante. En effet, Joris n'a aucun aménagement nécessaire. Sur le plan de la rééducation il bénéficie de Kinésithérapie pour l'équilibre. Il a eu un bilan ergothérapique qui retrouve des difficultés motrices et praxiques, limitant la vie quotidienne et les praxies scolaires. Il existe une dysgraphie mais une écriture qui est quand même assez bien lisible. Au niveau visuel, il porte des lunettes, et il persiste un très discret nystagmus dans les regards latéraux. Au niveau endocrinien, il existe un déficit partiel en hormone de croissance qui sera traité ultérieurement. Au niveau auditif, il existe un déficit à gauche, qui n'est pas appareillable.

On dispose d'une IRM crânienne du 28/12/2015 qui ne montre aucun signe de récurrence.

En résumé, ce patient est en rémission complète persistante, et sera revu dans un an.



Figure 30 : Dernière IRM de suivi du patient mettant en évidence une absence de récurrence

Courbes de survie

Les taux de survie globale à 5 et 10 ans étaient respectivement pour l'ensemble de la série de 76% et 73%.

Les taux de survie sans progression à 5 et 10 ans étaient respectivement de 80% et 66%.

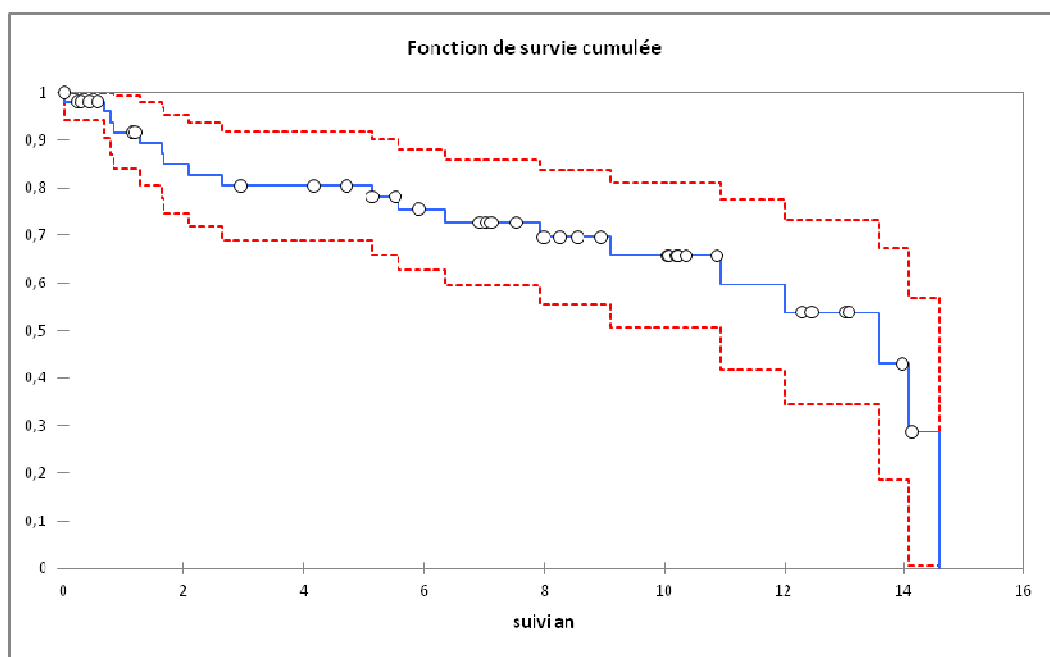
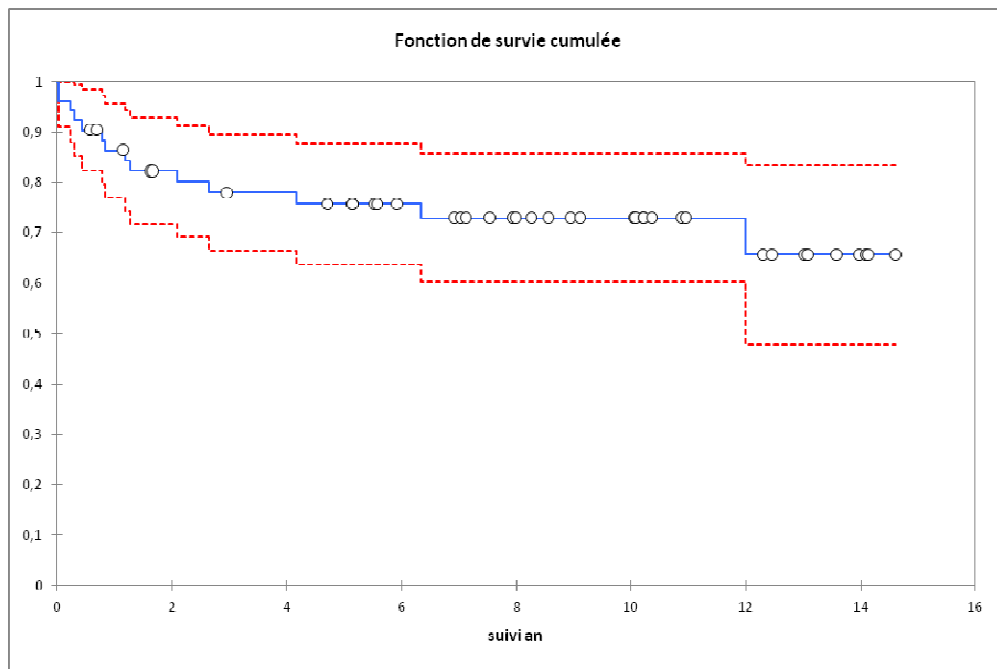


Figure 31 : Courbe de survie globale puis courbe de survie sans progression pour les 52 patients.

Selon l'histologie

Les taux de survie sont significativement ($p < 0.005$) différents dans notre série, un taux de survie à 5 ans de 84 % pour les formes classiques, 62% pour les desmoplastiques et 30% pour les anaplasiques.

De même pour la survie sans progression qui est respectivement de 83%, 75% et 50%.

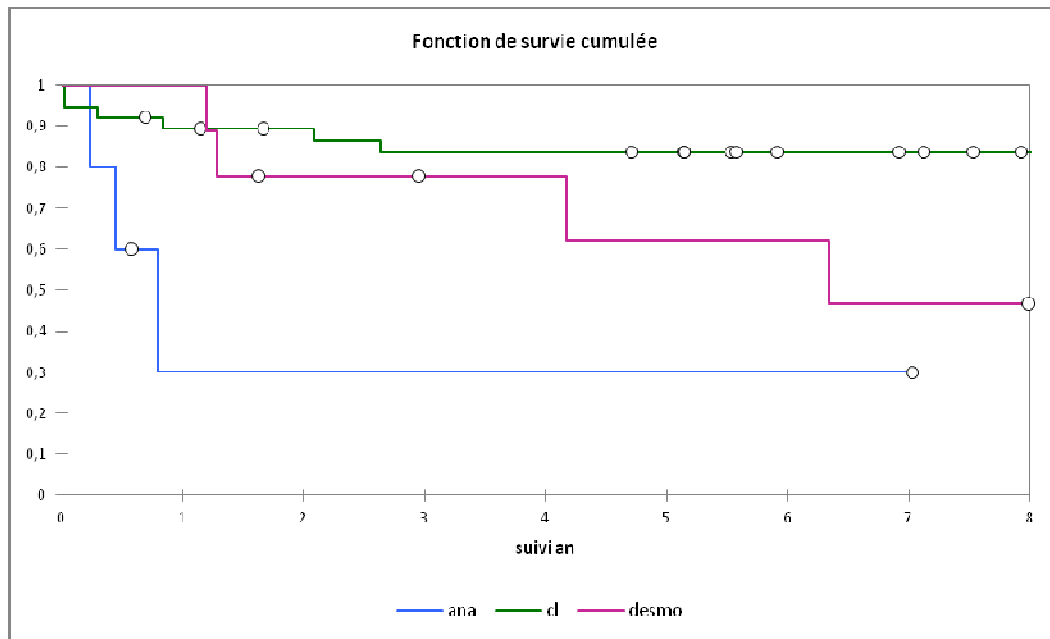


Figure 32 : Courbe de survie globale selon le type histologique. Ana : anaplasique, Cl : classique, Desmo : desmoplastique.

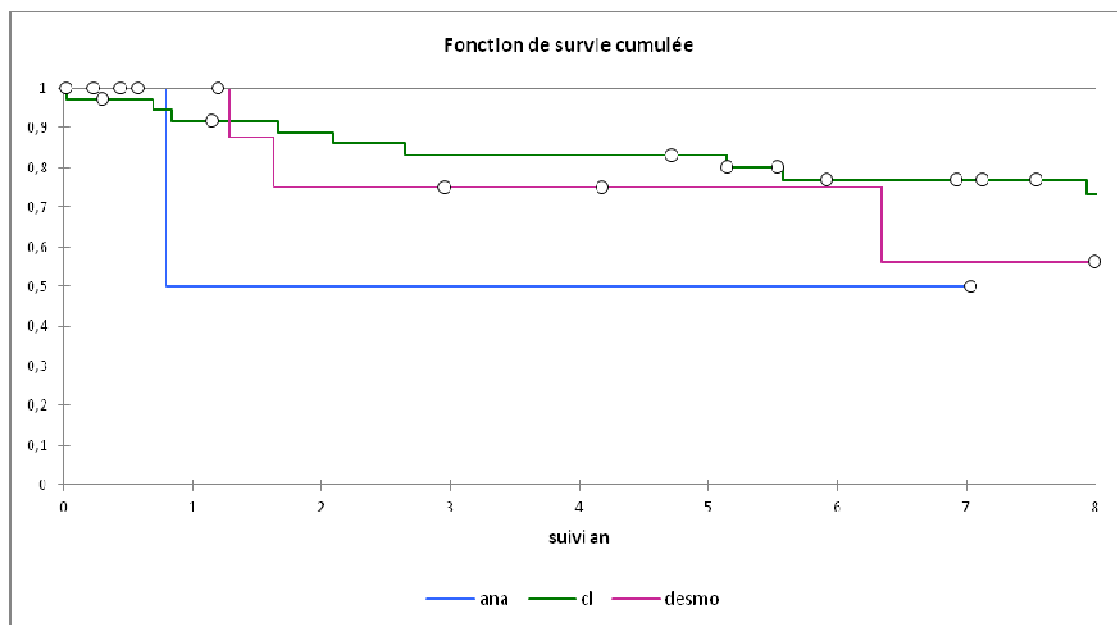


Figure 33 : Courbe de survie sans progression selon le type histologique. Ana : anaplasique, Cl : classique, Desmo : desmoplastique.

