

## Liste des abréviations

- ADC** : Coefficient apparent de diffusion (Apparent diffusion coefficient)
- AP** : Astrocytome pilocytaire
- APC** : Angle ponto-cérébelleux
- ASL** : Marquage de spins artériels (Arterial Spin Labeling)
- ATRT** : Tumeur tératoïde/rhabdoïde atypique (atypical teratoid/rhabdoid tumor)
- BHE** : Barrière hémato-encéphalique
- BOLD** : Dépendant du niveau d'oxygène sanguin (Blood oxygen Level Dependent)
- PACS** : Système d'archivage, et de partage de donnée numérisées (Picture Archiving and Communication System)
- CD99** : ou MIC2, antigène exprimé entre autres par les PNET
- CHU** : Centre hospitalier universitaire
- Cho** : Composée de choline, phosphocholine et glycérophosphocholine, précurseur de la phosphatidylcholine.
- Cr** : Correspond à la créatine, à la phosphocréatine, et à l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique
- Cm** : Centimètre
- DNET** : Tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique (Dysembryoplastic neuroepithelial tumour)
- DSC** : Contraste dynamique par susceptibilité (Dynamic susceptibility contrast)
- DCE-MRI** : IRM fonctionnelle avec suivi dynamique d'un agent de contraste (Dynamic Contrast Enhanced - Magnetic resonance imaging)
- E** : Ependymome
- EG** : Echo de gradient
- EMA** : Antigène épithélial de membrane
- EPI** : Echo planar (Echo Planar Imaging single shot)
- FLAIR** : Saturation du signal du liquide par inversion/récupération en pondération T2 (Fluid Attenuated Inversion Recovery)
- FOV** : Champ de vue (Field of view)
- G** : Gauge
- GFAP** : Protéine acide fibrillaire gliale (Glial Fibrillary Acidic Protein)
- HES** : Hématéine-Eosine-Safran
- HTIC** : Hypertension intra-crânienne

**INI1** : Gène d'inactivation tumoral situé sur le chromosome 22

**IRM** : Imagerie par résonance magnétique

**IV** : Intra-veineux

**Ki-67** : Marqueur des cellules en phase active du cycle cellulaire

**Ktrans** : Coefficient de perméabilité capillaire (Transfer constant)

**Lac** : Lactates

**LCR** : Liquide céphalo-rachidien

**M** : Médulloblastome

**mI** : Myoinositol

**mL** : Millilitre

**NAA** : N-acétyl-aspartate

**Olig2** : Facteur de transcription oligodendrocyte 2 (Oligodendrocyte transcription factor 2)

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**Ppm** : Partie par million

**PNET** : Tumeur primitive neuroectodermique (Primitive neuroectodermal tumor)

**PS100** : Protéine S100

**rADC** : ratio entre l'ADC tumoral et l'ADC d'une zone saine du parenchyme cérébral (noyau lenticulaire dans notre étude).

**ROI** : Régio d'intérêt (region of interest)

**rVSC** : Volume sanguin cérébral relatif (rapport entre VSC tumoral et VSC du parenchyme cérébral sain).

**RNCE** : Registre National des Cancers de l'Enfant

**SE** : Spin écho

**Se** : Sensibilité

**SIR** : Incidence standardisée sur l'âge

**Sp** : Spécificité

**SRM** : Spectroscopie par résonance magnétique

**TAU** : Taurine

**TE** : Temps d'écho

**TR** : Temps de répétition

**V4** : Quatrième ventricule

**VSC** : Volume sanguin cérébral

**VPN** : Valeur prédictive négative

# Plan

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>12</b>
<b>MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>13</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>53</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>61</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>62</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>70</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX .....</b>	<b>72</b>
<b>ANNEXE 1 : PREMEDICATION AVANT UNE IRM PEDIATRIQUE. ....</b>	<b>73</b>
<b>ANNEXE 2 : PROTOCOLE IRM STANDARD POUR LE BILAN D'UNE TUMEUR DE LA FOSSE POSTERIEURE CHEZ L'ENFANT.....</b>	<b>74</b>

## Introduction

Les tumeurs cérébrales représentent la seconde cause de cancer pédiatrique, après les hémopathies, mais la première cause de décès par cancer chez l'enfant (1, 2, 3).

La fosse postérieure est une localisation fréquente des tumeurs cérébrales chez l'enfant, principalement après 4 ans, où elle est impliquée dans 45 à 60% des cas (4).

Hormis les gliomes du tronc, dont l'aspect IRM, le pronostic, et la nosologie sont très particuliers et à considérer à part, on dénombre 3 principaux types tumoraux de la fosse postérieure chez l'enfant : l'astrocytome, le médulloblastome, et l'épendymome. Dans cette mise au point, nous nous concentrerons sur ces 3 types. Nous avons choisi d'inclure la tumeur térétoïde / rhabdoïde atypique (ATRT) dans ce travail, car même s'il s'agit d'une tumeur plus rare, elle se développe dans la grande majorité des cas chez le jeune enfant et pose un problème de diagnostic différentiel avec le médulloblastome au niveau de la fosse postérieure. Les hémangioblastomes, tératomes, schwannomes du VIII, gangliogliomes cérébelleux, méningiomes, gliomes de haut grade et métastases sont aussi décrits, mais beaucoup plus rares. Ces tumeurs sont décrites dans la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2007 (5), qui définit les critères histopathologiques précis permettant de donner un diagnostic anatomopathologique et des éléments pronostiques sous la forme d'un grading. On distingue les tumeurs de bas grade, de grade I de l'OMS tel l'astrocytome pilocytique, de grade II comme l'épendymome, ou de grade croissant de malignité, comme l'épendymome anaplasique de grade III, et enfin le médulloblastome et l'ATRT de grade IV.

L'IRM est la technique de choix pour l'imagerie des tumeurs cérébrales chez l'enfant, en effet elle est exempte de tout rayonnement ionisant, or la population pédiatrique est plus radiosensible que la population adulte (6). Hors contexte d'urgence, c'est à l'IRM que le bilan initial est réalisé. Il s'agit de plus de l'examen de référence pour la recherche d'une dissémination leptoméningée, facteur clé pour la stadification, pour l'approche pronostique, et la prise en charge thérapeutique (7).

La description morphologique IRM de ces lésions est bien connue dans leur forme typique, mais en pratique courante l'approche diagnostique peut être difficile et la multimodalité peut s'avérer une aide indispensable pour orienter le diagnostic.

L'approche thérapeutique de ces différentes lésions est radicalement différente, ainsi que leur évolution et leur pronostic. Même si le diagnostic final doit rester anatomopathologique, afin d'adapter au mieux la prise en charge, il apparaît essentiel



d'approcher au plus près la nature de la lésion à l'imagerie. De plus une caractérisation optimale initiale de la lésion permettra par la suite une surveillance orientée pour la recherche d'un reliquat tumoral post-chirurgie, et de différencier récurrence précoce, pseudo-progression ou radionécrose post-radiothérapie.

Ce travail est une mise au point sur l'approche multimodale en IRM des tumeurs de la fosse postérieure chez l'enfant. Nous avons ensuite comparé les résultats obtenus après analyse rétrospective des données épidémiologiques et IRM de la série de patients pédiatriques ayant présenté une tumeur de la fosse postérieure au CHU d'Angers entre 2008 et 2014 à celles de la littérature. A partir de cette analyse, nous avons établi un algorithme décisionnel pour le diagnostic initial des tumeurs de la fosse postérieure chez l'enfant. Nous proposons enfin, à partir de la littérature et de nos pratiques au CHU d'Angers, un protocole IRM, qui pourrait servir de référence afin d'uniformiser le bilan IRM initial d'une tumeur de la fosse postérieure chez l'enfant.

## **Matériel et Méthodes**

### **1. Matériel et Méthodes de l'analyse de la littérature**

A partir de 71 articles princeps datant de 1989 à 2015 colligés à partir de pubmed, nous avons réalisé une mise au point de l'état actuel des connaissances et des pratiques sur l'utilisation de la multimodalité en IRM pour le bilan initial des tumeurs de la fosse postérieure chez l'enfant. Nous avons tout d'abord orienté nos recherches sur les caractéristiques épidémiologiques onco-pédiatriques des patients présentant une tumeur de la fosse postérieure puis des caractéristiques morphologiques des différents types tumoraux en IRM conventionnelle. Nous avons utilisé le livre de l'OMS sur la classification des tumeurs du système nerveux central publié en 2007 (5), ainsi que les revues iconographiques et mises au points sur les tumeurs cérébrales de l'enfant faisant référence : Poussaint et al. de 2006 (8), Thiesse et al. de 2009 (2), Panigrahy et al. de 2009 (1), Poretti et al. de 2012 (4), Rasalkar et al. de 2013 (9), et Koob et al. de 2014 (3). Nous avons ensuite analysé la multimodalité en IRM. Nous avons détaillé chacune des techniques, diffusion, perfusion et spectroscopie, tout d'abord d'un point de vue technique, puis de leur application à l'étage cérébral, dans le domaine oncologique et plus particulièrement pédiatrique. La littérature pédiatrique sur la multimodalité en IRM était moins fournie que celle sur la population adulte,

la pathologie tumorale cérébrale étant rare, il existait peu de grandes séries. Nous avons utilisé des articles de la fin des années 1980 et des années 1990 sur l'aspect physiologique du cerveau en IRM multimodale, puis des années 2000 sur l'utilisation de la multimodalité principalement chez l'adulte. Les études pédiatriques dataient de la fin des années 2000 et 2010.

Nous avons utilisé cette analyse de la littérature pour faire un tableau récapitulatif des données épidémiologiques, sémiologiques conventionnelles et multimodales des différents types de tumeurs de la fosse postérieure chez l'enfant.

## **2. Matériel et Méthodes de l'étude locale**

### **2.1. Population :**

Etude rétrospective portant sur les cas de tumeurs de la fosse postérieure recensés en anatomopathologie au CHU d'Angers entre 2008 et 2014, exclusion faite des patients pris en charge pour gliome du tronc, ayant bénéficié d'une IRM initiale disponible sur le PACS, et d'âge inférieur ou égal à 18 ans.

### **2.2. Technique :**

Les bilans IRM étaient réalisés sur une IRM 1,5 Tesla ou 3 Tesla (MAGNETOM Avento, Siemens, Erlangen, Germany et GE Excite, General Electrics Medical Systems, Milwaukee, IL ou MAGNETOM Skyra, Siemens, Erlangen, Germany). Les bilans réalisés comprenaient des séries de coupes axiales en pondération T2 5mm SE (TR/TE/NEX, 3080-67400/88-122/1-2) et/ou axiales en pondération T2 FLAIR pour les enfants de plus de 2 ans (6100-9800/126-354/1-2) et coupes sagittales en pondération T2 SE 3mm centrées sur la lésion. Ils comprenaient aussi des séries de coupes axiales en pondération T1 SE (423-660/8-12/1-2) avant et après injection de gadolinium (DOTAREM®, acide gadotérique, Guerbet, Roissy, France) à la dose de 0,1mmol/kg ou 3D en pondération T1 EG 1mm (1900-3040/3,4-3,9/1-2) avant et après injection de gadolinium (DOTAREM®, acide gadotérique, Guerbet, Roissy, France) à la même dose. Le bilan pouvait contenir une série de coupes axiales en pondération T2\* (800-853/25-33/1-2). Les séquences étaient réalisées avec un champ de vue (FOV) de 240\*320mm, ou 256\*320, ou 290\*320, ou 512\*512, et avec une matrice de 653\*352.

La perfusion réalisée était une perfusion de premier passage analysant la dynamique de susceptibilité magnétique du produit de contraste sur une séquence en écho de gradient (EPI) pondérée T2\* avec les paramètres suivants : TR = 2200 (1550)ms, TE = 30ms, angle de bascule 90°, champ de 230mm, matrice de 128\*128, taille du voxel de 1,8\*1,8\*4mm, épaisseur de coupe de 4mm. L'acquisition comportait 50 mesures, parallèles au plan passant par les commissures blanches antérieure et postérieure. Le produit de contraste était administré à l'injecteur avec un débit adapté à la voie d'abord : des cathéters de 24 Gauges (G) (couleur jaune) autorisant un débit de 1mL/s, de 22G (couleur bleue) autorisant un débit de 3mL/s, et de 20G (couleur rose) permettant un débit de 5mL/s étaient utilisés en fonction de l'âge et du gabarit de l'enfant. Ces débits permettaient d'obtenir un bolus court injecté sur 2 à 3 secondes, comparable à celui réalisé chez l'adulte pour un débit de 5-6mL/s (abord de 18-20 G). L'injection était suivie par un bolus de 20mL de NaCl 9‰ au même débit, permettant le rinçage rapide de la tubulure.

Le bolus de produit de contraste dosé à 0,1mmol/kg était injecté après acquisition préalable de 3 mesures soit 15 secondes, permettant l'obtention d'une bonne ligne de base, avec ensuite un suivi de bolus sur 105 secondes (soit 2 minutes de séquence).

Une prémédication était réalisée chez les enfants de moins de 10 ans (Annexe 1), de façon à optimiser la réussite de l'examen dans les meilleures conditions.

La spectroscopie était réalisée soit en mono soit en multivoxel, en fonction de la taille et de l'hétérogénéité tumorale, avec un TE de 135ms (TE long).

### **2.3. Analyse des données**

Dans un premier temps, nous avons analysé les caractéristiques épidémiologiques de notre série, comportant âge, localisation géographique des patients, et leur sexe. Nous avons ensuite relevé les caractéristiques morphologiques de l'IRM initiale. Concernant la localisation de la lésion, nous avons noté le caractère médian ou latéralisé de la lésion, l'existence d'un envahissement d'un angle ponto-cérébelleux (APC), le caractère centré sur le V4 ou sur le parenchyme cérébelleux. Concernant la morphologie de la lésion, nous avons relevé le signal lésionnel en pondération T2 (hypo, iso, ou hypersignal), l'hétérogénéité, la présence d'un œdème péri-lésionnel, de plages hémorragiques, de nécrose, de kystes en précisant le caractère uniloculaire ou multiple, ainsi que le rehaussement tumoral (absence de rehaussement, prise de contraste sous la forme de foci, ou supérieure à 25% du volume tumoral).

Sur la séquence de diffusion et la cartographie ADC des IRM initiales, (lorsqu'elles étaient disponibles) nous avons évalué l'existence ou non d'un hypersignal en diffusion et d'une restriction d'ADC, puis nous avons mesuré l'ADC minimal tumoral au sein d'une ROI de 1cm<sup>2</sup>. Quand la lésion était trop hétérogène ou de trop petite taille, une ROI de plus petite taille était réalisée. La localisation de la ROI était choisie au sein de la zone présentant l'ADC le plus faible. Un ratio était ensuite calculé entre l'ADC minimal tumoral et l'ADC minimal mesuré dans le noyau lenticulaire homolatéral, appelé ratio d'ADC (rADC). Les ADC minimaux et les ratios d'ADC obtenus étaient colligés, et ont fait l'objet d'un test statistique afin de confirmer l'existence d'une différence significative. Enfin, nous avons réalisé une étude de seuil afin d'établir le seuil optimal permettant de séparer le médulloblastome des autres types tumoraux.

## **2.4. Analyse statistique**

Les analyses descriptives sont présentées pour l'ensemble des données recueillies concernant les échantillons inclus dans l'étude. Les variables qualitatives ont été étudiées en termes de fréquence et de pourcentage selon les modalités du paramètre. Les variables quantitatives ont été analysées en termes de médiane, intervalle interquartile, valeurs extrêmes. La distribution des variables quantitatives a été décrite par l'intermédiaire des boîtes à moustache.

L'analyse statistique a été effectuée à titre exploratoire. Pour les analyses univariées, des tests statistiques adéquats ont été utilisés en fonction de la nature de la variable dépendante et indépendante (test de chi-2 ou test exact de Fischer et son équivalent non paramétrique pour les variables quantitatives). Le test de Kruskal-Wallis a été utilisé pour les variables quantitatives faisant intervenir plusieurs modalités. Une analyse de sensibilité a été effectuée en utilisant l'aire sous la courbe ROC (AUC) pour explorer la technique adéquate permettant définir une sensibilité élevée avec les médulloblastomes. La valeur correspondante au 75ème percentile du paramètre étudié (ratio minimal ou ADC minimal) a été utilisée à titre exploratoire comme valeur seuil (une valeur supérieure a été utilisée si l'AUC ainsi obtenue est <70%). Tous les tests ont été effectués au seuil de 5% bilatéraux.

### **3. Résultats de la revue de la littérature**

#### **3.1. Epidémiologie**

##### **3.1.1. Astrocytome pilocytique**

L'astrocytome pilocytique est la tumeur gliale la plus fréquente chez l'enfant et se situe dans plus de 67% des cas dans le cervelet (5). Le sex ratio est égal à 1. L'astrocytome pilocytique survient majoritairement dans les dix premières années de vie (5).

L'astrocytome cérébelleux représente 10 à 17% des tumeurs cérébrales de l'enfant. 80% des astrocytomes cérébelleux de l'enfant sont des astrocytomes pilocytiques juvéniles (Grade I de l'OMS). 15% correspondent à des astrocytomes cérébelleux diffus (Grade II de l'OMS), dont le potentiel dégénératif n'est pas négligeable. Les astrocytomes anaplasiques (grade III de l'OMS) sont plus rares et surviennent dans une population pédiatrique plus âgée (4).

L'astrocytome pilocytique est décrit comme la lésion la plus fréquente de la fosse postérieure, et représente 30-35% des tumeurs infra-tentorielles pédiatriques (4), 43% si on exclut le gliome diffus intrinsèque du pont de l'enfant.

La dissémination métastatique est très rare, et contrairement aux autres types tumoraux n'est pas toujours associée à une augmentation de la mortalité (10).

Le pronostic est habituellement favorable, avec une survie estimée à 90% à 5 ans et à 70-80% à 10 ans (5).

##### **3.1.2. Médulloblastome**

Le médulloblastome est une tumeur embryonnaire maligne du cervelet de grade IV de l'OMS, touchant préférentiellement le sexe masculin (65% des cas). Le médulloblastome représente 20% des tumeurs cérébrales de l'enfant, seconde en fréquence après l'astrocytome pilocytique (2), et 43% des tumeurs sous-tentorielles pédiatriques.

70% des médulloblastomes surviennent avant 16 ans, avec un pic de fréquence aux alentours de 7 ans. Cette lésion est vermienne dans 75% des cas, mais la localisation hémisphérique augmente avec l'âge et correspond souvent à un sous-type particulier : le médulloblastome desmoplasique. Un tiers des cas sont métastatiques au diagnostic initial (5).

La prise en charge du médulloblastome s'est beaucoup modifiée ces dernières années, permettant de passer d'une survie de 30% à 5 ans dans les années 1960, à 60-70%

actuellement, grâce aux améliorations chirurgicales, de l'imagerie, et des traitements adjuvants comportant radiothérapie et chimiothérapie (5).

Il existe de nombreux facteurs pronostiques, plus particulièrement cliniques et histologiques. Dans les critères cliniques, on sépare le groupe à fort risque (âge < 3ans, résection chirurgicale incomplète, maladie métastatique d'emblée) du groupe à risque standard.

Des critères histologiques : les types anaplasiques et à grandes cellules sont associés à un mauvais pronostic, tandis que la forme desmoplastique et la forme nodulaire extensive ont un meilleur pronostic que la forme classique de médulloblastome. De nombreux marqueurs génétiques ont été corrélés à des variations pronostiques (5).

### **3.1.3. ATRT**

L'ATRT est une tumeur embryonnaire maligne de grade IV de l'OMS, très agressive, touchant principalement les enfants de moins de 2 ans. Elle est composée de différents contingents cellulaires intriqués, comprenant des cellules rhabdoïdes, des cellules neuroectodermes primitives et des cellules à différenciation épithéliale, mésenchymateuse, neuronale ou gliale (5).

Elle représente 1 à 2% des tumeurs cérébrales de l'enfant (5), 7% des tumeurs développées avant l'âge de 2 ans (2), et moins de 4% des tumeurs infra-tentorielles pédiatriques. Elle prédomine chez le sexe masculin (sexe ratio compris entre 1,6 et 2) (5). Elle est le plus souvent située en supra-tentoriel, mais elle peut aussi être localisée dans les hémisphères cérébelleux, le tronc cérébral ou les angles ponto-cérébelleux. Dans 20% des cas, les patients sont métastatiques au diagnostic (dissémination par le LCR).

Le pronostic de l'ATRT est sombre, les médianes de survie sont de 11 mois après chirurgie pour Burger et al. (11), 17 mois pour Chen et al. (12), et 24 mois pour Hilden et al. (13) (chimiothérapie lourde avec transfusion de cellules souches). La survenue d'une ATRT après 3 ans serait de meilleur pronostic, peut être en rapport avec l'utilisation de thérapies plus lourdes (5).

### **3.1.4. Ependymome**

L'épendymome est un gliome circonscrit de croissance lente, de grade II de l'OMS, développé aux dépens des cellules épendymaires bordant les cavités ventriculaires et le canal central de

la moelle. Soixante dix pourcents des épendymomes sont infra-tentoriels, dérivant des cellules épendymaires du V4 et des foramens de Luschka (7).

Il s'agit d'une tumeur neuro-épithéliale à prédominance masculine, avec une incidence de 0,29/100 000 personnes/ an (contre 0,22 pour le sexe féminin) (14). Elle représente 9% de l'ensemble des tumeurs cérébrales pédiatriques, mais 30% de l'ensemble des tumeurs cérébrales avant 3 ans. L'épendymome est la troisième tumeur la plus fréquente de la fosse postérieure chez l'enfant et en représente 10% (2). Cette tumeur n'est pas spécifique de l'enfant et peut survenir tout au long de la vie, mais la localisation infra-tentorielle, et plus précisément dans le V4 est plus fréquente chez l'enfant (5). Le pic d'incidence est situé entre 0 et 4 ans (2). La région spinale apparaît plus touchée chez le jeune adulte, avec un pic entre 30 et 40 ans.

L'épendymome anaplasique, de grade III de l'OMS est plus fréquent chez l'enfant, particulièrement en fosse postérieure (5). Il est de moins bon pronostic, et est plus souvent métastatique au diagnostic initial (7).

La dissémination métastatique est rare, mais peut survenir par le biais du liquide cébro-spinal. Il existe de très rares cas décrits de métastases hématogènes de localisation pulmonaire (5).

L'indice de prolifération Ki-67 est corrélé à la survie. Un Ki-67 inférieur à 4% semble être de meilleur pronostic que supérieur à 5% (5).

