

## LISTE DES ABREVIATIONS

- AB** : Artère basilaire  
**ACe AI** : Artère cérébelleuse antéro-inférieure  
**ACeS** : Artère cérébelleuse supérieure  
**ACP** : Artère cérébrale postérieure  
**ASV** : Artère spinale ventrale  
**AV** : Artère vertébrale  
**DIPG** : Diffuse Intrinsic Pontine Glioma  
**DVP** : Déivation ventriculo-péritonéale  
**FCP** : Fosse cérébrale postérieure  
**GVO** : Gliome des voies optiques  
**HTIC** : Hypertension intracrânienne  
**IRM** : Imagerie par résonance magnétique  
**LCR** : Liquide céphalo-rachidien  
**LGG** : Gliome de bas grade  
**NF1** : Neurofibromatose de Type I  
**NFS** : Numération formule sanguine.  
**NRS** : Nourrisson  
**RCP** : Réunion de concertation pluridisciplinaire  
**ROT** : Réflexes ostéo-tendineux.  
**RT** : Radiothérapie  
**SNC** : Système nerveux central  
**TC** : Tronc cérébral  
**TTC** : Tumeur du tronc cérébral  
**V3** : Troisième ventricule  
**V4** : Quatrième ventricule  
**VL** : Ventricule latéral

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1 :</b> vue de face (A) et de profil (B) de la vascularisation du tronc cérébral .....	8
<b>Figure 2 :</b> abord médian par incision sagittale (service de neurochirurgie Lyon : IDL) .....	13
<b>Figure 3 :</b> fermeture crânien après un abord sous occipital médiane (service de neurochirurgie Lyon : IDL) .....	14
<b>Figure 4 :</b> biopsie stéréotaxique d'une tumeur infiltrante bulbo protubérantielle à Lyon (IDL) .....	17
<b>Figure 5:</b> répartition topographiques des tumeurs du tronc cérébral de la série pédiatrique lyonnaise de 112 patients .....	30
<b>Figure 6 :</b> astrocytome pilocytique de grade I sans signe d'anaplasie du TC (IDL) .....	31
<b>Figure 7:</b> aspect IRM des DIPG .....	31
<b>Figure 8:</b> aspect IRM d'un gangliogliome .....	31
<b>Figure 9 :</b> répartition des interventions chirurgicales de la série Lyonnaise .....	33
<b>Figure 10 :</b> étape de l'exerese d'une exerese d'un astrocytome pilocytique de la jonction bulbopontique .....	34
<b>Figure 11:</b> astrocytome pilocytique bulbo-pontique à développement intraventriculaire .....	35
<b>Figure 12 :</b> vue per opératoire d'un gliome du TC par abord sous occipital médian .....	35
<b>Figure 13 :</b> exérèse d'un astrocytome pilocytique grade I de la lame tectale .....	36
<b>Figure 14:</b> courbe de survie en fonction du type histologique .....	40
<b>Figure 15 :</b> courbe de survie en fonction des protocoles utilisés pour les tumeurs de haut grade. ....	40
<b>Figure 16:</b> répartition de la mortalité de la série lyonnaise en fonction de la topographie .....	41

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau I :</b> répartition des abords chirurgicaux en fonction de la topographie au niveau du TC .....	16
<b>Tableau II :</b> La classification de Choux .....	25
<b>Tableau III :</b> répartition des principaux motifs de consultation .....	29
<b>Tableau IV:</b> répartition des lésions de la série Lyonnaise selon la classification de choux....	30
<b>Tableau V :</b> les différentes formes histologiques après biopsie ou exérèse .....	32
<b>Tableau VI :</b> Traitement des tumeurs du tronc en fonction de leur histologie .....	37
<b>Tableau VII :</b> histologie et survie de la serie lyonnaise de 112 patients.....	42

## TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION .....</b>	1
<b>PREMIERE PARTIE .....</b>	4
<b>HISTOIRE .....</b>	5
<b>I. RAPPEL .....</b>	6
1. Anatomie descriptive du tronc cérébral .....	6
2. Anatomie fonctionnelle : « structure tissulaire en faisceaux de fibres » .....	7
3. Vascularisation du tronc cérébral .....	7
3.1. Vascularisation artérielle .....	7
3.2. Vascularisation veineuse .....	8
<b>II. ANATOMIE PATHOLOGIE.....</b>	9
1. Gliome pontique intrinsèque diffus (DIPG).....	9
2. Astrocytome pilocytique .....	9
3. Les autres tumeurs du tronc cérébral .....	9
3.1. Le gangliogliome .....	9
3.2. Tumeurs oligodendrogliales .....	9
3.3. Tumeur embryonnaire avec neuropile abondant et vraies rosettes ( ETANTR) .....	10
3.4. Kyste épidermoïde .....	10
3.5. Les DNET .....	10
3.6. Métastases du TC .....	10
<b>III. TRAITEMENT.....</b>	11
1. Buts .....	11
2. Moyens .....	11
2.1. Moyens médicaux .....	11
2.2. Moyens chirurgicaux .....	11
2.3. Autres moyens chirurgicaux.....	17
3. Traitement complémentaire .....	17
3.1. Traitement des gliomes pontique intrinsèque diffus (DIPG) .....	17
3.1.1. La Radiothérapie (RT) .....	17
3.1.2. La radiochirurgie stéréotaxique et la radiothérapie stéréotaxique fractionnée .....	20
3.1.3. Immunothérapie .....	20
3.2. Traitement des tumeurs de bas grade .....	21
3.2.1. La chimiothérapie .....	21

3.2.2. Étude de phase II de la vinblastine hebdomadaire dans le gliome pédiatrique de bas grade récurrent ou réfractaire .....	21
3.2.3. Protocole LGG 2004 .....	21
<b>DEUXIEME PARTIE .....</b>	<b>23</b>
I. MATERIELS ET METHODES.....	24
1. Cadre d'étude .....	24
2. Type et période d'étude .....	24
3. Critères d'inclusion.....	24
4. Patients.....	24
5. Paramètres étudiés .....	24
6. Exploitation des données .....	27
II. RESULTATS.....	28
1. Aspects épidémiologiques.....	28
1.1. Fréquence .....	28
1.2. Facteurs de risques.....	28
1.3. Aspects cliniques .....	28
1.4. Aspects à l'imagerie.....	29
1.5. Aspects histologiques et génétiques .....	32
1.5.1. Aspects histologiques.....	32
1.5.2. Biologie moléculaire .....	32
1.6. Traitement .....	33
1.6.1. Traitement complémentaire.....	33
1.6.2. Traitement chirurgical.....	33
1.7. Evolution .....	38
1.7.1. Evolution à court terme .....	38
1.7.1.1. Durée de séjour en réanimation .....	38
1.7.1.2. Incidents per opératoire .....	38
1.7.1.2. Morbi-Mortalité du traitement chirurgical à court terme .....	38
1.7.2. Evolution à moyen terme et à long terme .....	39
DISCUSSION .....	43
I. EPIDEMIOLOGIE.....	44
1. Incidence et Fréquence .....	44
2. Age et Sexe .....	44
3. Facteurs de risque .....	44

II. CLINIQUE .....	45
III. PARACLINIQUE.....	45
IV. TRAITEMENT .....	47
1. Traitement médicamenteux.....	47
2. Traitement chirurgical.....	47
2.1. Gestion de l'hydrocéphalie .....	47
2.2. Chirurgie d'exérèse :.....	48
2.3. Biopsie .....	50
3. Traitement complémentaire .....	51
3.1. Gliomes diffus de la ligne médiane ou DIPG .....	52
3.2. Gliomes de bas grade.....	52
4. Histologie .....	53
4.1. Astrocytomes .....	54
4.2. DIPG .....	54
4.3. Gangiogliomes /gangliocytomes .....	54
4.4. ETANTR .....	55
4.5. PNET .....	55
5. Apport de la biologie moléculaire .....	55
6. Evolution.....	56
6.1. A court terme.....	56
6.1.1. Complications chirurgicales et prise en charge.....	56
6.1.2. Complications neurologiques .....	57
6.1.3. L'hydrocéphalie .....	58
6.1.4. Complications infectieuses.....	58
6.2. Evolution à moyen et à long terme .....	58
6.2.1. Réponse au traitement complémentaire .....	58
6.2.2. Gestion chirurgicale .....	59
6.2.3. Gestion non chirurgicale .....	59
6.2.4. Complications .....	60
6.2.5. Complications du traitement complémentaire.....	61
6.3. Survie et facteurs pronostics .....	62
6.3.1. Survie globale .....	62
6.3.2. Survie des tumeurs bénignes .....	62
6.3.3. Survie des tumeurs de haut de grade .....	63

6.4. Mortalité.....	63
6.4.1. Mortalité des tumeurs malignes.....	63
6.4.2. Mortalité des tumeurs bénignes .....	64
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>65</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>67</b>

Rapport-Gratuit.com

## **INTRODUCTION**

Les tumeurs du tronc cérébral (TTC) représentent une pathologie fréquente chez l'enfant et constituent à l'heure actuelle un grand défi en oncologie pédiatrique. Elles constituent 10 à 20% des tumeurs du système nerveux central (SNC) de l'enfant [14] [60]. Le pronostic est globalement sombre [52] et dépend du type histologique, de la localisation précise et du caractère infiltrant, diffus ou non [25]. Sur le plan histologique, elles sont dominées par les tumeurs neuroépithéliales, principalement les astrocytomes. Au sens strict, Les TTC sont des tumeurs du SNC appartenant à la famille des gliomes. Au cours des dernières années, des progrès remarquables dans la compréhension des bases moléculaires de ces tumeurs ont pu être obtenus grâce au profilage génomique, épigénétique et transcriptomique à haute résolution, qui a fourni des informations pour une meilleure catégorisation des tumeurs et pour un traitement complémentaire sur leur profil.

La symptomatologie clinique est variable selon le siège tumoral. L'IRM représente la clé de voûte du diagnostic. Elle permet une classification topographique ou anatomique. Selon l'aspect radiologique, on peut les classer en tumeurs diffuse, focale, exophytique et cervico-médullaire [56]. Classiquement, on distingue les tumeurs propres au tronc cérébral (TC) c'est-à-dire se développant au niveau du mésencéphale, du pont ou du bulbe intrinsèque et les tumeurs exophytiques qui sont localisées au niveau de la région de la lame tectale ou de la région bulbo-médullaire et qui sortent du TC [1].

Leur prise en charge est lourde et multidisciplinaire associant une exérèse chirurgicale ou une biopsie souvent suivie d'une irradiation et d'une chimiothérapie. Si le traitement complémentaire reste le socle de la prise en charge de ces lésions, il est important de noter qu'aucun traitement standard n'est très efficace. Les TTC ont pendant longtemps été considérées comme inopérables et donc mortelles quelles que soient leurs caractéristiques anatomo-pathologiques. Le TC est l'une des structures les plus complexes de l'anatomie cérébrale [9]. Ce qui rend difficile leur abord chirurgical. Le choix de l'approche dépend de l'emplacement exact de la tumeur, de sa taille et de sa relation avec les structures neuro-vasculaires voisines. La chirurgie est délicate en raison des multiples centres d'importance vitale, en rapport notamment avec la respiration et l'activité cardiaque. De nos jours, avec l'amélioration des techniques chirurgicales, plusieurs voies d'abord ont été décrites dans la littérature pour aborder cette région. Cependant, la prise en charge chirurgicale des lésions intrinsèques du TC demeure difficile malgré les progrès de l'anesthésie, de la surveillance électrophysiologique, de la neuro-imagerie et des connaissances neuroanatomiques.

Du fait de leur mauvais pronostic global à cause de la prédominance des formes diffuses, les TTC constituent à l'heure actuelle un domaine de recherche intense. En effet, aucun

traitement complémentaire jusqu'à ce jour n'a permis d'améliorer de manière significative le pronostic vital dans les formes diffuses associées à une mauvaise évolution [77] [41]. Les formes localisées au niveau de la lame tectale et de la jonction bulbo-médullaire exophytiques sont de meilleurs pronostics avec une survie plus longue. La forme pontique semble avoir un comportement biologique particulièrement agressif même lorsque son type histologique semble ne pas avoir une connotation maligne. Le pronostic particulièrement mauvais des formes intrinsèques rend nécessaire le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques et l'introduction de nouvelles molécules thérapeutiques. Une meilleure connaissance de la biologie moléculaire de ces lésions fournira dans l'avenir des thérapies ciblées dans l'espoir d'améliorer leur pronostic vital. Des essais thérapeutiques encourageants sont en cours, notamment le protocole BIOMEDE pour lequel les inclusions sont en cours au niveau national en France.

Nous rapportons une série de patients présentant des TTC chez les enfants traités et suivis à Lyon entre 1997 et 2019. L'objectif de notre étude est de faire un état des lieux sur les différentes stratégies thérapeutiques des TTC chez l'enfant ainsi que les perspectives ouvertes par le développement récent des thérapeutiques ciblées.

## **PREMIERE PARTIE**

## HISTOIRE

La première description de la pathologie tumorale du tronc cérébral (TC) remonte aux années 1930. En 1969, MATSON fût le premier à déclarer que les gliomes du TC doivent être classés comme des tumeurs malignes car leur emplacement dans celui-ci les rend inopérables. Dans les années 1970-1980, la biopsie des TTC n'était pas envisageable surtout en raison des difficultés chirurgicales. L'un des premiers neurochirurgiens à préconiser la chirurgie pour certaines tumeurs du TC, JL POOL a rapporté une survie de 10 à 25 ans après avoir opéré plusieurs enfants. En 1977, Joseph C. Maroon rapporte un cas de gliome pontique pédiatrique découvert sur la base d'un retard de croissance [57]. Au début des années 1980, plusieurs neurochirurgiens pionniers ont également signalé des résultats chirurgicaux favorables pour certains types de gliomes du TC et ont introduit des classifications pour tenter d'identifier les tumeurs qui pourraient être traitées avec succès par la chirurgie. Ainsi, sur des critères cliniques et tomodensitométriques, Hoffman en 1980 isole un premier groupe de TTC exophytiques comblant le IV<sup>e</sup> ventricule (V4), à l'origine d'une hydrocéphalie, dont l'exérèse chirurgicale totale ou subtotale entraînera une survie prolongée, voire une guérison. En 1985, EPSTEIN [24] rapporte que les TTC sont essentiellement des tumeurs de l'enfant. Puis en 1986, il rapporte différents types de tumeurs à localisation bulbaire et bulbomédullaire dont les limites, nettement individualisables par l'IRM, en prouvant que l'exérèse chirurgicale subtotale ou complète entraînait des survies prolongées, voire des guérisons [24]. Il rapprochait ces tumeurs du TTC de bas grade à des tumeurs médullaires de bas grade. STROINK en 1986, isole quatre grands types de TTC : des tumeurs exophytiques dans le V4, des tumeurs focales se rehaussant fortement après injection de produit de contraste, de bon pronostic si une exérèse complète est réalisée, des tumeurs diffuses ou kystiques de moins bon pronostic [76]. La chirurgie du TC suscita alors de nombreuses discussions et même de controverses les plus radicales. En 1987, Raimondi déclarait que les masses en expansion dans le TC devraient être traitées par radiothérapie seule car la survie de l'enfant après une chirurgie ne justifie pas l'intervention chirurgicale. Cependant, aucun des 21 patients du rapport de la Société de Neurochirurgie de Langue Française (SNCLF) sur les lésions chirurgicales du TC, portant sur 88 dossiers de tumeurs neuro-épithéliales, d'une lésion bénigne dont l'exérèse a été totale ne présentait à 2 ans des signes d'évolutivité [33]. Vandertop en 1992 [31], a individualisé les tumeurs du tegmentum, bien limitées, se rehaussant fortement après injection de produit de contraste, dont l'exérèse chirurgicale subtotale suivie ou non de radiothérapie, favorisait des survies prolongées. On a vu ainsi progressivement apparaître une notion fondamentale dans le domaine des TTC, celle de

l'hétérogénéité. De nos jours, à côté des gliomes diffus du TC, de sombre pronostic, inaccessibles aux traitements chirurgicaux et très peu sensibles aux traitements complémentaires, on peut décrire plusieurs types de tumeurs focalisées du TC surtout accessibles à un traitement chirurgical et dont l'exérèse complète ou subtotale entraîne des survies prolongées, voire des guérisons au prix de séquelles tolérables. Il est bien évident que les TTC sont maintenant bien classées : les formes diffuses, infiltrantes, les formes localisées et les formes exophytiques en fonction de l'infiltration au niveau de la jonction bulbo-médullaire et au niveau de la lame tectale. De façon général, la chirurgie d'abord directe pour une exérèse est réalisée dans ces 2 dernières formes alors que pour les formes diffuses, une indication de biopsie est proposée pour connaître leur histologie et pour avoir du matériel pour la définition de leur structure génétique et permettre un traitement ciblé.