Selon le risque

Le taux de survie à 5 ans est de 95% pour les patients à risque standard et de 65% pour les patients à haut risque ($p < 0.05$). Les résultats de survie inattendus pour le groupe à bas risque seront discutés ultérieurement.

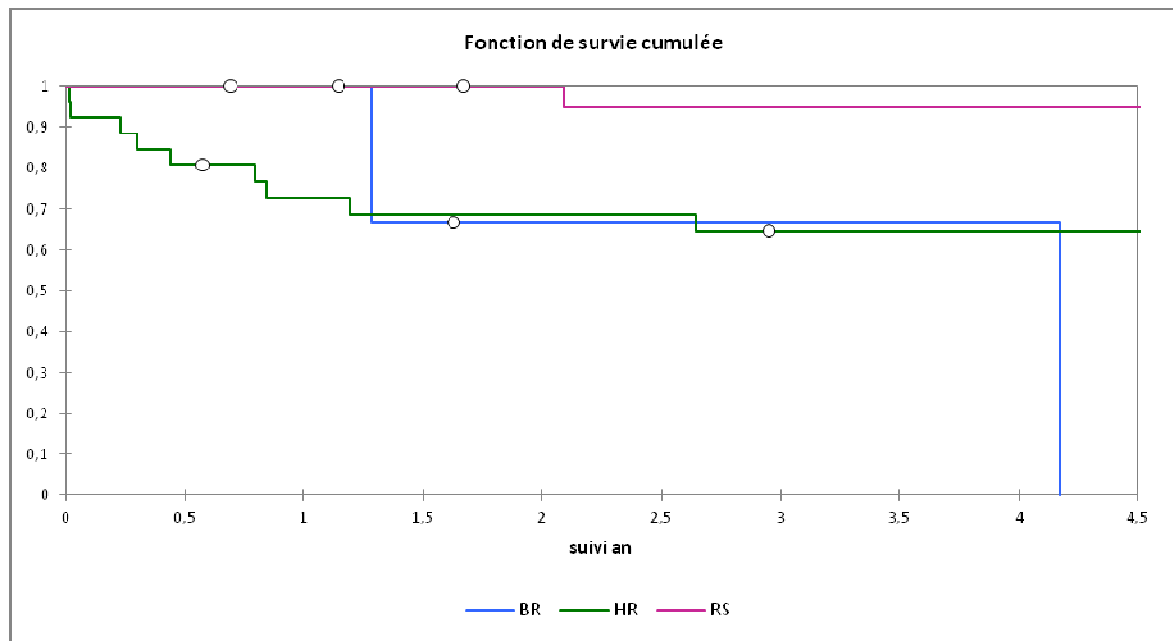


Figure 34 : Courbe de survie globale selon le risque (BR : bas risque, RS : risque standard, HR : haut risque).

Etant donné le petit nombre de patients définis comme bas risque, nous les avons regroupé avec le groupe RS. De cette façon, il existe une différence significative selon le risque sur la survie globale ($p = 0.02$).

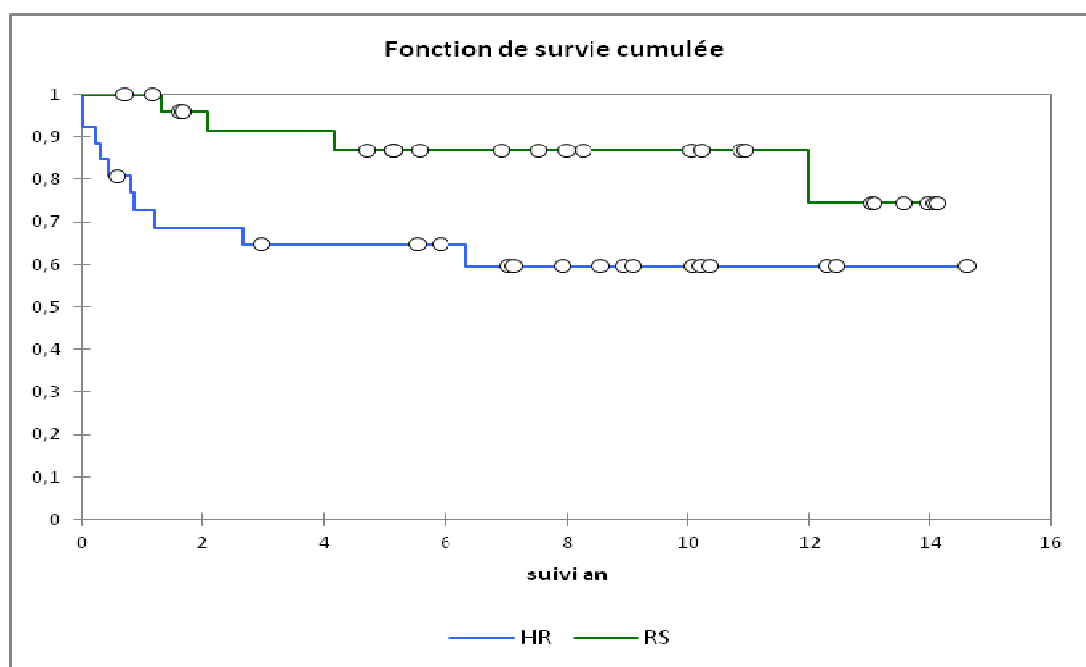


Figure 35 : Courbe de survie globale selon le risque (RS : risque standard, HR : haut risque)

Selon le statut métastatique

Il n'y a pas de différence significative des courbes de survie entre les patients présentant des métastases au diagnostic et les autres.

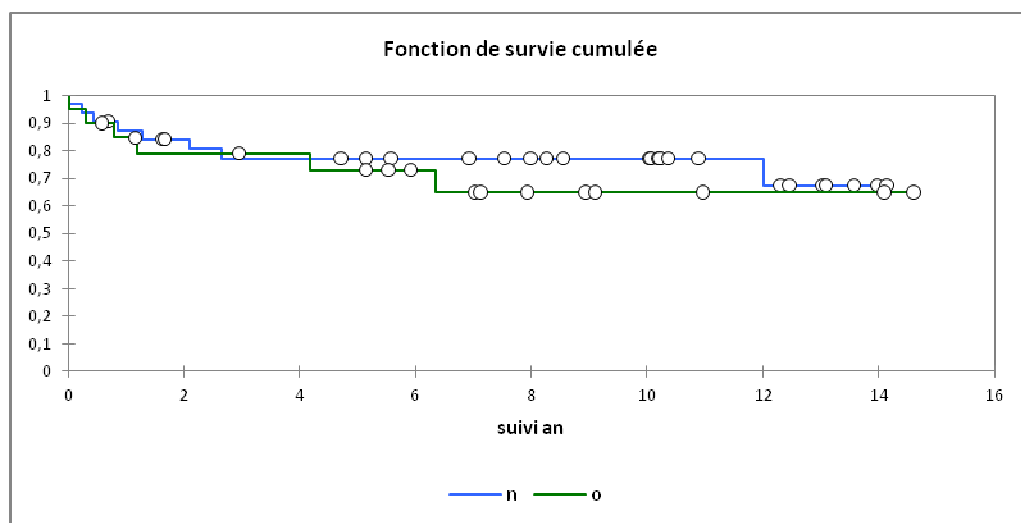


Figure 36 : Courbe de survie globale selon le statut métastatique (O : métastases ; n=pas de métastases).

Selon LCR

Il n'y a pas de différence significative des courbes de survie entre les patients présentant un LCR positif et les autres.

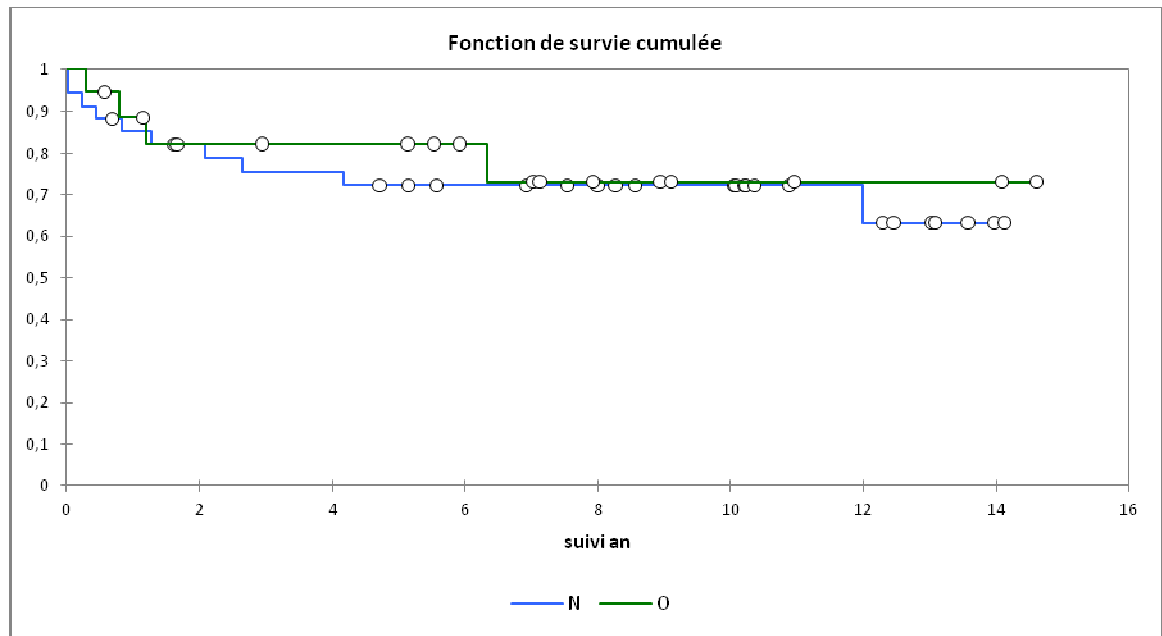


Figure 37 : Courbe de survie globale selon le statut du LCR (O : LCR+ ; n=LCR-)

Selon qualité exérèse

La qualité d'exérèse seule n'a pas non plus d'effet significatif sur l'évolution des patients.