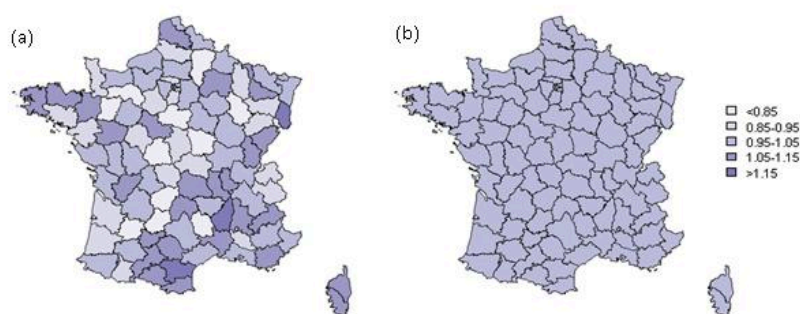
L'épendymome dans sa forme pédiatrique apparaît de moins bon pronostic que chez l'adulte, car d'une part les formes anaplasiques y sont plus fréquentes (15), avec une corrélation entre pronostic et index mitotique, indice de prolifération, et degré de différenciation cellulaire. D'autre part la localisation en fosse postérieure est de moins bon pronostic (16) et plus souvent associée à une dissémination par le LCR, de moins bon pronostic elle aussi (15, 17). La survie est nettement moins élevée dans la population pédiatrique de moins de 2 ans (5, 18). La résection chirurgicale complète est un facteur pronostique indépendant (15, 19), associée à un taux de survie de 66% contre 11% à 5 ans (2). La localisation sur la ligne médiane est de meilleur pronostic qu'une localisation latéralisée à l'angle ponto-cérébelleux, lié au risque plus élevé d'envahissement nerveux à ce niveau (7).

Le risque de récurrence est élevé, quelque soit le sous-type d'épendymome (20).

Une radiothérapie peut être proposée dans le cas d'une résection incomplète ou d'une forme anaplasique. Il n'existe cependant pas de prise en charge standardisée (5).

### 3.1.5. Répartition géographique

L'analyse des données du Registre National des Cancers de l'Enfant (RNCE) par l'institut nationale du cancer ne retrouve pas de disparité significative de distribution des cancers pédiatriques (toutes causes confondues) sur le territoire national. Le risque relatif est exprimé sous la forme d'un taux d'incidence standardisé sur l'âge (SIR), correspondant au rapport entre le nombre de cas observés sur l'incidence attendue sous l'hypothèse d'une incidence homogène sur le territoire. Il varie entre 0,64 et 1,16, non significativement différent de 1. Après application d'un modèle statistique réduisant l'imprécision liée aux départements les moins peuplés (modèle hiérarchique de type Bayésien : BYM), on ne met en évidence aucune hétérogénéité (Figure 1).



(a) Risque relatif de chaque département estimé par le taux d'incidence standardisé sur l'âge (SIR).

(b) Estimations a posteriori des risques relatifs par un modèle hiérarchique bayésien BYM

Source : Registre national des hémopathies malignes de l'enfant et Registre national des tumeurs solides de l'enfant, 2000-2007

Figure 1: répartition nationale des cancers de l'enfant (<http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/21-epidemiologie/32-disparites-classe-dage/61-epidemiologie-cancers-enfants-moins-15-ans.html#>)



## 3.2. Anatomopathologie

### 3.2.1. Astrocytome pilocytique

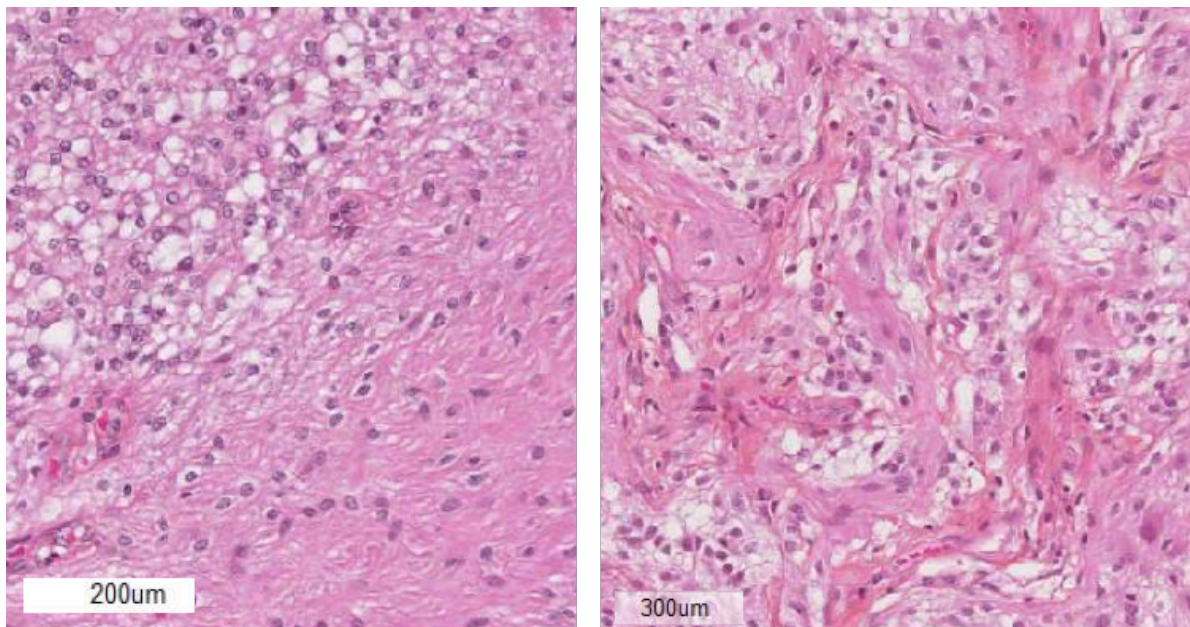


Figure 2: Aspect en microscopie d'un astrocytome pilocytique coloré à l'HES (Hématéine-Eosine-Safran), où l'on retrouve une cellularité modérée, avec des cellules de deux types. D'une part des cellules pseudo-oligodendrogiales, rondes à large cytoplasme clair, avec de petits noyaux ronds. D'autre part, des cellules fusiformes, piloïdes, à cytoplasme allongé éosinophile et noyau ovalaire.

L'astrocytome pilocytique cérébelleux (Figure 2) est un gliome de bas grade (grade I de l'OMS) circonscrit biphasique, constitué de deux contingents tumoraux en proportions variables (5) : d'une part, un contingent peu cellulaire, lâche, constitué de cellules tumorales « oligodendroglial-like » et de corps granuleux éosinophiles sur un fond microkystique, d'autre part un contingent tumoral compact, constitué d'astrocytes bipolaires dits piloïdes donnant naissance à une trame fibrillaire dense. Dans ces secteurs compacts, on note la présence de fibres de Rosenthal. Cet aspect typique peut varier, le tissu compact par exemple, peut apparaître plus lâche, dissocié par un matériel mucoïde. Les kystes sont de taille variable (microkystes et/ou macrokystes), sous-tendant la description IRM typique.

Les aspects morphologiques variés observés dans les astrocytomes pilocytiques (pouvant mimer d'autres types tumoraux comme un gliome diffus de haut grade, un gangliogliome, une DNET ou encore un oligodendrogliome) peuvent rendre le diagnostic difficile en cas de petite biopsie.

Les cellules piloïdes présentent un noyau arrondi ou ovalaire à chromatine fine ; les cellules « oligodendroglial-like » présentent un noyau arrondi régulier cerné d'un halo clair périnucléaire. Les mitoses sont rares. Le rapport nucléocytoplasmique est faible. On observe

souvent une vascularisation très développée, faite de vaisseaux bourgeonnants, parfois gloméruloïdes, pouvant mimer les lésions de prolifération endothéliocapillaire observées dans les glioblastomes (grade IV de l'OMS). Ces vaisseaux se développent principalement dans la paroi des kystes, dont le contenu serait riche en facteur induisant la croissance vasculaire. La prise de contraste intense de la paroi des kystes tumoraux en imagerie en est le témoin à l'imagerie (5). La hyalinisation fréquente des parois vasculaires semble entraîner une fragilisation des jonctions serrées entre les cellules endothéliales, ce qui avec le caractère fenêtré des capillaires serait à l'origine de l'aspect de rupture de la barrière visualisée lors de l'étude perfusive (21).

La présence de nécrose, de calcifications, d'une infiltration leptoméningée ou du parenchyme cérébral adjacent est tout à fait compatible avec le diagnostic et ne doit pas faire évoquer à tort le diagnostic de gliome diffus de haut grade.

Les autres types histologiques d'astrocytome sont rares en fosse postérieure chez l'enfant, hormis les gliomes diffus de haut grade (astrocytomes anaplasiques, glioblastomes) localisés dans le tronc cérébral (5).

En immunohistochimie, l'astrocytome pilocytaire exprime la GFAP et Olig2. Les neurofilaments marqués correspondent à du neuropile résiduel en périphérie de la lésion, témoignant du caractère bien limité de la lésion. Le Ki-67 est faible, inférieur à 5% (5).

### 3.2.2. Médulloblastome

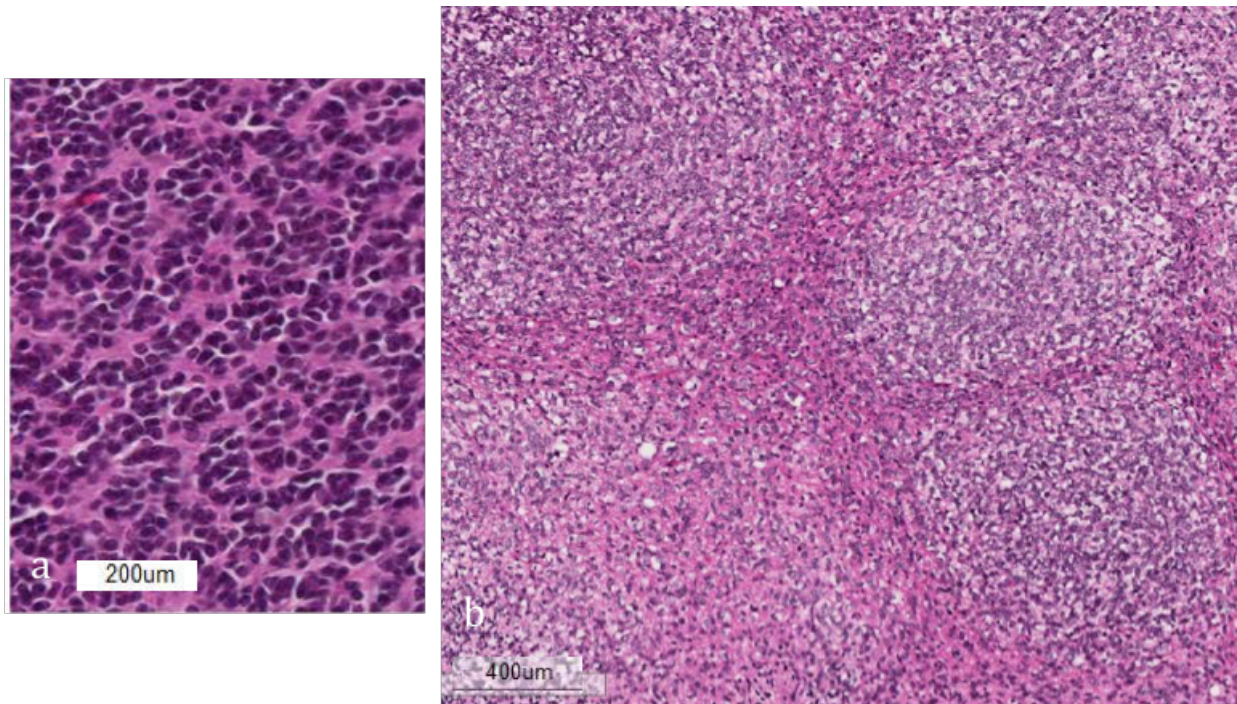


Figure 3: Aspect en microscopie d'un médulloblastome coloré à l'HES. Il s'agit d'une tumeur densément cellulaire, avec de petites cellules rondes et bleues disposées en plages diffuses (a), avec parfois des regroupements nodulaires (b).

Il s'agit d'une prolifération tumorale de densité cellulaire élevée organisée en nappes, composée de petites cellules à rapport nucléocytoplasmique élevé aux noyaux hyperchromatiques arrondis ou plus anguleux (Figure 3). Dans 40% des cas on peut observer des rosettes de Homer-Wright, souvent associées à un pléomorphisme nucléaire marqué et à une forte activité mitotique. Les mitoses sont nombreuses, voire très nombreuses dans 25% des cas. Dans 5% des cas, les médulloblastomes présentent une différenciation neuronale plus avancée, neurocytique ou ganglionnaire. L'hyperplasie endothéliale est rare. La nécrose n'est pas fréquemment rencontrée.

En immunohistochimie, le médulloblastome exprime la synaptophysine et de façon plus variable, les neurofilaments. Il existe une expression variable de la chromogranine A et de la GFAP (marqueur de différenciation gliale). Le Ki-67 est souvent élevé. Enfin, une expression nucléaire (et non pas cytoplasmique) de la bêta-caténine est associée à un meilleur pronostic (5).

Il existe plusieurs formes de médulloblastome dont la variante desmoplasique, caractérisée par des zones nodulaires de cellules à différenciation neuronale plus avancée (indice de



prolifération Ki-67 faible) avec à leur pourtour des cellules tumorales plus immatures à fort indice de prolifération. On observe dans cette variante un abondant réseau de réticuline dessinant les nodules. La forme nodulaire extensive, au contraire présente un aspect lobulaire plus lâche avec des nodules étalés.

Il existe des formes où l'index mitotique est très augmenté, il s'agit des formes anaplasiques (avec des atypies cytonucléaires marquées) et des formes à grandes cellules (monomorphes à fort rapport nucléocytoplasmique et au noyau vésiculeux fortement nucléolé).

### 3.2.3. L'ATRT:

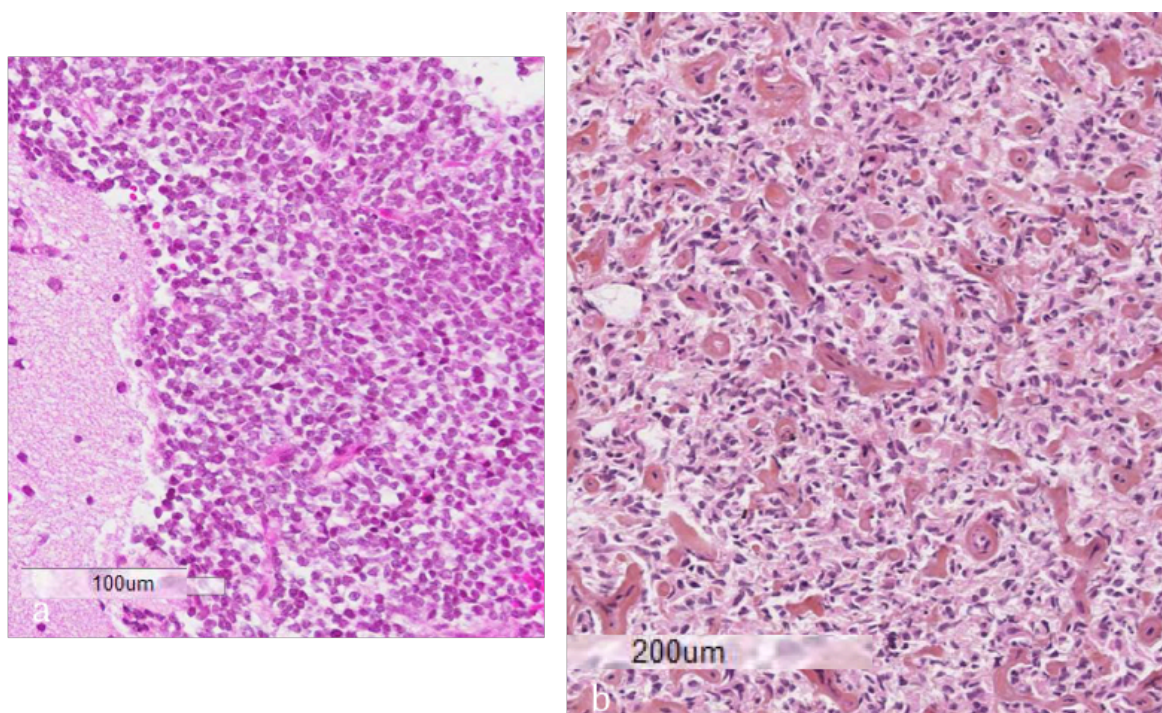


Figure 4: Aspect en microscopie d'une ATRT colorée à l'HES. (a) Petites cellules embryonnaires rondes et bleues disposées en plages diffuses (b) nappe densément cellulaire et riche en capillaires, composée de cellules au cytoplasme faiblement acidophile, anisocaryotiques (b).

En microscopie, les cellules les plus caractéristiques sont les cellules rhabdoïdes, comportant un noyau excentré, parfois réniforme, à chromatine vésiculeuse fortement nucléolé. Le cytoplasme est éosinophile en « boule » donnant une image d'inclusion. Mais, ce contingent tumoral typique est souvent minoritaire. La cellule la plus fréquemment rencontrée est une petite cellule embryonnaire (Figure 4). On observe fréquemment une différenciation mésenchymateuse sous forme de cellules fusiformes ou une différenciation épithéliale (organisations papillaires, adénomateuses ...) reflétant le caractère pluripotent des cellules

tumorales. Les mitoses sont nombreuses, et on trouve souvent de larges plages nécrotiques ou hémorragiques (5).

L'indice de prolifération est très élevé, avec un Ki-67 le plus souvent supérieur à 50%, parfois focalement proche de 100%.

D'un point de vue immunohistochimique, les ATRT expriment l'EMA, la vimentine et de façon plus variable, l'actine muscle lisse. Une expression de la GFAP, des neurofilaments et des cytokératines peut également s'observer. Les cellules tumorales sont surtout caractérisées par la perte d'expression nucléaire d'INI1 (reflétant la mutation du gène INI1 dans ces tumeurs), ce qui en fait un marqueur diagnostique (5).

#### 3.2.4. Ependymome :

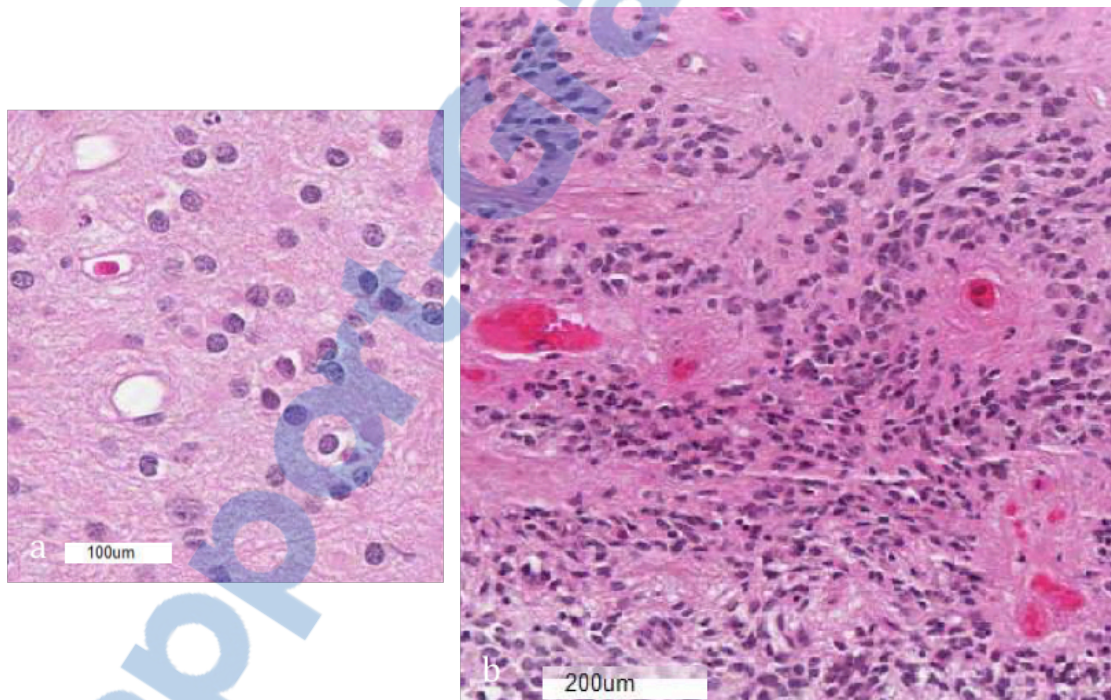


Figure 5: Aspect en microscopie d'un épendymome coloré à l'HES. Il s'agit de petites cellules monomorphes au noyau arrondi et chromatine poivre et sel (a), s'organisant en pseudo-rosettes péri-vasculaires (b).

L'épendymome est séparé en 4 sous-types principaux: cellulaire, papillaire, à cellules claires et plus rarement, tancytique (7). En microscopie, l'épendymome apparaît modérément cellulaire (Figure 5). Les cellules sont monomorphes, avec un noyau rond ou ovalaire à chromatine fine « poivre et sel ». Les mitoses sont rares voire absentes. Typiquement, ces cellules s'organisent en pseudo-rosettes périvasculaires, avec la présence d'une matrice fibrillaire anucléaire qui s'interpose entre les noyaux des cellules tumorales et l'axe

vasculaire. On décrit aussi un agencement en rosettes, typiques mais plus rares, où les cellules tumorales se disposent autour d'une lumière centrale. Les vaisseaux peuvent être hyalinisés. La présence de zones myxoïdes, hémorragiques ou calcifiées, témoignant de remaniements tumoraux, ne sont pas rares. Il existe le plus souvent une limite nette entre le parenchyme sain et les cellules tumorales (5).

En immunohistochimie, il existe un marquage hétérogène des prolongements cellulaires périvasculaires des cellules tumorales par l'anticorps anti-GFAP. Un marquage focal en « dots » paranucléaires par l'anticorps anti-EMA est retrouvé de façon inconstante. L'épendymome exprime également la PS100 et parfois le CD99. Il n'est en revanche pas marqué par les anti-cytokératines, Olig2 et synaptophysine (5).

La forme anaplasique a un index mitotique élevé, elle est densément cellulaire avec des cellules peu différenciées et présente une prolifération microvasculaire parfois associée à des foyers de nécrose palissadique. L'architecture est diffuse ; les pseudo-rosettes sont rares et les vraies rosettes habituellement absentes. Même si la forme anaplasique reste souvent bien limitée, elle peut être parfois franchement invasive.

### **3.3. Imagerie conventionnelle**

#### **3.3.1. Astrocytome pilocytique**

Il s'agit d'une lésion bien limitée, qui dans 50% des cas est composée d'un kyste uniloculaire siège d'un nodule tissulaire mural prenant intensément le contraste, ainsi que la paroi du kyste. Ce rehaussement intense sépare l'astrocytome pilocytique de l'astrocytome diffus (Grade II de l'OMS) de développement pontique, dont la prise de contraste témoigne de l'évolution en astrocytome anaplasique (Grade III de l'OMS) ou en glioblastome (Grade IV de l'OMS). L'autre moitié a un aspect aspécifique problématique pour le diagnostic différentiel. En effet, dans 40-45% des cas, il se présente comme une masse avec une périphérie tissulaire et un centre kystico-nécrotique, et dans 10% des cas comme une masse tissulaire non nécrotique (4).

Les localisations hémisphériques cérébelleuses sont le plus souvent kystiques, alors que les formes tissulaires prédominent dans la région vermienne (2).

La composante kystique de l'astrocytome pilocytique est en iso- ou hypersignal T1 par rapport au LCR, en rapport avec sa composition protéique. La composante tissulaire de



l'astrocytome pilocytaire est généralement en isosignal en pondération T1 et en hypersignal en pondération T2 en comparaison avec le cortex, témoin de sa faible cellularité (1).

Les calcifications sont rares. Dans la littérature, on retrouve une prédilection pour la ligne médiane chez l'enfant, alors que chez l'adulte la majorité survient dans les hémisphères cérébelleux (10).