## I. RAPPEL

### 1. Anatomie descriptive du tronc cérébral [6] [13] [10]

La base du crâne est constituée de 3 parties disposées en marche d'escalier : l'étage antérieur, moyen et postérieur. L'étage postérieure ou fosse cérébrale postérieure (FCP), loge ostéo-fibreuse inextensible située à la partie postéro-inférieure de la base du crâne, au-dessus du canal rachidien, constitue la partie la plus large et la plus profonde des trois fosses intracrâniennes. Elle possède la plus complexe anatomie cérébrale. Elle s'étend, en haut de l'incisure tentorielle (foramen ovale de Pacchioni) par laquelle elle communique avec l'étage sus-tentoriel jusqu'au trou occipital (foramen magnum) en bas, qui lui permet de communiquer avec le canal rachidien.

Le TC, organe compact et médian dans la FCP est limité en avant par le clivus, latéralement par la partie pétreuse de l'os temporal, en haut par le diencéphale et postérieurement par le cervelet. C'est une structure de transition entre le cerveau et la moelle épinière qui comprend 3 parties, de bas en haut : le bulbe, la protubérance annulaire et le mésencéphale avec les pédoncules cérébraux. Son volume moyen est de  $34 \text{ cm}^3$  [54]. Il est considéré comme une structure immobile en dehors de toute chirurgie [45].

Toutes les fonctions cérébrales motrices, sensorielles, sympathiques et parasympathiques sont intégrées et passent à travers le TC. Le TC contient toutes les grandes voies ascendantes et descendantes (sensitive et motrice) ainsi que celles qui lui sont propres. Il livre passage aux voies sensitivomotrices, cérébelleuses et contient les noyaux des dix dernières paires crâniennes et possède des formations propres telles que la formation réticulaire. La substance réticulée est un réseau de neurones intercalés entre les structures précédentes. Elle soutient

l'activité corticale et contrôle le tonus. La cavité épendymaire se dilate au niveau du TC, formant le plancher du V4. Le cervelet est situé en arrière du TC auquel il est relié par les pédoncules cérébelleux.

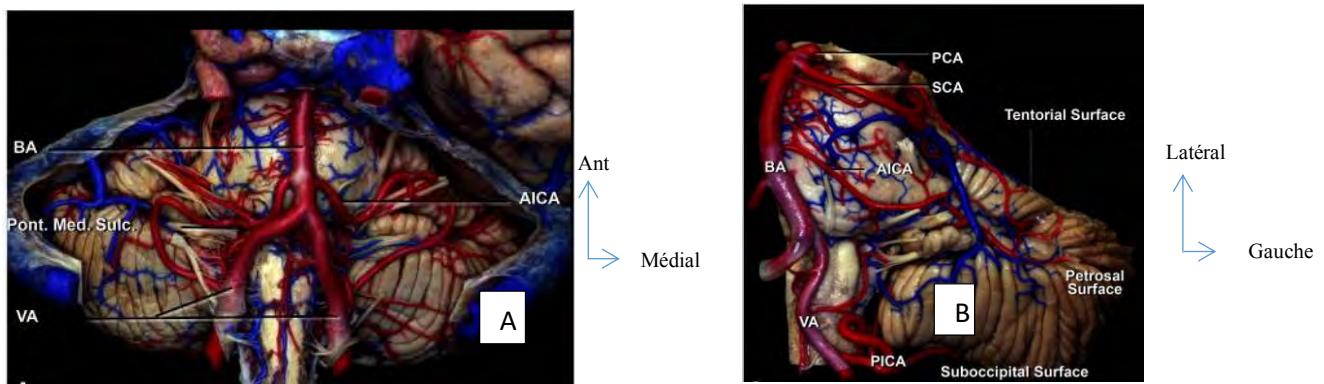
## **2. Anatomie fonctionnelle : « structure tissulaire en faisceaux de fibres » [47]**

Le TC possède une architecture fonctionnelle complexe. Dans sa région ventrale chemine le faisceau pyramidal, et dans sa région dorsale les voies sensitives lemniscales, extralemniscales (faisceau spinothalamique) et spinocérébelleux. La substance grise médullaire est reliée aux noyaux des thalami (fonctions vigilance, veille, sommeil, attention et douleur) et à l'hypothalamus (fonctions végétatives cardiovasculaire et respiratoire) par un réseau de fibres nerveuses intégratrices organisé en maille. Il s'agit, en périphérie, de la formation réticulaire ascendante. Le TC est formé d'une substance blanche et d'une substance grise. Cette substance grise ne donne pas une colonne homogène. Elle se fragmente à l'intérieur de la substance blanche et forme une série de noyaux qui se répartissent sur toute la hauteur du TC. Les plus nombreux de ces noyaux sont ceux des nerfs crâniens. En outre, il existe des amas de substance grise qui représentent les noyaux propres du TC (tonus musculaire et réflexes), et au centre la formation réticulaire descendante.

## **3. Vascularisation du tronc cérébral**

### **3.1. Vascularisation artérielle (Figure 1)**

Elle dépend du système vertébro-basilaire constitué par les deux artères vertébrales et le tronc basilaire (TB) ainsi que leurs branches collatérales (et accessoirement par l'artère choroïde antérieure, appartenant au système carotidien). Il existe une importante variabilité individuelle (variantes de la normale). L'artère basilaire qui naît de la réunion des deux artères vertébrales au niveau du sillon pontomédullaire donne au niveau de sa terminaison les deux artères cérébrales postérieures (ACP) au niveau du sillon pontomésencéphalique, et de chaque côté de son tronc principal, les trois artères cérébelleuses destinées au cervelet : artères cérébelleuses supérieure (SCA), antéro-inférieure (AICA) et postéro-inférieure (la PICA). La surface pétrösale du cervelet et du pont est vascularisée par l'AICA et les perforantes de l'artère basilaire, tandis que la surface du mésencéphale et de la tente du cervelet est vascularisée par les branches de l'artère cérébelleuse supérieure. Les artères perforantes destinées aux structures du TC naissent perpendiculairement tout le long du TB. Ces artères perforantes, très nombreuses, sont des artères terminales, c'est-à-dire ne reçoivent pas de suppléance.



**Figure 1 : vue de face (A) et de profil (B) de la vascularisation du tronc cérébral**

### 3.2. Vascularisation veineuse

Formant un réseau anastomotique dense, se répartissant en axes veineux transversaux et axes veineux longitudinaux. Elle présente une grande variabilité individuelle. Quatre voies principales de drainage sont notées :

- Veine pétreuse : paire (droite/gauche), une des principales voies de drainage de la moelle allongée, du pont, et du cervelet (formant les « veines de la fosse postérieure ») ; se terminant dans le sinus pétreux supérieur.
- Veine basale : paire (droite/gauche),
- Grande veine du cerveau (anciennement appelé veine de Galien) : impaire et médiane,
- Sinus de la dure-mère : le sinus droit, impair et médian, le confluent des sinus, impair et médian, le sinus transverse, pair (droit/gauche).

## **II. ANATOMIE PATHOLOGIE**

Outre les tumeurs primitives du TC, on distingue les tumeurs des régions adjacentes qui peuvent s'étendre dans le TC et des lésions métastatiques (rares chez l'enfant). Les tumeurs primitives du TC sont représentées en majorité par les gliomes. Ces gliomes sont maintenant reconnus comme un groupe hétérogène de néoplasmes avec des sous-types distincts qui ont un pronostic et des schémas de croissance différents. Ces tumeurs sont classées en trois grandes catégories : les gliomes intrinsèques diffus (DIPG), les tumeurs non diffus ou focaux et les tumeurs exophytiques.

### **1. Gliome pontique intrinsèque diffus (DIPG)**

Les gliomes diffus du tronc cérébral encore appelés DIPG constituent la majorité des TTC et se propagent souvent dans tout le TC et dans d'autres parties de l'encéphale. Ils ont tendance à être de haut grade et sont très agressifs. Une caractéristique génétique majeure des DIPG est la mutation de l'histone H3 (H3K27M).

### **2. Astrocytome pilocytique**

L'astrocytome pilocytique de grade I, propre à l'enfant, est une tumeur le plus souvent lentement évolutive et dont la croissance peut s'arrêter spontanément après l'adolescence. Anatomiquement, ils sont situés au niveau des jonctions bulbo-pontique et de la lame tectale.

### **3. Les autres tumeurs du tronc cérébral**

Les gliomes de bas grade constituent 15 à 20% des TTC [12]. Le gliome focal du TC prend naissance dans une seule région ou est contenu dans une petite partie du TC. Il est habituellement bénin ou de bas grade, et est moins agressif sauf dans les cas où leur agressivité histologique est cours.

#### **3.1. Le gangliogliome [80] [61]**

Les gangliogliomes et gangliocytomes du TC sont rares [80]. Leur évolution est lente. Le diagnostic est posé par la présence d'une mutation V600E de BRAF et l'absence d'un transcrit de fusion KIAA1549-BRAF.

#### **3.2. Tumeurs oligodendrogliales [27]**

Les tumeurs oligodendrogliales du TC sont rares chez les enfants [27]. Jusqu'en 2016, pas plus de huit cas avaient été rapportés dans la littérature anglaise. Elles incluent des tumeurs de

mauvais pronostic telles que les gliomes mutés par H3F3A et ont tendance à se disséminer dans tout le névraxe lors de la récidive.

### **3.3. Tumeur embryonnaire avec neuropile abondant et vraies rosettes ( ETANTR) [48]**

Il s'agit d'une localisation rare au niveau du TC. Cette forme histologique a été définie selon les critères décrits par Eberhart et al [22]. Elle est localisée au niveau de la lame tectale. Ces tumeurs ont montré un modèle biphasique avec des grappes hautement cellulaires de petites cellules avec des noyaux ronds ou polygonaux et un cytoplasme rare mélangé à de grandes zones de type neuropile fibrillaire et paucicellulaire, contenant rarement des neurones néoplasiques.

### **3.4. Kyste épidermoïde [91]**

Les kystes épidermoïdes du TC sont des lésions très rares, bénignes et à croissance lente [74]. On retrouve une couche interne d'épithélium squameux stratifié, des couches externes de tissu conjonctif et un cerveau gliotique avec des cellules inflammatoires aiguës et chroniques infiltrantes. Dans la littérature, à l'heure actuelle, on ne rapporte que moins 20 cas cliniques chez l'enfant [91] [74]

### **3.5. Les DNET [53]**

Les tumeurs dysembryoplasiques neuroépithéliales (DNET) sont des tumeurs gliales stables, localisées dans le cortex, préférentiellement dans le lobe temporal. Ce sont des tumeurs du TC par extension.

### **3.6. Métastases du TC [73]**

Les métastases sont rares au niveau du TC. Le diagnostic de métastase devant une lésion isolée du tronc cérébral est difficile à porter. Dans 95 % des cas, elles sont associées à des lésions supratentorielles permettant d'évoquer d'emblée le diagnostic [73]. La lésion primitive siège généralement au niveau cutanée (mélanome) et pulmonaire (cancer bronchopulmonaire). Elles revêtent l'aspect histologique de la lésion initiale.

### **III. TRAITEMENT**

#### **1. Buts**

Le but du traitement est celui de ralentir leur progression, d'allonger la survie, d'améliorer la qualité de vie et d'entrainer la guérison dans les formes les plus bénignes. Ces buts peuvent être atteints par :

- La lutte contre les signes d'HTIC.
- La libération des voies d'écoulement du LCS.
- La réduction de la masse et la décompression du TC.
- L'obtention du diagnostic histologique.

#### **2. Moyens**

##### **2.1. Moyens médicaux**

Il s'agit essentiellement des traitements permettant une diminution de la pression intracrânienne.

+ **La corticothérapie** : Elle agit sur les œdèmes péri-tumoraux et permet une régression des signes en rapport. Outre cette action antiœdémateuse, les corticoïdes possèdent une activité cytolytique propre sur les cellules lymphomateuses. Il est important, au cours de l'évolution, de réduire rapidement les doses au minimum efficace car la plupart des patients n'ont plus besoin de corticostéroïdes après la résection tumorale. L'ancienne pratique de l'administration prophylactique de stéroïdes avant de commencer la radiothérapie est devenue obsolète.

+ **Les antiépileptiques** : Ils sont utilisés seulement si la tumeur se manifeste par des crises convulsives. Certains travaux attribuent un éventuel effet antitumoral au valproate (Depakine®). Cependant, on lui préfère aujourd'hui des substances telles que la lévétiracétam (Keppra®) et la prégabaline (Lyrica®) en raison de leur bonne tolérance et de la rapidité de la titration des doses. Les anciens antiépileptiques tels que la phénytoïne (Epanutin®) ou la carbamazépine (Tegretol®), sont en partie contre-indiqués en oncologie en raison de leur effet d'induction enzymatique hépatique avec par conséquent, une augmentation du métabolisme de nombreux cytostatiques (ne concerne pas le lomustine et le témozolamide).

##### **2.2. Moyens chirurgicaux**

La complexité structurelle et anatomique du TC rend les interventions chirurgicales extrêmement difficiles et nécessite une technique parfaite. La chirurgie d'abord direct est indiquée dans les cas de tumeur de bas grade, bien limitée radiologiquement et dans les

formes exophytiques. Dans les années 1980, les TTC étaient considérées comme « inopérables » et les chirurgiens qui essayaient de les opérer se retrouvaient avec des résultats décevants avec une mortalité et une morbidité très importante. Le pronostic sombre est dû à quatre facteurs qui ont permis aux neurochirurgiens et neuro-oncologues de mieux comprendre cette pathologie. Tout d'abord la connaissance anatomique des structures intrinsèques et extrinsèques du TC. Puis les progrès neurochirurgicaux associés à une surveillance postopératoire et une planification chirurgicale basée sur l'IRM et la tractographie. Ces facteurs ont permis une résection large des lésions du TC avec une faible mortalité et des taux de morbidité acceptables. Ces dernières années, plusieurs articles ont été publiés sur l'anatomie du TC et les « zones d'entrée sécuritaires ». Plusieurs voies d'abord ont été décrites (**Tableau I**). La plupart d'entre elles sont liées à la chirurgie du cavernome chez les enfants [9,19]. Nous allons décrire quelques voies d'abord utilisées pour le traitement chirurgical des TTC. La chirurgie peut être assistée par la neuronavigation, les potentiels évoqués somatosensitifs, l'endoscopie, l'aspirateur ultrasonique ou le CUSA (cavitronic ultrasound aspirator), le laser CO<sub>2</sub>, le guide stéréotaxique et le microscope opératoire.