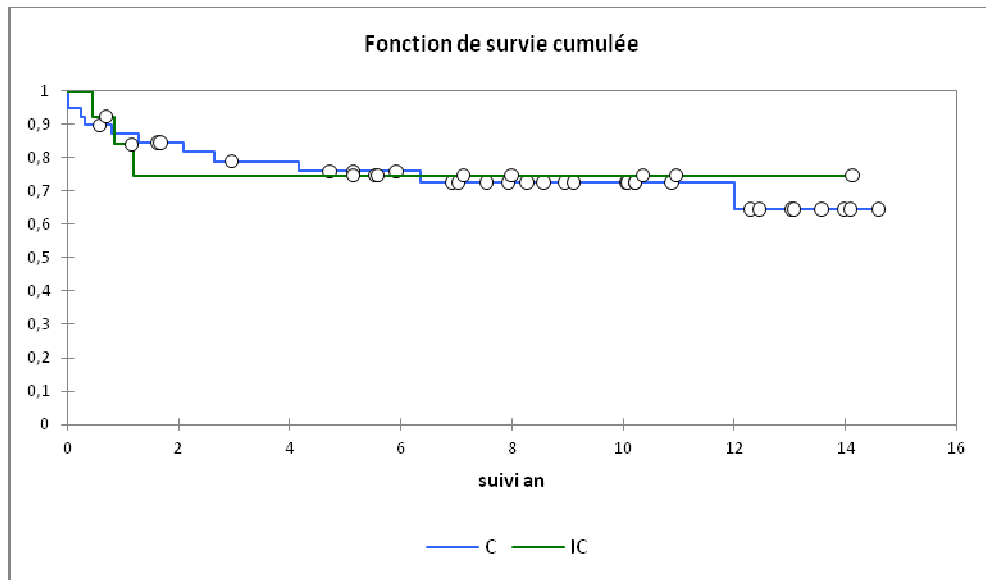


Figure 38 : Courbe de survie globale selon la qualité d'exérèse (C : complète ; IC : incomplète)

Selon l'âge

Entre les enfants de moins de cinq ans et les plus de cinq ans, la survie globale n'est pas significativement différente.

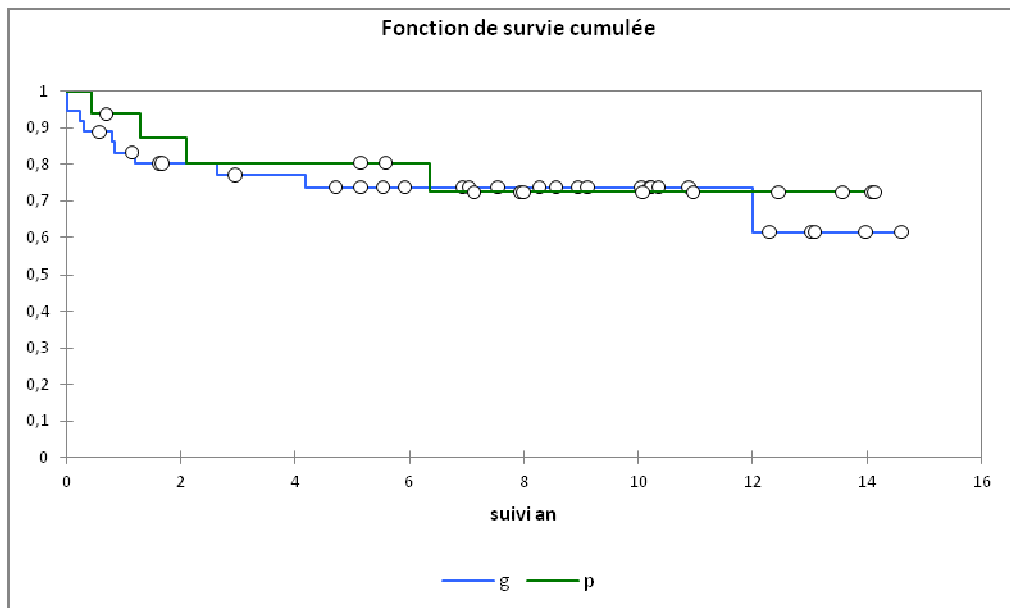


Figure 39 : Courbe de survie globale selon l'âge (g : grands, >5 ans ; p : petits, <5 ans)

Selon sous-groupe moléculaire

Pour étudier l'effet de la classification selon les critères biomoléculaires, nous avons distingué trois groupes, les patients du groupe 1 avec une mutation identifiée de la voie wnt, les patients du groupe 2 avec une mutation shh et les autres (non wnt et non shh). Cette répartition a pu être évaluée chez seulement 15 patients pour lesquels nous avons suffisamment de données de biologie moléculaire ou immunohistochimie. Les résultats obtenus sont donc préliminaires par manque de puissance statistique pour mettre en évidence une différence significative.

Les deux patients identifiés comme groupe Wnt sont suivis maintenant depuis 5 ans et sont en rémission complète. Pour le groupe shh, le suivi n'est que de un an et demi pour les deux patients et l'un est décédé d'une récurrence. Pour le troisième groupe, le taux de survie à 5 ans est de l'ordre de 80% mais ce groupe de patients restent hétérogènes et nécessite une stratification supplémentaire que nous ne pouvons réaliser pour le moment avec les données disponibles.

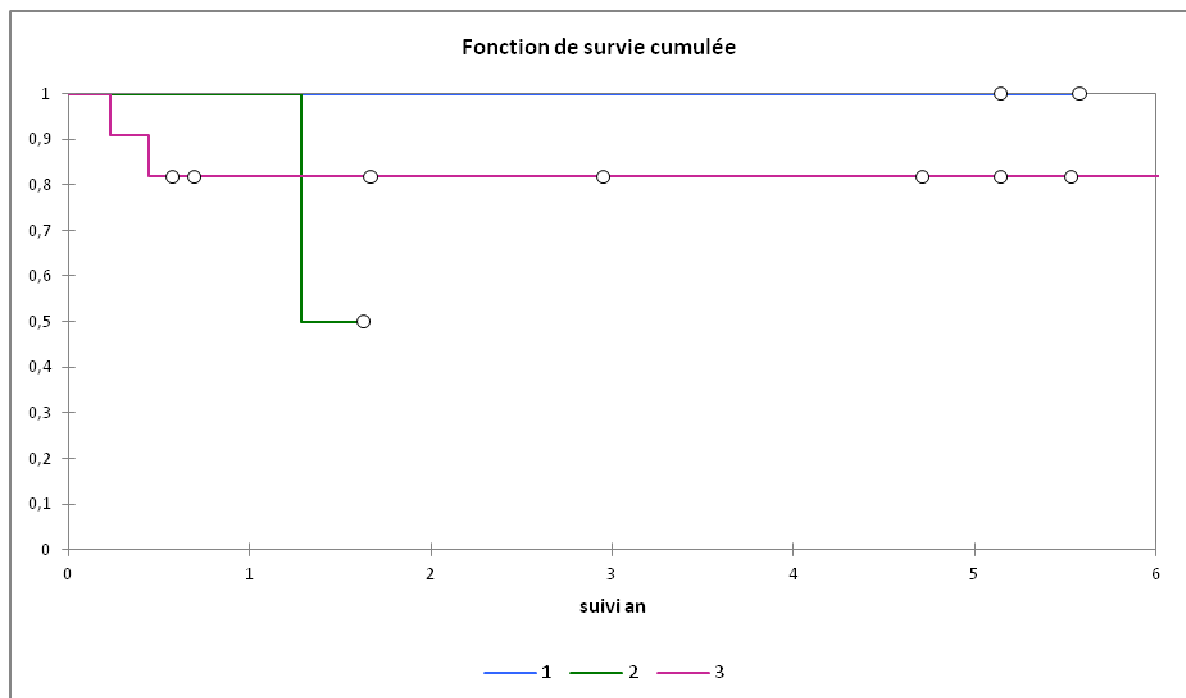


Figure 40 : Courbe de survie globale selon le statut moléculaire (1 : wnt+, 2 : shh+, 3 : non wnt, non shh)

Analyse uni et multivariée

En analyse unifactorielle, les seuls facteurs pronostiques qui semblent significatifs sont le type histologique et la stratification des patients selon le risque pronostic. Les autres facteurs tel que la qualité d'exérèse le statut métastatique ou le LCR ne sont pas significatifs.

Cependant, en analyse multifactorielle, seul le niveau de risque reste significatif avec un hazard ratio à 7,2 pour les patients identifiés comme haut risque.

Etude du groupe desmoplastique

Contrairement à la littérature, nous obtenons une survie globale inférieure dans le groupe de Mb desmoplastiques alors que ce type de Mb est connu pour avoir un bon pronostic. Nous avons donc détaillé chacun de ces patients.

Dans notre groupe de patients, nous avons parmi les 9 types desmoplastiques, 7 enfants qui avaient moins de 5 ans mais parmi ces 7 enfants, seulement trois peuvent être considérés au moment du diagnostic comme à bas risque. En effet, les autres ont présenté des métastases au moment du diagnostic (n=2) et d'autres ont eu une exérèse subtotale (n=2).

Parmi les trois patients que nous pouvons considérer comme à bas risque, deux ont bénéficié du traitement selon le protocole BBSFOP (sept cycles de trois médicaments : carboplatin/procarbazine, cisplatine/etoposide and vincristine/cyclophosphamide). Les deux ont présenté des récurrences.

Le troisième a été inclus dans le protocole plus récent SKK et a bénéficié de vincristine/méthotrexate, et VP-carbo en intraveineux, puis des ponctions dans le réservoir d'Omayya pour injecter du méthotrexate intrathécal. Celui-ci n'a pas présenté de récurrence à ce jour.

IV-DISCUSSION

Lorsqu'on considère l'âge moyen dans notre série au moment du diagnostic, il est de 8 ans environ ; il correspond à l'âge habituel moyen de diagnostic observé dans la littérature (Chastagner et al. 2001; Vigneron et al. 2016; Taillandier et al. 2011). La proportion de garçons est un plus importante dans notre série mais une étude récente retrouve la même répartition (Vigneron et al. 2016) .

Les Mb métastatiques au moment du diagnostic représentaient 29% des cas. Ce pourcentage atteint parfois 50% dans la littérature (Chastagner et al. 2001). Le développement était principalement vermien (81%) et la présentation clinique la plus courante était un tableau HIC (62%).

Le délai de diagnostic moyen est de 41 jours avec un maximum de 200 jours pour quelques patients ayant présenté un tableau clinique fruste avec une asthénie au premier plan qui a conduit à une errance diagnostique, ce qui modifie l'évolution.