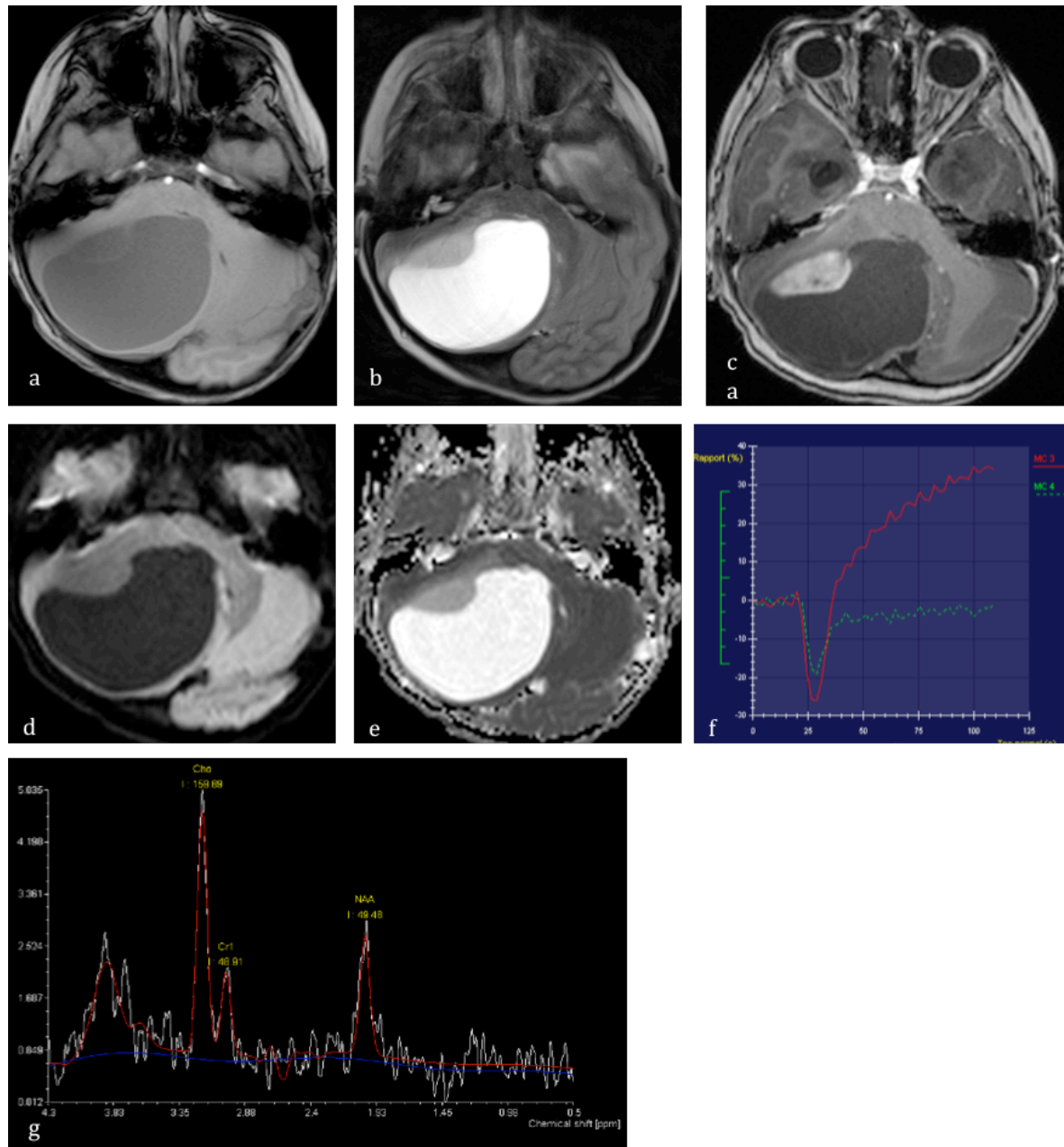


Figure 6: Profil typique en IRM conventionnelle et multimodale d'un astrocytome pilocytaire. Kyste uniloculaire avec bourgeon charnu en hyposignal T1 (a), hypersignal T2 (b) par rapport à la substance grise, se rehaussant de façon intense après injection de gadolinium, sans hypersignal en diffusion (d), avec une augmentation de l'ADC (e). (f) Perfusion tumorale (rouge) versus perfusion du parenchyme cérébelleux sain (vert) retrouvant une très faible néoangiogénèse (rVSC proche de 1) et une rupture de la BHE. (g) Spectroscopie à TE long, avec le pic de NAA maintenu, un pic de Cr discrètement diminué, et une augmentation modérée du pic de Cho.

### 3.3.2. Médulloblastome (Figure 7)

Il s'agit d'un syndrome de masse tissulaire se rehaussant après injection de produit de contraste, le plus souvent situé sur la ligne médiane et envahissant le V4 (22). Il se développe le plus souvent à partir du toit du V4, ce qui le différencie, lorsqu'il est de petite taille, de l'épendymome localisé sur le plancher du V4.

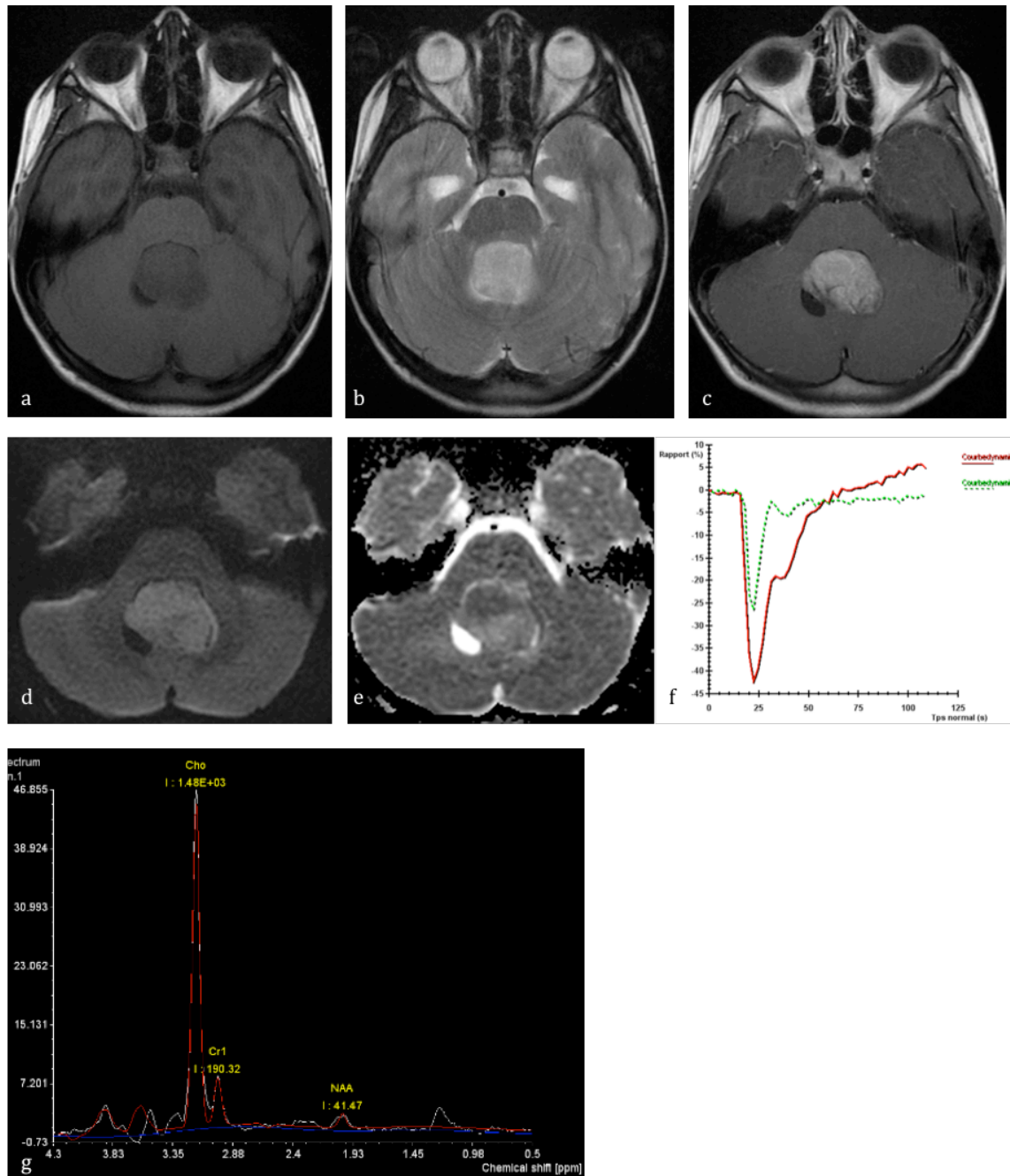


Figure 7: Aspect typique d'un médulloblastome en IRM conventionnelle et multimodale. (a) axial T1 SE: hyposignal, (b) axial T2 SE: hypersignal, (c) axial T1 SE après injection de gadolinium : rehaussement intense de la masse tissulaire, (d) diffusion b=1000 : hypersignal, (e) cartographie ADC : restriction de l'ADC, (f) courbe de perfusion tumorale (rouge) versus perfusion du parenchyme cérébelleux sain (vert) : néoangiogénèse modérée (rVSC = 3), discrète rupture de BHE, (g) spectroscopie TE long : pic de NAA effondré, pic de Cho très augmenté, pic de Cr abaissé.



La localisation hémisphérique est plus rare (2). Le syndrome de masse est homogène, en iso- ou hyposignal T1, hypersignal T2, se rehaussant dans 90% des cas après injection de gadolinium de façon partielle ou globale. Dans 50% des cas, il est arrondi et repousse le parenchyme cérébral de façon harmonieuse à sa périphérie. Dans la moitié des cas (Figure 8), il se présente avec un aspect atypique, pouvant être plus ou moins nécrotique, infiltrant, hémorragique, avec un faible rehaussement après injection de gadolinium, et pouvant infiltrer les angles ponto-cérébelleux comme un épendymome (2).

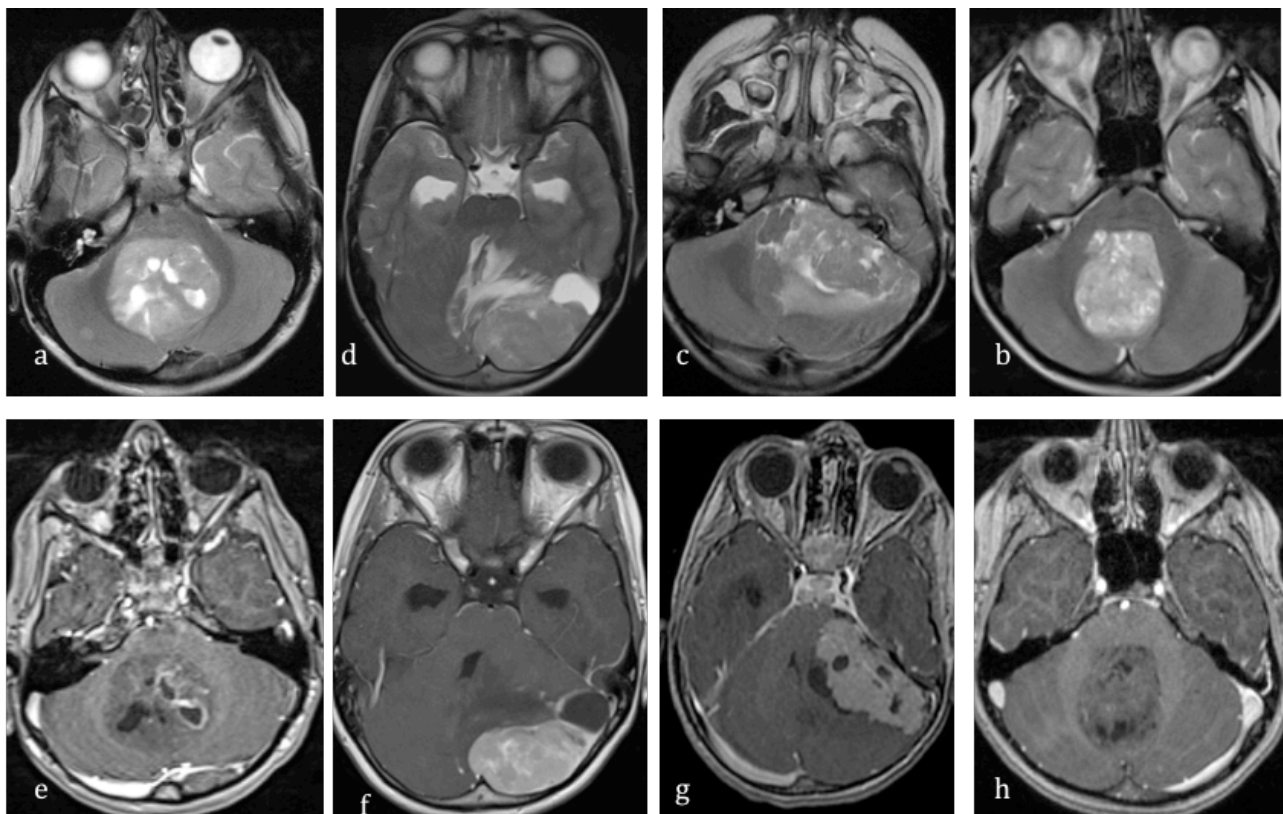


Figure 8 : Variabilité de la présentation du médulloblastome en IRM conventionnelle. (a) axial T2 SE, (e) axial T1 EG après injection de gadolinium : syndrome de masse tissulaire, siège de petites structures kystiques, sans œdème péri-lésionnel, avec un rehaussement faible (<25% du volume tumoral). (b) axial T2 SE, (f) axial T1 EG après injection de gadolinium: syndrome de masse tissulaire avec la présence d'un kyste uniloculaire, à l'origine d'un œdème péri-lésionnel cérébelleux, avec un rehaussement intense relativement homogène. (c) axial T2 SE, (g) axial T1 EG après injection de gadolinium : syndrome de masse tissulaire, siège de petites structures kystiques et de plages nécrotiques, à l'origine d'un œdème péri-lésionnel, se rehaussant de façon intense après injection de gadolinium. (d) axial T2 SE, (h) axial T1 EG après injection de gadolinium : syndrome de masse centré sur le vermis, envahissant le V4, sans œdème péri-lésionnel, siège de plages de nécrose, et sans rehaussement après injection de gadolinium.

Le médulloblastome desmoplasique se situe le plus souvent à la périphérie des hémisphères cérébelleux, et apparaît plus compacte (2).

Les localisations secondaires disséminées dans le LCR correspondent à de petits nodules tissulaires, allant d'un aspect en grappe de raisin à celui de « dépôt de sucre glace » se

rehaussant de façon intense après injection de gadolinium. La dissémination s'effectue sur le plancher du V4, ou dans la méninge intra-crânienne ou médullaire (5), en tapissant les sillons encéphaliques, les racines de la queue de cheval et les espaces péri-médullaires.

### 3.3.3. ATRT (Figure 9)

Il s'agit d'une masse tissulaire hétérogène, dont l'aspect IRM est très proche du médulloblastome. Au diagnostic, elle est souvent volumineuse (plus de 4 cm), de forme globalement sphérique bien que ses contours soient irréguliers (2).

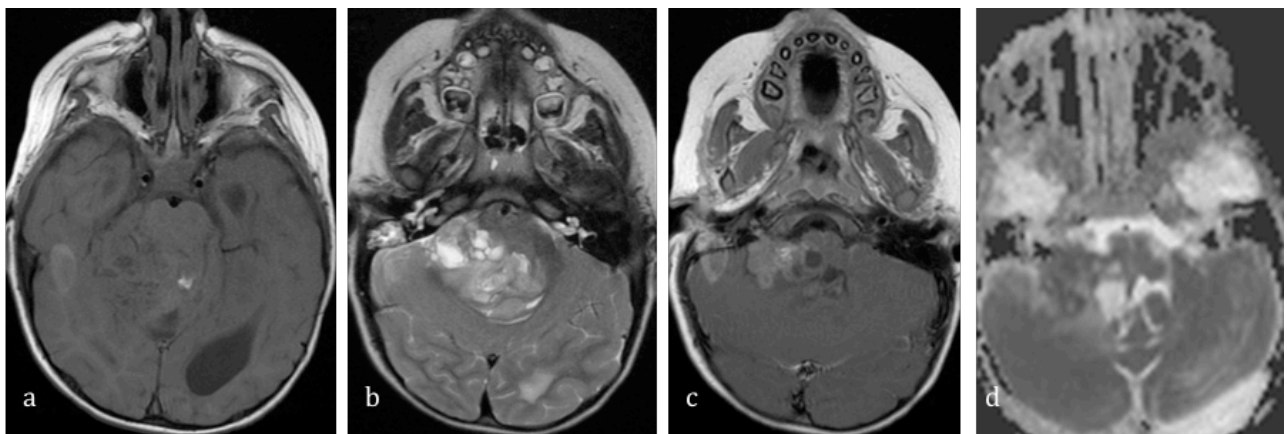


Figure 9 : Aspect IRM conventionnelle d'une ATRT. (a) axial T1 SE : syndrome de masse développé aux dépens du V4, envahissant l'angle ponto-cérébelleux droit, en iso-signal T1, siège de petites plages en hypersignal T1 d'hémorragie. (b) axial T2 SE : syndrome de masse mixte, tissulaire et micro-kystique, avec des plages de nécrose, sans œdème péri-lésionnel. (c) axial T1 SE après injection de gadolinium : syndrome de masse mixte, avec petit bourgeon tissulaire de l'angle ponto-cérébelleux droit se rehaussant après injection de gadolinium (<25% du volume tumoral). (d) cartographie ADC, restriction de l'ADC du syndrome de masse en regard de l'angle ponto-cérébelleux).

Elle apparaît généralement en iso- ou hypersignal en pondération T2, hyposignal T1 hétérogène avec des plages hémorragiques en hypersignal T1, à l'origine d'artéfacts de susceptibilité magnétique en T2\*. Elle se rehausse de façon inconstante et très hétérogène après injection de produit de contraste. Les plages kystiques ou nécrotiques sont fréquentes (5) et les calcifications sont possibles. L'œdème péri-lésionnel est rare, mais a été décrit (2).

### 3.3.4. Ependymome (Figure 10)

C'est une lésion bien limitée, hétérogène centrée sur le V4. Elle est en hyposignal T1, hypersignal T2 et son signal est variable en T2 FLAIR. Cet aspect est lié à la forte proportion d'épendymomes qui présentent une accumulation myxoïde intracellulaire et de nombreux

microkystes (7). La présence de kystes lésionnels ne sont pas rares, et leur signal peut varier en T2 FLAIR en fonction de leur composition protéique : proche du signal du liquide cérébro spinal en hyposignal, ou rester en hypersignal.

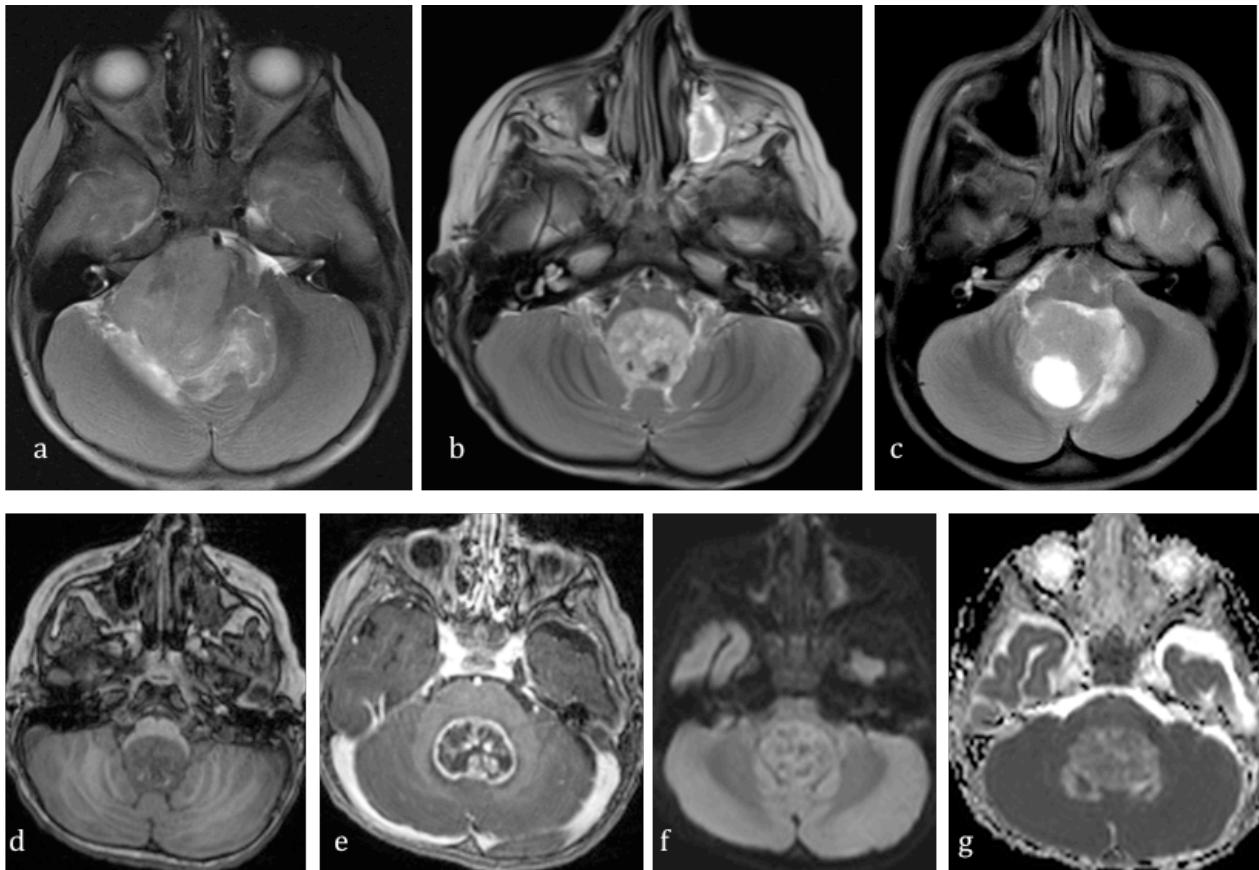


Figure 10 : Aspect en IRM conventionnelle de l'épendymome. (a) (b) (c) axial T2 SE : Trois présentations morphologiques typiques à l'IRM d'épendymome. (a) Syndrome de masse tissulaire envahissant l'angle ponto-cérébelleux droit, à l'origine d'un œdème péri-lésionnel et d'un effet de masse sur le tronc cérébral. (b) Petit syndrome de masse centré sur le V4, hétérogène, en hypersignal T2, avec la présence de petites plages en net hyposignal hémorragique, sans œdème péri-lésionnel. (c) Syndrome de masse hétérogène en hypersignal T2, avec la présence d'un kyste uniloculaire, à l'origine d'un œdème péri-lésionnel hémisphérique cérébelleux gauche, sans envahissement de l'angle ponto-cérébelleux. (d) (e) (f) (g) séquences complémentaires de l'épendymome décrit en (b). (d) axial T1 SE : syndrome de masse hétérogène en hyposignal T1, avec de petites plages en hypersignal T1 correspondant aux plages en net hyposignal décrites en (b) d'hémorragie. (e) axial T1 EG après injection de gadolinium : rehaussement hétérogène de la lésion, avec un liseré périphérique et de petits foci intra-tumoraux. (f) diffusion b=1000 : lésion en isosignal hétérogène. (g) cartographie ADC : lésion hétérogène avec de petites plages d'ADC restreint.