#### + Voie sous occipital médiane

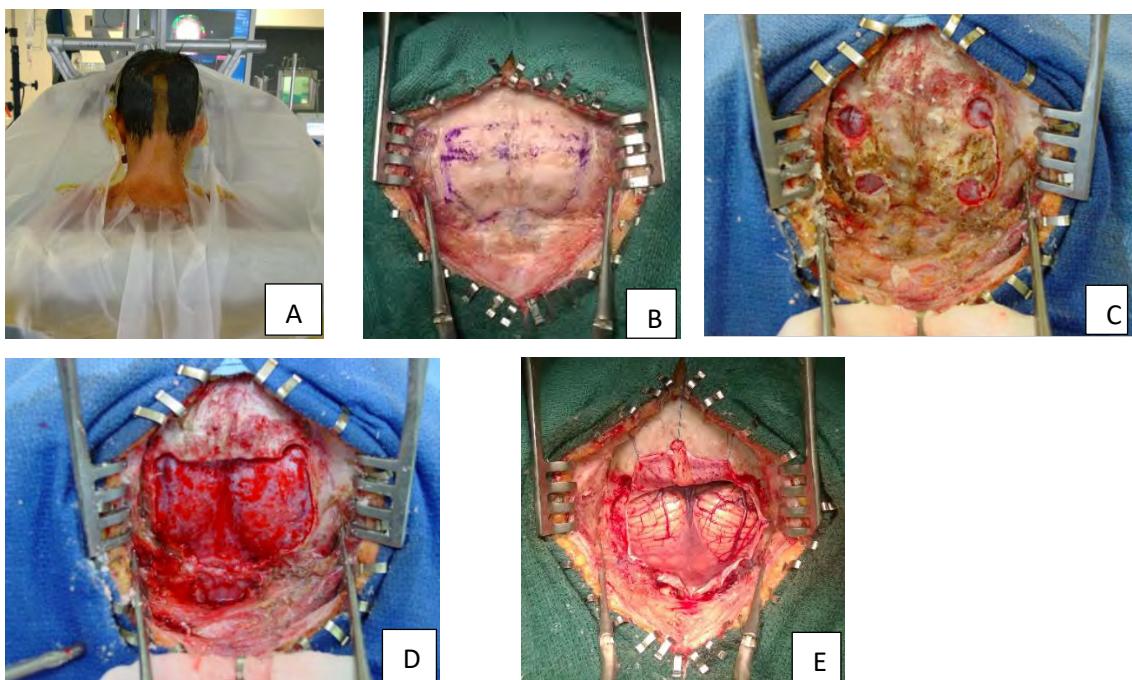
**Avantage :** elle permet l'abord des tumeurs de la jonction bulbo-médullaire, celui des lésions intra-axiales qui affleurent au plan pial et qui se développent sur la ligne médiane. Elles comportent plusieurs variantes notamment : transvermienne (tumeur bulbomedullaire avec extension dans le V4), transcorticale, infra-tentorielle supra cérébelleux (tumeurs pineales ou de la partie supérieure du mésencéphale, de la lame tectale), télovelaire ou combinée : télovelaire et transvermienne.

**Limite :** Pas de contrôle de la région retroclivale et préponctique.

**Installation :** elle se fait sous anesthésie générale. Différentes positions peuvent être adoptées en fonction de la variante : soit en décubitus ventral ou latéral soit en position assise.

**Gestes :** On réalise une incision médiane allant de 2cm au-dessus de la protubérance occipitale externe à l'espace C4-C5. L'incision peut être prolongée latéralement de 4 à 5 cm de manière arciforme (incision en fer à cheval) pour les lésions unilatérales, parfois vers la mastoïde. L'hémostase doit être parfaite. On met en place des agrafes de Michel et des compresses sur la peau. À l'aide d'une monopolaire, on réalise l'ouverture en restant sur la ligne médiane. On réalise ensuite la rugination sous occipitale et la désinsertion des muscles. On réalise ensuite une craniotomie sous contrôle de la neuronavigation et une laminectomie de C1 au besoin. Les trous de trépan pour la craniotomie doivent être faits en évitant les sinus

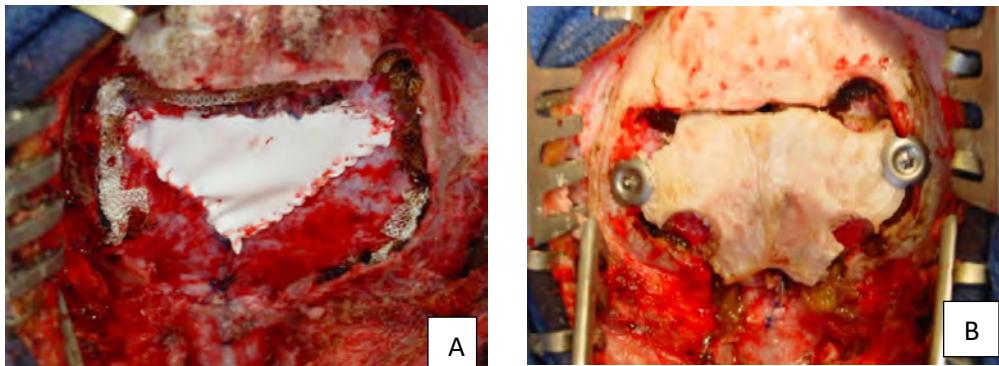
dure-mériens. L'ouverture durale se fait en « Y » (ou autres ouvertures : comme en étoile ou en U). La ligature du sinus occipital inférieur qui est toujours très hémorragique chez les petits enfants est assurée avec du fil 4 zéro. On suspend ensuite la dure-mère (DM). Le microscope opératoire est mis en place pour la poursuite de la dissection. On protège le plancher du V4 et d'autres structures fragiles avec un coton inséré au niveau du pole inférieur de la tumeur. De cette façon, on évite que le sang puisse diffuser dans la citerne et dans l'espace arachnoïdien péri-médullaire. Une bonne irrigation pendant la coagulation à la bipolaire est recommandée. Lorsque la tumeur est ferme, une résection par pinces à tumeur associée à une hémostase à la bipolaire permet de réduire le volume tumoral. Un dissecteur, des ciseaux microscopiques et le CUSA peuvent être utilisés pendant la résection.



**Figure 2 : abord médian par incision sagittale (service de neurochirurgie Lyon : IDL)**

**A :** Installation d'une position assise ; **B :** limite de la craniotomie, notez les limites latérales juste sous les sinus latéraux ; **C :** Volet osseux à 4 trous ; **D :** ablation du volet osseux et de C1 ; **E :** visualisation des hémisphères cérébelleux et de la citerne perimédullaire après ouverture en Y de la dure-mère (DM). Ligature du sinus occipital supérieur après retrait du lambeau osseux bi-occipital et de l'arc postérieur de C1.

**Fermeture :** une suture étanche de la DM (surjet) doit être réalisée au fil 4 zéro, renforcée par une apposition de Surgicel®. On peut utiliser une plastie avec une dure-mère synthétique ou de la colle biologique. Puis, on repose le volet et on le fixe à l'aide des craniofix ou par des plaques vissées ou on utilise une fixation aux fils résorbables. On réalise un rapprochement musculaire (anatomique +++). Une fermeture sous-cutanée et de la peau sans drainage est réalisée. La peau peut être fermée avec des fils qui sont hémostatiques surtout chez les tous petits et chez les grands enfants on peut utiliser des agrafes métalliques.



**Figure 3 : fermeture crânienne après un abord sous occipital médian (service de neurochirurgie Lyon : IDL)**

**A :** fermeture durale avec une plastie durale de type Goratex. Droit ; **B :** repose volet à l'aide de 2 Craniofix.

### Complications

+ **Per opératoires :** lésions de l'artère vertébrale (les anomalies de trajet de la vertébrale doivent être toujours prises en compte chez les enfants) ou des sinus veineux qui sont plus rares. Une ouverture durale lors de la craniotomie est possible.

+ **Post opératoires précoces :** céphalées en cas de traction des muscles sur les méninges, des cervicalgies. Une pseudoméningocèle (sous-cutanée), une fuite de LCS surtout si une craniectomie à os perdu a été réalisée pouvant entraîner une méningite (plaie), une hydrocéphalie persistante (30-40%). La survenue d'un hématome extradural, d'une pneumencephalie si l'opération se fait en position assise.

### + La voie sous-occipitale transtentorielle

**Avantages :** Elle donne accès à la région pineale et au tectum mésencéphalique. Elle est surtout utilisée pour les lésions de partie haute du TC, des lésions de la lame quadrijumelle, celles de l'aqueduc de Sylvius et celles qui s'étendent vers le culmen du cervelet.

**Gestes :** Lorsque l'extension de la tumeur se fait vers le V4, il peut être difficile de contrôler la partie inférieure de la lésion. Dans ces cas, il faut peut-être utiliser un abord transvermien pour exposer la portion inférieure de la tumeur et obtenir une exérèse complète. Cette ouverture nécessite un large volet parieto-occipital le long du sinus longitudinal supérieur (SLS) et du sinus latéral. La dure-mère est ouverte à charnière inférieure vers le SLS. Après avoir surélevé le lobe occipital en respectant les veines pariéto-occipitales postéro-inferieures, la tente du cervelet est ouverte et suspendue médialement. Le bord latéral peut être coagulé avec la bipolaire. L'ouverture de la citerne quadrigeminale est faite au niveau du culmen, car à ce niveau, on peut éviter des blessures des artères et des veines. En passant en-dessous du

lac veineux constitué par les veines basilaires et l'ampoule de Galien, on peut exposer la tumeur qui peut être disséquée sous contrôle du microscope opératoire. Le plan de croisement du V4 et de l'aqueduc représente les limites à ne pas franchir pour éviter des lésions du mésencéphale.

#### + Voie sous temporal

**Avantages :** L'abord des tumeurs de la face latérale de la protubérance et de la face latérale du mésencéphale. Elle expose le sillon mésencéphalique latéral. Il s'agit d'une voie directe. Elle permet également d'accéder jusqu'au niveau du paquet acoustico-facial.

#### **Limite :**

- En haut par la bandelette optique.
- Latéralement par le complexe des veines de Labbé.
- Mauvais contrôle de la partie basse en cas d'une tumeur du TC avec extension dans l'ACP.
- Rétraction du lobe temporal et risque de léser le nerf IV au moment de l'ouverture de la tente du cervelet.

**Installation :** le patient est placé en décubitus latéral, la tête inclinée en bas à 15° de telle façon que l'arcade zygomatique représente le point le plus élevé du champ opératoire et la suture sagittale est maintenue parallèle au sol.

**Gestes :** L'incision chirurgicale peut être linéaire verticale droite placée devant le tragus fronto-temporal. Une incision en point d'interrogation peut être utilisée. Le fascia temporal et le muscle sont ouverts de la même manière, exposant principalement l'os temporal. Un trou de fraise est placé juste au-dessus de la racine de l'arcade zygomatique. Une craniotomie carrée est réalisée s'étendant aux deux tiers devant le trou de fraise et un tiers derrière. La largeur de la craniotomie est adaptée selon un plan préopératoire pour le meilleur angle d'approche du TC. Le bord inférieur de la craniotomie est ensuite percé au ras du plancher de la fosse moyenne. La dure-mère est ouverte en forme de U et la dissection est réalisée sous la base du lobe temporal jusqu'à ce que le bord tentorial soit exposé. L'aspiration du LCS permet d'accéder au bord libre de la tente du cervelet et exposer l'arachnoïde de la citerne ambiante. La microdissection est réalisée entre la surface basale du lobe temporal et le bord tentorial, à travers l'arachnoïde de la citerne ambiante. L'arachnoïde des citernes ambiante, crurale et interpédonculaire est largement ouverte. La surface latérale du mésencéphale, jusqu'à la jonction ponto-mésencéphalique, occupe la majeure partie du champ opératoire, avec les segments P2 antérieur (P2A crural) et P2P (ambiant) de l'ACP et l'artère choroïdienne postérieure moyenne traversant le champ. La veine mésencéphalique latérale recouvre

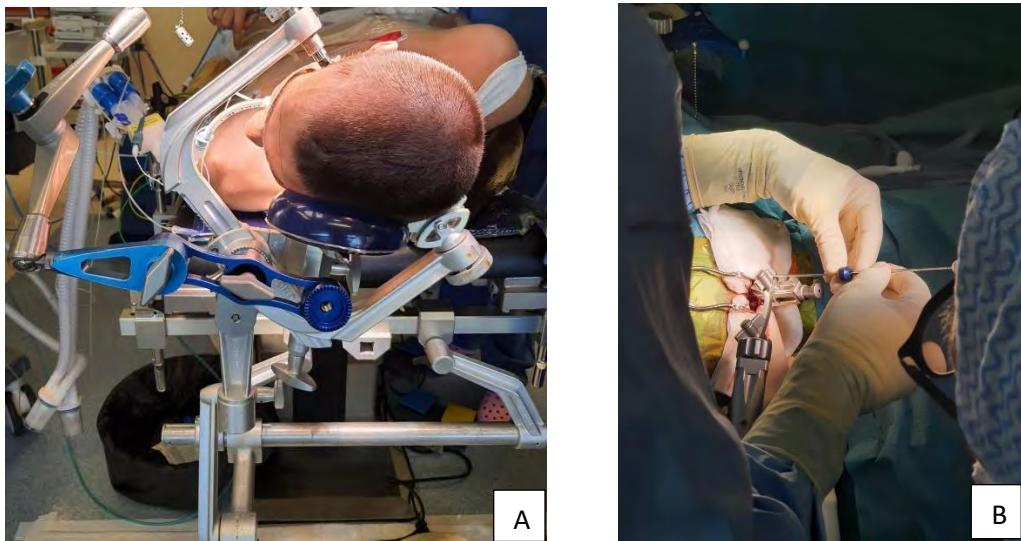
fréquemment le sillon mésencéphale latéral. Ce couloir donne un accès oblique à la zone mésencéphalique antérieure et une route droite vers le sillon mésencéphalique latéral.

**Tableau I : répartition des abords chirurgicaux en fonction de la topographie au niveau du TC**

<b>Topographie</b>	<b>Localisation</b>	<b>Approche chirurgicale</b>
<b>Antéromédian</b>	Antérieure	Approche endoscopique transventriculaire transforaminale
		Approche pterionale ou fronto-orbito zygomatique
<b>Postérieur</b>	Postérieure	Supracérébelleuse infratentorielle
		Médiane
		Paramédiane
<b>Mésencéphale</b>	Postérieure	Supracérébelleuse infratentorielle combinée à l'approche telovélaire
		Sous occipitale transtentorielle
<b>Pont</b>	Antérieure	Approche Fronto-Orbito zygomatique transylvienne
		Presigmoïde
	Postérieure	Sous occipitale associée à l'approche telovélaire
<b>Bulbe</b>	Antérieure	Approche latérale
	Postérieure	Sous-occipitale associée à l'approche telovélaire

+ **Biopsie** [72] [66]

Du fait de l'hétérogénéité histologique des TTC, une biopsie seule peut être proposée surtout dans les formes diffuses. Elle permet un examen anatomo-pathologique. Les prélèvements doivent être multiples, étagés dans la zone de prise de contraste et dans la portion nécrotique. La biopsie des TTC par neuronavigation, guidée par un robot, est une procédure avec un faible risque de complications neurologiques [35]. C'est une technique simple et d'une grande précision diagnostique [35]. Son adaptabilité à la population pédiatrique constitue un pas fondamental dans la prise en charge multidisciplinaire des tumeurs infiltrantes du TC [16]. La biopsie permet un diagnostic histologique dans le cadre des tumeurs infiltrantes. Le taux de morbidité transitoire ou permanente et de mortalité reste faible [3]. Elle peut être réalisée par une technique stéréotaxique qui est plus précise ou par d'autres techniques assistées par la neuronavigation. La principale limite reste la taille de l'échantillonnage.



**Figure 4 : biopsie stéréotaxique d'une tumeur infiltrante bulbo protubérantielle à Lyon (IDL)**

**A :** installation du patient pour une biopsie avec mise en place de la tête de Mayfield ; **B :** réalisation de la biopsie stéréotaxique

### 2.3. Autres moyens chirurgicaux

Il s'agit essentiellement des moyens de dérivation du liquide cérébro-spinal. Les plus utilisés étant la ventriculocisternostomie (VCS), la dérivation ventriculo-péritonéale (DVP) et la dérivation ventriculaire externe (DVE).

## 3. Traitement complémentaire

Si sur le plan neurochirurgical, les TTC sont considérées en fonction de leur localisation et de leur extension. Sur le plan histologique, il en ressort 2 maladies complètement opposées : les tumeurs de bas grades et celles de haut grade. Ainsi, les protocoles varient selon les 2 entités histologiques.