Les taux de survie globale de 76% à 5 ans et de 73% à 10 ans sont meilleurs que ceux rapportés par le premier essai randomisé SIOP I (Vigneron et al. 2016), séries dans lesquelles les patients étaient traités uniquement par irradiation cranio-spinale avec un complément de dose sur le lit tumoral (Tait et al. 1990). Si on le compare aux études plus récentes d'essais randomisés proposant des traitements combinés radio/chimio selon le risque, notre étude présente des survies équivalentes (Lannering et al. 2012).

Notre série montre que les Mb classiques ont une survie sans progression meilleure que les autres types histologiques de Mb. De même, les Mb identifiés comme risque standard par les nouveaux critères biomoléculaires ont une survie globale meilleure que les autres. De plus, les Mb desmoplastiques semblent être une entité encore hétérogène avec des critères pronostiques différents du Mb classique, à l'instar des études histologiques et biologiques actuelles (Smee et al. 2012; Northcott et al. 2012). Le taux de survie des Mb classiques est supérieur à celui des

Mb desmoplasiques. De plus, on constate que dans le groupe desmoplasique, l'âge au diagnostic est bien inférieur en moyenne que le groupe classique, ce qui est en accord avec les études actuelles qui montrent que le type desmoplasique englobe des formes plus précoces (Shih et al. 2014b). D'après les données de la nouvelle classification du Mb utilisée ce jour, les Mb sont essentiellement dans le groupe shh et surtout le pronostic de ce type de Mb est très différent selon l'âge au diagnostic. Alors que le pronostic est excellent chez les nourrissons, celui-ci est beaucoup plus défavorable chez les plus grands. Ainsi, d'après nos résultats, il semble important pour ce type histologique en particulier de trouver d'autres critères biomoléculaires discriminants afin d'homogénéiser le groupe pour mieux les corrélés au pronostic. L'intérêt serait peut être en attendant de nouvelles découvertes thérapeutiques de prendre en compte des données cliniques facilement accessibles afin de déterminer un score composite qui aurait plus de puissance statistique. Il est nécessaire de poursuivre les recherches actuelles dans ce sens afin de déterminer des facteurs pronostiques histo-pathologiques qui permettraient d'améliorer le pronostic mais surtout de moduler le traitement complémentaire et ainsi d'en limiter les séquelles (Fattet et al., 2009 ; von Hoff et al., 2010). Les traitements actuels combinant la chirurgie, la radiothérapie et/ou la chimiothérapie permettent actuellement de guérir la majorité des patients traités pour un Mb mais exposent à des séquelles notamment sur le plan neurocognitif potentiellement majeures qui sont encore sous-estimée (Lassaletta et al. 2015).

Ces nouveaux critères immuno-histochimiques permettent d'avancer dans la compréhension du Mb mais ils restent encore à ce jour difficile à rechercher en clinique de routine et sont encore aujourd'hui de l'ordre de la recherche. Les travaux actuels se basent donc sur l'identification de molécule telle que la beta-caténine, facile à identifier en routine, afin de classer chaque nouveau Mb diagnostiqué dans un des 4 grands groupes. A ce jour, il n'y a pas encore de telle protéine identifiée pour le groupe 2 (Shh) où sont classés actuellement les Mb desmoplasiques d'où

l'intérêt des études cliniques sur ce groupe en particulier, malgré les faibles effectifs pour essayer d'en préciser les critères pronostiques.

Nous avons un bon suivi de nos patients d'un point de vue scolaire ou professionnelle mais pas de données précises neuropsychologiques qui peut être une des limites de cette étude quand on connaît l'importance de séquelles cognitives des traitements complémentaires à long terme chez les enfants. L'évaluation neuropsychologique est en effet difficile chez l'enfant et encore plus dans la période aiguë de diagnostic quand l'existence d'une HIC rend impossible la réalisation de tests. Donc les capacités cognitives des enfants ne sont quasiment jamais évaluées avant la prise en charge. Alors que les séquelles postopératoires sont visibles immédiatement après la chirurgie, celles dues au traitement adjuvant ne peuvent pas être connues avant plusieurs années de suivi. En effet, ces traitements peuvent interférer avec le cerveau en développement de l'enfant avec un impact tardif sur le développement cognitif, qui sera d'autant plus important que l'enfant est jeune (Lassaletta et al. 2015). Ils nous semblent important, notamment pour déterminer les effets à distance de tous ces nouveaux traitements proposées aujourd'hui, d'intégrer des tests neuropsychologiques et de qualité de vie dans le suivi précoce et à distance de ces enfants. La problématique est celui de pouvoir distinguer entre séquelles liées à la chirurgie et celles qui sont particulièrement lié au traitement complémentaire nécessaire pour guérir ces patients.

Pour Vigneron et al. (2016), il est retrouvé 8 % de syndrome de fosse postérieure en lien avec une atteinte chirurgicale des noyaux dentelés. Ce syndrome est caractérisé par un mutisme akinétique, la présence de troubles neuropsychologiques avec atteintes de la capacité de mémoire de travail des enfants et surtout des troubles de la concentration qui sont en directe relation avec des problèmes scolaires capables de mettre ces enfants dans un état d'échec. En réalité le mutisme cérébelleux a été mis en relation avec la lésion des noyaux dentelés mais il faut dire que dans les formes tumorales très volumineuses, le noyau dentelé sont

repoussés voire englobés dans la tumeur. On sait aussi que le mutisme cérébelleux peut être en relation avec la souffrance des voies longues thalamiques ou à la souffrance thalamique due à l'hydrocéphalie. Il peut être aussi en relation à une souffrance corticale diffuse en lien avec l'HIC. Le mutisme akinétique est en général temporaire et régressif alors que les troubles neuropsychologiques sont capables d'apparaître voire s'aggraver avec le temps après traitement oncologique. Nous pensons que l'implication du cervelet dans l'apprentissage des enfants est une réalité certaine mais expliquer les relations entre séquelles et médulloblastomes nécessite une meilleure connaissance de la physiologie du cervelet et de sa topographie fonctionnelle et des relations exactes entre l'activité du cervelet et les noyaux cérébelleux profonds qui sont difficilement individualisables et individualisés pendant la chirurgie (Carmine Mottolese et al. 2013; C. Mottolese et al. 2015).

En ce qui concerne les séquelles endocriniennes, au même titre que le reste de la littérature, nous avons retrouvé essentiellement un déficit en hormone de croissance et en hormone thyroïdienne. La fréquence est de 30%, équivalente à la (Laughton et al. 2008; Heikens et al. 1998). Le problème du déficit endocrinien a été mis en évidence depuis longtemps et intéresse tout le système endocrinien. Il nécessite une prise en charge et un suivi systématique de tous les patients qu'ils doivent suivre tout leur vie. Un des objectifs de cette nouvelle classification est de proposer dans le groupe de Mb à bas risque, une désescalade thérapeutique afin de limiter autant que possible ces séquelles à distance des traitements prolongés qui sont si difficiles à prévoir. Cependant, nous n'avons pas encore suffisamment d'années de recul pour s'assurer que le taux de récurrence n'augmente pas au cours du suivi à long terme de ces malades. Ce critère sera à surveiller de très près dans les prochaines études de séries de patients afin de s'assurer que la désescalade thérapeutique n'a pas augmenté l'incidence des rechutes à distance.

Dans notre série, nous n'avons pas retrouvé d'effet de la qualité d'exérèse sur la survie, alors qu'il a été décrit comme un facteur de bon pronostic dans la littérature (Vigneron et al. 2016). Une étude récente de Thompson et al. rapportent des résultats allant dans le même sens. Ils constatent, sur une étude rétrospective de 787 enfants atteints de médulloblastome, que l'effet de la qualité d'exérèse est atténuée lorsque le sous-groupe histologique (wnt, ssh, 3 ou 4) est pris en compte (Thompson et al. 2016). Ainsi, ils suggèrent, et c'est également ce que nous pensons, que le traitement standard à recommander est toujours une exérèse complète. Seulement, lorsque la tumeur envahit le plancher, le tronc cérébral ou les nerfs mixtes, il peut alors être recommandé de ne pas pratiquer à tout prix une résection complète pour éviter des séquelles importantes voire une augmentation du taux de morbidité post-chirurgicale immédiate.

Le fait que le facteur exérèse chirurgicale ne semble pas être significatif dans notre étude peut favoriser une discussion qui a été déjà soulevée dans la littérature qui est celle de traiter le médulloblastome avec une simple biopsie suivie d'un traitement oncologique complémentaire. Le but serait de limiter au maximum les séquelles chirurgicales tout en maintenant un traitement optimal. Cela nécessiterait de futures études randomisées qui d'un point de vue éthique semble difficile à accepter. Nous avons déjà dans le passé (Données Dr Mottolese) pratiqué ce type de stratégies avec un résultat décevant car la chimiothérapie modifie la structure tumorale est celle de l'interface tumeur/cervelet, ce qui rend la chirurgie beaucoup plus complexe et dangereuse si elle s'avère nécessaire après le traitement médical.

D'autre part, il se pose la question de la faisabilité de cette biopsie. L'idéal serait de pouvoir réaliser ce geste au moment de la ventriculo-cisternostomie lorsqu'il existe une hydrocéphalie. Mais, lorsqu'on traite l'hydrocéphalie, l'aqueduc de Sylvius, est dans la majeure partie des cas, fermé, par compression de la lésion dans le 4^{ème} ventricule. La traversée de l'aqueduc pour accéder à la tumeur qui est dans l'espace du V4 représente une manœuvre difficile et dangereuse, même pour des opérateurs

experts en endoscopie. L'analyse histologique complète demande aussi du tissu tumoral pour les études de biologie moléculaire et la banque de tissu. Une biopsie par endoscopie ne permet pas d'obtenir des fragments suffisants pour ce type de conservation et d'analyse. Cela nécessite alors un abord direct de la fosse postérieure avec tous les risques chirurgicaux connus. Cette attitude semble encore peu utilisée sauf peut être dans certaines formes de tumeur géante du nourrisson pour lesquelles on peut avoir intérêt de faire diminuer la masse tumorale avant de pratiquer son exérèse. Une autre solution est la biopsie en condition stéréotaxique mais on sait que ce type d'intervention chez l'enfant présente un risque hémorragique non négligeable en lien avec le saignement osseux important chez l'enfant. De plus, les traitements complémentaires tels que la radiothérapie ne sont efficaces que sur des petits volumes de résidus ou tumeurs. Cette discussion peut se faire dans le cas de tumeurs envahissant le tronc cérébral où l'on sait que l'exérèse ne peut pas être complète.