Les épendymomes sont souvent le siège de calcifications et de séquelles hémorragiques, avec hyposignal intense sur les différentes séquences IRM, à l'origine d'artéfacts de susceptibilité magnétique en T2\*.

Le rehaussement après injection est hétérogène, avec juxtaposition de plages prenant le gadolinium de façon intense, et des plages sans rehaussement (7). L'épendymome est rarement infiltratif et l'œdème péri-lésionnel reste rare (5).

Sa croissance lente peut rendre le diagnostic tardif, avec à l'imagerie initiale un effet de masse conséquent sur les structures adjacentes, rendant parfois le diagnostic différentiel difficile. L'hydrocéphalie tri-ventriculaire est fréquente, et la lésion peut s'étendre au pourtour de la protubérance par les forams de Luschka, envahissant les angles ponto-cérébelleux. Le syndrome tumoral passe fréquemment (65%) le foramen de Magendie (7), avec un prolongement tumoral relativement fin, ce qui peut le différencier du médulloblastome, plus massif (Figure 11).

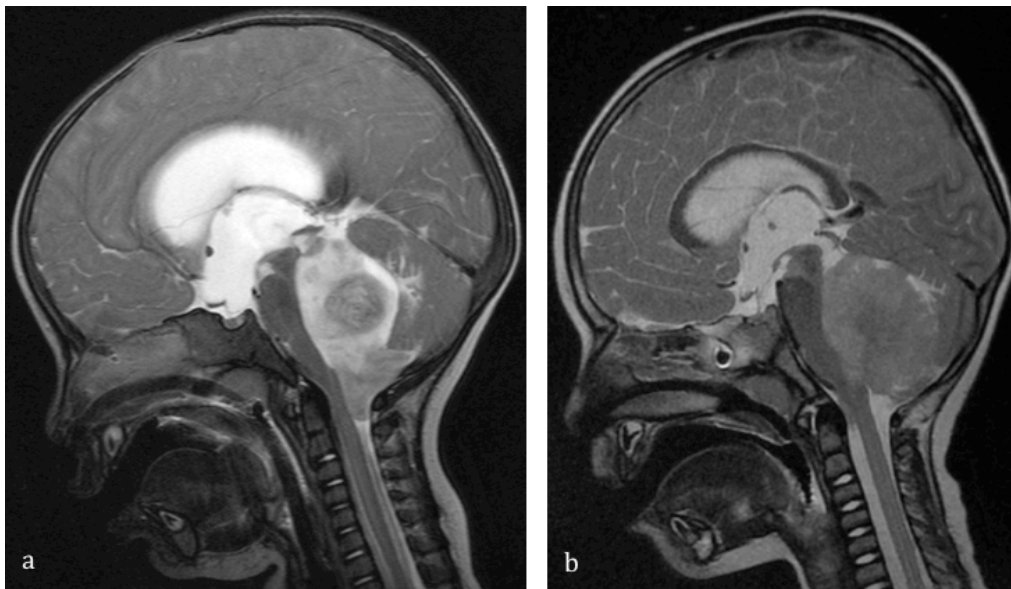


Figure 11: Différence entre médulloblastome et épépendymome sur une coupe sagittale en pondération T2 centrée sur la ligne médiane. Séquence sagittale T2 FSE. (a): Epépendymome avec languette tumorale passant par le foramen de Magendie. (b): Médulloblastome dont le débord apparaît plus arrondi que l'épépendymome.

### **3.4. IRM multimodale**

#### **3.4.1. Principe de diffusion**

##### **a) Diffusion et ADC**

La séquence de diffusion permet l'analyse des mouvements aléatoires des molécules d'eau au sein d'un tissu, appelés mouvements browniens. Ces mouvements sont plus importants dans l'eau libre, comme dans le LCR, que dans la substance blanche ou la substance grise où ils sont réduits. La diffusion consiste en l'application de gradients d'intensité  $b$  ( $s/mm^2$ ) et en une analyse du signal obtenu par une séquence de type EPI (écho-planar). Pour un gradient nul ( $b = 0$ ) la séquence est en pondération T2 écho-planar, sans sensibilité particulière à la diffusion. L'application des gradients du cycle de diffusion atténue le signal des molécules d'eau pour lesquelles le mouvement brownien est important, par exemple, le signal du LCR

chute de façon très importante. A l'inverse, une région où les mouvements moléculaires sont faibles apparaît en hypersignal. L'image de diffusion, appelée « Trace » combine les séquences EPI réalisées à partir de la diffusion dans les 3 axes de l'espace.

L'image de diffusion obtenue dépend malgré tout du signal T2 du voxel initial, et ne peut être analysée de façon isolée. Elle doit être comparée à la cartographie ADC.

L'ADC ou coefficient apparent de diffusion ( $\text{mm}^2/\text{s}$ ) estime le degré de mobilité des molécules d'eau, c'est à dire leur vitesse de diffusion, et est calculée à partir de deux acquisitions pondérées en diffusion pour 2 valeurs de b différentes.

L'ADC est inversement proportionnel à la densité cellulaire et au ratio nucléo-cytoplasmique (23). Il permet donc d'apprécier l'architecture du tissu tumoral. C'est un bon critère pour séparer l'astrocytome pilocytique faiblement cellulaire avec un rapport nucléo-cytoplasmique bas du médulloblastome ou de l'ATRT, très densément cellulaire avec un haut rapport nucléo-cytoplasmique.

On a retrouvé dans la littérature 10 études principales de 2001 à 2014 ayant étudié l'ADC pour le diagnostic différentiel des tumeurs de la fosse postérieure chez l'enfant, détaillant étiologie par étiologie (astrocytome pilocytique, épendymome, médulloblastome, ATRT) ou étudiant bas grade (I et II de l'OMS) versus haut grade (III et IV de l'OMS). L'ensemble de ces études et de leurs résultats est listé dans le Tableau I. Elles ont toutes confirmé l'existence d'une différence significative entre les ADC tumoraux : très restreint pour le médulloblastome ou l'ATRT (grade IV de l'OMS), moyennement restreint pour l'épendymome (grade II ou III de l'OMS), et peu restreint ou augmenté pour l'astrocytome pilocytique (grade I de l'OMS).

Tableau I : Analyse des valeurs d'ADC des différents types tumoraux dans la littérature.

Auteurs, année	N	n	Valeurs d'ADC ( $10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ )	Seuil ( $10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ )
Berthier E. et al. 2015 (résultats non publiés)	68	21	Astrocytome pilocytaire (I)	1,26 +/-0,23
		37	Médulloblastome (IV)	0,45 +/-0,20
		6	Ependymome (II-III)	0,68 +/-0,09
		1	ATRT (IV)	0,55
Pierce T. et al. 2014 (24)	90	46	Astrocytome (I)	44 ADC >0,66 2 ADC < 0,66
		28	Médulloblastome (IV)	22 ADC < 0,66 6 ADC < 1,01
		7	Ependymome (II-III)	7 ADC > 0,66
		2	ATRT (IV)	2 ADC < 0,66
Gimi B. et al. 2012 (25)	79		AP vs E : rADC >1,70 E vs M : rADC > 1,20	
Ji et al. 2011 (26)	78	12	Astrocytome pilocytaire (I)	1,7 +/-0,47
		29	Médulloblastome (IV)	0,67 +/- 0,10
		23	Ependymome (II)	1,11 +/- 0,13
		3	Ependymome anaplasique (III)	0,79 +/- 0,14
Jaremko JL. et al. 2010 (27)	40	0	ATRT (IV)	-
		17	Astrocytome pilocytaire (I)	0,4 < JPA < 2,4 (*)
		10	Médulloblastome (IV)	0,4 < M < 1,2 (*)
		8	Ependymome (II-III)	0,4 < E < 1,2 (*)
Yamashita Y et al. 2009 (28)	26	2	ATRT (IV)	-
			ADC M < ADC E et ADC AP	
			Pas différence significative entre ADC M et ADC ATRT.	
Schneider JF. Et al. 2007 (29)	17	4	Astrocytome pilocytaire (I)	1,25 < AP < 2,25 (*)
		7	Médulloblastome (IV)	0,554-0,976
		2	Ependymome (II-III)	0,75 < E < 1,3 (*)
		0	ATRT (IV)	-
Rumboldt Z et al. 2006 (30)	32	17	Astrocytome pilocytaire (I)	1,65 +/- 0,27
		8	Médulloblastome (IV)	0,66 +/- 0,15
		5	Ependymome (II-III)	1,10 +/- 0,11
		2	ATRT (IV)	0,55-0,63
Kan et al. 2006 (31)	41	10	Astrocytome pilocytaire (I)	
		4***	Médulloblastome (IV)	<b>Haut grade (III-IV)</b> = hypersignal diffusion et hyposignal ADC (restriction de diffusion)
		6	Ependymome (II-III)	<b>Bas grade (I-II)</b> = isosignal DWI et ADC
		0	ATRT (IV)	
Yamasaki F. et al. 2005(32)	13		Astrocytome pilocytaire (I)	1,30-1,92**
			Médulloblastome (IV)	0,68-0,99***
			Ependymome (II-III)	1,05-1,33
		0	ATRT (IV)	-
Gauvain KM et al. 2001(23)	5	4	Astrocytome pilocytaire (I)	1,13-1,54
		2	3 cérébelleux, 1 lobe temporal	
		0	Ependymome (II-III)	-
		1	ATRT (IV)	0,60****

N : effectif total, n : effectif de chaque type tumoral, M : médulloblastome, AP : astrocytome pilocytaire, A : astrocytome, E : épendymome, rADC : ratio ADC tumoral/ADC lenticulaire, Ht G : haut grade, Bas G : bas grade, T. : tumeurs, PNET (primitive neuroectodermal tumor), vs : versus, \* Données tous âges confondus, (\*) plages de valeurs à partir de diagrammes

\*\* Données pour les tumeurs sus et sous-tentorielles

\*\*\* Données pour toutes les tumeurs primitives neuroectodermes dont le médulloblastome.

\*\*\*\* Données pour localisations supra-tentorielles.

Mais la plupart de ces études ont montré des zones frontières avec recouvrement entre les valeurs d'ADC des différentes lésions, liées à des mesures parfois difficiles (petite taille tumorale, hétérogénéité, calcifications, hémorragie intra-tumorale) mais aussi probablement à la variabilité histologique au sein des différents types tumoraux, évoquée dans l'étude de *Jaremko et al.* (27) décrivant un astrocytome pilocytique dont le bourgeon tissulaire au sein d'un kyste uniloculaire présentait une restriction d'ADC (ADC minimal inférieur à  $800\text{mm}^2/\text{s}$ ). *Ji et al.* (26) et *Kan et al.* (31) ont montré que les lésions de hauts grades avaient un hypersignal en diffusion associé à une restriction de leur ADC, avec une valeur seuil entre bas et haut grade évaluée à  $0,9.10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ .

*Rumboldt et al.* en 2006 (30), dans une étude rétrospective menée sur 32 patients, retrouvaient un seuil significatif avec un  $\text{ADC} > 1,40.10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$  pour l'astrocytome pilocytique, et un  $\text{ADC} < 0,9.10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$  pour le médulloblastome et l'ATRT.

L'ADC significativement plus bas du médulloblastome que pour les autres types tumoraux de la fosse postérieure de l'enfant était confirmé par *Schneider et al.* (29), *Gauvain et al.* (23), et *Yamashita et al.* (28).

A l'inverse, l'ADC des astrocytomes pilocytiques était plus élevé que pour les autres types tumoraux de la fosse postérieure.

Dans toutes les études comportant des cas d'ATRT, leur ADC n'était pas significativement différent de celui des médulloblastomes (23, 30, 33).

En 2014, *Pierce et al.* (33) ont montré que l'utilisation de l'ADC comme critère unique de diagnostic différentiel versus une analyse IRM conventionnelle, avec un ADC seuil inférieur à  $0,66.10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$  permettait le diagnostic des médulloblastomes dans 87,8% des cas.

*Yamasaki et al.* retrouvaient des valeurs significativement plus basses pour l'ADC du médulloblastome que pour l'épendymome (32), mais le reste de la littérature était plus partagé. Les valeurs d'ADC de l'épendymome étaient généralement comprises entre celles de l'astrocytome pilocytique et du médulloblastome (7). Elles semblaient plus basses pour les épendymomes anaplasiques (26), mais de façon insuffisante pour constituer un critère diagnostic différentiel.

Il est important de noter que l'ADC varie avec la maturation cérébrale, en effet le cerveau du fœtus et du nouveau né sont caractérisés par une hydratation très importante (90% chez le fœtus, 77% à 2 ans) avec un ADC élevé. La myélinisation de la substance blanche entraîne

une baisse progressive de l'ADC. Ce constat serait en faveur de l'utilisation du rapport ADC tumoral sur ADC de la région saine homolatérale pour la caractérisation tumorale. Les deux types de valeurs, ADC absolu et rapport d'ADC ont été évaluées dans la littérature, sans différence significative (30).

### **b) Tenseur de diffusion**

Le tenseur de diffusion est une technique basée sur le post-traitement de séquences de diffusion réalisées dans au moins 6 directions de l'espace, et repose sur le principe de l'anisotropie. La diffusion moléculaire est facilitée le long des fibres axonales et réduite perpendiculairement aux fibres. Cette technique permet d'évaluer la densité axonale et l'intégrité des fibres, donc du parenchyme cérébral sous-jacent. Le calcul et le post-traitement de ces images sont complexes et longs. Bien que prometteuses, les mesures quantitatives liées à cette technique restent encore en cours de développement, sans valeur normée de référence. L'analyse qualitative peut étudier une modification de la localisation des fibres ou de leur orientation et pourrait permettre de différencier les tumeurs qui infiltrent les fibres de celles qui les refoulent (2). Sa généralisation pourrait participer à la planification de l'exérèse chirurgicale.

## **3.4.2. Perfusion**

### **a) Technique**

La perfusion utilisée en pathologie tumorale cérébrale pédiatrique est actuellement basée principalement sur l'analyse du signal après injection d'un bolus de produit de contraste (Gadolinium).

Il existe deux techniques pour la réaliser, la première est basée sur l'analyse de la dynamique de susceptibilité magnétique (DSC), c'est la technique la plus couramment utilisée. Le signal est analysé grâce à une séquence dynamique basée sur la répétition rapide d'acquisitions pondérées en T2\*, il s'agit d'une perfusion de premier passage. Le bolus de gadolinium (agent paramagnétique) a un effet de susceptibilité magnétique et provoque des inhomogénéités du champ magnétique (B). Ces inhomogénéités sont à l'origine d'une chute du signal intravasculaire, puis un retour à la ligne de base (ou un dépassement de la ligne de base) qui sont mesurés. L'aire sous la courbe est une approximation du volume sanguin



cérébral (VSC). S'il existe une rupture de la barrière hémato-encéphalique, le signal augmente, et dépasse la ligne de base, par effet T1. L'extravasation de produit de contraste fausse la mesure du VSC, en abaissant artificiellement la ligne de base. Afin de s'affranchir de ce paramètre, on calcule le VSC corrigé grâce à un algorithme mathématique. Dans la littérature, les valeurs numériques sont données le plus souvent en ratio de VSC, c'est à dire en rapport entre le VSC tumoral et le VSC de la substance blanche saine à distance de la lésion (rVSC).

Il est important de noter que cette technique de perfusion est très sensible aux artéfacts de susceptibilité magnétique provoqués entre autre par le matériel d'orthodontie, les calcifications, et les phénomènes hémorragiques intra-tumoraux (le plus souvent nécrotico-hémorragiques au centre de la lésion et gênant peu la mesure de la perfusion du bourgeon tissulaire périphérique, siège de la néoangiogénèse). Il faut donc interpréter les résultats prudemment à leur contact, car le rVSC peut être sous-estimé. De plus il est nécessaire d'adapter le débit d'injection chez le petit enfant (34).

## **b) Utilisation de la perfusion**

L'une des caractéristiques des tumeurs de haut grade, est l'existence d'une néoangiogénèse. Les nouveaux vaisseaux ainsi que les vaisseaux préexistants du parenchyme cérébral, lésés par l'expansion du processus tumoral, sont à l'origine d'une rupture de la barrière hémato-encéphalique, avec passage de produit de contraste à travers la paroi vasculaire vers le secteur extracellulaire (35) donc d'une prise de contraste. La perfusion permet d'évaluer la part liée à la néoangiogénèse et de la différencier d'une lésion des capillaires.

Il a été montré dans la littérature que, chez l'adulte, le rVSC est corrélé de façon significative à la prolifération endothéliale, à l'activité mitotique (36, 37), et au grade tumoral (36, 38, 39, 40, 41), contrairement à la population pédiatrique où un rVSC élevé n'apparaît pas suffisamment discriminatif (42).

A l'inverse, un rVSC faible semble, comme chez l'adulte, éliminer avec une bonne fiabilité les lésions de haut grade. Dans l'étude de Ho et al. , un rVSC < 1,38 exclut les lésions de haut grade (Se = 92%, Sp = 40%, VPN de 88%) en sus et sous-tentorial. Chez l'adulte, des cutoff de 1,50 (Se = 100%, Sp = 69%)(43) et 1,75 (Se = 95%, Sp = 57,5%, VPN = 79,3%) (40) ont été décrits.

*Le profil perfusif de l'astrocytome pilocytaire* est classiquement décrit (21, 44) dans la littérature comme une courbe de premier passage sans néoangiogénèse (rVSC proche de 1), avec une rupture de la barrière hémato-encéphalique (la courbe dépasse la ligne de base après la chute initiale du signal) (Figure 6). Grand et al. (21) rapportent une série d'astrocytomes pilocytiques avec un rVSC bas (rVSC compris entre 0,6 et 1,2). Mais certaines publications rapportent des résultats différents, avec une distribution des valeurs du rVSC des astrocytomes superposable à celle des gliomes de haut grade ou des médulloblastomes (37, 42), comme dans la publication de Cha et al. (22).

*Le médulloblastome* présente un rVSC augmenté. Ho et al. (42) retrouvent un rVSC des médulloblastomes à  $3,8 \pm 1,7$ . Dans certaines études, comme celle de Senturk et al. (37), le rVSC est 1,67.

Les études sur la perfusion de l'ATRT sont rares. Ho et al. (42) décrivent un rVSC à  $6,9 \pm 0,8$ .

*L'épendymome* a un rVSC élevé (7, 42), généralement supérieur à celui du médulloblastome (22), dans l'étude de Ho et al. (42), les épendymomes de grade II de l'OMS ont un rVSC à  $6,6 \pm 2,2$  et les épendymomes de grade III de l'OMS ont un rVSC à  $3,1 \pm 2,0$ .

### **c) Autres techniques de perfusion**

La seconde technique de perfusion avec injection de gadolinium correspond à l'analyse de la dynamique de rehaussement (DCE-MRI) à partir d'une séquence pondérée en T1. Cette technique couramment utilisée par exemple en ORL ou en imagerie du sein permet l'analyse de la perméabilité capillaire avec le calcul du coefficient de perméabilité appelé *k<sub>trans</sub>* et l'analyse morphologique de la dynamique de rehaussement en fonction du temps (précocité, intensité du rehaussement et wash out). Comme le rehaussement tumoral, le *k<sub>trans</sub>* n'est pas corrélé au grade tumoral (35), à l'inverse du rVSC. Cette acquisition pondérée en T1, présente des avantages, elle est moins sujette aux artéfacts et ne nécessite pas de fort débit d'injection, puisqu'un débit de 1-2mL/s suffit (2). A partir d'un modèle décrit par Li et al (45), il apparaît possible de calculer un rVSC à partir d'une perfusion en T1 de premier passage. Haroon et al. (46) ont montré sur une population de 6 tumeurs cérébrales qu'il n'existait pas de différence significative entre les rVSC calculés à partir des séquences pondérées T1 et T2\*. Cette technique pourrait être intéressante à évaluer au sein de la population pédiatrique.

Il existe par ailleurs des techniques de perfusion sans injection de produit de contraste, comme l'ASL (arterial spin labeling) ou l'imagerie BOLD, qui pourraient s'avérer très utile pour l'analyse des tumeurs cérébrales chez l'enfant.

L'ASL est basée sur la soustraction de deux images acquises successivement, avec puis sans marquage de l'hydrogène de l'eau intravasculaire artérielle par une ou plusieurs impulsions de radiofréquence. La différence de magnétisation entre les deux acquisitions étant proportionnelle au débit sanguin cérébral. Warmuth et al retrouvent une perfusion tumorale équivalente en ASL à celle obtenue par dynamique de susceptibilité magnétique, indépendamment de la prise de contraste (47). Yeom et al. (48) retrouvent une différence significative entre volume sanguin relatif des tumeurs de haut grade versus tumeurs de bas grade. Cette technique n'est pas encore très répandue sur les IRM cliniques, et reste en cours d'évaluation chez l'enfant dans le cadre de la recherche.

L'imagerie BOLD (blood oxygenation level dependent) utilise l'effet paramagnétique de la déoxyhémoglobine à l'origine d'une petite baisse de signal en T2\*. Cette baisse de signal est donc corrélée à l'augmentation de consommation en oxygène. Saitta et al. ont montré qu'il existait une différence significative entre la consommation en oxygène des gliomes de haut grade versus gliomes de bas grade, témoignant de leur métabolisme augmenté (49). Cette technique reste du domaine de la recherche.

### **3.4.3. Spectroscopie**

La spectroscopie (*Spectroscopie par résonance magnétique du proton*:  $^1\text{H}$ -SRM) analyse la composition chimique des tissus et l'activité métabolique au travers de principaux composants que sont la Choline (Cho), le N-acétyl-aspartate (NAA), la créatine (Cr), les lactates (Lac), les lipides (Lip), la taurine (Tau), et le myoinositol (mI).

Au contraire des principales séquences IRM qui s'attachent à étudier le signal de relaxation de l'hydrogène de la molécule d'eau, la spectroscopie analyse celui des protons d'autres molécules après suppression du signal de l'eau. La fréquence de résonance de chaque atome d'hydrogène est discrètement différente en fonction de son environnement moléculaire.

La SRM permet d'obtenir un spectre composé de différents pics, dont l'abscisse est exprimée en partie par million (ppm) ou en Herz (Hz) et correspond à cet infime changement de fréquence de résonance de chacun des métabolites étudiés. L'ordonnée correspond à l'intensité du signal. L'aire sous la courbe de chaque pic est proportionnelle à la quantité du

métabolite dans le volume mesuré (voxel). La spectroscopie (50) est un moyen non invasif d'analyser les changements de distribution des métabolites au sein du cerveau normal et pathologique (1, 51).

Tableau II : Tableau récapitulatif des différents métabolites étudiés en spectroscopie, et caractéristiques.