### 3.1. Traitement des gliomes pontique intrinsèque diffus (DIPG)

#### 3.1.1. La Radiothérapie (RT) [24]

La radiothérapie reste le standard du traitement des TTC chez les enfants de plus de 3 à 5 ans dans les formes diffuses. Il s'agit d'une radiothérapie focale à une dose de 50 à 60 Gray (Gy), avec un fractionnement classique de 1,8 à 2 Gy par séance et par jour. Il est admis que la dose maximale sur l'ensemble du volume du TC ne doit pas dépasser 54 Gy. Selon les recommandations du QUANTEC (Analyses quantitatives des effets normaux sur les tissus en clinique), la dose maximale recommandée dans le TC en fractionnement et en étalement

classique (1,8–2 Gy) est de 54 Gy. Ainsi, plusieurs protocoles ont été établis dans la prise en charge de cette pathologie. Nous parlerons ici dans ce chapitre, des principaux protocoles utilisés dans notre centre dans la prise en charge des TTC.

#### A - Protocole BIOMEDE [17]

BIOMEDE est le premier et seul essai international de phase II proposant un traitement innovant, dès le diagnostic, aux enfants souffrant d'un DIPG. Des équipes françaises réunies au sein de la Société Française d'Oncologie Pédiatrique et du consortium européen "Thérapies innovantes chez les enfants atteints de cancer (ITCC)" ont décidé, il y a quelques années de réaliser des biopsies de ces tumeurs pour une confirmation diagnostique et de mettre en évidence la présence de certaines cibles thérapeutiques avant une inclusion dans un essai évaluant une thérapie ciblée. Une partie de cette expérience a été rapportée par l'équipe de l'hôpital Necker à Paris, confirmant le faible taux de complications de la procédure de biopsie stéréotaxique [49]. Le développement de thérapies ciblées pour les gliomes malins infiltrant le TC a été entravé par l'absence de données biologiques. Il est donc crucial de mieux comprendre la biologie de ces tumeurs. Jusqu'à récemment, il n'y avait aucune étude génétique systématique au moment du diagnostic et les quelques données disponibles étaient confondues par l'inclusion d'autopsies ou de cas cliniquement et radiologiquement inhabituels. L'étude a débuté en octobre 2014 pour une première partie qui s'achèvera fin 2019 et se poursuit dans une deuxième phase en 2020. Cette étude a comparé trois médicaments : Everolimus, Erlotinib et Dasatinib, administrés en fonction des résultats des profils moléculaires obtenus par séquençage de la tumeur au diagnostic avant d'initier les traitements.

L'analyse des échantillons de biopsie a permis de pratiquer l'immunohistochimie, la génomique (CGHarray), l'expression des gènes (transcriptome) et le séquençage direct des études des gènes candidats. L'objectif de cet essai est d'évaluer l'efficacité de l'association de la radiothérapie à une thérapie ciblée en fonction de l'anomalie cytologique identifiée. Dans cette étude, la majorité des patients reçoivent un traitement supposé cibler spécifiquement une anomalie biologique identifiée sur la biopsie. Plus important encore, les patients ne recevront pas de médicament pour lequel la cible identifiée est absente. L'étude se fait en 2 étapes. Dans cette première étape du protocole, les patients seront ainsi répartis dans l'un des trois groupes de traitement comme suit : si la tumeur surexprime l'EGFR sans perte d'expression du PTEN, les patients peuvent recevoir de l'erlotinib ou du dasatinib attribués par randomisation (randomisation R1). Si la tumeur présente une perte d'expression de PTEN sans surexpression d'EGFR, les patients peuvent recevoir de l'éverolimus ou du dasatinib attribués par

randomisation (randomisation R2). Si la tumeur présente à la fois une surexpression d'EGFR et une perte d'expression de PTEN, les patients peuvent recevoir de l'erlotinib, de l'évérolimus ou du dasatinib par randomisation (randomisation R3). Si la tumeur ne montre ni surexpression d'EGFR ni perte d'expression de PTEN (une situation très rare dans notre expérience), les patients recevront du dasatinib (pas de randomisation). Si la biopsie n'est pas contributive, le traitement sera réparti par randomisation entre l'erlotinib, l'évérolimus et le dasatinib (randomisation R3). En comparaison avec les études publiées évaluant la radiothérapie seule, il existe un gain de survie de 2 à 3 mois en médiane, certains patients ayant des survies au-delà de 2 ans, inhabituel dans cette maladie. Après inclusion de 230 patients et l'analyse moléculaire de 193 d'entre-deux, l'étude ne montre pas de différence significative entre les trois traitements sur le plan de la survie globale.

### **B - Le protocole Tronc 98 [28]**

Il est l'une des stratégies actuelles de traitement les plus efficaces pour les DIPG. Il peut être utilisé comme bras de contrôle dans des essais portant sur l'utilisation de traitements innovants et être proposé aux familles opposées à la biopsie. Il s'agit d'un traitement par chimiothérapie qui ne requiert pas la réalisation d'une biopsie. Le protocole complet comporte du Grossman Tamoxifène sur 4 jours, puis 2 cures de Methotrexate à haute dose. Chaque cure étant séparée de l'autre d'un mois. Ces 3 cures constituent un cycle et sont répétées 4 fois. Le protocole pré-irradiation à base de BCNU et de cisplatine a montré une augmentation significative de la survie globale. Contrairement aux courantes stratégies de traitement, les patients n'ont pas eu à subir de biopsie stéréotaxique, qui peut parfois entraîner des complications, ont été inclus dans ce protocole.

### **C- Protocole CILENT**

Il s'agit d'un essai français national de phase I intéressant les enfants et adolescents porteurs d'un gliome malin localisé au TC nouvellement diagnostiqué. Il comporte de la cilengitide (2 fois par semaine en intraveineux) puis seul pour un total de 18 mois en association avec la radiothérapie puis seul en entretien (CILENT-0902).

### **D- Protocoles TARCEVA®**

Il s'agit d'un traitement par thérapie ciblée. Le Tarceva (erlotinib) est un inhibiteur de tyrosine kinase anti EGFR qui peut être utilisé dans certains DIPG. Ce médicament est administré par voie orale une fois par jour, à heure fixe, tous les jours, de préférence le matin, à distance des repas. Les comprimés sont pris au moins 1h avant ou 2h après un repas.

## **E-Protocole de la SFOP pour les PNET haut risque**

Il s'agit d'un traitement des tumeurs neuro ectodermiques cérébrales de haut risque chez les enfants de plus de 5 ans. Il comprend 3 cures de Carboplatine-étoposide ou VP16 (VEPESIDE®) en 3 mois, puis des chimiothérapies massives à type de Melphalan à haute dose puis Cisplatine haute dose, suivies de réinjection de cellules souches périphériques. Ce protocole comporte des effets secondaires. La VP16 entraîne une toxicité hématologique (neutropénies++) et digestive, une élimination rénale (adaptation de doses inconnue chez l'insuffisant rénal), une allergie et des alopecies. La Carboplatine entraîne une toxicité rénale, hématologique (neutropénies++), digestive et neurologique (périphérique).

## **F- Protocole AVASTIN-CAMPTOTERICINE**

Cette stratégie est de la chimiothérapie associée à un anti-angiogénique. Il s'agit d'injection intraveineuse de CAMPTOTERICINE à la dose de 125mg par mètre carré (m<sup>2</sup>) et d'AVASTIN 10mg/kg tous les 15 jours. Elle s'est avérée extrêmement efficace lorsqu'elle fonctionne chez l'adulte dans les pathologies gliales de l'adulte. Cependant, sa toxicité habituelle est faible avec des effets secondaires comme une diarrhée.

### **3.1.2. La radiochirurgie stéréotaxique et la radiothérapie stéréotaxique fractionnée**

Elles sont des options appropriées pour le traitement des tumeurs primitives du TC. Elles ont l'avantage de fournir une meilleure épargne du TC tout en fournissant une dose plus homogène et conforme à la cible.

### **3.1.3. Immunothérapie [62] [67]**

Malgré le statut immunologique particulier des TTC de l'enfant, l'immunothérapie active représente une approche de plus en plus intéressante. En 2015, Nathalène Truffaux [62] a exploré *in vivo* l'efficacité du dasatinib, une inhibitrice multi-tyrosine kinase (RTKS) ciblant le récepteur A du facteur de croissance dérivé des plaquettes qui est modifié par amplification et/ou une mutation dans le DIPG. L'étude rapporte que le dasatinib présente des effets antitumoraux *in vitro* qui augmentent par la combinaison avec un autre inhibiteur de RTK ciblant c-Met. L'évolution des connaissances en épigénétique a permis de concevoir des inhibiteurs de régulateurs épigénétiques capables de modifier, voire de contrebalancer, l'effet de cette mutation. Ainsi, le panobinostat (PS), un inhibiteur des histone-désacétylases, diminue la croissance cellulaire et conduit à la mort des cellules de DIPG *in vitro* et *in vivo*. En 2018, deux protéines : EBP50 et d'IRSp53, spécifiquement dérégulées dans les lignées de

DIPG après traitement des cellules par le PS constituaient de nouvelles cibles thérapeutiques pour les DIPG et un moyen d'augmenter l'efficacité du PS. L'immunothérapie par cellules T des récepteurs d'antigènes chimériques a également démontré son efficacité dans des modèles précliniques et fournit une nouvelle stratégie clinique prometteuse [67].

### **3.2. Traitement des tumeurs de bas grade**

#### **3.2.1. La chimiothérapie**

L'utilisation de la chimiothérapie pour traiter le gliome de bas grade nouvellement diagnostiqué a été introduite pour la première fois dans les années 1980. Chez les enfants de moins de 3 à 5 ans, le traitement chirurgical est souvent complété d'une chimiothérapie, dans le but d'éviter les séquelles à long terme de la radiothérapie. Plusieurs essais cliniques sont en cours et les attentes sont capitales.

#### **3.2.2. Étude de phase II de la vinblastine hebdomadaire dans le gliome pédiatrique de bas grade récurrent ou réfractaire [5]**

Cette étude évalue l'efficacité de la vinblastine en monothérapie chez les patients pédiatriques atteints de récidive ou réfractaire au traitement des gliomes de bas grade. La vinblastine hebdomadaire semblait être une alternative raisonnable à l'irradiation pour les enfants qui ont connu un échec thérapeutique avec une chimiothérapie de première intention. La survie sans progression à 5 ans observée dans cet essai de phase II est comparable aux résultats observés en première ligne de chimiothérapie. Le rôle de la vinblastine en monothérapie et des autres vincas alcaloïde dans la gestion des gliomes de bas grade méritait une enquête plus approfondie.

#### **3.2.3. Protocole LGG 2004 [27]**

Il s'agit d'un essai randomisé qui a étudié deux schémas thérapeutiques à quatre médicaments d'une durée de 12 mois de traitement après résection chirurgicale. Le comité de la Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique du gliome de bas grade (SIOP LGG) a lancé un essai randomisé impliquant 118 institutions et 11 pays pour enquêter sur l'ajout d'étoposide (100 mg / m<sup>2</sup>, jours 1, 2 et 3) à une induction en quatre temps de vincristine (1,5 mg /m<sup>2</sup> 10 semaines) et carboplatine (550 mg / m<sup>2</sup> q 3 par semaine) dans le cadre d'un programme de traitement continu de 18 mois. Selon les résultats actuels, la vincristine et le carboplatine restent le traitement standard pour les patients nouvellement diagnostiqués avec LGG avec maladie évolutive ou à risque de maladie symptomatique en Europe. Les auteurs soulignent la

nécessité d'une comparaison plus approfondie avec d'autres combinaisons de médicaments. Les premiers signes de progression de 24 semaines indiquent un risque de mortalité élevé justifiant l'essai de la nouvelle voie MAPKinase médicaments ciblés seuls ou en association avec des agents de chimiothérapie existants, visant à tester leur efficacité et leur toxicité. La radiothérapie est de plus en plus réservée après la chimiothérapie de deuxième ou troisième ligne chez les enfants qui continuent de progresser sous chimiothérapie. L'âge <1 an au moment du diagnostic, le syndrome diencéphalique et la progression précoce sont des marqueurs de risque de progression et de mortalité plus élevée. Les sélections de traitement à de telle progression doivent être déterminées par le risque de progression symptomatique plutôt que par l'imagerie. Ces patients présentent des problèmes complexes affectant plusieurs systèmes justifiant une prise de décision en équipe multidisciplinaire. Une complexité croissante peut justifier des systèmes de décision centralisés au niveau national.

**Evolution :** La surveillance des enfants souffrant d'une tumeur du tronc cérébral doit être clinique, radiologique et multidisciplinaire. Elle dépend de l'existence ou non d'une chirurgie crânienne.

## **DEUXIEME PARTIE**

## **I. MATERIELS ET METHODES**

### **1. Cadre d'étude**

Notre travail a été élaboré dans le service de Neurochirurgie Pédiatrique de l'hôpital Femme-Mère-Enfant des Hospices civils de Lyon (France).

### **2. Type et période d'étude**

Il s'agit d'une étude rétrospective, mono centrique, descriptive et analytique menée sur une période de 22 ans allant du 1<sup>er</sup> janvier 1997 au 31 décembre 2019.

### **3. Critères d'inclusion**

Sont inclus dans notre étude, tous les patients pris en charge pour une tumeur primitive localisée au niveau du TC y compris ceux avec extension au niveau cérébelleux ou spinal. Le diagnostic est confirmé après analyse histologique pour les patients opérés. Pour les patients non opérés, le diagnostic a été retenu sur des critères radiologiques à l'aide d'une IRM cérébro-spinale.

### **Critères de non inclusion**

N'ont pas été inclus dans notre étude, les patients ayant un dossier inexploitable pour un travail scientifique. Ainsi, que des patients présentant un kyste neuroépithéial et les lésions inflammatoires aussi.

### **4. Patients**

Nous avons revu de manière rétrospective, descriptive et mono centrique 112 enfants pris en charge dans le service de Neurochirurgie de l'hôpital Femme- Mère-enfant de Lyon pour une tumeur du tronc cérébral entre 1997 et 2019.

### **5. Paramètres étudiés**

- Epidémiologique :** la fréquence de survenue, l'âge au moment du diagnostic, le sexe.
- Clinique :** le mode survenu (aigue : inférieure ou égale à 1 mois ou progressif : supérieure à 1 mois), les signes d'HTIC (céphalées, vomissements, œdème papillaire au fond d'œil), l'atteinte des nerfs crâniens et des voies longues.
- Evaluation neuroradiologique :** La topographie, la taille moyenne des lésions, le stade métastatique au moment du diagnostic et la fréquence d'hydrocéphalie symptomatique ont été évalué. Les lésions étaient classées selon la classification proposée par Choux et al [1] [68].

Le diagnostic de DIPG des patients non opérés a été basé sur les critères radiologique suivantes : lésion pontique hypo-intense en T1, hyper-intenses en T2, hyper-intenses en FLAIR et présentent un rehaussement de contraste minimum. La spectroscopie montre une augmentation des niveaux de choline et une diminution des niveaux de NAA [40] [32].

**Tableau II : La classification de Choux [1]**

<b>Type I</b>	<b>Les gliomes diffus du tronc cérébral</b>
<b>Type II</b>	<b>Les tumeurs exophytiques</b>
<b>Type III</b>	<b>Les tumeurs bulbares et bulbomédullaires</b>
<b>Type IV</b>	<b>Les tumeurs focalisées</b>

**-Type de chirurgie :** une chirurgie d'exérèse tumorale, une biopsie par différentes techniques (stéréotaxiques, ciel ouvert) et/ou une chirurgie de l'hydrocéphalie. Le type de dérivation de LCR utilisée a été aussi analysé. Pour les dérivations ventriculopéritonéales, une valve de type In line non réglage a été mise en place chez les tous petits (moins de 2ans) et une valve programmable de type CODMAN® HAKIM® pour les plus âgés.