Il est possible, au cours des années à venir que ces recommandations évoluent encore, au fur et à mesure que de nouveaux traitements efficaces sont découverts. Par exemple, la protonthérapie encore peu utilisée dans le médulloblastome pourrait remplacer progressivement la radiothérapie. Il a été montré que ce type d'irradiation est tout aussi efficace et ne présente pas plus de complications ou séquelles. Cela permet de diminuer la dose irradiée sans perdre en efficacité (Yock et al. 2016). Cependant, ce type d'irradiation reste encore rarement disponible en France avec une liste d'attente importante. Elle est donc et est réservée à des pathologies plus bénignes où le traitement par protons est nécessaire mais non urgente (le craniopharyngiome par exemple).

En conclusion, compte tenu de la complexité de la prise en charge du Mb, les recommandations actuelles sont de réaliser le traitement dans un milieu hyperspécialisé avec une approche multidisciplinaire qui comprend des équipes étoffées : neurochirurgicales, neuroradiologiques, d'oncologie pédiatrique, de neuro-oncologie, de radiologie et de réhabilitation physique et cognitives qui ont bien l'habitude de cette pathologie. Les essais thérapeutiques doivent être, de même systématiquement favorisés. C'est avec un tel état d'esprit que pourront ainsi être précisés :

- les possibilités de poursuivre la diminution des doses de la radiothérapie afin de limiter les séquelles à distance.

- le rôle précis et les modalités de chimiothérapie tant dans les formes dites à haut risque que dans celles dites à risque standard

- l'intérêt des traitements postopératoires par chimiothérapie exclusive chez les enfants de moins de 5 ans.

- les modalités de prise en charge des récurrences notamment la place des traitements plus rares comme l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

- la détermination en routine des critères de risque histologique et biologique validés et la mise en évidence de nouveaux critères permettant d'affiner la stratification du risque et du traitement.

C'est également dans le cadre des réseaux hyperspécialisés après le traitement initial qu'une surveillance multidisciplinaire concernant l'évolution cognitive, la croissance rachidienne, le fonctionnement endocrinien et les fonctions auditives et rénale sera mise en place afin de permettre une prise en charge précoce des séquelles de la maladie et de ses traitements, seul moyen de tendre vers une préservation de la qualité de vie, pour les patients qui sont affectés par cette maladie qui reste grave.

Enfin les liens avec la recherche fondamentale doivent systématiquement être encouragés dans le but de mieux connaître les voies impliqués dans la tumorigénèse et d'isoler de potentielles cibles thérapeutiques spécifiques comme la voie Hedgehog.

En oncologie pédiatrique, les enfants traités pour une tumeur cérébrale présentent en moyenne plus d'effets secondaires tardifs en rapport avec le traitement que la population d'enfants traités pour d'autres types de tumeurs (Lassaletta et al. 2015). Ceci nécessite l'intervention multidisciplinaire et coordonnée de nombreux soignants, qu'il s'agisse du pédiatre, du médecin généraliste, des médecins spécialistes (neuropédiatre et/ou médecin en réhabilitation fonctionnelle orienté en pédiatrie, endocrinologue pédiatre, ophtalmologue, oto-rhino-laryngologiste, pédopsychiatre, orthopédiste en cas d'irradiation rachidienne) et des spécialistes non médecins (neuropsychologues, enseignants, psychologues, travailleurs sociaux, kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste). L'évaluation précoce et prospective des séquelles neurocognitives permet d'identifier rapidement l'atteinte ou les atteintes nécessitant une intervention spécifique. Elle sera adaptée à l'âge de l'enfant, à la sévérité du déficit, au niveau scolaire, et permettra la mise en place des différentes mesures de rééducation nécessaires pour optimiser les progrès de l'enfant. Les évaluations endocriniennes systématiques après irradiation de la région hypothalamo-hypophysaire permettent l'instauration de traitements substitutifs, le plus fréquent étant le traitement par hormone de croissance (GH). L'hypoacousie, dont les facteurs de risque sont la radiothérapie et les cytotoxiques dérivés des sels de platine (cisplatine L carboplatine), peut rendre nécessaire le port de prothèses auditives et une prise en charge orthophonique.

Enfin, alors que de nombreux progrès ont été faits ces dernières années sur la prise en charge du médulloblastome, le pronostic reste encore décevant pour une partie des patients. De plus, les séquelles à long terme des traitements adjuvants restent un problème entier. Se développent de plus en plus, au fur et à mesure que nos connaissances avancent, un traitement au cas par cas mieux adapté à chaque spécificité biologique de la tumeur peut être utilisée. Une nouvelle classification permettant une stratification existe aujourd'hui avec des possibilités de stratégies thérapeutiques différentes qui sont pour le moment utilisées en fonction des besoins

individuels et qui reste à valider chez un plus grand nombre de patients dans des études randomisées. Etant donné l'évolution permanente de la stratification des patients, il est difficile d'envisager des études de groupes à grande échelle pour des essais prospectifs tant la variété de Mb est grande avec des variations de survie importante. Une collaboration internationale devient alors nécessaire.

V-CONCLUSION

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

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

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

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

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

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

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

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

Notre travail de thèse est focalisé sur une revue rétrospective concernant les patients traités et suivis à Lyon pour un Mb depuis 2000. Nous nous sommes attachées à mettre en évidence l'hétérogénéité des phénotypes dans le Mb pédiatrique, l'évolution de thérapeutiques utilisées pendant cette dernière année et les résultats en terme de survie et de qualité de vie pour ces patients avec une maladie grave. Cette étude est uni centrique mais confirme que dans le groupe de bas risque la survie est de 78 % à 10 ans qui est conforme aux taux de survie des séries multicentriques avec des cohortes de patients plus importantes. Dans le groupe à haut risque le taux de survie est dans notre série de 65% mais en accord avec les données de la littérature. Ces résultats confirment donc la nécessité de continuer les études pour préciser les critères génétiques de ces tumeurs pour mieux adapter les traitements complémentaires.

De façon générale, notre série, confirme que le Mb reste une tumeur maligne grave pour lequel nous avons un arsenal thérapeutique sans cesse en évolution et adapté aux nouvelles données génétiques. Le pronostic global est satisfaisant avec une survie à 10 ans de l'ordre de 78% pour les formes à bas risque mais reste catastrophique pour certains d'entre eux, ce qui est un argument supplémentaire pour continuer les recherches dans ce domaine et pour améliorer l'efficacité du traitement à la tumeur et aussi améliorer la survie globale a long terme avec une bonne qualité de vie .

Nom, prénom du candidat : GRASSIOT, Blandine

CONCLUSIONS

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

La prise en charge thérapeutique a énormément évolué au cours des dernières années compte tenu des découvertes sur la génétique et la biologie moléculaire de ces tumeurs. En conséquence des programmes thérapeutiques très prometteurs basés sur la biologie moléculaire peuvent être utilisés en fonction de la stratification des facteurs de risque. De nouvelles classifications ont été mises au point qui nous permettent de stratifier les malades en différents groupes de médulloblastomes avec des caractéristiques et des évolutions cliniques différentes. Actuellement, on a individualisé 4 groupes de médulloblastomes qui ont un marquage génétique spécifique et des propositions thérapeutiques adaptées et un pronostic différents. Ces nouvelles stratégies thérapeutiques ciblées ont permis d'une part d'améliorer considérablement la survie globale de ces patients et elles ont permis de proposer des désescalades thérapeutiques afin de limiter les séquelles à long terme mais aussi dans le formes a plus haut risque de les intensifiés.

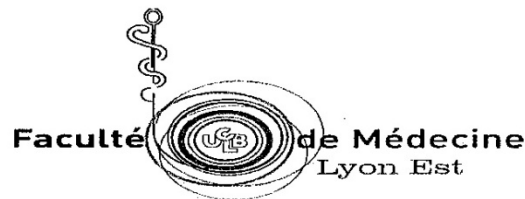
Chez les enfants en âge inférieur à 5 ans avec une maladie à bas risque et une signature biomoléculaire favorable la chimiothérapie est la base du traitement complémentaire.

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

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

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

Notre travail de thèse est focalisé sur une revue rétrospective concernant les patients traités et suivis à Lyon pour un médulloblastome depuis 2000. Nous nous sommes attachées à mettre en évidence l'hétérogénéité des phénotypes dans le médulloblastome pédiatrique, l'évolution de thérapeutiques utilisées pendant cette dernière année et les résultats en terme de survie et de qualité de vie pour ces patients avec une maladie grave. Cette étude est uni centrique mais confirme que dans le groupe de bas risque la survie est de 78 % à 10 ans qui est conforme aux taux de survie des séries multicentriques avec



des cohortes de patients plus importantes. Dans le groupe à haut risque le taux de survie est dans notre série de 40 % ? mais en accord avec les données de la littérature .Ces résultats confirment donc la nécessité de continuer les études pour préciser les critères génétiques de ces tumeurs pour mieux adapter les traitements complémentaires.

De façon générale, notre série, confirme que le médulloblastome reste une tumeur maligne grave pour lequel nous avons un arsenal thérapeutique sans cesse en évolution et adapté aux nouvelles données génétiques. Le pronostic global est satisfaisant avec une survie à 10 ans de l'ordre de 78% pour les formes a bas risque mais reste catastrophique pour certains d'entre eux, ce qui est un argument supplémentaire pour continuer les recherches dans ce domaine et pour améliorer l'efficacité du traitement à la tumeur et aussi améliorer la survie globale a long terme avec une bonne qualité de vie .