<b>Métabolite</b>	<i>Pic (ppm)</i>	<i>Pic : +/-</i>	<i>Temps d'écho (TE)</i>	<i>Correspond à :</i>	<i>Présence physiologique</i>
<b>NAA</b>	2,0	+	135ms/30ms	Intégrité neuronale	Oui
<b>Cho</b>	3,2	+	135ms/30ms	Turn over membranaire	Oui
<b>Cr</b>	3,0	+	135ms/30ms	Métabolisme énergétique	Oui
<b>Lactates</b>	1,36	-/+	135ms	Métabolisme anaérobie	Non
<b>Lipides</b>	0,9-1,3	+/+	135ms/30ms	Nécrose tissulaire	Non (contamination)
<b>Tau</b>	3,36	+	30ms	Acide aminé : rôle dans la stabilisation membranaire et le métabolisme calcique. Augmenté dans le médulloblastome.	Oui
<b>mI</b>	3,56	+	30ms	Marqueur glial Augmente dans les gliomes de grade II. Baisse dans les gliomes de grade III et IV.	Oui (pic dominant à la naissance)

*NAA : N-acétyl-aspartate, Cho : choline, Cr : créatine et phosphocréatine, Tau : taurine, mI : myoinositol*

Le pic le plus important correspond à l'hydrogène relié au NAA (N-acétyl-aspartate), qui résonne à 2.0 ppm (Tableau II). Son rôle in vivo n'est pas connu mais il est synthétisé principalement par les neurones et diffuse le long des axones de façon physiologique. Son taux sera diminué en cas de pathologie entraînant une diminution du nombre de neurones ou de la densité axonale.

Cho est composée de choline, phosphocholine et glycérophosphocholine, précurseur de la phosphatidylcholine qui est un composant majeur de la membrane cellulaire. Il s'agit donc d'un marqueur du turn over membranaire cellulaire et donc indirectement de l'augmentation de la densité cellulaire, qui résonne à 3,21ppm (Tableau II).

Cr correspond à la créatine, à la phosphocréatine, et à l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique qui jouent un rôle dans le métabolisme énergétique, et résonne à 3,03ppm (Tableau II). Il est souvent

pris comme référence dans les ratios de métabolites car il reste relativement stable, à l'état physiologique comme dans les processus pathologiques.

Les lactates apparaissent au décours de phénomènes de glycolyse anaérobie, sous forme d'un doublet à 1,27 et 1,39ppm, positif à TE court et négatif à TE long, ce qui permet de le différencier des lipides (Tableau II).

Le pic de lipides qui résonne à 0,9 et 1,3 ppm, reste positif quelque soit le TE. Il apparaît dans les phénomènes de nécrose, mais il faut toujours vérifier l'absence de contamination par la graisse sous-cutanée en cas de saturation insuffisante (Tableau II).

Une augmentation du taux de Choline (Cho), donc du turn over cellulaire, une diminution du taux de N-acétyl-aspartate (NAA), donc une destruction neuronale, et parfois aussi de la créatine (Cr) sont décrites dans le profil tumoral des lésions cérébrales. A cela peuvent s'associer une apparition de lactates (néoglucogénèse anaérobie) et /ou de lipides (nécrose).

La quantification exacte d'un métabolite est difficile, on lui préfère souvent une analyse comparative avec les autres métabolites présents dans le volume étudié, ou par rapport à une zone saine.

Physiologiquement les métabolites présents varient en intra individuel : tout au long de la vie avec la maturation cérébrale puis son vieillissement, mais aussi en fonction de la localisation dans l'encéphale (entre les différents lobes) et en fonction du tissu (substance grise versus substance blanche). En inter-individuel, les métabolites varient peu (52), même si les spectres sont sensiblement différents entre sexe masculin et féminin (53, 54), les ratio physiologiques sont : Cho/Cr : environ 0,8 à 1,2 ; NAA/Cr : environ 1,5 à 2,5 ; mI/Cr : environ 0,5. L'extrapolation des résultats d'une population adulte à une population pédiatrique doit être prudente (55, 56).

Tableau III : Tableau récapitulatif des caractéristiques en spectroscopie des différents types tumoraux de la fosse postérieure chez l'enfant.

Tumeurs	TE long (135ms)		TE court (30ms)						
	NAA/tCho	Cr/tCho	NAA	Cho	Cr	Tau	mI	Lac	Lip
			2,0	3,2	3,0	3,36	3,6	1,36	1,3
Astrocytome pilocytaire	↘	↘↘	→ ↗	→ ↗	↘↘	→	→	↗↗	Possible
Médulloblastome	↘↘	↘↘	↘	↗	↘	↗↗	→	↗	Possible
Ependymome	↘↘	↘	↘↘	↗	→	→	↗↗	↗	F

Grâce à l'analyse des métabolites, la spectroscopie participe au diagnostic différentiel tumoral (57), (58), mais aussi à l'évaluation du grade tumoral (59, 60), et peut étudier le potentiel infiltratif lésionnel dans l'œdème péri-tumoral (57).

La SRM peut s'acquérir en monovoxel centrée sur une région d'intérêt de 1 à 10 cm<sup>3</sup>, s'appliquant surtout aux lésions homogènes. Elle peut aussi s'acquérir en multivoxel dans une coupe ou un volume, qui après corrélation aux données anatomiques permettent la réalisation de cartographies des taux de métabolites.

L'acquisition est réalisée soit avec un temps d'écho court (30ms) soit un temps d'écho long (135 ms).

Wang et al. en 1995 (61), ont montré que pour un TE long, le rapport NAA/tCho était moins abaissé pour l'astrocytome pilocytaire que pour l'épendymome et le médulloblastome. Et que le rapport Cr/tCho était moins diminué pour l'épendymome, que pour l'astrocytome pilocytaire et le médulloblastome.

Davies et al. en 2007 (62) ont montré qu'il existait des différences significatives entre les spectres tumoraux à TE court pour les principales tumeurs de la fosse postérieure chez l'enfant (performance de 93%). Le médulloblastome se caractérise par une Tau, une Cho augmentées; l'astrocytome pilocytaire par un NAA, des lactates augmentés et une baisse de la Cr ; l'épendymome par un mI, une Cho augmentées et une Cr maintenue (Tableau III).

L'augmentation du myoinositol caractéristique du spectre de l'épendymome semble n'être applicable qu'au grade II de l'OMS, et non pas au type anaplasique de grade III (62, 63).

Panigrahy et al. en 2005 (63), retrouve des résultats concordants avec l'équipe de Davies.

Thiesse (2) décrit l'existence d'un pic de lipides dans les épendymomes.

Guillevin et al. en 2008 (50) ont montré qu'il existait une corrélation entre profils spectroscopiques et des intervalles de Ki-67 chez l'adulte. La présence de lactates serait prédictive d'un Ki-67 compris entre 4 et 8%, puis l'altération membranaire entraînant la

libération de lipides dans les tissus, leur détection en SRM serait prédictif d'un Ki-67 supérieur à 8%.

Shiroishi et al en 2015 (64) ont montré que l'utilisation conjointe de l'IRM conventionnelle et de la SRM permettait d'améliorer les performances diagnostiques des tumeur cérébrales de l'enfant (87% de diagnostics corrects versus 63% lors d'une analyse IRM conventionnelle seule, avec l'anatomopathologie comme référence).

### 3.5. Tableau récapitulatif des caractéristiques des différents types de tumeurs de la fosse postérieure chez l'enfant.

Tableau IV : Tableau récapitulatif des caractéristiques typiques des différents types de tumeur de la fosse postérieure chez l'enfant à partir de la littérature.

		<b>Astrocytome pilocytique</b>	<b>Médulloblastome</b>	<b>ATRT</b>	<b>Ependymome</b>
<b>Epidémiologie</b>		Garçons = Filles	<b>Garçons</b> > Filles	<b>Enfants &lt; 3ans</b> <b>Garçons</b> > filles	<b>Enfants 2-4ans</b> <b>Garçons</b> > filles
<b>Localisation</b>		Vermien++ Hémisphérique cérébelleux+	Toit du V4 APC envahit+	50% Fosse post 40% Sus-tentorial 10% Plurifocale	V4 APC / Magendie
<b>Métastases</b>		Exceptionnelles	Fréquentes Bilan Médullaire	Fréquentes Bilan Médullaire	Fréquentes Bilan Médullaire
<b>Caractéristiques morphologiques</b>	Signal T1	Iso ou hypo	Hypo	Hypo	Hypo
	Signal T2	Hyper	Iso ou hyper	hyper	Hyper
	Forme typique	<b>50%</b> : Kyste avec nodule mural (pdc homogène intense) <b>40%</b> : Masse tissulaire nécrotique (pdc hétérogène) <b>10%</b> : Masse tissulaire non nécrotique (pdc hétérogène)	Masse homogène > masse hétérogène  Pdc > 90% focale/globale  50% kystes	Masse hétérogène  Pdc hétérogène	Masse hétérogène  Kystes possibles  Pdc modérée
	Calcifications	20%	15%	Possibles	<b>Fréquentes</b>
	Hémorragie	Rare	Rare	<b>Fréquente</b>	<b>Fréquente</b>
	Nécrose	40% des cas	50%	<b>Fréquente</b>	<b>Fréquente</b>
	Œdème	Rare	Rare	Rare	Rare
<b>Diffusion</b>	Signal B1000	Hyper	Hyper	Hyper	Hyper
	ADC	<b>Augmenté : &gt; 1,4</b>	<b>Diminué : &lt; 0,9</b>	<b>Diminué : &lt; 0,9</b>	Variable : 0,9-1,4
<b>Perfusion</b>	rVSC	<b>Autours de 1</b> (parfois élevé)	<b>&lt; 6</b>	<b>&gt; 6</b>	Variable
	Rupture de BHE	oui	rare	rare	rare
<b>Spectroscopie</b>	NAA	<b>Maintenu</b>	<b>Diminué</b>	<b>Diminué</b>	<b>Effondré</b>
	Cho	Augmentée	<b>Très augmentée</b>	<b>Très augmentée</b>	Augmentée
	Cr	Diminuée	Diminuée	Diminuée	Maintenue
	Lactates	<b>Augmentés</b>	Possibles	Possibles	<b>Augmentés</b>
	Lipides	Non	Possibles	Possibles	<b>Fréquents</b>
	Tau	Non	<b>Augmentée</b>	Non	Non
	mI	Non	Non	Non	<b>Augmenté</b>

Pdc : prise de contraste, Fosse post. : Fosse postérieure, APC : angle ponto-cérébelleux, V4 : 4<sup>ème</sup> ventricule



## 4. Résultats locaux

### 4.1. Epidémiologie (Tableau V)

Cent vingt et un patients présentant une tumeur de la fosse postérieure entre janvier 2008 et décembre 2014, d'âge inférieur à 18 ans au diagnostic étaient recensés en anatomopathologie au CHU d'Angers. Dans 20 cas, l'IRM initiale n'était pas disponible, non réalisée au CHU et non intégrée au PACS, ou bilan initial au scanner. Dans 22 cas, il s'agissait d'un gliome diffus du tronc cérébral. Dans 11 cas, il ne s'agissait pas du premier événement de la prise en charge (récidive, reliquat) et le patient avait déjà été opéré antérieurement à 2008. Nous avons donc 68 IRM initiales disponibles, dont 21 astrocytomes pilocytiques (10 garçons, 11 filles), 37 médulloblastomes (25 garçons et 12 filles), 6 épendymomes (3 garçons, 3 filles), 1 ATRT (1 garçon), et 3 gangliogliomes (1 garçon, 2 filles), d'âge moyen 7ans (1 à 18 ans). Nous avons choisi de nous concentrer sur les principaux types tumoraux de la fosse postérieure chez l'enfant, l'astrocytome pilocytique, le médulloblastome et l'épendymome, auxquels nous avons ajouté l'ATRT, à visée illustrative, car seul un cas était disponible dans notre série, mais le diagnostic différentiel avec le médulloblastome est souvent difficile. Le diagnostic de type tumoral était confirmé par anatomopathologie sur exérèse chirurgicale partielle ou totale de la lésion. Dans 49 cas, le bilan IRM réalisé comportait une séquence de diffusion et une cartographie ADC (3 cas de diffusion sans cartographie ADC disponible), dans 7 cas une perfusion, dont 6 étaient analysables (1 cas de problème technique avec absence d'injection au décours de la séquence) et dans 5 cas une spectroscopie. Les petits effectifs de perfusion et de spectroscopie ne nous ont permis qu'une utilisation à visée illustrative.

Leur répartition géographique est représentée sous forme cartographique (Figure 12) exprimant ainsi le champ d'expertise du CHU d'Angers en neurochirurgie et onco-pédiatrie.

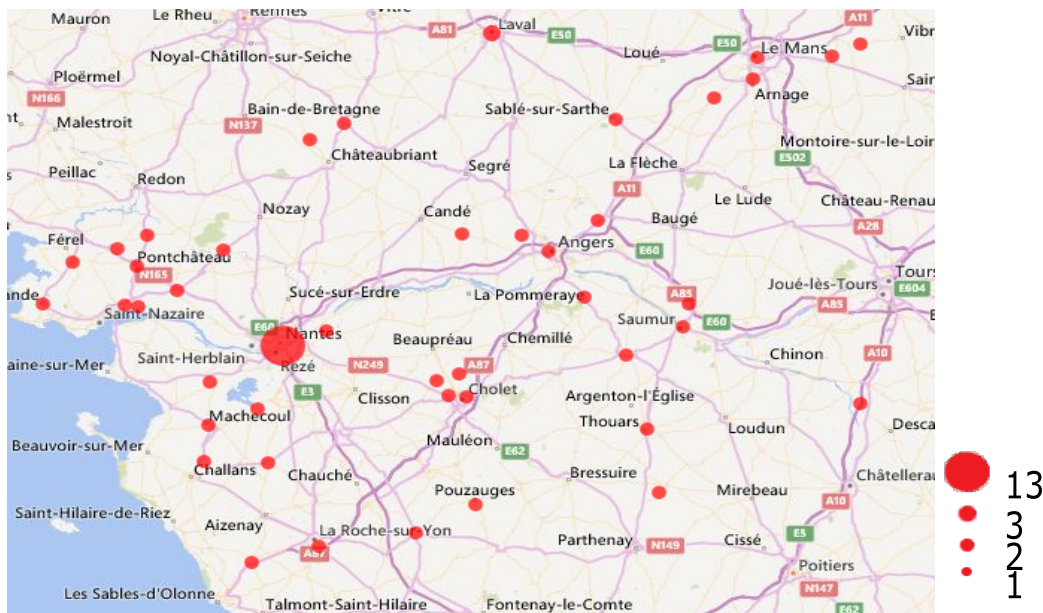


Figure 12: Répartition géographique des cas de tumeurs de la fosse postérieure prises en charge au CHU d'Angers.

Cinquante quatre pourcents des lésions de notre série étaient des médulloblastomes, 31% des astrocytomes pilocytiques, 9% des épendymomes et on dénombrait une seule ATRT. Les épendymomes étaient diagnostiqués chez des enfants de moins de 8 ans, l'âge de 2 ans était retrouvé dans 3 cas sur 6. Le diagnostic de médulloblastome était plus fréquent avant l'âge de 8 ans, celui d'astrocytome pilocytique entre 5 et 10 ans (Figure 13).

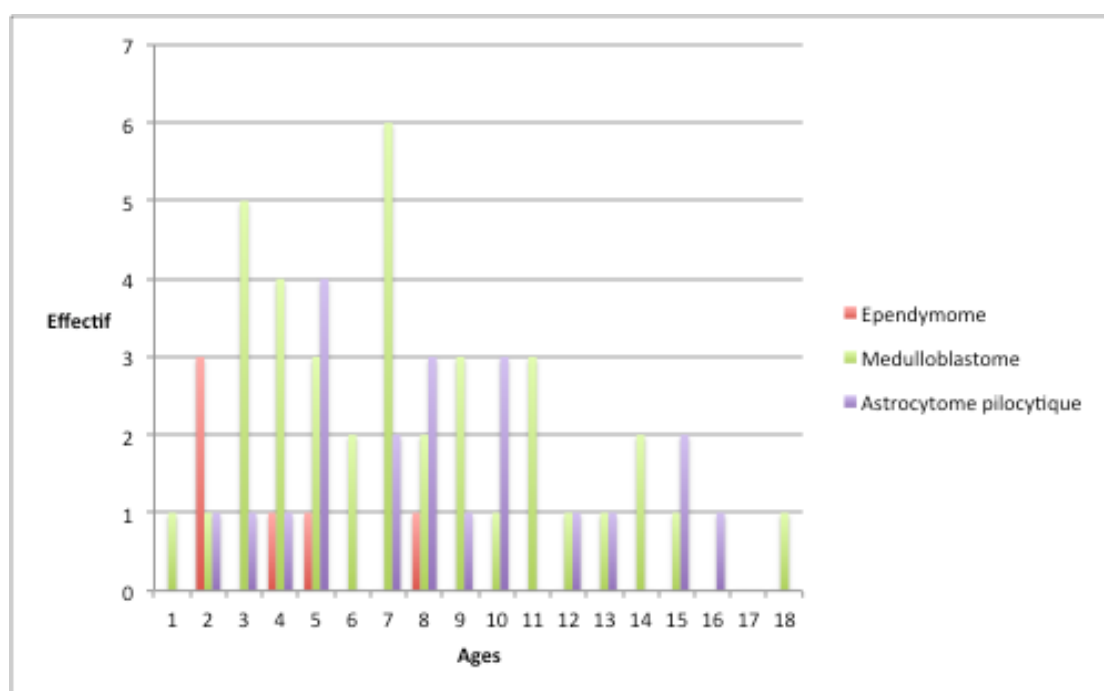


Figure 13 : Fréquence des différents types tumoraux en fonction de l'âge des patients lors de leur prise en charge au CHU d'Angers.

## 4.2. Caractéristiques tumorales en IRM conventionnelle (Tableau V)

Dans la majorité des cas, les lésions diagnostiquées étaient de grande taille (> 4cm). Les astrocytomes pilocytiques étaient latéralisés (localisation hémisphérique cérébelleuse) dans 52% des cas (et dans 73% des cas lorsqu'ils se présentaient comme des kystes uniloculaires), contre 19% des médulloblastomes.

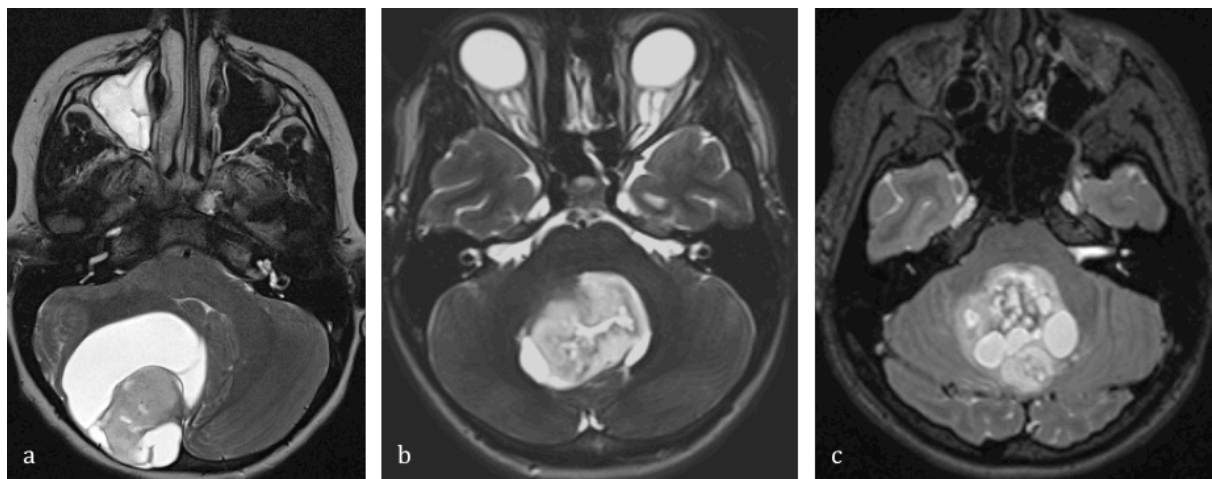


Figure 14 : Variabilité de l'aspect des astrocytomes pilocytiques en IRM conventionnelle en pondération T2. (a) bourgeon charnu au sein d'un kyste uniloculaire de l'hémisphère cérébelleux droit, (b) masse tissulaire hétérogène avec centre nécrotique vermienne, (c) masse multi-micro-kystique vermienne.

L'angle ponto-cérébelleux était envahi dans 67% des épendymomes contre 32% des médulloblastomes et 24% des astrocytomes pilocytiques. Les lésions étaient principalement hétérogènes et en hypersignal en pondération T2 (Tableau V).

La présence de nécrose était fréquente quelque soit le type tumoral (81% des astrocytomes, 68% des médulloblastomes, 83% des épendymomes, 100% des ATRT) (Tableau V). L'hémorragie était plus fréquente au sein des épendymomes que des autres types tumoraux (50%).

Cinquante deux pourcents des astrocytomes pilocytiques étaient de forme kystique uniloculaire, 43% de forme tissulaire nécrotico-kystique, et 5% de forme tissulaire non nécrotique (Figure 15a). Les localisations hémisphériques cérébelleuses étaient le plus souvent kystiques, alors que les formes tissulaires prédominaient en localisation vermienne (Figure 15b).

La majorité des médulloblastomes étaient des masses hétérogènes (78%), envahissant un angle ponto-cérébelleux dans 32% des cas, avec dans 68% des cas une composante nécrotique. Ils présentaient dans 67% des cas un rehaussement supérieur à 25% du volume tumoral, contre 22% sous forme de foci, et 11% sans rehaussement (Tableau V).

L'absence de rehaussement chez les astrocytomes pilocytiques n'était retrouvée que dans les formes tissulaires. Les formes kystiques uniloculaires avaient un bourgeon tissulaire se rehaussant de façon importante dans 78% des cas ( $> 25\%$  du volume tumoral) et les formes multi-kystiques avaient une prise de contraste supérieure à 25% du volume tumoral dans tous les cas (Figure 16).

Les médulloblastomes présentaient très rarement un kyste uniloculaire (1 cas), et l'absence de rehaussement était retrouvée aussi bien pour les formes multi-kystiques que pour les formes tissulaires pures (Figure 16).

Seuls les épéndymomes présentaient dans tous les cas un rehaussement (foci, ou  $> 25\%$  du volume tumoral), quelque soit leur présentation (Figure 16).

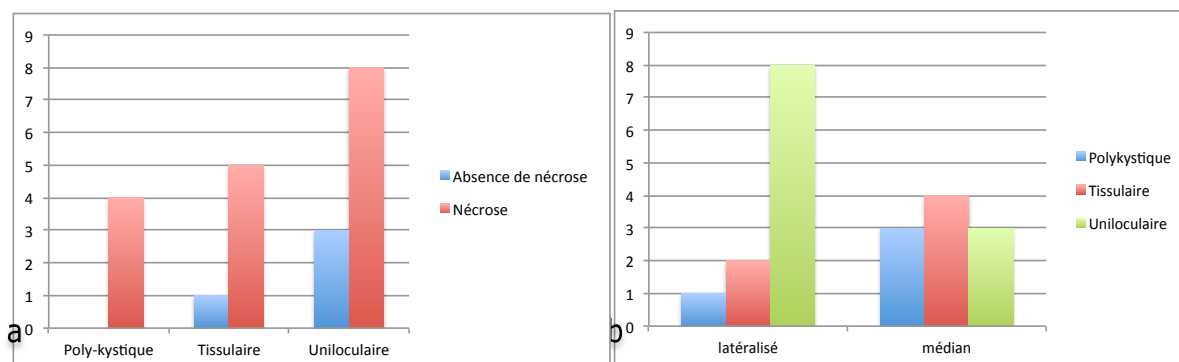


Figure 15a: Histogramme représentant les astrocytomes pilocytiques de notre série, tissulaires, multi-kystiques, ou uniloculaires, en fonction de la présence ou de l'absence de nécrose. 7b : Astrocytomes pilocytiques de notre série, tissulaires, multi-kystiques, ou uniloculaires en fonction de leur localisation : médian ou latéralisé.