**-Qualité de chirurgie :** Pour les patients ayant bénéficié d'une chirurgie d'exérèse, le caractère complet ou incomplet de la chirurgie a été évalué selon l'aspect peropératoire décrit dans le compte rendu archivée et par confirmation sur une IRM cérébrale sans et avec injection réalisée à moins de 48h de la chirurgie. L'exérèse a été considérée comme partielle lorsque moins de 75% de la tumeur était retirée, sub-total lorsqu'il restait quelques millimètres cubes de tumeur (moins de 25% de résidu tumoral) et totale lorsqu'aucune tumeur résiduelle n'était retrouvée à l'IRM. Les données de la voie d'abord au moment de l'exérèse ont été étudiées et n'étaient disponibles que pour 32 patients.

**- Histologie :** Le diagnostic histopathologique a été porté sur des prélèvements biopsiques ou des pièces d'exérèse opératoires de même que des études génétiques. L'étude du LCR n'a pas été systématique. Certaines tumeurs ont fait l'objet d'une double lecture dans le cadre du RENOCLIP qui est le Réseau National Français de Neuro-oncologie Clinico-pathologique pour la relecture et la confirmation du diagnostic des tumeurs rares ou en cas de doute

diagnostic. Les tumeurs de Grade I et II étaient classées comme des tumeurs bénignes et Grade III et IV étaient malignes.

**-Traitement complémentaire :** Tous les cas ont été discutés lors d'une réunion multidisciplinaire (RCP) initialement après diagnostic radiologique puis après la confirmation de l'histologie pour ceux opérés. En cas de progression tumorale après un minimum de 3 mois de traitement complémentaire, de récidive après une exérèse complète ou progression en cas d'exérèse partielle, le dossier est à nouveau discuté en RCP afin de décider du meilleur traitement. Une chimiothérapie et/ou une radiothérapie locale combinée ou concomitamment a été réalisée au centre d'Oncologie Pédiatrique du Centre Léon Bérard à Lyon. Cinq protocoles thérapeutiques décrits dans la première partie ont été essentiellement utilisés après accord des parents : protocole BIOMEDE, TRONC 98, TERCEVA, LGG2004 et CILENT. L'inclusion dans les protocoles se faisait dans les 6 semaines suivant le diagnostic radiologique. Les patients sous chimiothérapie administrée par voie intraveineuse, ont nécessité la mise en place d'un PAC. C'est une des formes de cathéter de voie centrale qui se présente sous la forme d'un petit boîtier qui est mis sous la peau et relié à un cathéter placé dans une veine (jugulaire ou sous clavière) rejoignant la veine cave supérieure.

**-Evolution :** Elle a été répartie en évolution à court terme, moyen et long terme. Ont été analysées : les complications peropératoires, post opératoires immédiates (inférieure à 1mois). La durée du séjour en réanimation, l'analyse des complications opératoires et post opératoires, l'évaluation de l'efficacité thérapeutique et le dépistage des récidives et leur gestion ont été évaluées. La qualité de vie n'a pas été analysée. Outre l'IRM cérébrale postopératoire, le suivi neurochirurgical a permis à tous les patients opérés de réaliser une IRM cérébrospinale tous les 3 mois pendant la première année, puis une fois tous les 6 mois pendant deux années consécutives et une fois par an jusqu'à la cinquième année. Tous les enfants valvés ont bénéficié d'une radiographie de montage de valve comprenant les clichés du crâne3/4, thorax et abdomen dans les 48H suivant la pose de la dérivation. Tous nos patients ont bénéficié à la fois d'un suivi pédiatrique multidisciplinaire impliquant la neuro-pédiatrie, l'oncologie et l'ophtalmologie (neuro-ophtalmologie). Les patients non opérés et ayant bénéficié d'un traitement complémentaire ont été suivi au Centre Léon Bérard avec une IRM cérébrale tous les 2 mois pour ceux sous protocole BIOMEDE et tous les 3 mois pour ceux inclus ou non dans d'autres protocoles. Ce suivi est adapté au pronostic. La qualité de vie n'a pas été analysée. Sur le plan oncologique, le suivi post-radiothérapie se faisait tous les 3 mois pendant les deux premières années, puis tous les 6 mois pendant 3 ans et une fois par an à partir de la 5ème année.

## **6. Exploitation des données**

Les données ont été enregistrées à partir de l'exploitation des dossiers archivés. Une fiche d'exploitation préalablement établit nous a permis de recueillir les données anamnestique, clinique, paraclinique, thérapeutique et évolutive de nos patients. L'analyse des données a été réalisée sur « EXCEL 2016 » et le logiciel d'analyse statistique « SPSS statistics 20 ». Les courbes de survie ont été calculées selon les courbes de Kaplan – Meier pour la survie globale (OS), la survie à 5ans, la survie sans progression (PFS). Les différences avec une valeur de p <0,05 ont été considérées comme statistiquement significatives. Nous avions effectué une revue de la littérature pour saisir les études épidémiologiques neuro-oncologique pédiatrique sur PUBMED. Le lieu de l'étude, la durée de l'étude, la taille de l'échantillon, le type de l'étude et l'histologie ont été extraits.

## **II. RESULTATS**

### **1. Aspects épidémiologiques**

#### **1.1. Fréquence**

Durant notre période d'étude 112 dossiers ont été retenus. La fréquence annuelle était de 5,06.

#### **Répartition selon l'âge et le genre**

L'âge moyen était de 8,63ans avec des extrêmes de 6 mois et 18ans. Le sex-ratio était de 0,94.

#### **1.2. Facteurs de risques**

Six patients avaient une neurofibromatose de type I (NF1) sporadique dont 1 associé à un gliome des voies optiques (GVO). Aucun de nos patients n'a bénéficié d'une radiothérapie pour une pathologie tumorale avant le diagnostic.

#### **1.3. Aspects cliniques**

**Mode de survenue :** Trois tumeurs se sont révélées de manière fortuite dont 2 après un bilan d'un traumatisme crânien et un autre à la suite d'un bilan ophtalmique. Le mode d'installation des signes était aigu chez 2 patients (1,98%) et progressif chez 63 patients (62,37%). Chez 36 patients, il n'était pas signifié.

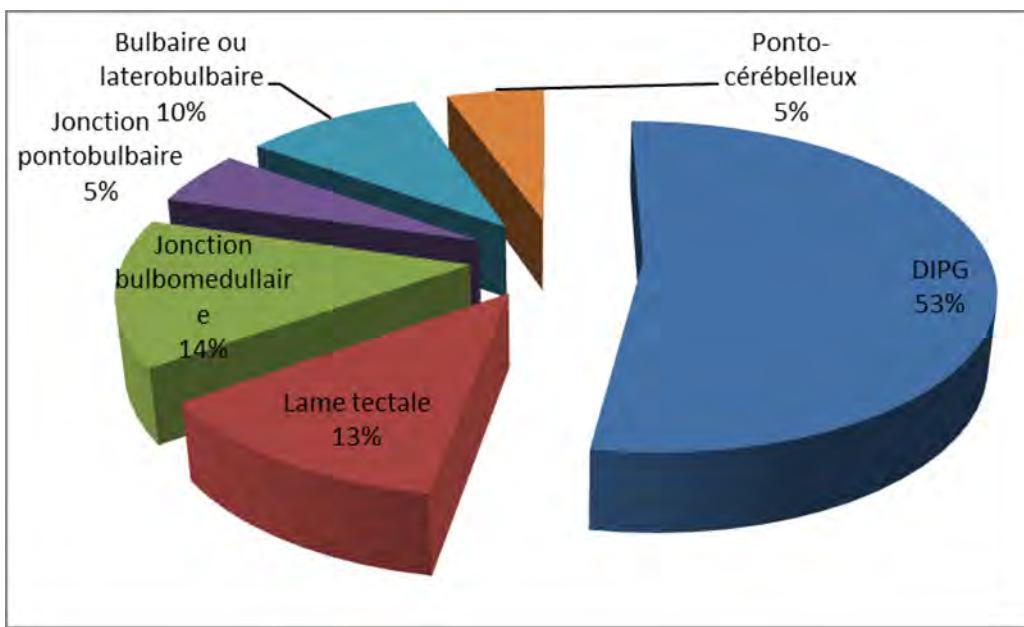
**Clinique :** on notait une atteinte de nerfs crâniens chez 45 patients (38,79%) suivie d'une hypertension intracrânienne chez 24 patients (20,68%) (dont 6 avec un œdème papillaire au fond d'œil), un syndrome cérébelleux chez 22 patients (18,96%) et un déficit moteur chez 14 patients (12,06%). Deux patients présentèrent un syndrome de l'APC (1,72%). Trois patients présentèrent un torticolis (2,58%). Les caractéristiques cliniques de base des 112 patients inclus dans cette étude sont résumés dans le **tableau III**.

**Tableau III : répartition des principaux motifs de consultation**

Signes cliniques	Nombre de patients	Pourcentage (%)
<b>Céphalées isolées</b>	14	12,6%
<b>Céphalées + vomissements</b>	22	18,96%
<b>Diplopie</b>	10	8,62
<b>Troubles visuels isolés</b>	7	6,03
<b>Nausées</b>	3	2,58
<b>Nystagmus</b>	13	11,02
<b>Torticolis</b>	6	05,17
<b>Déficit moteur</b>	7	6,03
<b>Troubles sensitifs</b>	2	1,72
<b>Trouble de la marche</b>	9	7,75
<b>Trouble de l'équilibre</b>	10	8,62
<b>Ataxie</b>	6	5,17
<b>Trouble de la déglutition</b>	9	7,75
<b>Trouble dysarthriques</b>	4	3,44
<b>Dysphagie</b>	2	1,72
<b>Dysphonie</b>	1	0,86
<b>Trouble de la conscience</b>	4	3,44
<b>Trouble du comportement</b>	3	2,58
<b>Trouble de la concentration</b>	3	2,58
<b>Trouble du sommeil</b>	2	1,72

#### 1.4. Aspects à l'imagerie

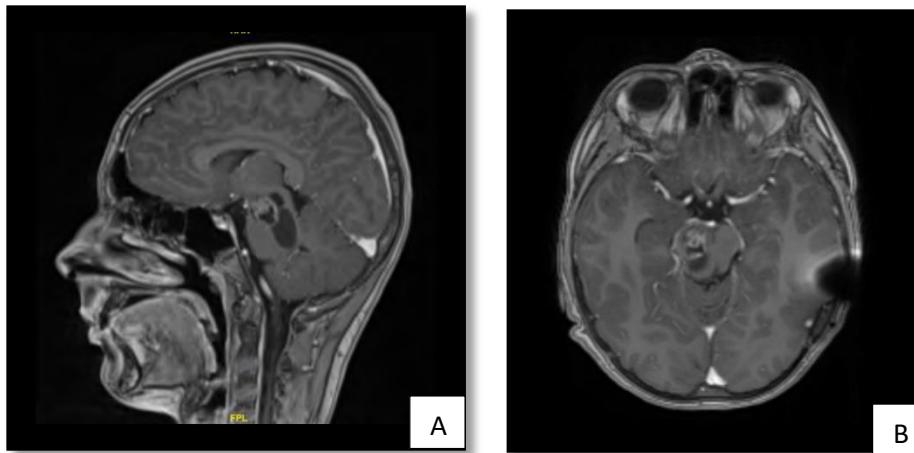
La répartition des lésions selon la classification de Choux est résumée dans le **tableau IV**. Dans notre étude, nous avons trouvé que 60,39% des tumeurs (61 patients) se rehaussent après une injection de produit de contraste. Un seul cas de tumeur était métastatique dès le diagnostic (0,89%). La taille moyenne sur le plan crano-caudal est de 35mm avec des extrêmes de 12,5 à 70mm. La plupart des lésions mesuraient entre 30 et 40mm (65,9%). Quatorze patients ont présenté des signes d'hydrocéphalie à l'IRM initiale (12,5%). Cette hydrocéphalie était triventriculaire dans tous les cas. La répartition topographique est représentée dans la **figure 5**.



**Figure 5:** répartition topographique des tumeurs du tronc cérébral de la série pédiatrique lyonnaise de 112 patients.

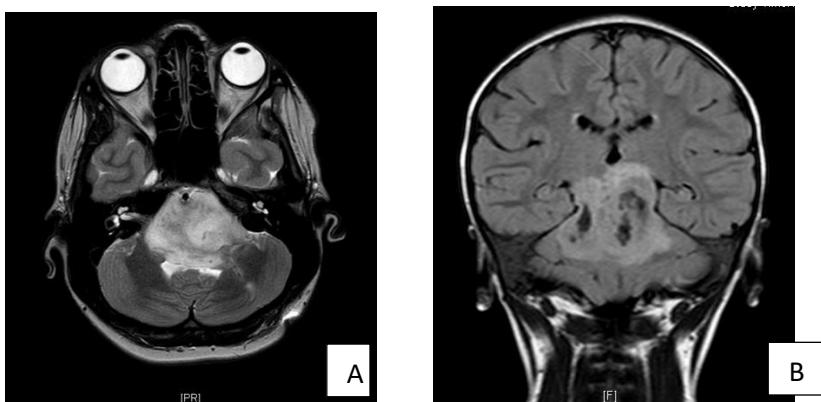
**Tableau IV:** répartition des lésions de la série Lyonnaise selon la classification de choux

	Nombre de cas	Pourcentage (%)
Type I	59	52,67
Type II	25	22,32
Type III	26	23,21
Type IV	02	1,8



**Figure 6 : astrocytome pilocytique de grade I sans signe d'anaplasie du TC (IDL)**

IRM cérébrale T1 injectée reconstruction sagittale (A) et coupe axiale (B) montrant une masse ponto-mésencéphalique droite bien limitée à double composante avec une volumineuse partie kystique et prise de contraste de la partie charnue.



**Figure 7: aspect IRM des DIPG**

A : Aspect IRM T2, coupe axiale montrant une lésion pontique mal limitée hyper intense ; B : IRM T2 flair, reconstruction coronale montrant une volumineuse lésion pontique mal limitée hyper intense (IDL)



**Figure 8: aspect IRM d'un gangliogliome**

IRM séquence T1 injectée, coupe axiale, montrant une lésion de la jonction bulbo-pontique droite assez bien limitée avec prise de contraste hétérogène (IDL)

## **1.5. Aspects histologiques et génétiques**

### **1.5.1. Aspects histologiques**

La preuve histologique était obtenue dans 73,21 % des cas (82 patients). Les tumeurs gliales représentaient 95,55 % des lésions. 20% des tumeurs ont fait l'objet d'une double lecture dans le cadre du RENOCLIP. Les différentes formes histologiques après chirurgie sont présentées dans le **Tableau V**.

**Tableau V : les différentes formes histologiques après biopsie ou exérèse**

Type de tumeur	Forme histologique	Nombre	Pourcentage (%)
<b>Tumeur bénigne</b>	Astrocytome pilocytique Grade I	30	<b>52,44%</b>
43 cas	Oligoastrocytome Grade II	1	
	Gangliogliome	10	
	Gangliocytome	1	
	Gliome infiltrant intermédiaire II	1	
<b>Tumeur maligne</b>	DIPG	24	<b>47,56</b>
39cas	Gliome Grade III	1	
	Gliome infiltrant III	4	
	Gliome infiltrant mixte III	2	
	Gliome anaplasique III	1	
	Glioneuronale maligne	1	
	Gliome de haut grade	1	
	Astrocytome anaplasique grade III	1	
	Tumeur rhabdoïde Teratoïde	1	
	ETANTR	2	
	Tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET)	1	

---

### **1.5.2. Biologie moléculaire**

Sur le plan de la biologie moléculaire, nous avions retrouvé 3 cas de mutation V600E dans les gangliogliomes, 2 cas de transcrit KIAA dans les astrocytomes pilocytiques, 10 cas de mutation H3 K27M dans les DIPG.