Le Président de la thèse,

Nom et Prénom du Président

Signature

En ligne c'est

VU :

**Le Doyen de la Faculté de Médecine
Lyon-Est**

Professeur

VU :

**Pour Le Président de l'Université
Le Président du Comité de
Coordination des Etudes Médicales**

Professeur

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le

15 SEP. 2016

Bibliographie

- Baheti, Akshay D., Amit S. Mahore, Bhooshan P. Zade, and Rakesh Jalali. 2010. "Meningioma and Cavernous Angioma Following Childhood Radiotherapy." *Journal of Cancer Research and Therapeutics* 6 (3): 333–35. doi:10.4103/0973-1482.73348.
- Bailey, C. C., A. Gnekow, S. Wellek, M. Jones, C. Round, J. Brown, A. Phillips, and M. K. Neidhardt. 1995. "Prospective Randomised Trial of Chemotherapy given before Radiotherapy in Childhood Medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II." *Medical and Pediatric Oncology* 25 (3): 166–78.
- Bailey P, Cushing H. n.d. "Medulloblastoma Cerebelli : A Common Type of a Common Type of Midcerebellar Glioma of Childhood." 14:192-223. C.
- Bourdeaut, Franck, Catherine Miquel, Claire Alapetite, Thomas Roujeau, and Francois Doz. 2011. "Medulloblastomas: Update on a Heterogeneous Disease." *Current Opinion in Oncology* 23 (6): 630–37. doi:10.1097/CCO.0b013e32834ace3f.
- Brasme, Jean-François, Michèle Morfouace, Jacques Grill, Alain Martinot, René Amalberti, Catherine Bons-Letouzey, and Martin Chalumeau. 2012. "Delays in Diagnosis of Paediatric Cancers: A Systematic Review and Comparison with Expert Testimony in Lawsuits." *The Lancet. Oncology* 13 (10): e445-459. doi:10.1016/S1470-2045(12)70361-3.
- Brinkman, Tara M., Cori C. Liptak, Brian L. Delaney, Christine A. Chordas, Anna C. Muriel, and Peter E. Manley. 2013. "Suicide Ideation in Pediatric and Adult Survivors of Childhood Brain Tumors." *Journal of Neuro-Oncology* 113 (3): 425–32. doi:10.1007/s11060-013-1130-6.
- Brown, H. G., J. L. Kepner, E. J. Perlman, H. S. Friedman, D. R. Strother, P. K. Duffner, L. E. Kun, P. T. Goldthwaite, and P. C. Burger. 2000. "'Large Cell/anaplastic' medulloblastomas: A Pediatric Oncology Group Study." *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 59 (10): 857–65.
- Brugières, Laurence, Audrey Remenieras, Gaëlle Pierron, Pascale Varlet, Sébastien Forget, Véronique Byrde, Johnny Bombled, et al. 2012. "High Frequency of Germline SUFU Mutations in Children with Desmoplastic/nodular Medulloblastoma Younger than 3 Years of Age." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (17): 2087–93. doi:10.1200/JCO.2011.38.7258.
- Bull, Kim S., Christina Lioffi, David Culliford, Janet L. Peacock, Colin R. Kennedy, and Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG). 2014. "Child-Related Characteristics Predicting Subsequent Health-Related Quality of Life in 8- to 14-Year-Old Children with and without Cerebellar Tumors: A Prospective Longitudinal Study." *Neuro-Oncology Practice* 1 (3): 114–22. doi:10.1093/nop/npu016.

- Burki, Talha Khan. 2016. "Postoperative Radiotherapy for Paediatric Medulloblastoma." *The Lancet. Oncology* 17 (9): e381. doi:10.1016/S1470-2045(16)30390-4.
- Cağlar, Kudret, Selma Unal, Ahmet Cetinkaya, Fatma Gümrük, and Sevgi Yetgin. 2003. "Acute Lymphoblastic Leukemia as a Second Malignant Neoplasm in a Child with Medulloblastoma." *Pediatric Hematology and Oncology* 20 (7): 535–37.
- Cağlar, Kudret, Ali Varan, Canan Akyüz, Ugur Selek, Tezer Kutluk, Bilgehan Yalçın, I. Lale Atahan, and Münevver Büyükpamukçu. 2006. "Second Neoplasms in Pediatric Patients Treated for Cancer: A Center's 30-Year Experience." *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 28 (6): 374–78.
- Carrie, C., S. Hoffstetter, F. Gomez, V. Moncho, F. Doz, C. Alapetite, X. Murraciale, et al. 1999. "Impact of Targeting Deviations on Outcome in Medulloblastoma: Study of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP)." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 45 (2): 435–39.
- Chang, C H, E M Housepian, and C Herbert Jr. 1969. "An Operative Staging System and a Megavoltage Radiotherapeutic Technic for Cerebellar Medulloblastomas." *Radiology* 93 (6): 1351–59. doi:10.1148/93.6.1351.
- Chastagner, P., E. Bouffet, J. Grill, and C. Kalifa. 2001. "What Have We Learnt from Previous Phase II Trials to Help in the Management of Childhood Brain Tumours?" *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 37 (16): 1981–93.
- Cordier, S., B. Lefeuvre, G. Filippini, R. Peris-Bonet, M. Farinotti, G. Lovicu, and L. Mandereau. 1997. "Parental Occupation, Occupational Exposure to Solvents and Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Risk of Childhood Brain Tumors (Italy, France, Spain)." *Cancer Causes & Control: CCC* 8 (5): 688–97.
- De Smet, Hyo Jung, Hanne Baillieux, Coriene Catsman-Berrevoets, Peter P. De Deyn, Peter Mariën, and Philippe F. Paquier. 2007. "Postoperative Motor Speech Production in Children with the Syndrome of 'Cerebellar' Mutism and Subsequent Dysarthria: A Critical Review of the Literature." *European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society* 11 (4): 193–207. doi:10.1016/j.ejpn.2007.01.007.
- Desandes, Emmanuel, Sandra Guissou, Pascal Chastagner, and Brigitte Lacour. 2014. "Incidence and Survival of Children with Central Nervous System Primitive Tumors in the French National Registry of Childhood Solid Tumors." *Neuro-Oncology*, January. doi:10.1093/neuonc/not309.
- Deshmukh, Vivek R., Eberval Gadelha Figueiredo, Puspha Deshmukh, Neil R. Crawford, Mark C. Preul, and Robert F. Spetzler. 2006. "Quantification and Comparison of Telovelar and Transvermian Approaches to the Fourth Ventricle." *Neurosurgery* 58 (4 Suppl 2): ONS-202-206; discussion ONS-206-207. doi:10.1227/01.NEU.0000207373.26614.BF.

- Doyen, J., P.-Y. Bondiau, K. Benezery, J. Thariat, M. Vidal, A. Gérard, J. Hérault, C. Carrie, and J.-M. Hannoun-Lévi. 2016. "[Indications and results for protontherapy in cancer treatments]." *Cancer Radiotherapie: Journal De La Societe Francaise De Radiotherapie Oncologique*, September. doi:10.1016/j.canrad.2016.06.005.
- Duffner, P. K., M. E. Cohen, M. L. Voorhess, M. H. MacGillivray, M. L. Brecher, A. Panahon, and B. B. Gilani. 1985. "Long-Term Effects of Cranial Irradiation on Endocrine Function in Children with Brain Tumors. A Prospective Study." *Cancer* 56 (9): 2189–93.
- Egan, G., K. A. Cervone, P. C. Philips, J. B. Belasco, J. L. Finlay, and S. L. Gardner. 2016. "Phase I Study of Temozolomide in Combination with Thiotepa and Carboplatin with Autologous Hematopoietic Cell Rescue in Patients with Malignant Brain Tumors with Minimal Residual Disease." *Bone Marrow Transplantation* 51 (4): 542–45. doi:10.1038/bmt.2015.313.
- Ellison, David W, James Dalton, Mehmet Kocak, Sarah Leigh Nicholson, Charles Fraga, Geoff Neale, Anna M Kenney, et al. 2011. "Medulloblastoma: Clinicopathological Correlates of SHH, WNT, and Non-SHH/WNT Molecular Subgroups." *Acta Neuropathologica* 121 (3): 381–96. doi:10.1007/s00401-011-0800-8.
- Ellison, David W, Olabisi E Onilude, Janet C Lindsey, Meryl E Lusher, Claire L Weston, Roger E Taylor, Andrew D Pearson, Steven C Clifford, and United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee. 2005. "Beta-Catenin Status Predicts a Favorable Outcome in Childhood Medulloblastoma: The United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 23 (31): 7951–57. doi:10.1200/JCO.2005.01.5479.
- Entz-Werle, Natacha, Emilie De Carli, Stéphane Ducassou, Michèle Legrain, Jacques Grill, and Christelle Dufour. 2008. "Medulloblastoma: What Is the Role of Molecular Genetics?" *Expert Review of Anticancer Therapy* 8 (7): 1169–81. doi:10.1586/14737140.8.7.1169.
- Evans, D. G., J. M. Birch, and C. I. Orton. 1991. "Brain Tumours and the Occurrence of Severe Invasive Basal Cell Carcinoma in First Degree Relatives with Gorlin Syndrome." *British Journal of Neurosurgery* 5 (6): 643–46.
- Evans, D. G., P. A. Farndon, L. D. Burnell, H. R. Gattamaneni, and J. M. Birch. 1991. "The Incidence of Gorlin Syndrome in 173 Consecutive Cases of Medulloblastoma." *British Journal of Cancer* 64 (5): 959–61.
- Fossati, Piero, Umberto Ricardi, and Roberto Orecchia. 2009. "Pediatric Medulloblastoma: Toxicity of Current Treatment and Potential Role of Protontherapy." *Cancer Treatment Reviews* 35 (1): 79–96. doi:10.1016/j.ctrv.2008.09.002.