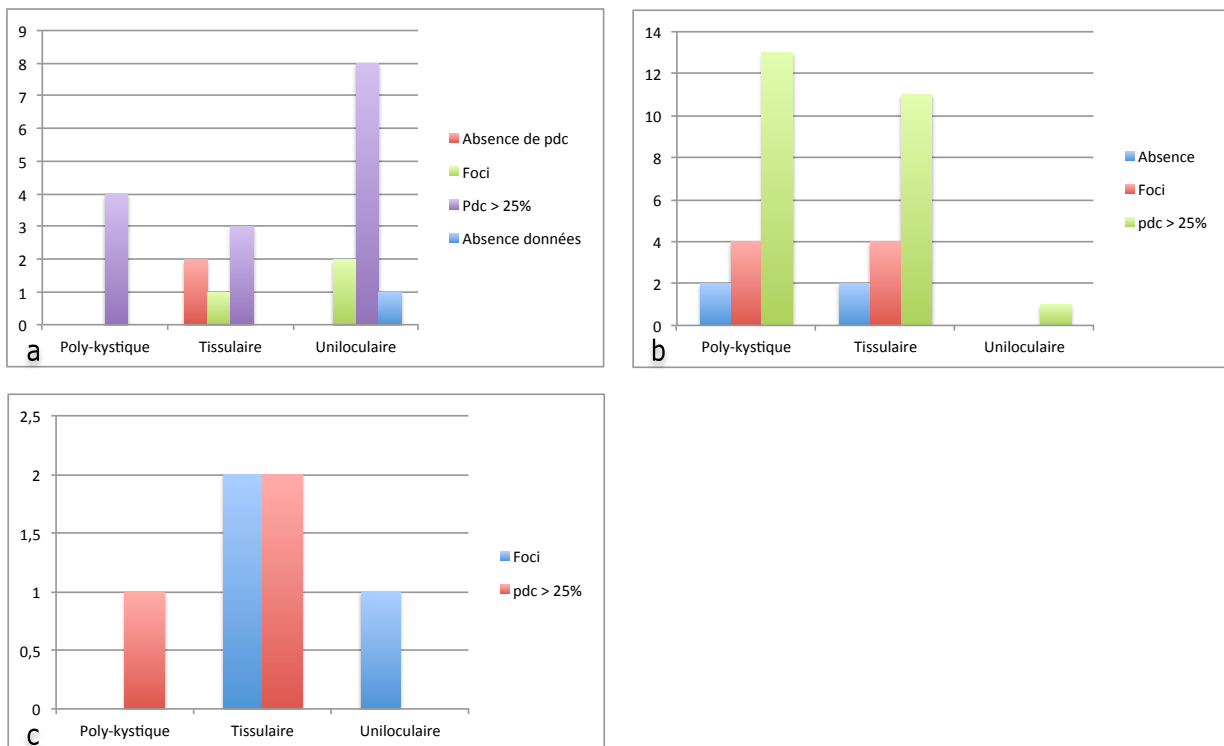


Figure 16: Histogramme représentant le rehaussements (absence, foci, > 25% du volume tumoral) de l'astrocytome pilocytaire (a), du médulloblastome (b) et de l'épendymome (c) en fonction de l'aspect multi-kystique, tissulaire, et kystique uniloculaire.

Les médulloblastomes desmoplasiques étaient situés pour 2 d'entre eux sur la ligne médiane, les 2 autres étant latéralisés (Figure 17). Deux d'entre eux faisaient l'objet d'un œdème péri-lésionnel. Un cas présentait de multiples petites structures kystiques, et 2 cas de la nécrose.

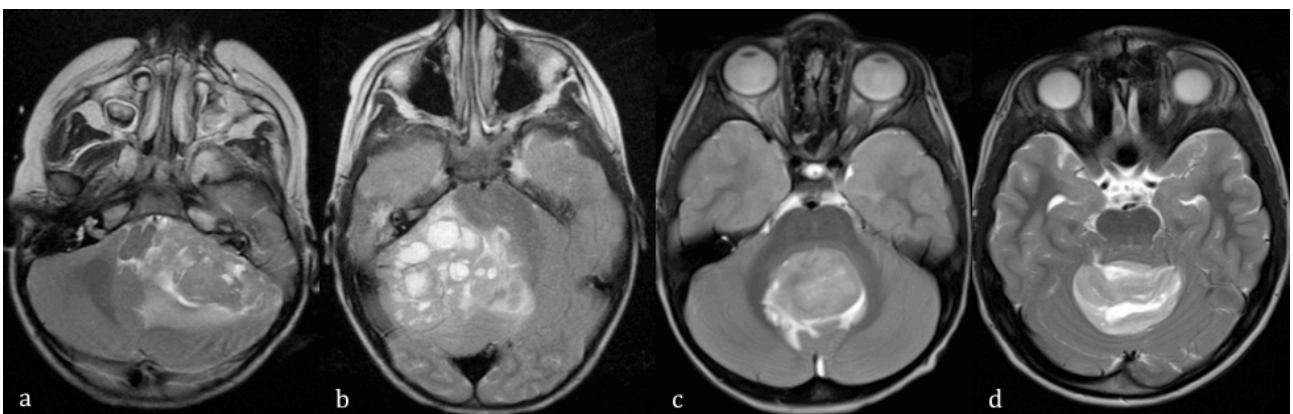


Figure 17: Aspect IRM conventionnelle des 4 cas de médulloblastome desmoplasiques de notre série en pondération T2 SE. (a) (b) (c) (d) axial T2 SE. 50% sont latéralisés, 50% sont centrés sur le 4ème ventricule.

Tableau V: Résultats épidémiologiques, aspects IRM conventionnelle et multimodale, obtenus par l'analyse de la série d'enfants pris en charge pour une tumeur de la fosse postérieure au CHU d'Angers entre 2008 et 2014.

			Astrocytome pilocytique		Médulloblastome		Ependymome		ATRT	
Epidémiologie	Effectif		21	31%	37	54%	6	9%	1	
	Sexe		10 Garçons / 11Filles		25 Garçons /12 Filles		3 Garçons / 3 Filles		1 Garçon	
	Age moyen (années)		7,5		6,8		2,8		2	
IRM conventionnelle	Taille > 4cm		17	81%	25	68%	3	50%	1	
	Siège	Ligne médiane	10	48%	30	81%	4	67%	0	
		Latéralisé	11	52%	7	19%	2	33%	1	
		APC envahit	5	24%	12	32%	4	67%	1	
		Centré sur le V4	4	19%	26	70%	6	100%	0	
		Hypersignal T2	21	100%	30	81%	4	67%	1	
	Hétérogénéité		18	86%	29	78%	5	83%	1	
	Kyste	uniloculaire	11	52%	1	3%	1	17%	0	
		multiples	4	19%	19	51%	0	0%	1	
		tissulaire pur	6	29%	17	46%	5	83%	0	
	Oedème		9	43%	13	35%	4	67%	0	
	Prise de contraste	non	2	10%	4	11%	0	0%	0	
		foci	3	14%	8	22%	3	50%	1	
		> 25% tumeur	15	71%	25	67%	3	50%	0	
	Nécrose		17	81%	25	68%	5	83%	1	
	Hémorragie		5	24%	3	8%	3	50%	0	
Diffusion	Effectif		17	81%	27	73%	4	67%	1	
	Restriction		2	12%	26	96%	4	100%	1	
	ADC min (mm2/s)		1293[1130-1417]		424 [325-519]		696,5 [610,5-742,5]		554	
	Ratio ADC min		1,9[1,7-2,2]		0,7[0,5-0,8]		1,1[0,9-1,1]		0,8	
Perfusion	Effectif		2		2		2		0	
	rVSC		1,15 - 1,4		3 - 5,6		1,3 - 1,9			
	Rupture BHE		1 cas		1 cas		1 cas			
Spectroscopie	Effectif		2		3		0		0	
	TE long	NAA	diminué / maintenu		effondré					
		Cho	augmenté (Cho/Naa<3)		très augmenté (Cho/Naa > 6)					
		Cr	maintenue		maintenue					
		lactates	1 cas sur 2:présence		absence					

L'analyse des valeurs absolues d'ADC minimal et des ratios d'ADC minimal, mettait en évidence une différence significative entre les différents types tumoraux, avec des  $p < 0,05$  (Figure 18, Tableau VI, Tableau VII). L'astrocytome pilocytaire avait un ADC élevé (1293[1130-1417]), celui du médulloblastome était très diminué (424 [325-519]). Les 3 médulloblastomes desmoplasiques de notre série présentaient des ADC similaires à ceux des autres médulloblastomes (473, 498, 519mm<sup>2</sup>/s pour une médiane de 424 [325-519]).

L'épendymome avait un ADC variable, compris entre celui de l'astrocytome pilocytaire et celui du médulloblastome (696,5 [610,5-742,5]). Il est intéressant de noter que l'ADC du seul épendymome de grade II de l'OMS disponible était moins élevé (563mm<sup>2</sup>/s, ratio ADC : 0,81) que ceux des épendymomes anaplasiques (de grade III de l'OMS) disponibles (658mm<sup>2</sup>/s, ratio ADC : 1,08; 735mm<sup>2</sup>/s, ratio ADC : 1,00; 750mm<sup>2</sup>/s, ratio ADC : 1,10).

En terme d'analyse de sensibilité, le ratio d'ADC minimal est supérieur à la valeur absolue de l'ADC minimal concernant les médulloblastomes. L'aire sous la courbe ROC était à 88% avec le ratio, et 77% avec l'ADC (Figure 19). Le seuil utilisé correspondait au 75<sup>ème</sup> percentile de chaque paramètre analysé: 0.8 pour le ratio et 520 mm<sup>2</sup>/s pour l'ADC (ce choix était justifié par une méthodologie statistique reposant sur la distribution des variables). L'utilisation d'un seuil à 520 mm<sup>2</sup>/s pour l'ADC donnait uniquement une aire sous la courbe ROC à 50%. Un seuil à 600 mm<sup>2</sup>/s permettait d'avoir une aire sous la courbe ROC à 77% (mais restant inférieur au résultat obtenu avec le ratio). Ces résultats nécessitent une confirmation et une validation sur un échantillon de plus grande taille.

Tableau VI : Valeurs d'ADC minimal et de ratio d'ADC minimal pour chaque type tumoral de notre série.

	ADC min		rADCmin	
	Médiane [IQR]	Valeurs extrêmes	Médiane [IQR]	Valeurs extrêmes
<b>Astrocytome pilocytaire</b>	1293[1130-1417]	726-1574	1.9 [1.7 - 2.2]	1,1 -2,8
<b>Médulloblastome</b>	424 [325-519]	174-1070	0.7 [0.5 - 0.8]	0,3 – 1,5
<b>Ependymome</b>	696,5 [610,5-742,5]	563-750	1.1 [0.9 - 1.1]	0,8 -1,1
<b>ATRT</b>	554	-	0,8	-

ADCmin : valeur minimale de l'ADC au sein de la lésion, rADC min : ratio entre l'ADC minimal tumoral et l'ADC minimal du noyau lenticulaire homolatéral.

Tableau VII : Significativité des différences entre ADC minimal des différents types tumoraux et entre les ratios d'ADC minimal des différents types tumoraux.

	ADC minimal		rADC minimal	
	Médulloblastome	Ependymome	Médulloblastome	Ependymome
<b>Astrocytome pilocytaire</b>	p<10 <sup>-3</sup>	p= 0,004	p= 1.10 <sup>-5</sup>	p= 4. 10 <sup>-3</sup>
<b>Ependymome</b>	p=9.10 <sup>-3</sup>		p= 9.10 <sup>-3</sup>	

rADC : ratio entre l'ADC minimal tumoral et l'ADC minimal du noyau lenticulaire homolatéral.

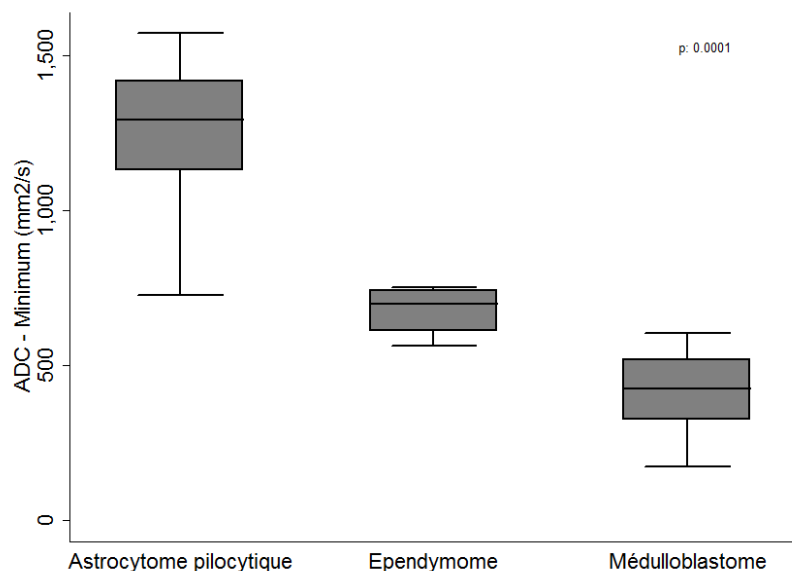
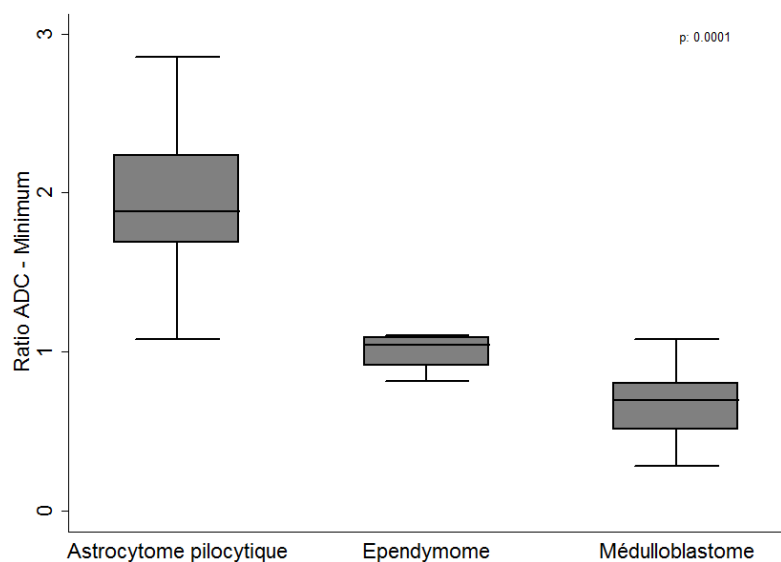


Figure 18: ADC minimal par type tumoral (en haut), ratio d'ADC (ADC tumoral / ADC lenticulaire sain) par type tumoral (en bas).



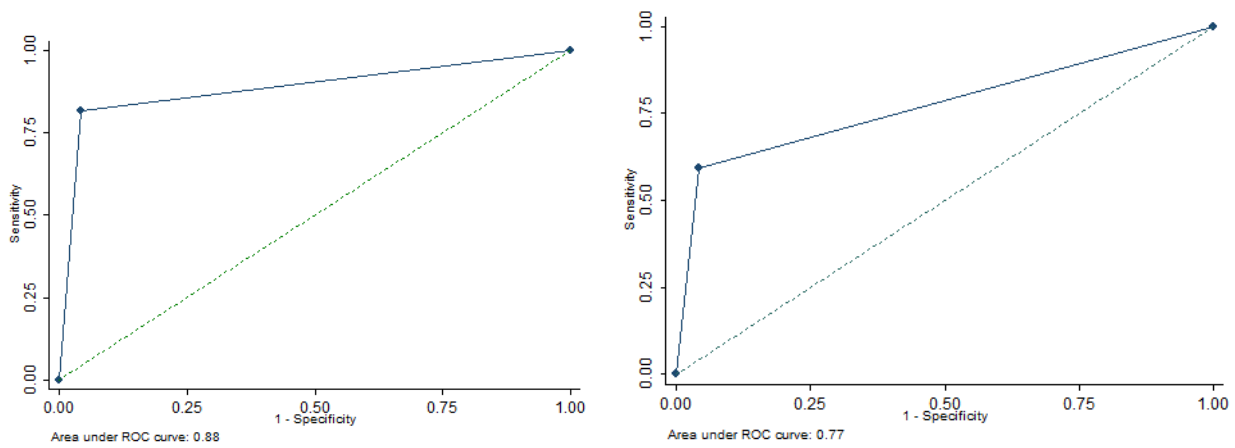


Figure 19 : Courbe ROC comparant la sensibilité du seuil diagnostic entre ratio d'ADC minimal (fixé à 0,8) et valeur absolue d'ADC minimal (fixé à 600mm<sup>2</sup>/s) du médulloblastome.

## Discussion

Cette analyse de la littérature nous a permis de faire le point sur l'état actuel des connaissances et des pratiques en IRM multimodale dans le diagnostic initial des tumeurs de la fosse postérieure chez l'enfant. La littérature pédiatrique est moins riche que la littérature adulte, et il est plus difficile de valider des valeurs quantitatives ou des seuils compte tenu des faibles effectifs disponibles.

En confrontant nos résultats à ceux de la littérature, nous avons observé des caractéristiques épidémiologiques similaires, en terme d'âge au diagnostic et de sexe ratio. Mais les pourcentages de représentations des types tumoraux étaient différents. En effet le médulloblastome était le type le plus représenté dans notre série (51%), alors que l'astrocytome pilocytique n'en représentait que 31% (Figure 20).

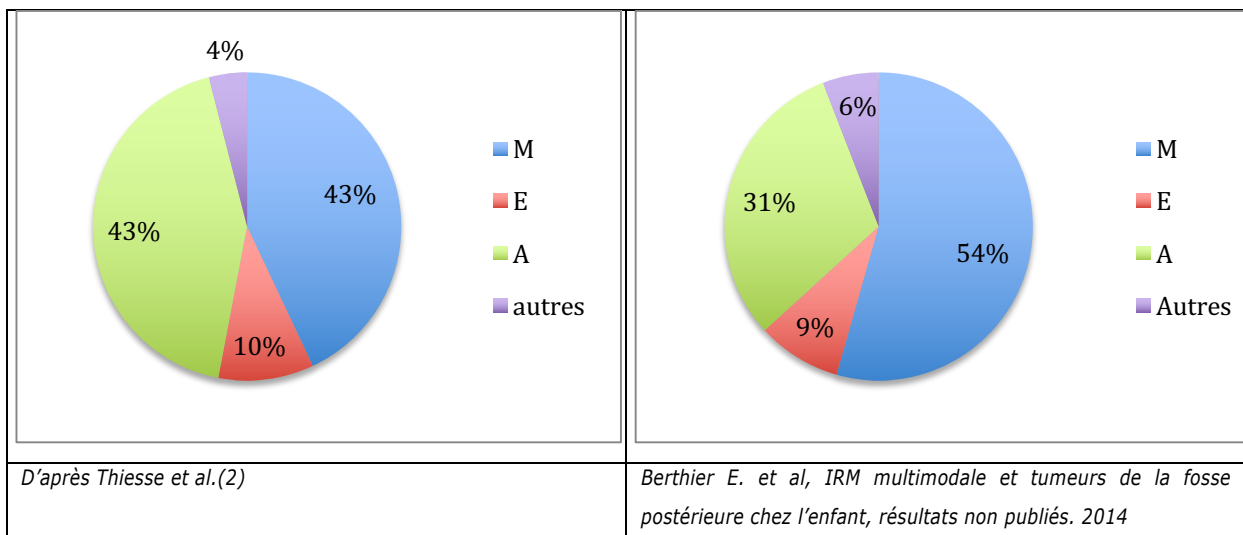


Figure 20 : Comparaison entre les pourcentages relatifs des différents types tumoraux de la fosse postérieure chez l'enfant dans la littérature et des patients pris en charge au CHU d'Angers.

Les caractéristiques morphologiques en IRM conventionnelle de l'astrocytome pilocytique étaient assez similaires à celles de la littérature, nous n'avons, par contre pas observé de prédominance pour la ligne médiane chez l'enfant, à contrario de l'adulte (10), avec 48% de localisation vermienne contre 52% de formes localisées dans les hémisphères cérébelleux (Tableau V).

Pour le médulloblastome, nos résultats étaient concordants avec la littérature concernant la localisation plus rarement hémisphérique (2), mais les formes atypiques étaient plus nombreuses (78% contre 50% décrits par Thiesse et al.). Ces formes atypiques rendaient le diagnostic différentiel avec l'épendymome parfois difficile, compte tenu de la présence d'un envahissement d'un angle ponto-cérébelleux dans 32% des cas, et de 68% de cas avec une composante nécrotique. Les médulloblastomes présentaient peu d'œdème péri-lésionnel (35% contre 100%), en comparaison avec la littérature (27). Dans notre série, nous ne retrouvions pas de caractéristique sémiologique liée au caractère desmoplasique du médulloblastome. Il n'apparaissait pas plus fréquent en périphérie des hémisphères cérébelleux, ou avec une morphologie plus compacte (2), mais leur effectif était faible.

La sémiologie des épendymomes était concordante avec la littérature, mais l'œdème apparaissait fréquent, associé à 4 épendymomes sur 6, alors qu'il est décrit comme rare (5), mais notre effectif était faible. Nous n'avons pas relevé dans notre analyse de calcifications, dont la sémiologie IRM est difficile, et n'ayant pas de scanner permettant d'authentifier leur présence.

L'hyper signal en pondération T2 des lésions tumorales était moins répandu que dans la littérature (27), il ne concernait que 81% des médulloblastomes et 67% des épendymomes, contre la totalité des lésions dans l'étude de Jaremko et al. (27). Alors que 57% des lésions présentaient une composante kystique (micro ou macro), ce qui est moins important que dans la série de Jaremko et al., où l'on en décomptait 83%.

Concernant le rehaussement, nous étions concordants avec la littérature, pour l'épendymome et l'astrocytome pilocytique. Pour le médulloblastome, nous retrouvions 22% de rehaussement faible, sous la forme de foci, ce qui est plus important que dans l'étude de Jaremko et al. (27).

Au vue des discordances sémiologiques radiologiques retrouvées dans notre série et la littérature, et compte tenue d'une présentation lésionnelle souvent aspécifique, la multimodalité nous apparaît être un outil performant afin d'orienter le diagnostic, en effet 48% des astrocytomes pilocytiques, 97% des médulloblastomes, 83% des épendymomes se présentent comme des masses tissulaires avec ou non la présence de petits kystes, de nécrose et de plages hémorragiques ; 10% des astrocytomes pilocytiques et 11% des médulloblastomes ne présentent pas de prise de contraste. En cela, nous nous opposons à certains articles de la littérature, comme celui de Jaremko et al. (27) affirmant la possibilité d'une approche diagnostique suffisante par l'IRM conventionnelle. L'utilisation conjointe de l'ensemble des techniques d'IRM multimodale, a montré dans plusieurs études une amélioration de la performance diagnostique (34, 65).