## 1.6. Traitement

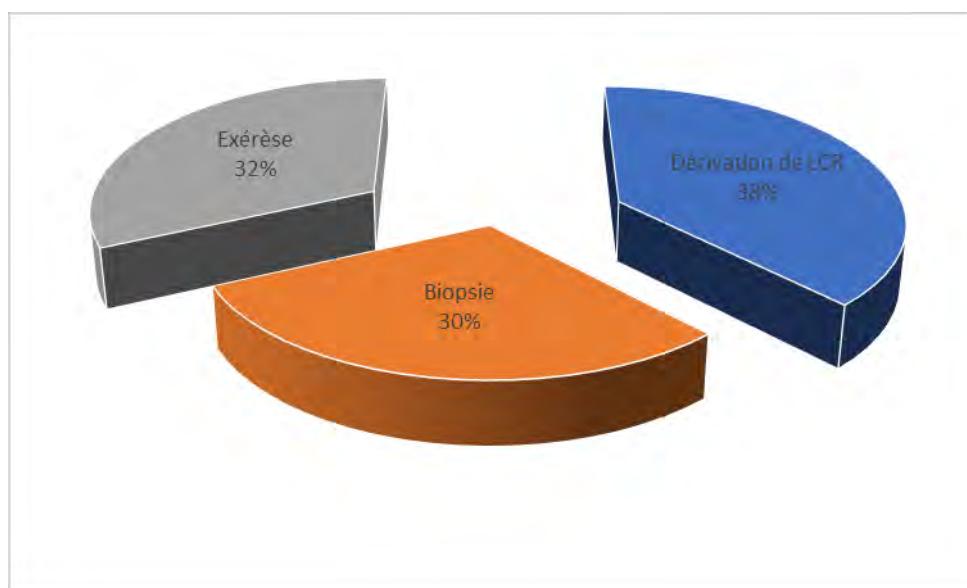
### 1.6.1. Traitement complémentaire

Sur les 112 patients, 66 (64,65%) ont reçu un traitement complémentaire dont 33 après une biopsie, 14 après un abord direct et 20 sans confirmation histologique (8 avec une dérivation seule). La répartition des protocoles de traitement complémentaire utilisés en fonction des formes histologiques est représentée dans le **Tableau V**.

### 1.6.2. Traitement chirurgical

Quatre-vingtquinze patients sur les 112 ont bénéficié au moins d'une intervention chirurgicale. Au total, 142 interventions chirurgicales ont été réalisées chez ces 80 patients : 43 biopsies (29,78% de l'ensemble des chirurgies) chez 41 patients, 45 chirurgies d'abords directs (31,91%) chez 45 patients et 54 dérivations du LCR (38,29%) chez 42 patients.

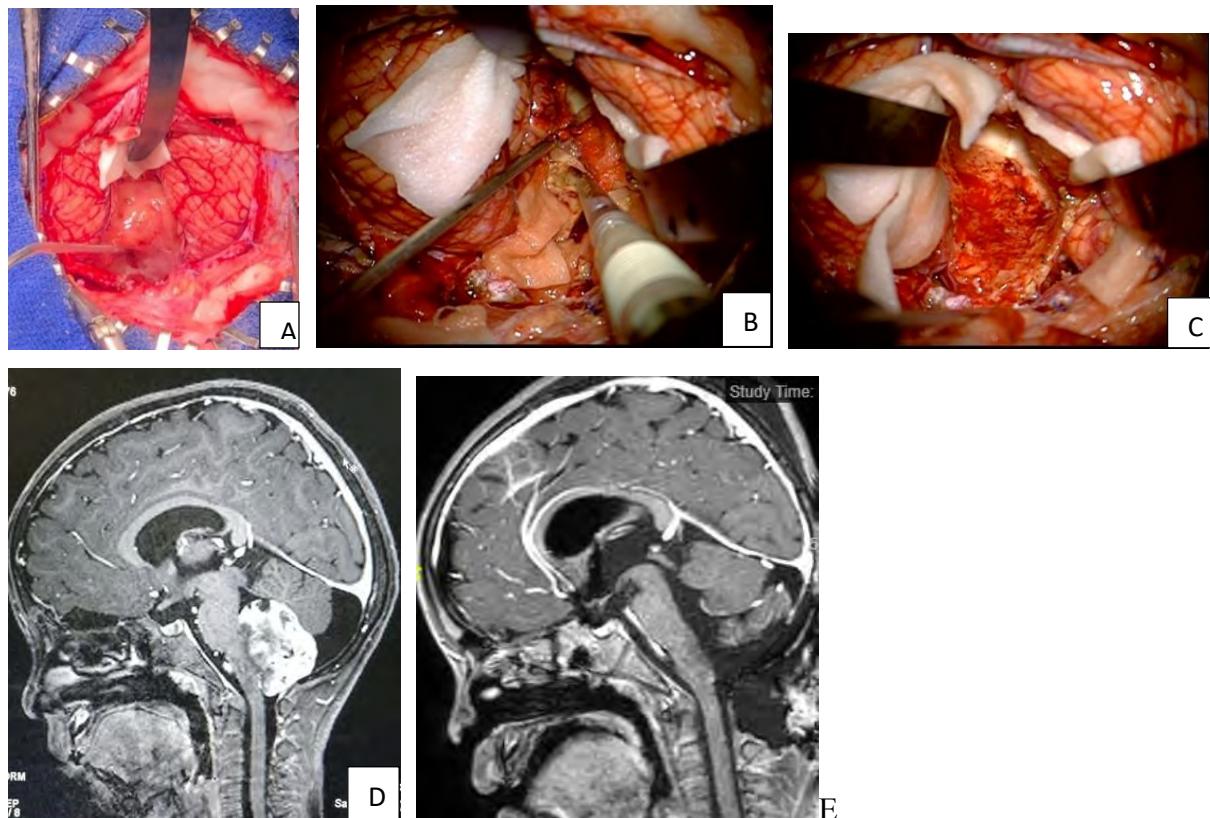
La chirurgie d'exérèse était complète chez 20 patients (42,55% de l'ensemble des exérèses), subtotal chez 13 patients (27,65%) et partielle chez 11 patients (23,40%). En cours d'évolution, 3 patients ont eu besoin d'une exérèse complémentaire après une chirurgie incomplète et un traitement complémentaire. Pour les biopsies : initialement, 17 ont été réalisées en condition stéréotaxique et 23 biopsies à ciel ouvert. Deux patients ont eu besoin d'une nouvelle biopsie devant l'évolution tumorale. Deux patients ont eu besoin d'une biopsie après avoir refusé une chirurgie première.



**Figure 9 : répartition des interventions chirurgicales de la série Lyonnaise**

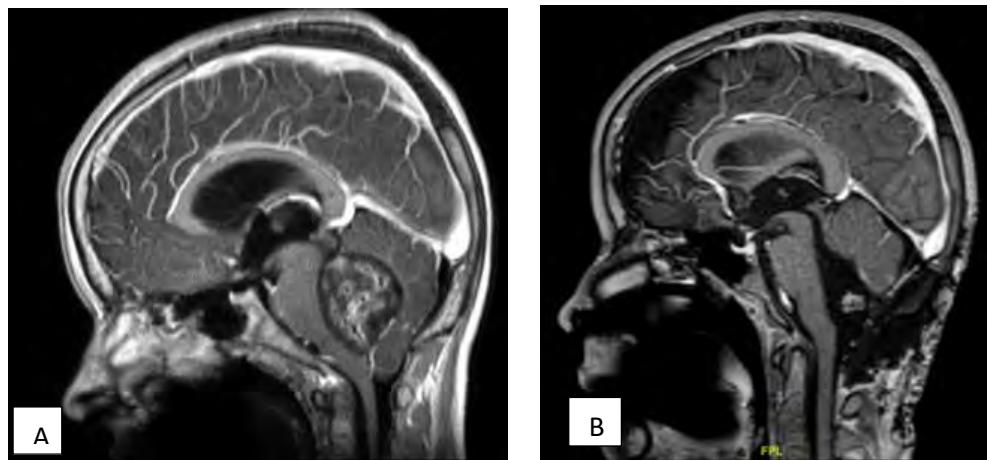
Concernant le traitement de l'hydrocéphalie, 55 dérivations du LCR (30,07%) chez 43 patients ont été réalisées : 35 DVP, 19 VCS et une dérivation méningopéritonéale. Chez 13 patients, la dérivation de LCR a été réalisée avant la biopsie ou la chirurgie d'exérèse. Quatre

patients ayant bénéficié d'une VCS première ont nécessité une implantation d'une DVP après la chirurgie d'exérèse du fait d'une pression intracrânienne élevée persistante (ICP). Dix patients ont bénéficié initialement d'une DVP seule (non associée à une chirurgie tumorale) alors que chez 11 patients, ce traitement de dérivation ou de révision de la dérivation était nécessaire au long de leur évolution clinique en raison de la progression de la maladie. Aucun cas de dérivation ventriculaire externe pré biopsie ou exérèse n'a été réalisé chez nos patients.



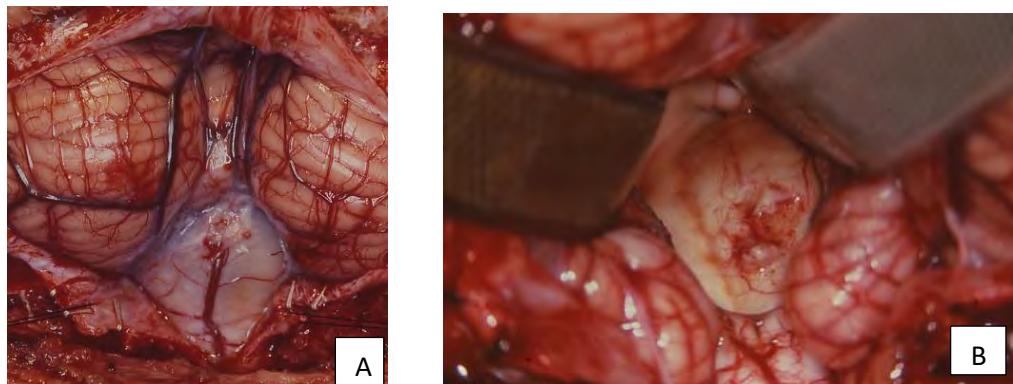
**Figure 10 : étape de l'exerese d'une exerese d'un astrocytome pilocytique de la jonction bulbopontique à développement intraventriculaire.**

**A :** Aspect per opératoire par abord sous occipital médian , **B :** reduction du volume tumoral à l'aide du cavitron ; **C :** visualisation du plancher infiltré par la tumeur, **D :** IRM pré opérotoire **E :** image post opératoire immédiates montrant une exerese très large avec un une infiltration au niveau du plancher. (IDL)

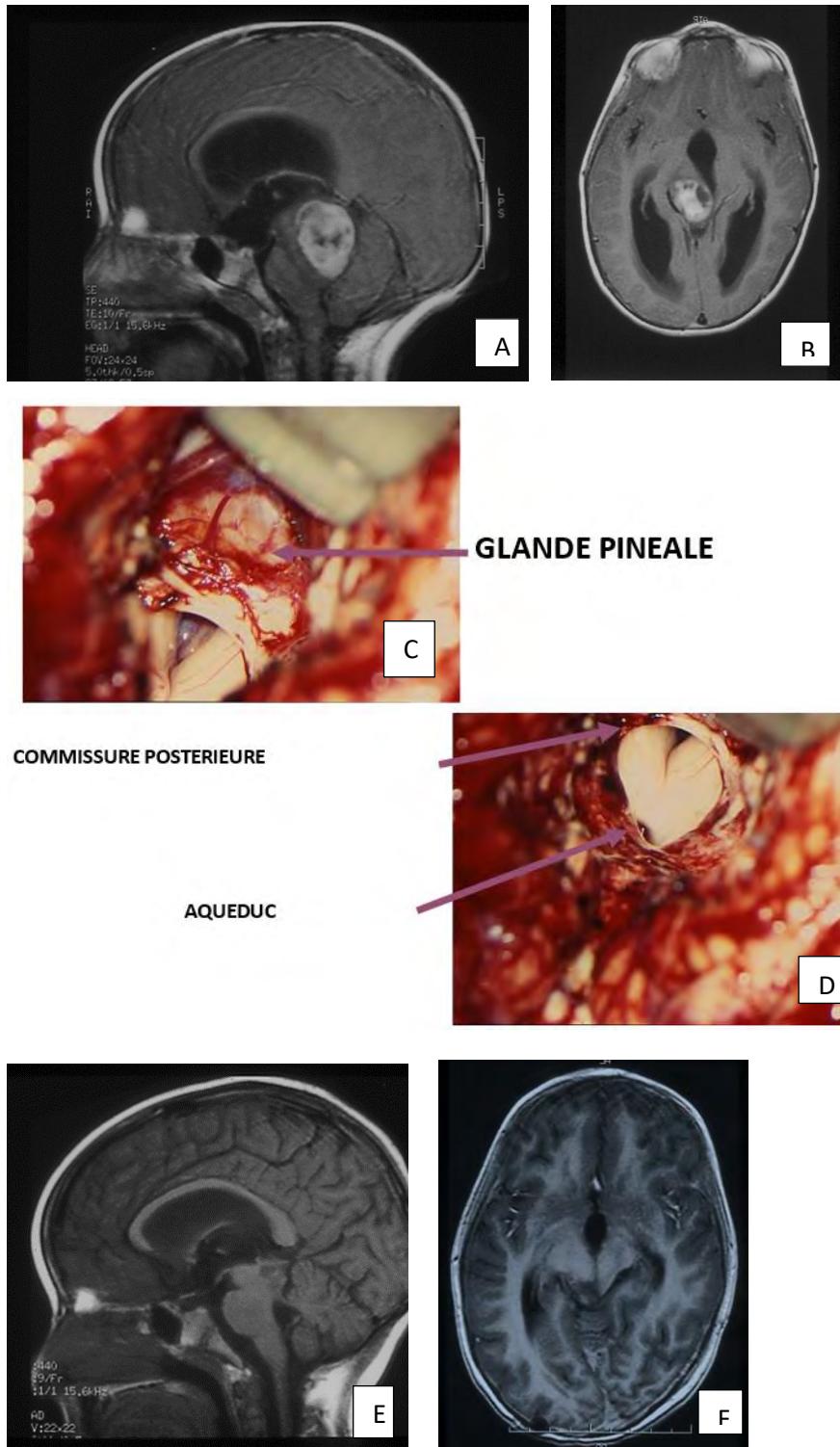


**Figure 11: astrocytome pilocytique bulbo-pontique à développement intraventriculaire**

A : IRM T1 injectée, reconstruction sagittale montrant une masse bien limitée prenant le contraste ; B : exérèse complète de la lésion par abord sous occipital médian transverrmien.(IDL)



**Figure 12 : vue per opératoire d'un gliome du TC par abord sous occipital médian.**



**Figure 13 : exérèse d'un astrocytome pilocytique grade I de la lame tectale**

IRM coupe sagittale et axiale d'une masse de la lame tectale hyper intense prenant le contraste (a,b) vue per opératoire par abord sous occipital transtentiel (c,d) avec IRM de contrôle (d, e) montrant une exérèse totale avec la disparition du colliculus supérieur droit.

**Tableau VI : Traitement des tumeurs du tronc en fonction de leur histologie**

Type histologique	Type de traitement chirurgicale	Type de protocole	Nombre de cas selon le protocole
<b>DIPG</b>	20 biopsies	BIOMEDE	15 cas
	2 exérèses complètes ( lame tectale + ponto ceréveleuses)	TRONC 98 STUPP TARCEVA Radiothérapie Non précisé	3 cas 1 cas 1 cas 1 cas 1 cas
	2 exérèses sub-total	LGG 2004	1cas
	2 exérèses partielles		
	1 exérèse complète		
	4 biopsies à ciel ouvert	VELBE	2 cas
<b>Gangliogliome</b>	1 exérèse partielle		
<b>Astrocytome pilocytique</b>	3 biopsies	LGG 2004	2 cas
	4 exérèses partielles	VELBE TRONC 98 LGG 2004	1cas 1 cas 1 cas
	7 exérèses sub-total	LGG 2004 Vinblastine	2 cas 1 cas
	17 exérèses complètes	VELBE à la récidive LGG 2004 Non précisé	2 cas 1 cas 1 cas
<b>ETANTR</b>	2 biopsies	Type PNET HR	1. cas

## **1.7. Evolution**

### **1.7.1. Evolution à court terme**

#### **1.7.1.1. Durée de séjour en réanimation**

La durée moyenne de séjour en réanimation était de 24 heures avec des extrêmes allant de 1 à 15 jours.