- Fouladi, M., J. Langston, R. Mulhern, D. Jones, X. Xiong, J. Yang, S. Thompson, et al. 2000. "Silent Lacunar Lesions Detected by Magnetic Resonance Imaging of Children with Brain Tumors: A Late Sequela of Therapy." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 18 (4): 824–31.
- Fritch Lilla, Stephanie A., Joanna S. Yi, Beth A. C. Hall, and Christopher L. Moertel. 2014. "A Novel APC Gene Mutation Associated with a Severe Phenotype in a Patient with Turcot Syndrome." *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* 36 (3): e177-179. doi:10.1097/MPH.0000000000000009.
- Gajjar, Amar, Murali Chintagumpala, David Ashley, Stewart Kellie, Larry E. Kun, Thomas E. Merchant, Shaio Woo, et al. 2006. "Risk-Adapted Craniospinal Radiotherapy Followed by High-Dose Chemotherapy and Stem-Cell Rescue in Children with Newly Diagnosed Medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): Long-Term Results from a Prospective, Multicentre Trial." *The Lancet. Oncology* 7 (10): 813–20. doi:10.1016/S1470-2045(06)70867-1.
- Garrè, Maria Luisa, Armando Cama, Francesca Bagnasco, Giovanni Morana, Felice Giangaspero, Massimo Brisigotti, Claudio Gambini, et al. 2009. "Medulloblastoma Variants: Age-Dependent Occurrence and Relation to Gorlin Syndrome--a New Clinical Perspective." *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research* 15 (7): 2463–71. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-2023.
- Gerber, Nicolas U., Katja von Hoff, André O. von Bueren, Wiebke Treulieb, Frank Deinlein, Martin Benesch, Isabella Zwiener, et al. 2012. "A Long Duration of the Prediagnostic Symptomatic Interval Is Not Associated with an Unfavourable Prognosis in Childhood Medulloblastoma." *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 48 (13): 2028–36. doi:10.1016/j.ejca.2011.11.012.
- Gloude, Nicholas J., Janet M. Yoon, and John R. Crawford. 2016. "Novel PTCH1 Mutation in a Young Child With Gorlin Syndrome and Medulloblastoma." *Pediatric Blood & Cancer* 63 (6): 1128–29. doi:10.1002/pbc.25913.
- Goldstein, A. M., J. Yuen, and M. A. Tucker. 1997. "Second Cancers after Medulloblastoma: Population-Based Results from the United States and Sweden." *Cancer Causes & Control: CCC* 8 (6): 865–71.
- Goldwein, J. W., J. Radcliffe, J. Johnson, T. Moshang, R. J. Packer, L. N. Sutton, L. B. Rorke, and G. J. D'Angio. 1996. "Updated Results of a Pilot Study of Low Dose Craniospinal Irradiation plus Chemotherapy for Children under Five with Cerebellar Primitive Neuroectodermal Tumors (Medulloblastoma)." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 34 (4): 899–904.
- Grill, Jacques, Christian Sainte-Rose, Anne Jouvét, Jean-Claude Gentet, Odile Lejars, Didier Frappaz, François Doz, et al. 2005. "Treatment of Medulloblastoma with Postoperative Chemotherapy Alone: An SFOP Prospective Trial in Young Children." *The Lancet. Oncology* 6 (8): 573–80. doi:10.1016/S1470-2045(05)70252-7.

- Grill, J., V. K. Renaux, C. Bulteau, D. Viguier, C. Levy-Piebois, C. Sainte-Rose, G. Dellatolas, M. A. Raquin, I. Jambaqué, and C. Kalifa. 1999. "Long-Term Intellectual Outcome in Children with Posterior Fossa Tumors according to Radiation Doses and Volumes." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 45 (1): 137–45.
- Gurney, James G., Nina S. Kadan-Lottick, Roger J. Packer, Joseph P. Neglia, Charles A. Sklar, Judy A. Punyko, Marilyn Stovall, et al. 2003. "Endocrine and Cardiovascular Late Effects among Adult Survivors of Childhood Brain Tumors: Childhood Cancer Survivor Study." *Cancer* 97 (3): 663–73. doi:10.1002/cncr.11095.
- Hope, Andrew J., David B. Mansur, Pang-Hsien Tu, and Joseph R. Simpson. 2006. "Metachronous Secondary Atypical Meningioma and Anaplastic Astrocytoma after Postoperative Craniospinal Irradiation for Medulloblastoma." *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 22 (9): 1201–7. doi:10.1007/s00381-006-0062-2.
- Hoppe-Hirsch, E., D. Renier, A. Lellouch-Tubiana, C. Sainte-Rose, A. Pierre-Kahn, and J. F. Hirsch. 1990. "Medulloblastoma in Childhood: Progressive Intellectual Deterioration." *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 6 (2): 60–65.
- Hoshida, Reid, and Rahul Jandial. 2016. "2016 WHO Classification of Central Nervous System Tumors: An Era of Molecular Biology." *World Neurosurgery*, July. doi:10.1016/j.wneu.2016.07.082.
- Kann, Benjamin H., Henry S. Park, Nataniel H. Lester-Coll, Debra N. Yeboa, Viviana Benitez, Atif J. Khan, Ranjit S. Bindra, Asher M. Marks, and Kenneth B. Roberts. 2016. "Postoperative Radiotherapy Patterns of Care and Survival Implications for Medulloblastoma in Young Children." *JAMA Oncology*, August. doi:10.1001/jamaoncol.2016.2547.
- Kleihues, Paul, David N. Louis, Bernd W. Scheithauer, Lucy B. Rorke, Guido Reifenberger, Peter C. Burger, and Webster K. Cavenee. 2002. "The WHO Classification of Tumors of the Nervous System." *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 61 (3): 215–225–229.
- Kombogiorgas, D, S Sgouros, A R Walsh, A D Hockley, M Stevens, R Grundy, A Peet, M English, and D Spooner. 2007. "Outcome of Children with Posterior Fossa Medulloblastoma: A Single Institution Experience over the Decade 1994–2003." *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 23 (4): 399–405. doi:10.1007/s00381-006-0258-5.
- Kortmann, R. D., J. Kühl, B. Timmermann, U. Mittler, C. Urban, V. Budach, E. Richter, et al. 2000. "Postoperative Neoadjuvant Chemotherapy before Radiotherapy as Compared to Immediate Radiotherapy Followed by Maintenance Chemotherapy in the Treatment of Medulloblastoma in Childhood: Results of the German Prospective Randomized Trial HIT '91." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 46 (2): 269–79.

- Küper, Michael, and Dagmar Timmann. 2013. "Cerebellar Mutism." *Brain and Language* 127 (3): 327–33. doi:10.1016/j.bandl.2013.01.001.
- Lannering, Birgitta, Stefan Rutkowski, Francois Doz, Barry Pizer, Göran Gustafsson, Aurora Navajas, Maura Massimino, et al. 2012. "Hyperfractionated versus Conventional Radiotherapy Followed by Chemotherapy in Standard-Risk Medulloblastoma: Results from the Randomized Multicenter HIT-SIOP PNET 4 Trial." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (26): 3187–93. doi:10.1200/JCO.2011.39.8719.
- Lassaletta, Alvaro, Eric Bouffet, Donald Mabbott, and Abhaya V. Kulkarni. 2015. "Functional and Neuropsychological Late Outcomes in Posterior Fossa Tumors in Children." *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 31 (10): 1877–90. doi:10.1007/s00381-015-2829-9.
- Louis, David N, Hiroko Ohgaki, Otmar D Wiestler, Webster K Cavenee, Peter C Burger, Anne Jouvet, Bernd W Scheithauer, and Paul Kleihues. 2007. "The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System." *Acta Neuropathologica* 114 (2): 97–109. doi:10.1007/s00401-007-0243-4.
- McKean-Cowdin, R., S. Preston-Martin, J. M. Pogoda, E. A. Holly, B. A. Mueller, and R. L. Davis. 1998. "Parental Occupation and Childhood Brain Tumors: Astroglial and Primitive Neuroectodermal Tumors." *Journal of Occupational and Environmental Medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine* 40 (4): 332–40.
- Moeller, Benjamin J., Murali Chintagumpala, Jimmy J. Philip, David R. Grosshans, Mary F. McAleer, Shiao Y. Woo, Paul W. Gidley, Tribhawan S. Vats, and Anita Mahajan. 2011. "Low Early Ototoxicity Rates for Pediatric Medulloblastoma Patients Treated with Proton Radiotherapy." *Radiation Oncology (London, England)* 6: 58. doi:10.1186/1748-717X-6-58.
- Mostow, E. N., J. Byrne, R. R. Connelly, and J. J. Mulvihill. 1991. "Quality of Life in Long-Term Survivors of CNS Tumors of Childhood and Adolescence." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 9 (4): 592–99.
- Mottolese, Carmine, Nathalie Richard, Sylvain Harquel, Alexandru Szathmari, Angela Sirigu, and Michel Desmurget. 2013. "Mapping Motor Representations in the Human Cerebellum." *Brain: A Journal of Neurology* 136 (Pt 1): 330–42. doi:10.1093/brain/aws186.
- Mottolese, C., A. Szathmari, P.-A. Beuriat, A. Sirigu, and M. Desmurget. 2015. "Sensorimotor Mapping of the Human Cerebellum during Pineal Region Surgery." *Neuro-Chirurgie* 61 (2–3): 101–5. doi:10.1016/j.neuchi.2013.05.004.
- Mulhern, Raymond K., Shawna L. Palmer, Thomas E. Merchant, Dana Wallace, Mehmet Kocak, Pim Brouwers, Kevin Krull, et al. 2005. "Neurocognitive Consequences of Risk-Adapted Therapy for Childhood Medulloblastoma." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 23 (24): 5511–19. doi:10.1200/JCO.2005.00.703.

- Mussi, A. C., and A. L. Rhoton. 2000. "Telovelar Approach to the Fourth Ventricle: Microsurgical Anatomy." *Journal of Neurosurgery* 92 (5): 812–23. doi:10.3171/jns.2000.92.5.0812.
- Nakamizo, A., S. Nishio, T. Inamura, H. Koga, K. Yamabe, H. Kuba, T. Matsushima, and M. Fukui. 2001. "Evolution of Malignant Cerebellar Astrocytoma at the Site of a Treated Medulloblastoma: Report of Two Cases." *Acta Neurochirurgica* 143 (7): 697–700.
- Northcott, Paul A., Stefan M. Pfister, and David T. W. Jones. 2015. "Next-Generation (Epi)genetic Drivers of Childhood Brain Tumours and the Outlook for Targeted Therapies." *The Lancet. Oncology* 16 (6): e293-302. doi:10.1016/S1470-2045(14)71206-9.
- Northcott, Paul A, David J H Shih, John Peacock, Livia Garzia, A Sorana Morrissy, Thomas Zichner, Adrian M Stütz, et al. 2012. "Subgroup-Specific Structural Variation across 1,000 Medulloblastoma Genomes." *Nature* 488 (7409): 49–56. doi:10.1038/nature11327.
- Ogilvy-Stuart, A. L., P. E. Clayton, and S. M. Shalet. 1994. "Cranial Irradiation and Early Puberty." *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 78 (6): 1282–86. doi:10.1210/jcem.78.6.8200926.
- Olshan, J. S., J. Gubernick, R. J. Packer, G. J. D'Angio, J. W. Goldwein, S. M. Willi, and T. Moshang. 1992. "The Effects of Adjuvant Chemotherapy on Growth in Children with Medulloblastoma." *Cancer* 70 (7): 2013–17.
- Packer, R. J., J. M. Boyett, A. J. Janss, T. Stavrou, L. Kun, J. Wisoff, C. Russo, et al. 2001. "Growth Hormone Replacement Therapy in Children with Medulloblastoma: Use and Effect on Tumor Control." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 19 (2): 480–87.
- Packer, R. J., J. Goldwein, H. S. Nicholson, L. G. Vezina, J. C. Allen, M. D. Ris, K. Muraszko, et al. 1999. "Treatment of Children with Medulloblastomas with Reduced-Dose Craniospinal Radiation Therapy and Adjuvant Chemotherapy: A Children's Cancer Group Study." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 17 (7): 2127–36.
- Packer, Roger J., Amar Gajjar, Gilbert Vezina, Lucy Rorke-Adams, Peter C. Burger, Patricia L. Robertson, Lisa Bayer, et al. 2006. "Phase III Study of Craniospinal Radiation Therapy Followed by Adjuvant Chemotherapy for Newly Diagnosed Average-Risk Medulloblastoma." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 24 (25): 4202–8. doi:10.1200/JCO.2006.06.4980.
- Packer, Roger J., Brian R. Rood, and Tobey J. MacDonald. 2003. "Medulloblastoma: Present Concepts of Stratification into Risk Groups." *Pediatric Neurosurgery* 39 (2): 60–67. doi:71316.