Dans notre série, la différence entre les valeurs absolues d'ADC minimal des différents types tumoraux était significative (Figure 18, Tableau VI, Tableau VII), ce qui est concordant avec la littérature. L'ADC minimal des astrocytomes pilocytiques était significativement plus haut que celui des autres types tumoraux comme ce que décrit Rumboldt et al. (30). Les médulloblastomes et l'ATRT ont des ADC significativement plus bas que les autres types tumoraux, ce qui est concordant avec les données de la littérature. Ces différences d'ADC s'expliquent par la différence de densité cellulaire au sein du tissu tumoral, et du rapport nucléo-cytoplasmique (23).

Il existe des chevauchements entre les valeurs extrêmes, comme dans l'étude de Jaremko et al. (27). En effet 1 astrocytome pilocytique de notre série a un ADC inférieur à  $900 \text{ mm}^2/\text{s}$  (seuil supérieur différenciant le médulloblastome pour Rumboldt et al. (30)) et 2 médulloblastomes ont un ADC supérieur à  $900 \text{ mm}^2/\text{s}$ .

Nous avons individualisé un seuil permettant de différencier le médulloblastome des autres types tumoraux de la fosse postérieure chez l'enfant, correspondant à un ratio d'ADC de 0,8 ou une valeur absolue d'ADC minimal inférieure à 600 mm<sup>2</sup>/s. Ce seuil d'ADC minimal en valeur absolue est inférieur à celui décrit par Rumboldt et al. (30) à 900mm<sup>2</sup>/s et Jaremko et al. (27) à 800 mm<sup>2</sup>/s, mais est très proche de celui décrit par Pierce et al. (24) à 660 mm<sup>2</sup>/s. Valeur absolue d'ADC et rapport d'ADC ont été évalués dans la littérature, sans différence significative (30, 33), alors que nous avons retrouvé une sensibilité plus élevée pour le ratio d'ADC (88%) que pour la valeur absolue d'ADC (77%) tumorale pour le médulloblastome (Figure 19). Malgré nos résultats, il nous semble que l'utilisation d'une valeur absolue d'ADC serait plus applicable à une pratique de routine. Une étude multi-centrique avec un effectif suffisant serait nécessaire afin de confirmer un seuil utilisable en pratique clinique, et d'évaluer la nécessité de l'utilisation de ratio d'ADC versus une valeur absolue d'ADC.

Dans notre série nous n'avons pas mis en évidence de différence entre les ADC des différents types de médulloblastomes (classique et desmoplasique).

L'ADC de l'épendymome était variable, comme décrit dans la littérature. Dans notre série, l'ADC minimal en valeur absolue est compris entre 563 et 750, proche des valeurs décrites par Jaremko et al. (27). Notre intervalle était plus restreint que celui décrit par Rumboldt et al. (30) (970 et 1260mm<sup>2</sup>/s), et par Schneider et al. (29) (750 et 1300 mm<sup>2</sup>/s), mais il persistait un chevauchement avec les valeurs des médulloblastomes et d'un astrocytome pilocytique. Il est intéressant de noter que l'ADC de l'épendymome de grade II de l'OMS de notre série était plus bas que ceux des épendymomes de grade III de l'OMS. Ceci est étonnant compte tenu d'une plus forte cellularité de l'épendymome de grade III de l'OMS (épendymome anaplasique). Cette différence n'a pas fait l'objet de statistiques, notre effectif étant trop faible.

En ce qui concerne la perfusion, les résultats obtenus dans notre série sont concordants avec l'étude de Ho et al. (42), avec des rVSC pour les tumeurs de bas grade (grade I et II de l'OMS) inférieurs à 1,38, à l'inverse, les 3 tumeurs de hauts grades (grade III et IV de l'OMS) ont des rVSC supérieurs à 1,38.

*L'astrocytome pilocytique* a un profil perfusif typique sans néoangiogénèse (rVSC proche de 1), et avec une rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE) (Figure 6). Le passage de produit de contraste dans le secteur extravasculaire serait lié à la fragilisation des jonctions

serrées, devenues anormalement lâches et à la fenestration capillaire dans le cadre de la hyalinisation des parois des nombreux vaisseaux intra-tumoraux de l'astrocytome pilocytique et à la faible prolifération endothéliale (confirmé par une étude ultra structurale (66)). Cette rupture de barrière serait à l'origine du rehaussement intense du bourgeon charnu de l'astrocytome pilocytique (21). Mais la présence de nombreux capillaires intra-tumoraux semble parfois rendre le profil perfusif de l'astrocytome pilocytique difficile à distinguer de celui d'une lésion de haut grade, avec une importante néoangiogénèse (42). Dans notre série, et seulement à visée illustrative, les deux perfusions disponibles donnent des rVSC bas (Tableau V), avec dans les deux cas une rupture de BHE, comme dans l'étude de Grand et al. (21). Il est important au vu de la littérature de ne pas éliminer un diagnostic d'astrocytome pilocytique sur un rVSC augmenté.

*Le médulloblastome* présente de façon similaire avec la littérature (malgré un très faible effectif) un rVSC augmenté, corrélé à son caractère hypervascularisé en histologie, mais de façon moins élevée que pourrait le laisser suspecter son caractère embryonnaire. L'analyse anatomopathologique retrouve des formes de médulloblastomes riches en plages de cellules à différenciation neuronales, dont le turn over est faible en comparaison avec celui de cellules embryonnaires, et dont l'hypervascularisation est modérée (5), ce qui pourrait expliquer la présence de rVSC peu élevés dans la littérature, par exemple dans l'étude de Senturk et al. (37).

L'ATRT et le médulloblastome posent un problème de diagnostic différentiel, en effet hormis leur épidémiologie, l'ATRT survenant plus souvent chez les enfants de moins de 2 ans et inversement pour le médulloblastome, leur présentation morphologique en IRM et leur profil en diffusion ne permet pas de les différencier (2). Ho et al. (42) mettent en évidence une différence significative entre les rVSC des ATRT (6,9 +/- 0,8) et des médulloblastomes (3,8 +/-1,7), résultat prometteur et nécessitant d'être confirmé sur une grande cohorte. Cette différence peut s'expliquer par l'histologie, en effet le médulloblastome est une tumeur embryonnaire moins agressive que l'ATRT, et dont le turn over (sous-tendant l'hypervascularisation) est moindre. Les rVSC retrouvés pour les médulloblastomes dans notre série sont concordants (Tableau V), mais nous ne disposons pas de perfusion d'ATRT.

Concernant l'épendymome, les rVSC de notre série étaient inférieurs à ceux des médulloblastomes (Tableau V), ce qui est discordant avec la littérature, où ces lésions hypervascularisées ont des rVSC supérieurs (42). Dans l'étude de Ho et al. les épendymomes de grade II de l'OMS ont des rVSC deux fois supérieurs à celui des épendymomes de grade III de l'OMS (42). Nous retrouvons l'inverse (Figure 21), sans pouvoir tirer de conclusion, compte tenu du faible effectif. Il serait intéressant de confirmer les données de la littérature sur un grand échantillon.

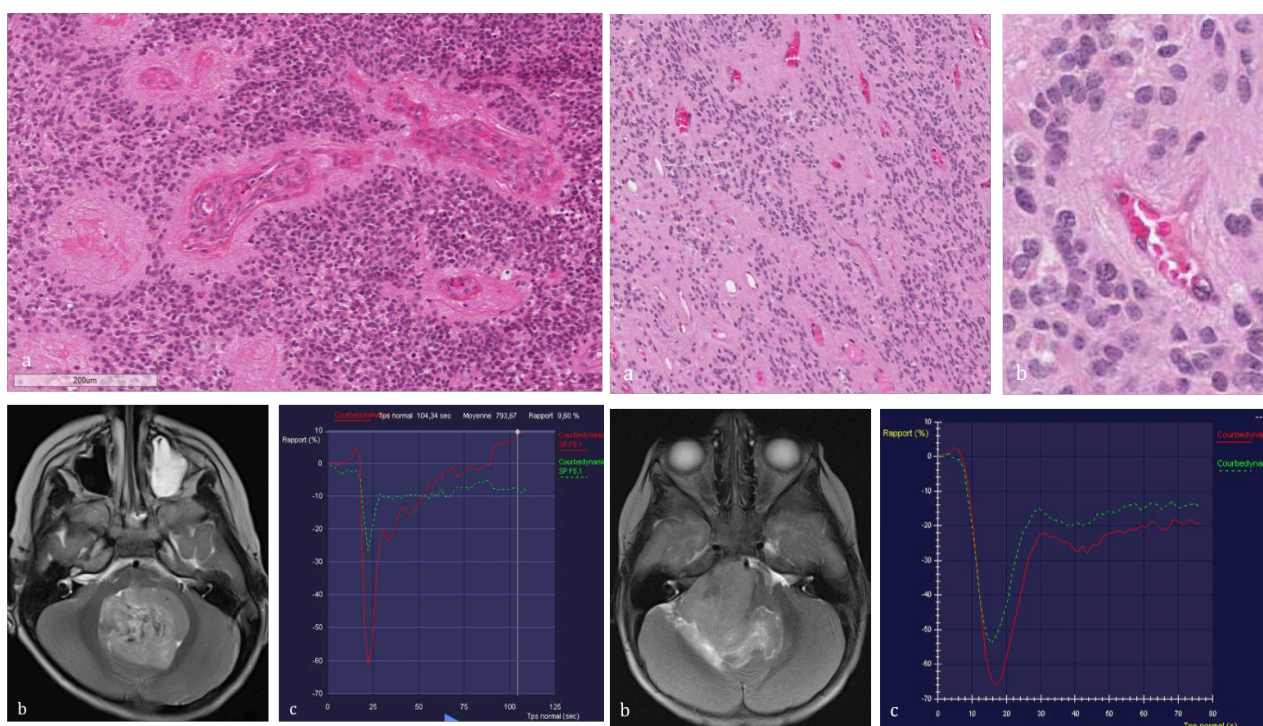


Figure 21 : Comparaison entre la corrélation radio-anatomopathologique d'un épendymome anaplasique de grade III de l'OMS (à gauche) et la corrélation radio-anatomopathologique d'un épendymome de grade II de l'OMS (à droite). Carré de gauche : (a) Cellules tumorales formant des plages denses avec pseudo-rosettes péri-vasculaires autour de capillaires présentant une hyperplasie endothéliale. (b) axial T2 SE: Lésion hétérogène centrée sur le 4<sup>ème</sup> ventricule en hypersignal par rapport à la substance grise, avec de petits spots hémorragiques en net hyposignal, sans œdème péri-lésionnel. (c) Perfusion tumorale (rouge) versus perfusion parenchymateuse cérébelleuse saine (verte) avec néoangiogenèse (rVSC = 1,9) et rupture de la BHE. Carré de droite : (a) et (b) hypercellularité modérée organisée en pseudo-rosettes péri-vasculaires autour de capillaires aux parois fines sans prolifération endothéliale. (c) axial T2 SE : Tumeur tissulaire hétérogène envahissant le 4<sup>ème</sup> ventricule et l'angle ponto-cérébelleux droit, à l'origine d'un œdème parenchymateux hémisphérique cérébelleux droit et d'un effet de masse sur le tronc. (d) : perfusion tumorale (rouge) versus perfusion parenchyme cérébelleux sain (vert), montrant une faible néoangiogenèse sans rupture de la BHE.

La perfusion est un outil pertinent pour orienter la biopsie chirurgicale, en effet, la forte chute du signal sur la courbe de premier passage, est le reflet de la néoangiogenèse, au contraire de la prise de contraste. Il peut exister un mismatch entre zone tumorale rehaussée par le gadolinium, et présence d'une augmentation significative du rVSC (37). La prise de contraste en IRM correspond à une rupture de la barrière hémato-encéphalique avec

ou sans hyperplasie vasculaire (67). Il faut donc cibler la biopsie sur la plage tumorale présentant la plus forte néoangiogénèse, qu'elle se rehausse ou non. La néoangiogénèse étant corrélée au grade histologique, elle permettra à l'anatomopathologiste d'identifier le grade le plus élevé représenté au sein de la tumeur, surtout si celle-ci est hétérogène.

La connaissance du profil perfusif tumoral permettra ensuite d'optimiser le suivi post-thérapeutique, et facilitera le diagnostic différentiel entre reliquat tumoral / récurrence, pseudo-progression et radionécrose (68, 69).

Le rVSC reste hétérogène au sein d'un même groupe tumoral, ce qui pourrait être un reflet des différents génotypes tumoraux, qui, par exemple pour le médulloblastome ont des pronostics différents (70)).

Il est de plus intéressant de noter, compte tenu de la nécessité d'un traitement initial rapide par corticoïde en cas de signes d'HTIC à la présentation clinique, que dans l'étude de Ho et al. (42), un traitement par dexaméthasone ne modifie pas de façon significative le rVSC des différents groupes tumoraux.

Les études sur la perfusion des tumeurs cérébrales chez l'enfant sont rares. Des difficultés techniques sont souvent avancées (2), car la réalisation d'une perfusion chez l'enfant nécessite d'adapter le débit à la voie d'abord, dépendant du gabarit de l'enfant.

Grand et al. (21) utilisent dans leur étude sur l'astrocytome pilocytique un protocole standard adulte, la population étudiée ayant un âge moyen de 16 ans (9 - 29 ans). Dans les études portant sur des populations d'âge moyen plus faible, comme celle de Ho et al (42), d'âge moyen 6 ans (1 - 16 ans), celle de Löbel et al. (71) d'âge moyen 6 ans (1 à 17 ans), ou celle de Tzika et al. (34) d'âge moyen 10 ans (6 mois à 16 ans), des protocoles avec des débits adaptés à la voie d'abord sont décrits, et similaire à celui utilisé dans notre étude (voir Matériel et méthodes) dont l'âge moyen est de 7 ans (1 à 18 ans).

Nous n'avons pas assez de spectroscopies pour les utiliser à visée comparative, mais l'analyse de la littérature nous a permis d'adapter notre protocole d'examen. En effet, l'acquisition à TE long avait longtemps été privilégiée pour l'analyse tumorale (61), avec un spectre simple, dominé par des pics d'intérêt dont le rapport signal sur bruit est excellent, négligeant les pics plus discrets, à décroissance T2 plus rapide telles que les macromolécules. Il apparaît maintenant, que le TE court a un intérêt indiscutable en pathologie tumorale de l'enfant (62), car bien que la Choline, le NAA et les lactates suffisent



à orienter vers l'existence d'un processus tumoral, la détection des autres métabolites tels que la Taurine, et le Myoinositol permet d'orienter vers un diagnostic étiologique (Tableau III) (63).

Le choix entre la réalisation d'une spectroscopie en monovoxel ou en multivoxel, est à faire au cas par cas, en effet la première est deux fois plus courte que la seconde, mais l'acquisition en multivoxel permet de mieux apprécier l'hétérogénéité tumorale ainsi que l'infiltration péri-tumorale.

L'analyse de la littérature, et des résultats tirés de notre série, nous ont permis de proposer un algorithme diagnostique des tumeurs de la fosse postérieure chez l'enfant (Figure 22). Cet algorithme devra être validé ultérieurement lors d'une étude multicentrique.

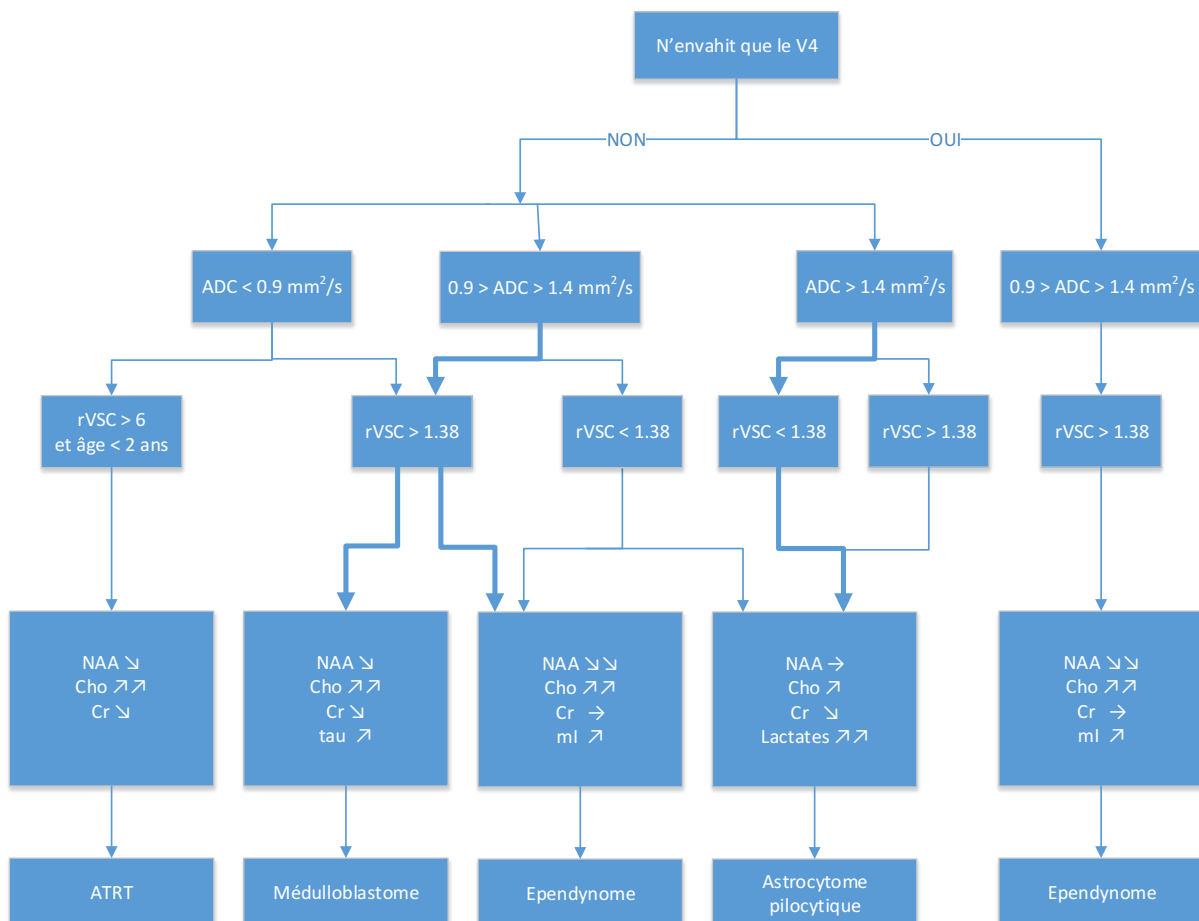


Figure 22 : Algorithme diagnostique des tumeurs de la fosse postérieure chez l'enfant en IRM multimodale.

Nous avons construit notre algorithme, en partant d'une caractéristique morphologique, la localisation tumorale, car une masse circonscrite et localisée uniquement au sein du V4, est très évocatrice d'épendymome (2).



Puis nous avons utilisé le critère quantitatif de la diffusion : l'ADC. Tout d'abord la diffusion est une séquence courte de moins d'une minute, très facile à réaliser même lors d'un protocole court en cas d'examen difficile (réveil de l'enfant). Elle permet aussi par l'appréciation de la cellularité tumorale une orientation majeure pour le diagnostic.

La perfusion, a été utilisé comme second paramètre, car même si des valeurs assez variables de rVSC au sein des différents types tumoraux sont décrits dans la littérature, elle semble permettre d'orienter vers un processus tumoral de bas grade, lorsque le rVSC est inférieur à 1,38 (42). Elle permet aussi de conforter l'orientation vers le diagnostic d'astrocytome pilocytique lorsque le rVSC est voisin de 1, et pourrait différencier l'ATRT du médulloblastome, avec un rVSC significativement plus élevé pour l'ATRT :  $6,9 \pm 0,8$  versus  $3,8 \pm 1,7$  pour le médulloblastome (42). L'âge inférieur à 2 ans est bien sûr une caractéristique épidémiologique en faveur de l'ATRT(2).

Malgré des caractéristiques spectrales des différents types de tumeurs de la fosse postérieure chez l'enfant bien décrites dans la littérature (61), (62), (63), (64), la spectroscopie restant très sujette aux artéfacts, nous avons choisi de l'utiliser à la fin de l'algorithme pour confirmer l'hypothèse principale.

## Conclusion

L'exploration IRM des tumeurs de la fosse cérébrale postérieure bénéficie d'importantes modifications avec l'avènement de nouvelles techniques (diffusion, perfusion, spectroscopie). A travers cette étude de la littérature, nous avons montré l'intérêt de cette multimodalité pour le diagnostic différentiel, mais elle serait aussi vraisemblablement utile pour le suivi des tumeurs. La confrontation de nos pratiques à la littérature, nous a permis d'élaborer un protocole d'examen standard pour le bilan initial d'une tumeur de la fosse postérieure. Il sera toutefois important de prouver son efficacité avec de plus grandes cohortes nécessitant des études multi-centriques. Cette uniformisation de nos pratiques permettrait d'optimiser la prise en charge d'un enfant transféré d'un centre à un autre, et d'éviter les répétitions inutiles d'examens.

## Bibliographie

1. Panigrahy A, Bluml S. Neuroimaging of Pediatric Brain Tumors: From Basic to Advanced Magnetic Resonance Imaging (MRI). *J Child Neurol*. 2009;24(11):1343–65.
2. Thiesse P. Imagerie des tumeurs cérébrales chez l'enfant. Techniques et stratégie d'exploration. Tumeurs sous-tentorielles. EMC - Radiol Imag MÉDICALE Musculosquelettique - Neurol - Maxillofac. 2009;1–14.
3. Koob M, Girard N. Cerebral tumors: specific features in children. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(10):965–83.
4. Poretti A, Meoded A, Huisman TAGM. Neuroimaging of pediatric posterior fossa tumors including review of the literature. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2012;35(1):32–47.
5. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Fourth Edition. IARC. 2007. 312 p.
6. Brody AS, Frush DP, Huda W, Brent RL, American Academy of Pediatrics Section on Radiology. Radiation risk to children from computed tomography. *Pediatrics*. 2007;120(3):677–82.
7. Yuh EL, Barkovich AJ, Gupta N. Imaging of ependymomas: MRI and CT. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2009;25(10):1203–13.
8. Poussaint TY, Rodriguez D. Advanced neuroimaging of pediatric brain tumors: MR diffusion, MR perfusion, and MR spectroscopy. *Neuroimaging Clin N Am*. 2006;16(1):169–192, ix.
9. Rasalkar DD, Chu WC-W, Paunipagar BK, Cheng FWT, Li CK. Paediatric intra-axial posterior fossa tumours: pictorial review. *Postgrad Med J*. 2013;89(1047):39–46.
10. Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: pilocytic astrocytoma: radiologic-pathologic correlation. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc North Am Inc*. 2004;24(6):1693–708.
11. Burger PC, Yu IT, Tihan T, Friedman HS, Strother DR, Kepner JL, et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: a highly malignant tumor of infancy and childhood frequently mistaken for medulloblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(9):1083–92.
12. Chen ML, McComb JG, Krieger MD. Atypical teratoid/rhabdoid tumors of the central nervous system: management and outcomes. *Neurosurg Focus*. 2005;18(6A):E8.
13. Hilden JM, Meerbaum S, Burger P, Finlay J, Janss A, Scheithauer BW, et al. Central

nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor: results of therapy in children enrolled in a registry. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2004;22(14):2877–84.

14. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2007;114(2):97–109.