#### **1.7.1.2. Incidents per opératoire**

Pendant le temps opératoire, 4 incidents d'instabilité hémodynamique lors des biopsies et chirurgie d'exérèse (4,54% de toutes les interventions) ont été recensés dont 2 cas ayant nécessité l'arrêt de l'intervention chirurgicale (deux cas de bradycardie lors de 2 biopsies stéréotaxiques). Un cas d'œdème cérébral aigu a été noté lors de la fermeture dure-mérienne après une biopsie à ciel ouverte.

#### **1.7.1.2. Morbi-Mortalité du traitement chirurgical à court terme**

##### **-Complications neurologiques**

Les complications neurologiques étaient les plus fréquentes, rencontrées chez 31 patients : l'atteinte des nerfs crâniens chez 22 patients (25%), l'apparition d'un déficit moteur chez 9 patients (10,22%). L'aggravation d'un déficit moteur préexistant a été notée chez 3 patients. Deux patients ont présenté une neuropathie des sciaticques liée à la position assise. Un cas d'ischémie cérébrale a été noté.

##### **-Complications hémorragiques**

Un patient a présenté un hématome intra parenchymateux du site opératoire après une exérèse large d'un gangliogliome ponto-bulbaire. Un patient a présenté un hématome extra dural 2 jours après une exérèse complète.

##### **-L'hydrocéphalie aigue**

Concernant la prise en charge de l'hydrocéphalie, 9 patients ont présenté une hydrocéphalie après une biopsie ou une exérèse (10,22%). Le délai variait entre 4 à 15 jours après une biopsie ou une chirurgie.

#### **-Complications infectieuses**

Deux patients ont présenté des méningocèles dont une infectée à staphylococcus auréus 10 jours après une biopsie à ciel ouvert et une infectée à Bacillus cereus associé à un Staphylococcus haemolyticus et Acinetobacter lwoffii 7 jours après une exérèse subtotale.

#### **1.7.2. Evolution à moyen terme et à long terme**

#### **-Complications infectieuses**

Le taux d'infection sur valve était de 5,88% (2/34). Un patient a présenté une infection abdominale 7 semaines après la pose et 1 autre une méningite 2 semaines après la pose de la valve. Deux cas d'échec de la VCS ont été notés.

#### **-Complications du traitement complémentaire**

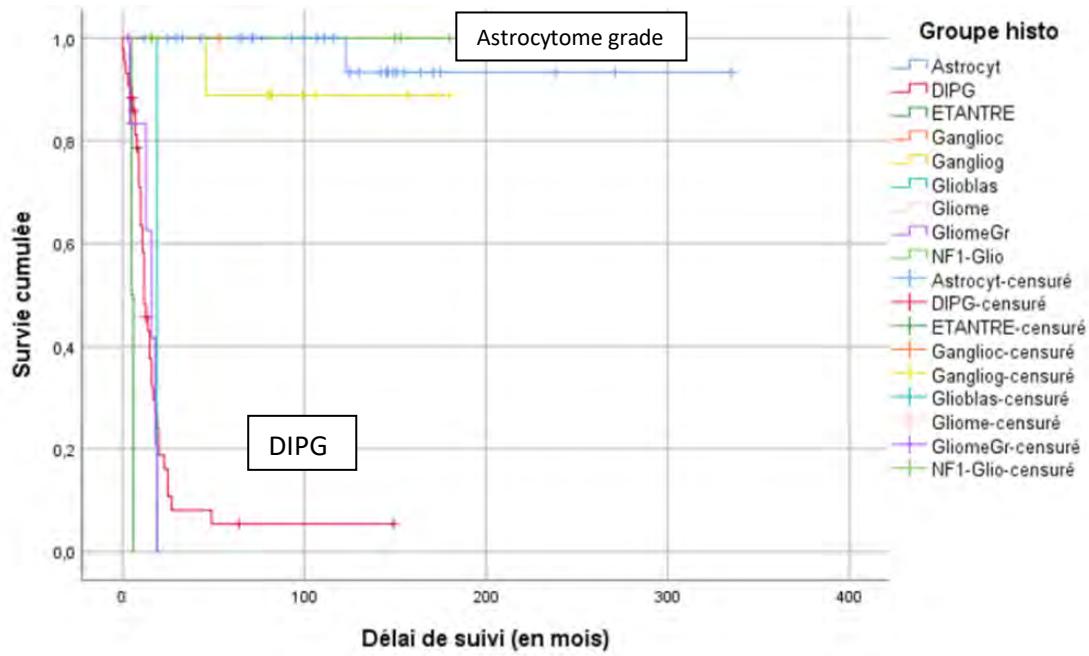
Un patient a présenté des troubles hématologiques lors de la chimiothérapie dans le cadre du protocole TRONC 98. Un patient a présenté une éruption allergique et une toxicité hématologique majeure 3 semaines après la prise de TEMOZOLIDE avec neutropénie qui a duré 5 semaines, et une thrombopénie qui a persisté quelques mois. Un patient a présenté une pneumopathie radique sous protocole LGG 2004. Deux patients ont présenté une infection de Port-à-Cath à staphylocoque épidermidis dont un au cours du traitement par CILENGITINE et 1 autre sous VINBLASTINE hebdomadaire.

#### **-Evolutivité et prise en charge chirurgicale**

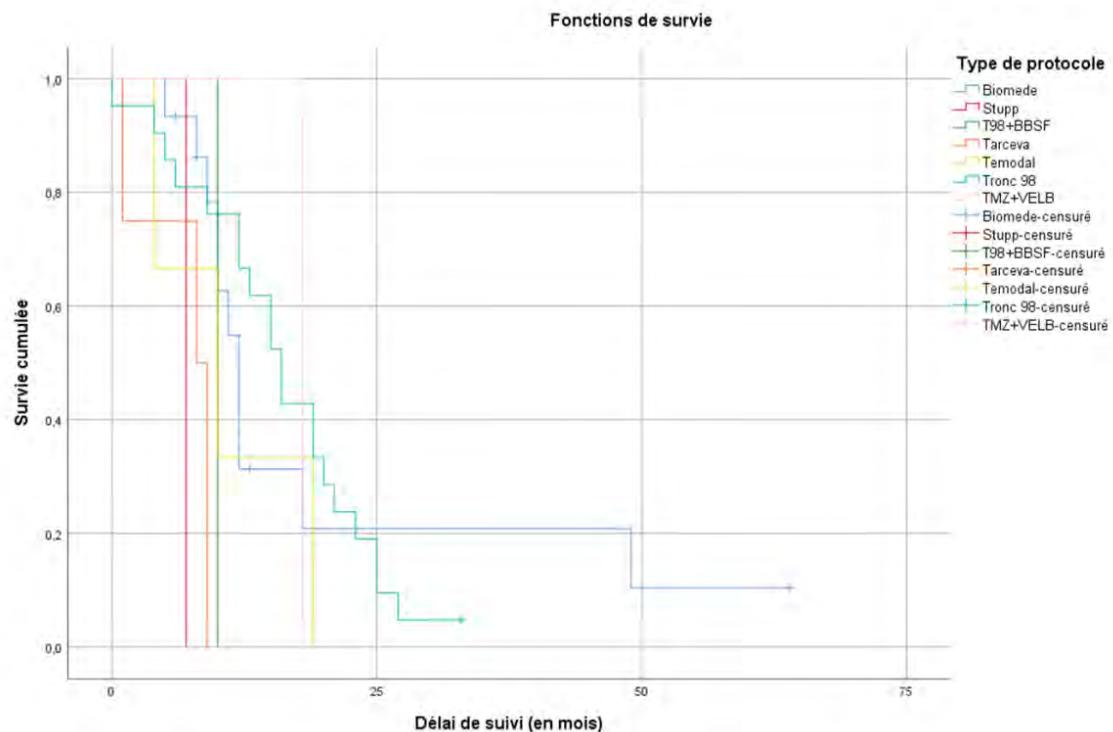
Cinq patients déjà opérés ont eu besoin d'une nouvelle exérèse devant une réevolutivité tumorale. Quatre nouvelles biopsies ont été réalisées dont 2 pour une évolution tumorale après une première biopsie et un traitement complémentaire initial et 2 après un refus lors du diagnostic initial. Une DVE a été réalisée. Au cours de l'évolution : 7 patients ont présenté une évolution métastasique (sus tentoriel et spinal). Cinq patients avec DIPG sans mutation des histones ont présenté une évolution métastatique dont 3 sous protocole BIOMEDE et 2 sous protocoles TRONC 98.

#### **-Survie**

Pour les DIPG, la survie moyenne quel que soit la thérapeutique utilisée est de 6mois, celle du dernier patient était 2ans.



**Figure 14: courbe de survie en fonction du type histologique**

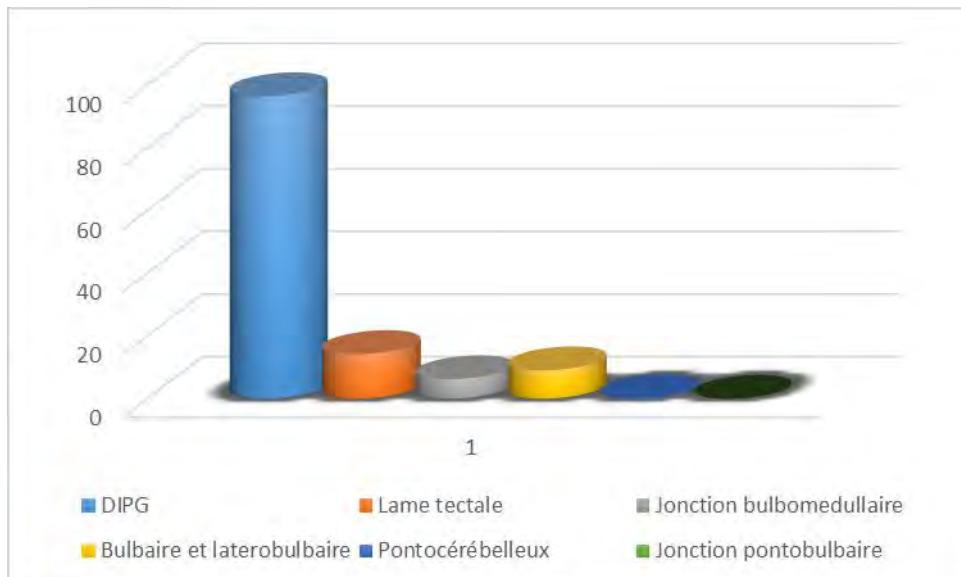


**Figure 15 : courbe de survie en fonction des protocoles utilisés pour les tumeurs de haut grade.**

### -Mortalité

Nous avions déploré 62 décès dont 3 décès dans le cadre des formes bénignes. Il s'agissait de 59 patients décédés dans un tableau d'évolution naturelle de leur maladie. Les trois autres

décès concernaient trois malades ayant développé des complications post opartoires à long terme. La répartition de la mortalité selon les groupes histologiques est établie dans le **tableau VII**.



**Figure 16: répartition de la mortalité de la série lyonnaise en fonction de la topographie**

**Tableau VII : histologie et survie de la série lyonnaise de 112 patients.**

Histologie			Survie à 5ans
DIPG (59)	Opéré : 34	DIPG grade IV : 23	<b>57 décès</b>
	Biopsie : 28	Gliome diffus IV : 01	
	Exérèse 4	Gliome de contingent astrocytaire grade III :1	
		ETANTR : 2	
	Non opéré : 21	Gliome infiltrant III : 2	
		Gliome infiltrant intermédiaire II :1	
		Gliome mixte oligo-astrocytaire infiltrant III : 1	
		Gliome anaplasique III : 2 cas	
		Astrocytome anaplasique III : 01	
Lame tectale (14)	Non opéré :3	Gliome mixte oligoastrocytaire: 1	<b>2 décès</b>
	Opéré : 11	Astrocytome pilocytique I: 7	
		Gangliogliome grade I: 2	
		DIPG grade IV : 1	
Jonction	Biopsie O : 2	Gangliogliome I:4 cas	<b>1 décès</b>
Bulbomedullaire (16)	Exérèse P : 4	Astrocytome pilocytique I: 12 cas	
	Exérèse C :10		
Jonction Pontobulbaire (06)	Biopsie: 3	Gangliogliome I:2cas	<b>100%</b>
	Exérèse: 3	Oligo-Astrocytome II: 1 cas	
		Astrocytome pilocytique I: 3 cas	
Jonction ponto mésencéphalique (1)	Exerese:1	Gangliogliome I: 1 cas	<b>100%</b>
Latero bulbaire (8) ou bulbaire (3)	Biopsie O : 2	Gangliogliome grade I: 4 cas	<b>1 décès</b>
	Exérèse : 7	Astrocytome pilocytique I: 5 cas	
	Non opéré : 2		
Ponto-cérébelleux (4)	Exérèse :4	Tumeur rhabdoïde teratoïde : 1cas	<b>1 décès</b>
		Astrocytome pilocytique I : 3 cas	

## **DISCUSSION**

## I. EPIDEMIOLOGIE

### 1. Incidence et Fréquence

Les tumeurs du tronc cérébral représentent environ 10 à 20% des tumeurs cérébrales infantiles [14] [60] [12] et 20 à 25 % des tumeurs infratentorielles [11] [44] [2] . Elles constituent une maladie de très mauvais pronostic [88]. En France, leur incidence est de 50 enfants/an. Dans la littérature, la fréquence annuelle est d'environ 1 à 3 cas [14] [40]. Dans notre série, elle est de 5,33 cas. Si leur fréquence reste faible, leur diagnostic est de plus en plus accru avec l'amélioration des moyens diagnostics. Le diagnostic des TTC se base essentiellement sur l'IRM car leur aspect est typique même si cette dernière ne permet pas d'assurer une confirmation histologique. En Afrique sub-saharienne, l'incidence des TTC reste encore inconnue dans certaines régions [75] ou toujours sous-évaluée dans d'autres régions [7] [59] car les registres généraux ont une information partielle ou inexistante. A Abidjan, dans une étude rétrospective, Broalet [7] rapportait une fréquence de 8,77% des tumeurs intracrâniennes cumulées diagnostiquées radiologiquement. Au Congo-Brazzaville, Ekouele-MBAKI [59] rapporte une fréquence radiologique de 27,27%. A Madagascar, elles représentent 8% de toutes les tumeurs pédiatriques de la FCP [62]. La fréquence des TTC dans nos régions peut augmenter avec l'augmentation du nombre d'experts en neurochirurgie pédiatrique, la généralisation de l'IRM et surtout l'accès précoce de la population aux structures de santé. Au Maroc, dans la région de Marrakech [38] et de Rabat [37] les TTC représentaient respectivement 7% (sur 12ans) et 2% (sur 18ans) de toutes les tumeurs infratentorielles. Ces fréquences basses sont plutôt dues à une sous-estimation diagnostique que d'une rareté car la majorité des TTC (gliome du pont) ne sont pas biopsiées.

### 2. Age et Sexe

L'âge moyen était de 8,6ans. Nos chiffres sont légèrement supérieurs à la littérature où l'âge moyen se situe entre 6 et 7 ans [40] [14] . L'incidence moyenne d'âge de ces tumeurs se situe vers l'âge de 5 à 10 ans [63]. La faible fréquence retrouvée chez le nourrisson est rapportée dans la littérature [79] [21]. La prédominance féminine retrouvée est rare dans la littérature. Certaines études rapportent une prédominance masculine [40] [49]. Par contre, beaucoup d'auteurs ne rapportent aucune prédominance du genre [34] [14] [11].