- Palmer, Shawna L, Carol Armstrong, Arzu Onar-Thomas, Shengjie Wu, Dana Wallace, Melanie J Bonner, Jane Schreiber, et al. 2013. "Processing Speed, Attention, and Working Memory after Treatment for Medulloblastoma: An International, Prospective, and Longitudinal Study." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (28): 3494–3500. doi:10.1200/JCO.2012.47.4775.
- Patay, Zoltan. 2015. "Postoperative Posterior Fossa Syndrome: Unraveling the Etiology and Underlying Pathophysiology by Using Magnetic Resonance Imaging." *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 31 (10): 1853–58. doi:10.1007/s00381-015-2796-1.
- Paterson, E., and R. F. Farr. 1953. "Cerebellar Medulloblastoma: Treatment by Irradiation of the Whole Central Nervous System." *Acta Radiologica* 39 (4): 323–36.
- Pirotte, Benoit J. M., Alphonse Lubansu, Nicolas Massager, David Wikler, Patrick Van Bogaert, Marc Levivier, Jacques Brotchi, and Serge Goldman. 2010. "Clinical Impact of Integrating Positron Emission Tomography during Surgery in 85 Children with Brain Tumors." *Journal of Neurosurgery. Pediatrics* 5 (5): 486–99. doi:10.3171/2010.1.PEDS09481.
- Puget, Stephanie, Nathalie Boddaert, Delphine Viguié, Virginie Kieffer, Christine Bulteau, Matthew Garnett, Delphine Callu, et al. 2009. "Injuries to Inferior Vermis and Dentate Nuclei Predict Poor Neurological and Neuropsychological Outcome in Children with Malignant Posterior Fossa Tumors." *Cancer* 115 (6): 1338–47. doi:10.1002/cncr.24150.
- Ramaswamy, Vijay, Marc Remke, Eric Bouffet, Claudia C Faria, Sebastien Perreault, Yoon-Jae Cho, David J Shih, et al. 2013. "Recurrence Patterns across Medulloblastoma Subgroups: An Integrated Clinical and Molecular Analysis." *The Lancet Oncology* 14 (12): 1200–1207. doi:10.1016/S1470-2045(13)70449-2.
- Rausch, Tobias, David T W Jones, Marc Zapatka, Adrian M Stütz, Thomas Zichner, Joachim Weischenfeldt, Natalie Jäger, et al. 2012. "Genome Sequencing of Pediatric Medulloblastoma Links Catastrophic DNA Rearrangements with TP53 Mutations." *Cell* 148 (1–2): 59–71. doi:10.1016/j.cell.2011.12.013.
- Rutka, J. T., and H. J. Hoffman. 1996. "Medulloblastoma: A Historical Perspective and Overview." *Journal of Neuro-Oncology* 29 (1): 1–7.
- Rutkowski, Stefan, Udo Bode, Frank Deinlein, Holger Ottensmeier, Monika Warmuth-Metz, Niels Soerensen, Norbert Graf, et al. 2005. "Treatment of Early Childhood Medulloblastoma by Postoperative Chemotherapy Alone." *The New England Journal of Medicine* 352 (10): 978–86. doi:10.1056/NEJMoa042176.
- Rutkowski, Stefan, Katja von Hoff, Angela Emser, Isabella Zwiener, Torsten Pietsch, Dominique Figarella-Branger, Felice Giangaspero, et al. 2010. "Survival and Prognostic Factors of Early Childhood Medulloblastoma: An International Meta-Analysis." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 28 (33): 4961–68. doi:10.1200/JCO.2010.30.2299.

- Shalet, S. M., B. Gibson, R. Swindell, and D. Pearson. 1987. "Effect of Spinal Irradiation on Growth." *Archives of Disease in Childhood* 62 (5): 461–64.
- Shih, David J H, Paul A Northcott, Marc Remke, Andrey Korshunov, Vijay Ramaswamy, Marcel Kool, Betty Luu, et al. 2014a. "Cytogenetic Prognostication within Medulloblastoma Subgroups." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 32 (9): 886–96. doi:10.1200/JCO.2013.50.9539.
- . 2014b. "Cytogenetic Prognostication within Medulloblastoma Subgroups." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 32 (9): 886–96. doi:10.1200/JCO.2013.50.9539.
- Skowron, Patryk, Vijay Ramaswamy, and Michael D. Taylor. 2015. "Genetic and Molecular Alterations across Medulloblastoma Subgroups." *Journal of Molecular Medicine (Berlin, Germany)* 93 (10): 1075–84. doi:10.1007/s00109-015-1333-8.
- Smee, Robert I, Janet R Williams, Katie J De-Loyde, Nicola S Meagher, and Richard Cohn. 2012. "Medulloblastoma: Progress over Time." *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology* 56 (2): 227–34. doi:10.1111/j.1754-9485.2012.02349.x.
- Smith, Miriam J., Christian Beetz, Simon G. Williams, Sanjeev S. Bhaskar, James O'Sullivan, Beverley Anderson, Sarah B. Daly, et al. 2014. "Germline Mutations in SUFU Cause Gorlin Syndrome-Associated Childhood Medulloblastoma and Redefine the Risk Associated with PTCH1 Mutations." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 32 (36): 4155–61. doi:10.1200/JCO.2014.58.2569.
- Stevens, M. C., A. H. Cameron, K. R. Muir, S. E. Parkes, H. Reid, and H. Whitwell. 1991. "Descriptive Epidemiology of Primary Central Nervous System Tumours in Children: A Population-Based Study." *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* 3 (6): 323–29.
- Strojan, P., M. Popović, and B. Jereb. 2000. "Secondary Intracranial Meningiomas after High-Dose Cranial Irradiation: Report of Five Cases and Review of the Literature." *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 48 (1): 65–73.
- Szathmari, Alexandru, Philippe Thiesse, Sophie Galand-desmé, Carmine Mottolese, Philippe Bret, Emmanuel Jouanneau, Jacques Guyotat, Laurence Lion-François, and Didier Frappaz. 2010. "Correlation between Pre- or Postoperative MRI Findings and Cerebellar Sequelae in Patients with Medulloblastomas." *Pediatric Blood & Cancer* 55 (7): 1310–16. doi:10.1002/pbc.22802.
- Taillandier, L, M Blonski, C Carrie, V Bernier, F Bonnetain, F Bourdeaut, I-C Thomas, et al. 2011. "[Medulloblastomas: review]." *Revue neurologique* 167 (5): 431–48. doi:10.1016/j.neurol.2011.01.014.
- Tait, D. M., H. Thornton-Jones, H. J. Bloom, J. Lemerle, and P. Morris-Jones. 1990. "Adjuvant Chemotherapy for Medulloblastoma: The First Multi-Centre Control Trial of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP I)." *European Journal of Cancer (Oxford, England: 1990)* 26 (4): 464–69.

- Tamburrini, G., P. Frassanito, D. Chieffo, L. Massimi, M. Caldarelli, and C. Di Rocco. 2015. "Cerebellar Mutism." *Child's Nervous System: ChNS: Official Journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 31 (10): 1841–51. doi:10.1007/s00381-015-2803-6.
- Taylor, Michael D, Paul A Northcott, Andrey Korshunov, Marc Remke, Yoon-Jae Cho, Steven C Clifford, Charles G Eberhart, et al. 2012. "Molecular Subgroups of Medulloblastoma: The Current Consensus." *Acta Neuropathologica* 123 (4): 465–72. doi:10.1007/s00401-011-0922-z.
- Thomas, P. R., M. Deutsch, J. L. Kepner, J. M. Boyett, J. Krischer, P. Aronin, L. Albright, et al. 2000. "Low-Stage Medulloblastoma: Final Analysis of Trial Comparing Standard-Dose with Reduced-Dose Neuraxis Irradiation." *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 18 (16): 3004–11.
- Thompson, Eric M., Thomas Hielscher, Eric Bouffet, Marc Remke, Betty Luu, Sridharan Gururangan, Roger E. McLendon, et al. 2016. "Prognostic Value of Medulloblastoma Extent of Resection after Accounting for Molecular Subgroup: A Retrospective Integrated Clinical and Molecular Analysis." *The Lancet. Oncology* 17 (4): 484–95. doi:10.1016/S1470-2045(15)00581-1.
- Uday, Suma, Robert D. Murray, Susan Picton, Paul Chumas, Midhu Raju, Manju Chandwani, and Sabah Alvi. 2015. "Endocrine Sequelae beyond 10 Years in Survivors of Medulloblastoma." *Clinical Endocrinology* 83 (5): 663–70. doi:10.1111/cen.12815.
- Vigneron, C., D. Antoni, A. Coca, N. Entz-Werlé, P. Lutz, A. Spiegel, S. Jannier, et al. 2016. "[Pediatric medulloblastoma: Retrospective series of 52 patients]." *Cancer Radiothérapie: Journal De La Société Française De Radiothérapie Oncologique* 20 (2): 104–8. doi:10.1016/j.canrad.2015.11.004.
- Yock, Torunn I., Nancy J. Tarbell, Beow Y. Yeap, David H. Ebb, Elizabeth Weyman, Bree R. Eaton, Nicole A. Sherry, et al. 2016. "Proton Beam Therapy for Medulloblastoma - Author's Reply." *The Lancet. Oncology* 17 (5): e174-175. doi:10.1016/S1470-2045(16)30061-4.