15. Horn B, Heideman R, Geyer R, Pollack I, Packer R, Goldwein J, et al. A multi-institutional retrospective study of intracranial ependymoma in children: identification of risk factors. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999;21(3):203–11.

16. Ernestus RI, Schröder R, Stützer H, Klug N. Prognostic relevance of localization and grading in intracranial ependymomas of childhood. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 1996;12(9):522–6.

17. Jaing T-H, Wang H-S, Tsay P-K, Tseng C-K, Jung S-M, Lin K-L, et al. Multivariate analysis of clinical prognostic factors in children with intracranial ependymomas. *J Neurooncol*. 2004;68(3):255–61.

18. Kudo H, Oi S, Tamaki N, Nishida Y, Matsumoto S. Ependymoma diagnosed in the first year of life in Japan in collaboration with the International Society for Pediatric Neurosurgery. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 1990;6(7):375–8.

19. Jayawickreme DP, Hayward RD, Harkness WF. Intracranial ependymomas in childhood: a report of 24 cases followed for 5 years. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 1995;11(7):409–13.

20. Koeller KK, Sandberg GD, Armed Forces Institute of Pathology. From the archives of the AFIP. Cerebral intraventricular neoplasms: radiologic-pathologic correlation. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc North Am Inc*. 2002;22(6):1473–505.

21. Grand SD, Kremer S, Tropres IM, Hoffmann DM, Chabardes SJ, Lefournier V, et al. Perfusion-sensitive MRI of pilocytic astrocytomas: initial results. *Neuroradiology*. 2007;49(7):545–50.

22. Cha S. Dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging in pediatric patients. *Neuroimaging Clin N Am*. 2006;16(1):137–147, ix.

23. Gauvain KM, McKinstry RC, Mukherjee P, Perry A, Neil JJ, Kaufman BA, et al. Evaluating pediatric brain tumor cellularity with diffusion-tensor imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;177(2):449–54.

24. Pierce TT, Provenzale JM. Evaluation of apparent diffusion coefficient thresholds for diagnosis of medulloblastoma using diffusion-weighted imaging. *Neuroradiol J*.

2014;27(1):63–74.

25. Gimi B, Cederberg K, Derinkuyu B, Gargan L, Koral KM, Bowers DC, et al. Utility of apparent diffusion coefficient ratios in distinguishing common pediatric cerebellar tumors. *Acad Radiol*. 2012;19(7):794–800.
26. Ji YM, Geng DY, Huang BC, Li YX, Ren G, Zhu L. Value of diffusion-weighted imaging in grading tumours localized in the fourth ventricle region by visual and quantitative assessments. *J Int Med Res*. 2011;39(3):912–9.
27. Jaremko JL, Jans LBO, Coleman LT, Ditchfield MR. Value and limitations of diffusion-weighted imaging in grading and diagnosis of pediatric posterior fossa tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(9):1613–6.
28. Yamashita Y, Kumabe T, Higano S, Watanabe M, Tominaga T. Minimum apparent diffusion coefficient is significantly correlated with cellularity in medulloblastomas. *Neurol Res*. 2009;31(9):940–6.
29. Schneider JF, Confort-Gouny S, Viola A, Le Fur Y, Viout P, Bennathan M, et al. Multiparametric differentiation of posterior fossa tumors in children using diffusion-weighted imaging and short echo-time 1H-MR spectroscopy. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2007;26(6):1390–8.
30. Rumboldt Z, Camacho DLA, Lake D, Welsh CT, Castillo M. Apparent diffusion coefficients for differentiation of cerebellar tumors in children. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(6):1362–9.
31. Kan P, Liu JK, Hedlund G, Brockmeyer DL, Walker ML, Kestle JRW. The role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in pediatric brain tumors. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2006;22(11):1435–9.
32. Yamasaki F, Kurisu K, Satoh K, Arita K, Sugiyama K, Ohtaki M, et al. Apparent diffusion coefficient of human brain tumors at MR imaging. *Radiology*. 2005;235(3):985–91.
33. Pierce T, Kranz PG, Roth C, Leong D, Wei P, Provenzale JM. Use of apparent diffusion coefficient values for diagnosis of pediatric posterior fossa tumors. *Neuroradiol J*. 2014;27(2):233–44.
34. Tzika AA, Zarifi MK, Goumnerova L, Astrakas LG, Zurakowski D, Young-Poussaint T, et al. Neuroimaging in pediatric brain tumors: Gd-DTPA-enhanced, hemodynamic, and diffusion MR imaging compared with MR spectroscopic imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2002;23(2):322–33.
35. Law M, Yang S, Babb JS, Knopp EA, Golfinos JG, Zagzag D, et al. Comparison of

cerebral blood volume and vascular permeability from dynamic susceptibility contrast-enhanced perfusion MR imaging with glioma grade. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004;25(5):746-55.

36. Sadeghi N, Salmon I, Decaestecker C, Levivier M, Metens T, Wikler D, et al. Stereotactic comparison among cerebral blood volume, methionine uptake, and histopathology in brain glioma. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(3):455-61.

37. Sentürk S, Oğuz KK, Cila A. Dynamic contrast-enhanced susceptibility-weighted perfusion imaging of intracranial tumors: a study using a 3T MR scanner. *Diagn Interv Radiol Ank Turk.* 2009;15(1):3-12.

38. Shin JH, Lee HK, Kwun BD, Kim J-S, Kang W, Choi CG, et al. Using relative cerebral blood flow and volume to evaluate the histopathologic grade of cerebral gliomas: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;179(3):783-9.

39. Bulakbasi N, Kocaoglu M, Farzaliyev A, Tayfun C, Ucoz T, Somuncu I. Assessment of diagnostic accuracy of perfusion MR imaging in primary and metastatic solitary malignant brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005;26(9):2187-99.

40. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(10):1989-98.

41. Morita N, Wang S, Chawla S, Poptani H, Melhem ER. Dynamic susceptibility contrast perfusion weighted imaging in grading of nonenhancing astrocytomas. *J Magn Reson Imaging JMRI.* 2010;32(4):803-8.

42. Ho CY, Cardinal JS, Kamer AP, Kralik SF. Relative cerebral blood volume from dynamic susceptibility contrast perfusion in the grading of pediatric primary brain tumors. *Neuroradiology.* 2015;57(3):299-306.

43. Lev MH, Rosen BR. Clinical applications of intracranial perfusion MR imaging. *Neuroimaging Clin N Am.* 1999;9(2):309-31.

44. Uematsu H, Maeda M, Sadato N, Ishimori Y, Matsuda T, Koshimoto Y, et al. Measurement of the vascularity and vascular leakage of gliomas by double-echo dynamic magnetic resonance imaging: a preliminary study. *Invest Radiol.* 2002;37(10):571-6.

45. Li K-L, Jackson A. New hybrid technique for accurate and reproducible quantitation of dynamic contrast-enhanced MRI data. *Magn Reson Med.* 2003;50(6):1286-95.

46. Haroon HA, Patankar TF, Zhu XP, Li KL, Thacker NA, Scott MJ, et al. Comparison of

cerebral blood volume maps generated from T2\* and T1 weighted MRI data in intra-axial cerebral tumours. *Br J Radiol*. 2007;80(951):161–8.

47. Warmuth C, Gunther M, Zimmer C. Quantification of blood flow in brain tumors: comparison of arterial spin labeling and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced MR imaging. *Radiology*. 2003;228(2):523–32.

48. Yeom KW, Mitchell LA, Lober RM, Barnes PD, Vogel H, Fisher PG, et al. Arterial spin-labeled perfusion of pediatric brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(2):395–401.

49. Saitta L, Heese O, Förster A-F, Matschke J, Siemonsen S, Castellan L, et al. Signal intensity in T2' magnetic resonance imaging is related to brain glioma grade. *Eur Radiol*. 2011;21(5):1068–76.

50. Guillevin R, Menuel C, Duffau H, Kujas M, Capelle L, Aubert A, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy predicts proliferative activity in diffuse low-grade gliomas. *J Neurooncol*. 2008;87(2):181–7.

51. Warren KE. NMR spectroscopy and pediatric brain tumors. *Oncologist*. 2004;9(3):312–8.

52. Ross B, Kreis R, Ernst T. Clinical tools for the 90s: magnetic resonance spectroscopy and metabolite imaging. *Eur J Radiol*. 1992;14(2):128–40.

53. Kadota T, Horinouchi T, Kuroda C. Development and aging of the cerebrum: assessment with proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(1):128–35.

54. Pouwels PJ, Frahm J. Regional metabolite concentrations in human brain as determined by quantitative localized proton MRS. *Magn Reson Med Off J Soc Magn Reson Med Soc Magn Reson Med*. 1998;39(1):53–60.

55. Moore GJ. Proton magnetic resonance spectroscopy in pediatric neuroradiology. *Pediatr Radiol*. 1998;28(11):805–14.

56. Scarabino T, Popolizio T, Bertolino A, Salvolini U. Proton magnetic resonance spectroscopy of the brain in pediatric patients. *Eur J Radiol*. 1999;30(2):142–53.

57. Croteau D, Scarpace L, Hearshen D, Gutierrez J, Fisher JL, Rock JP, et al. Correlation between magnetic resonance spectroscopy imaging and image-guided biopsies: semiquantitative and qualitative histopathological analyses of patients with untreated glioma. *Neurosurgery*. 2001;49(4):823–9.

58. Vuori K, Kankaanranta L, Häkkinen A-M, Gaily E, Valanne L, Granström M-L, et al. Low-grade gliomas and focal cortical developmental malformations: differentiation with proton MR spectroscopy. *Radiology*. 2004;230(3):703–8.

59. Herminghaus S, Dierks T, Pilatus U, Möller-Hartmann W, Wittsack J, Marquardt G, et al. Determination of histopathological tumor grade in neuroepithelial brain tumors by using spectral pattern analysis of in vivo spectroscopic data. *J Neurosurg.* 2003;98(1):74–81.
60. Yang D, Korogi Y, Sugahara T, Kitajima M, Shigematsu Y, Liang L, et al. Cerebral gliomas: prospective comparison of multivoxel 2D chemical-shift imaging proton MR spectroscopy, echoplanar perfusion and diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology.* 2002;44(8):656–66.
61. Wang Z, Sutton LN, Cnaan A, Haselgrove JC, Rorke LB, Zhao H, et al. Proton MR spectroscopy of pediatric cerebellar tumors. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1995;16(9):1821–33.
62. Davies NP, Wilson M, Harris LM, Natarajan K, Lateef S, Macpherson L, et al. Identification and characterisation of childhood cerebellar tumours by in vivo proton MRS. *NMR Biomed.* 2008;21(8):908–18.
63. Panigrahy A, Krieger MD, Gonzalez-Gomez I, Liu X, McComb JG, Finlay JL, et al. Quantitative short echo time 1H-MR spectroscopy of untreated pediatric brain tumors: preoperative diagnosis and characterization. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006;27(3):560–72.
64. Shiroishi MS, Panigrahy A, Moore KR, Nelson MD, Gilles FH, Gonzalez-Gomez I, et al. Combined MRI and MRS improves pre-therapeutic diagnoses of pediatric brain tumors over MRI alone. *Neuroradiology.* 2015
65. Server A, Kulle B, Gadmar ØB, Josefsen R, Kumar T, Nakstad PH. Measurements of diagnostic examination performance using quantitative apparent diffusion coefficient and proton MR spectroscopic imaging in the preoperative evaluation of tumor grade in cerebral gliomas. *Eur J Radiol.* 2011;80(2):462–70.
66. Sato K, Rorke LB. Vascular bundles and wickerworks in childhood brain tumors. *Pediatr Neurosci.* 1989;15(3):105–10.
67. Brant-Zawadzki M. Pitfalls of contrast-enhanced imaging in the nervous system. *Magn Reson Med.* 1991;22(2):243–8.
68. Dhermain FG, Hau P, Lanfermann H, Jacobs AH, van den Bent MJ. Advanced MRI and PET imaging for assessment of treatment response in patients with gliomas. *Lancet Neurol.* 2010;9(9):906–20.
69. Heiss W-D, Raab P, Lanfermann H. Multimodality assessment of brain tumors and tumor recurrence. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* 2011;52(10):1585–600.
70. Kool M, Korshunov A, Remke M, Jones DTW, Schlanstein M, Northcott PA, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome,

genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2012;123(4):473–84.

71. Löbel U, Sedlacik J, Reddick WE, Kocak M, Ji Q, Broniscer A, et al. Quantitative diffusion-weighted and dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging analysis of T2 hypointense lesion components in pediatric diffuse intrinsic pontine glioma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(2):315–22.



## Table des matières

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>12</b>
<b>MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>13</b>
<b>1. Matériel et Méthodes de l'analyse de la littérature .....</b>	<b>13</b>
<b>2. Matériel et Méthodes de l'étude locale .....</b>	<b>14</b>
2.1. Population : .....	14
2.2. Technique : .....	14
2.3. Analyse des données.....	15
2.4. Analyse statistique.....	16
<b>3. Résultats de la revue de la littérature .....</b>	<b>17</b>
3.1. Epidémiologie.....	17
3.2. Anatomopathologie .....	21
3.3. Imagerie conventionnelle.....	26
3.4. IRM multimodale .....	32
3.5. Tableau récapitulatif des caractéristiques des différents types de tumeurs de la fosse postérieure chez l'enfant. ....	44
<b>4. Résultats locaux.....</b>	<b>45</b>
4.1. Epidémiologie (Tableau IV) .....	45
4.2. Caractéristiques tumorales en IRM conventionnelle (Tableau IV) .....	47
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>53</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>61</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>62</b>
<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>70</b>
<b>TABLE DES TABLEAUX .....</b>	<b>72</b>
<b>ANNEXE 1 : PREMEDICATION AVANT UNE IRM PEDIATRIQUE. ....</b>	<b>73</b>
<b>ANNEXE 2 : PROTOCOLE IRM STANDARD POUR LE BILAN D'UNE TUMEUR DE LA FOSSE POSTERIEURE CHEZ L'ENFANT.....</b>	<b>74</b>

## Table des illustrations

Figure 1: répartition nationale des cancers de l'enfant ( <a href="http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/21-epidemiologie/32-disparites-classe-dage/61-epidemiologie-cancers-enfants-moins-15-ans.html#">http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/21-epidemiologie/32-disparites-classe-dage/61-epidemiologie-cancers-enfants-moins-15-ans.html#</a> ) .....	20
Figure 2: Aspect en microscopie d'un astrocytome pilocytique coloré à l'HES. ....	21
Figure 3: Aspect en microscopie d'un médulloblastome coloré à l'HES.....	23
Figure 4: Aspect en microscopie d'une ATRT colorée à l'HES.....	24
Figure 5: Aspect en microscopie d'un épendymome coloré à l'HES.....	25
Figure 6: Profil typique en IRM conventionnelle et multimodale d'un astrocytome pilocytique .....	27
Figure 7: Aspect typique d'un médulloblastome en IRM conventionnelle et multimodale. ....	28
Figure 8 : Variabilité de la présentation du médulloblastome en IRM conventionnelle. ....	29
Figure 9 : Aspect IRM conventionnelle d'une ATRT.. ....	30
Figure 10 : Aspect en IRM conventionnelle de l'épendymome. ....	31
Figure 11: Différence entre médulloblastome et épendymome sur une coupe sagittale en pondération T2 centrée sur la ligne médiane. ....	32
Figure 14: Répartition géographique des cas de tumeurs de la fosse postérieure prises en charge au CHU d'Angers. ....	46
Figure 15 : Fréquence des différents types tumoraux en fonction de l'âge des patients lors de leur prise en charge au CHU d'Angers.....	46
Figure 16 : Variabilité de l'aspect des astrocytomes pilocytiques en IRM conventionnelle en pondération T2.....	47
Figure 17a: Histogramme représentant les astrocytomes pilocytiques de notre série, tissulaires, multi-kystiques, ou uniloculaires, en fonction de la présence ou de l'absence de nécrose. 17b : Astrocytomes pilocytiques de notre série, tissulaires, multi-kystiques, ou uniloculaires en fonction de leur localisation : médian ou latéralisé. ....	48
Figure 18: Histogramme représentant le rehaussements (absence, foci, > 25% du volume tumoral) de l'astrocytome pilocytique (a), du médulloblastome (b) et de l'épendymome (c) en fonction de l'aspect multi-kystique, tissulaire, et kystique uniloculaire. ....	49
Figure 19: Aspect IRM conventionnelle des 4 cas de médulloblastome desmoplasiques de notre série en pondération T2 SE.....	49

Figure 20: ADC minimal par type tumoral (en haut), ratio d'ADC (ADC tumoral / ADC lenticulaire sain) par type tumoral (en bas).....	52
Figure 21 : Courbe ROC comparant la sensibilité du seuil diagnostic entre ratio d'ADC minimal (fixé à 0,8) et valeur absolue d'ADC minimal (fixé à 600mm <sup>2</sup> /s) du médulloblastome.....	53
Figure 22 : Comparaison entre les pourcentages relatifs des différents types tumoraux de la fosse postérieure chez l'enfant dans la littérature et des patients pris en charge au CHU d'Angers. ....	54
Figure 21 : Comparaison entre la corrélation radio-anatomopathologique d'un épendymome anaplasique de grade III de l'OMS (à gauche) et la corrélation radio-anatomopathologique d'un épendymome de grade II de l'OMS (à droite).....	58
Figure 22 : Algorithme diagnostique des tumeurs de la fosse postérieure chez l'enfant en IRM multimodale. ....	60

## Table des tableaux

Tableau I : Analyse des valeurs d'ADC des différents types tumoraux dans la littérature. ...	34
Tableau II : Tableau récapitulatif des différents métabolites étudiés en spectroscopie, et caractéristiques.....	40
Tableau III : Tableau récapitulatif des caractéristiques en spectroscopie des différents types tumoraux de la fosse postérieure chez l'enfant. ....	42
Tableau IV : Tableau récapitulatif des caractéristiques typiques des différents types de tumeur de la fosse postérieure chez l'enfant à partir de la littérature. ....	44
Tableau V: Résultats épidémiologiques, aspects IRM conventionnelle et multimodale, obtenus par l'analyse de la série d'enfants pris en charge pour une tumeur de la fosse postérieure au CHU d'Angers entre 2008 et 2014.....	50
Tableau VI : Valeurs d'ADC minimal et de ratio d'ADC minimal pour chaque type tumoral de notre série.....	51
Tableau VII : Significativité des différences entre ADC minimal des différents types tumoraux et entre les ratios d'ADC minimal des différents types tumoraux. ....	52

## **Annexe 1 : Prémédication avant une IRM pédiatrique.**

Un des enjeux majeurs de l'IRM pédiatrique est la prémédication qui permet de réduire le stress engendré par l'examen tout en diminuant les artéfacts pour une réalisation optimale. Cette prémédication est faite jusqu'à l'âge de 6 ans. Il n'existe pas de consensus pour son protocole, au CHU d'Angers, il est établi par l'équipe d'anesthésistes réanimateurs pédiatriques et est réévalué régulièrement.

La prémédication est variable en fonction de l'âge et administrée sous contrôle médical dans le service de pédiatrie. L'enfant est ensuite pris en charge par une puéricultrice qui le suit pendant la durée complète de l'examen jusqu'à son retour dans le service.

Avant l'âge de 4 mois, l'enfant est placé dans une « baby-coque » dans le service de pédiatrie (coque de contention compatible avec l'IRM), ce qui permet de ne plus le mobiliser, et un biberon lui est donné juste avant l'exploration IRM afin qu'il s'endorme.

Entre 4 et 6 mois, la prémédication consiste en 2,5mg per os de Buccolam® (midazolam, ViroPharma, Courbevoie, France) en l'absence de contre-indication (relative en cas d'insuffisance respiratoire chronique).

A partir de 6 mois, on associe au Buccolam® per os (6- 12 mois : 2,5mg / 1-5 ans : 5 mg / 5-10 ans : 7,5mg) du Largactil ® (chlorpromazine, Sanofi-Aventis, Paris, France) par voie veineuse directe à la posologie de 0,3 mg/kg. En cas de sédation insuffisante, il peut être administré une dose complémentaire de 0,2 mg/kg. En cas d'échec de la prémédication, et donc de l'exploration IRM, il est alors rediscuté d'une nouvelle tentative sous prémédication ou sous anesthésie générale avec l'ensemble de l'équipe pédiatrique (oncologues et neurochirurgiens), anesthésistes réanimateurs et radiologues.

## **Annexe 2 : Protocole IRM standard pour le bilan d'une tumeur de la fosse postérieure chez l'enfant.**

3D T1 EG  
Axial T2\*  
Injection  
Perfusion  
Axial T2 / T2 FLAIR  
Sagittal T2 centré  
Axial Diffusion  
3D T1 EG IV + de neuronavigation  
Spectroscopie TE court et TE long  
  
+/- séquences médullaires :  
Sagittal T1 IV+ coupes fines  
Axiales T1 IV+ centrées si doute

Protocole IRM pour le bilan initial d'une tumeur de la fosse postérieure chez l'enfant.

Le bilan IRM initial d'une tumeur de la fosse postérieure chez l'enfant comporte tout d'abord une séquence 3D en pondération T1 écho de gradient en contraste spontané, suivi par une injection de produit de contraste. Lors de cette injection, une perfusion est réalisée.

Les autres séquences morphologiques en pondération T2 et la diffusion, sont intercalées entre l'injection et les acquisitions morphologiques injectées de façon à optimiser l'imprégnation en gadolinium, et à augmenter la sensibilité de détection de fins rehaussements.

L'acquisition morphologique comporte une série de coupes axiales en pondération T2 turbo spin écho (TSE) sur l'ensemble du crâne de 0 à 2 ans, remplacée et/ou complétée par une série de coupes axiales en pondération T2 FLAIR après 2 ans, âge où la myélinisation du système nerveux central est suffisante ; une série de coupes sagittales et/ou coronales de 3mm d'épaisseur centrée sur la lésion en pondération T2 TSE peuvent être rajoutées en fonction de la localisation tumorale.

La diffusion comporte une série d'acquisitions successives avec au moins 2 valeurs de B, B0 et B1000. Une carte d'ADC est calculée automatiquement par le logiciel de post-traitement.

L'acquisition morphologique sur l'encéphale se termine par une acquisition 3D T1 écho de gradient injectée, séquence identique à celle sans injection permettant une comparaison optimale, et correspondant aux critères de neuronavigation, utile pour la prise en charge chirurgicale ultérieure.

On réalise ensuite une spectroscopie, mono ou multivoxel en fonction de la lésion (taille, localisation) associant une série acquise à TE court et une série à TE long.

Ce protocole doit être associé à une séquence centrée sur la région médullaire afin de rechercher une dissémination leptoméningée, comportant des coupes sagittales fines (< 3mm) en pondération T1 injectée, explorant l'intégralité du cul-de-sac dural, principalement pour le bilan des médulloblastomes et des épendymomes, dont le risque de dissémination métastatique est important. En cas de régions douteuses, des coupes axiales centrées en pondération T1 injectées peuvent être ajoutées (notamment pour les veines épidurales qui peuvent être trompeuses).

PERMIS D'IMPRIMER

**THÈSE DE Madame NOIZET BERTHIER**  
**Emeline**

**Vu, le Directeur de thèse**



**Vu, le Président du jury de thèse**



**Vu, le Doyen de la  
Faculté de Médecine  
d'ANGERS**



Professeur I. RICHARD



**Vu et permis d'imprimer**