### 3. Facteurs de risque

La possibilité d'antécédents familiaux rapportés au cas de tumeurs cérébrales corrobore l'hypothèse d'une implication de facteurs génétiques [14]. Plusieurs rapports suggèrent que la

maladie d'Ollier peut également être associée à des gliomes du TC [26]. L'association de la NF1 avec des gliomes du TC chez les enfants a été rapportée dans la littérature [55]. Nous n'avions pas retrouvé d'antécédents familiaux. Dans notre série, la NF1 était associée à un DIPG et un gangliogliome dans respectivement 1 et 2cas. Trois patients avec une NF1 n'ont pas bénéficié d'une exploration chirurgicale pouvant confirmer une incidence NF1-type histologique précis. Ces 3 lésions n'étaient pas évolutives lors du suivi. Ainsi, nous retrouvons une distribution histologique homogène dans cette association avec une NF1.

## **II. CLINIQUE**

Le mode de révélation est variable selon le siège exact et l'extension. Les TTC ont une sémiologie très diverse. L'atteinte des nerfs crâniens, le syndrome cérébelleux cinétique ou statique et l'hypertension intracrânienne sont les signes plus souvent rencontrés dans notre série. Elles se manifestent aussi par des signes d'atteinte des voies longues. Certains signes comme une cassure de la courbe pondérale persistante, une anorexie ou un torticolis peuvent entraîner une errance diagnostique chez les tous petits. Le déficit pondéral est courant chez les enfants atteints de TTC et s'accompagne souvent d'un retard de croissance. Une étude neuroradiologique détaillée semble utile si le déficit pondéral est extrême et inexpliqué ou non corrigible, ou si le déficit pondéral s'accompagne d'une anomalie suggérant une maladie intracrânienne. Chez l'enfant une paralysie des nerfs crâniens (en particulier oculomotrice et de la déglutition), un torticolis, une HTIC sans déficit focal doit faire rechercher une lésion du TC. Devant toute paralysie oculomotrice et atteinte d'un nerf crânien dans un contexte non traumatique chez l'enfant, même peu bruyante sur le plan clinique doit imposer une imagerie systématique du SNC. De même qu'une symptomatologie ORL ou ophtalmique persistante doit entraîner une exploration par imagerie intracrânienne. Sur le plan évolutif de la symptomatologie, les DIPG ont généralement une courte durée des symptômes alors qu'elle est plus longue dans les formes localisées ou bénignes [52] .

## **III. PARACLINIQUE**

L'imagerie par résonnance magnétique (IRM) occupe une place prépondérante pour le diagnostic et la classification des lésions [60]. Les nouvelles séquences de diffusion, de perfusion, la spectroscopie et les moyens modernes d'imagerie de médecine nucléaire permettent d'évaluer plus finement et de manière non invasive. Les modifications métaboliques et vasculaires intratumorales induites par les traitements constituent des facteurs prédictifs clairement identifiés de réponse tumorale chez les enfants porteurs d'un gliome

malin [11]. Le cerveau normal de l'enfant montre une concentration relativement élevée de la choline, de N-acéthylaspartate (NAA) et virtuellement pas de lactate. Notre expérience confirme que la spectroscopie met en évidence une chute du NAA en faveur d'un processus de destruction neuronale avec un pic de myo-inositol en faveur de son origine gliale témoignant d'un gliome de bas grade. Inversement, une augmentation du pic de choline et une diminution du pic de NAA, avec un petit pic de myo-inositol et une franche augmentation des rapports Choline/Cr et Choline/NAA est plutôt en faveur d'une tumeur de haut grade. L'augmentation de la choline, du lactate et la diminution du rapport NAA/Choline indique en principe une majoration de l'activité cellulaire témoignant d'une récidive tumorale. A l'opposé, une diminution des NAA peut être rencontrée dans le cas d'une récidive tumorale ou d'une radionécrose [83]. L'IRM haute résolution tensorielle par diffusion combinée à une tractographie est très utile pour les décisions chirurgicales ainsi que pour le choix de l'approche chirurgicale la plus sûre et la plus précise [11]. Cette technique peut aider aussi à différencier la TTC de l'œdème entourant les zones de rehaussement de la tumeur et à mieux identifier les patients à risque de lésion du TC en cas de résection radicale d'une tumeur cervico-médullaire [56]. L'intérêt de la tractographie semble de plus en plus croissant. Cette technique d'imagerie permet en préopératoire, de visualiser *in vivo* des faisceaux entiers de substance blanche (faisceau pyramidal par exemple). Les techniques de cartographie fournissent une identification fonctionnelle des repères anatomiques critiques, chaque fois que leur identification visuelle est ambiguë, pour sélectionner la voie d'entrée la plus sûre vers le TC [71]. Cette technique s'est avérée très utile pour identifier et respecter les faisceaux pendant les biopsies stéréotaxiques.

La prédominance de la localisation pontique retrouvée dans notre série est admise par la plupart des auteurs [40] [39]. Environ 80% des TTC surviennent au niveau du pont [39]. Dans le cas de tumeurs infiltrantes du TC, il est classique de poser le diagnostic de gliome malin sur un aspect typique d'IRM chez un enfant présentant des signes neurologiques évocateurs [52]. Le rehaussement de la zone tumorale après l'injection du produit de contraste doit faire suspecter fortement la transformation anaplasique de la tumeur.

L'hydrocéphalie peut se manifester avec divers degrés de gravité. Amano et al. ont rapporté que 16 des 18 patients (88,9%) atteints de TTC ont développé une hydrocéphalie [1]. Ils ajoutent que ces 16 enfants étaient atteints de DIPG [1]. Dans les séries de Reigel D.H. [65] et de Garzon [29], ce taux était respectivement de 62% et de 56,9% (trente-sept patients). Nous avons donc trouvé une incidence globale d'hydrocéphalie symptomatique beaucoup plus faible que celle rapportée dans la littérature. Par ailleurs, cette fréquence d'hydrocéphalie

dépend aussi de la localisation exacte, du type histologique et du degré de la dilatation ventriculaire retrouvée [67]. Dans notre série, la fréquence d'hydrocéphalie symptomatique prédomine dans les lésions de la partie haute du TC notamment au niveau de la lame tectale (6cas) et du pont. Les gliomes de la lame tectale, qui appartiennent à un sous-groupe distinct mais rare de tumeurs du mésencéphale bloquent souvent l'écoulement du LCR et se manifestent avec des signes d'HTIC et neurologique [20]. Cette région haute du TC constitue un carrefour des voies d'écoulement du LCR. Les patients avec un gliome du TC développent souvent une hydrocéphalie au cours de leur maladie. Thomas Roujeau et al ont rapporté que 11 des 51 enfants présentant un gliome du TC (21,6%) ont développé une HTIC due à l'hydrocéphalie.

#### **IV. TRAITEMENT**

La stratégie thérapeutique de tous les patients de notre série a été discutée en Réunion de Concertation pluridisciplinaire (RCP).

##### **1. Traitement médicamenteux**

La prescription d'une corticothérapie visant à réduire l'œdème péritumoral est souvent la première mesure chez les enfants atteints de TTC. La dexaméthasone est le médicament de choix car les corticoïdes ont montré leur efficacité sur l'œdème péritumoral. Nous prescrivons souvent de la méthylprednisolone par voie parentérale avec une dose journalière de 1mg /kg repartie en une à 2 doses par jour (matin et soir). Etant toutefois suffisante, compte tenu de la longue demi-vie de ce médicament ou de la prednisolone associée à des protecteurs gastriques par voie orale en l'absence de vomissements et de nausées si le patient est conscient.

L'indication à l'utilisation des médicaments antiépileptiques, leur surveillance et leur arrêt progressif éventuel était de préférence confié à un avis ou une consultation spécialisée ou au neuropédiatre. Tous nos patients bénéficiant de ce traitement étaient sous : la lévétiracétam et ont nécessité un suivi neuro-pédiatrique même après exérèse.

##### **2. Traitement chirurgical**

###### **2.1. Gestion de l'hydrocéphalie**

Le traitement de l'hydrocéphalie varie selon la symptomatologie initiale et le type histologique. Dans la série de Reigel D.H. [65], les shunts ventriculo-péritonéaux ont été placés 7 à 10 jours avant la biopsie. Masuzawa et al. [58] ont rapporté que cinq des huit de ces patients (62,5%) avaient besoin d'une dérivation du LCR. Dans notre série, le faible taux de

dérivation s'explique par le fait que peu d'enfants se sont présentés avec des signes aigus d'hydrocéphalie. Si la DVP est le traitement de première intention des dérivation car le TC est poussé vers l'avant contre le clivus par la tumeur rétrécissant la citerne prépondante, la VCS est considérée comme une procédure efficace et sûre pour l'hydrocéphalie dans les gliomes du TC. La détermination du site de la VCS en fonction de l'IRM préopératoire dans chaque cas est considérée comme importante pour une procédure sûre [46]. La dérivation peut être utilisée dans un but palliatif en cas d'inaccessibilité chirurgicale (gliome du TC non susceptible d'être opéré) lorsque l'évolution de la tumeur bloque les voies d'écoulement du LCR et entraîne avec la dilatation du système ventriculaire l'apparition des signes d'HTIC. Treize patients ont bénéficié initialement d'une DVP seule car la tumeur était soit inaccessible ou devant le refus d'une chirurgie d'exérèse ou de la biopsie de la part de la famille comme chez 3 de nos patients. Dans l'étude de Garzon, des procédures de dérivation seules ont été réalisées dans 10 cas (23% des chirurgies) [29]. Thiam à Dakar [81] et Ekouélé-Mbaki à Brazzaville [59] rapportaient respectivement un taux de dérivation (DVP) de 100% et 66,66%. Dans leur contexte, la DVP est le traitement définitif remplaçant une chirurgie curative faute de moyens adaptés même dans les formes bénignes focalisées. Des rapports récents de cas pédiatriques signalent des cas de dissémination de DIPG en dehors du SNC suite à la mise en place d'un shunt ventriculopéritonéal [30] [17]. Ce fait exceptionnel n'a pas été retrouvé dans notre série. Il convient d'insister sur l'importance de l'évaluation de la prévalence des lésions d'extension extra nevrale avant la pose d'une DVP.

## **2.2. Chirurgie d'exérèse :**

Malgré les avancées significatives en neuroradiologie, une définition et une classification basée uniquement sur les données radiologiques demeure incomplète car la radiologie ne permet pas d'assurer un diagnostic histologique de certitude. Les options thérapeutiques doivent reposer sur des études prospectives. La prise en charge chirurgicale nécessite un ensemble de compétences et de connaissances spécifiques pour réaliser une chirurgie dans une région profondément éloquente. La chirurgie d'exérèse a été utilisée dans notre série dans les cadres des formes localisées. Les formes focales se situent au niveau du mésencéphale, du bulbe ou de la jonction bulbomédullaire. Il s'agit le plus souvent de tumeurs de bas grade (astrocytome pilocytique ou gangliogliome), d'aspect identique aux autres localisations. Elles peuvent être intrinsèques, ou exophytiques dorsales (au sein du V4 ou des citernes périmédullaires) ou antérolatérales. Les voies d'abord dépendent de la localisation, de l'extension et surtout des connaissances et de l'expérience du chirurgien et de l'équipe

d'anesthésie. Dans la série de Villarejo, 36 sur 42 patients ont été opérés avec une résection partielle [88]. Dans seulement 50% des cas, la tumeur a pu être enlevée dans la série de Cobanu [14]. Si l'abord est en relation avec l'expérience des chirurgiens, l'abord médian sous-occipital reste le plus utilisé. La chirurgie peut être facilitée par l'utilisation des potentiels évoqués moteurs, sensitifs et auditifs. Dans notre expérience, les tumeurs exophytiques et les gliomes focaux sont accessibles à une chirurgie d'exérèse.

Le traitement pour les gliomes de bas grades notamment les astrocytomes bénins et les gangliogliomes reste la chirurgie [85]. La qualité de l'exérèse conditionne la thérapeutique adjuvante et le pronostic. Anatomiquement, ces lésions se développent essentiellement dans le V4. Parfois, ils prennent naissance au niveau de la jonction bulbo-médullaire permettant une accessibilité chirurgicale meilleure. La voie sous occipitale médiane a été utilisée dans ces conditions (**figure 10**). La qualité de l'exérèse dépend surtout de l'examen extemporané car une tumeur bénigne implique une exérèse complète. Cependant, une chirurgie partielle peut être préconisée si l'exérèse complète peut être à l'origine de séquelles neurologiques sévères. La chirurgie peut être réalisée avec une morbidité et une mortalité très acceptable. La neuronavigation multimodale et la surveillance neurophysiologique peropératoire permettent une chirurgie très précise, contribuant à une résection maximale avec un taux de séquelles postopératoires et une mortalité faible, assurant une plus grande sécurité aux chirurgiens.

La voie d'abord sous occipitale transtentorielle en position assise a été adoptée pour 6/14 porteurs de tumeurs de la lame tectale et du mésencéphale. Cette approche permet une large exposition de cette région avec une bonne visualisation de l'arc veineux constitué par les veines basilaires et la veine de Galien. Elle reste pour nous la meilleure voie pour ces lésions avec une mortalité per opératoire nulle et un taux de complications très faible. Elle donne une meilleure vision au début de la dissection et une vision plus directe du troisième ventricule. La position ventrale est possible en cas de contre-indication à l'échographie cardiaque. Certaines équipes préfèrent la voie sous occipitale supracérébelleuse infra-tentorielle : le choix dépend de l'expérience des chirurgiens et de l'angulation de la tente du cervelet.

Les tumeurs bulbo-médullaires définies comme des tumeurs situées à la fois dans la moelle allongée et la moelle épinière étaient abordées par une craniotomie sous-occipitale médiane associée à une laminectomie cervicale. Dans la majorité des cas, l'objectif était le diagnostic tissulaire et la résection subtotal planifiée. Il convient de préciser que certaines caractéristiques IRM préopératoires peuvent être prédictives du résultat après une résection chirurgicale. Il s'agit notamment de savoir s'il y avait ou non une frontière distincte entre la

partie ventrale de la tumeur et le TC et s'il y avait ou non un plan de clivage avec la moelle épinière normale permettant une exérèse large voir complète. En cas de réponse histologique maligne devant un aspect bénin à l'imagerie, l'exérèse reste limitée en cas d'adhérence aux structures vasculaires. Cela pour un meilleur pronostic fonctionnel chez un enfant qui sera déjà exposé aux effets secondaires d'un traitement complémentaire. La neurophysiologie peropératoire vise non seulement à prédire mais aussi à prévenir les lésions neurologiques, grâce à l'utilisation peropératoire sur mesure de techniques neurophysiologiques cliniques standard telles que l'électromyographie et les potentiels évoqués somatosensoriels, auditifs et moteurs du TC. La surveillance de ces potentiels permet d'éviter une lésion des longues voies dans le TC [71].

### **2.3. Biopsie**

Dans la littérature, l'exécution d'une biopsie dans les TTC est rapportée à une fréquence très variable. Il y a plusieurs années, la décision de pratiquer la biopsie a été controversée car aucun consensus n'a été établi concernant son exécution et sa nécessité [12]. Dans la série de Nicolas [40], seuls 14 des 70 patients ont subi une biopsie et dans celle de Garzon [29], 30 des 65 patients. Dans notre expérience, le faible taux de biopsie est lié au fait que la biopsie n'était pas obligatoire et que les parents peuvent décider de faire de la radiothérapie seule sans inclusion dans le protocole BIOMEDE. La biopsie reste réservée aux formes infiltrantes. Le diagnostic histologique des DIPG a été effectué sur la base des biopsies stéréotaxiques dans la majorité des cas. Nous avons aussi utilisé la neuronavigation avec le système METRONIC pour les enfants en âge inférieure à 3 ans avec l'antenne AXIEM qui exclut l'utilisation d'une tête à pointe osseuse. Notre série ne rapporte pas de biopsie blanche. Cette expérience confirme la bonne efficacité pour atteindre la cible et d'éviter une biopsie blanche. Chez les enfants en bas âge, il faut bien étudier le point d'entrée de l'aiguille de biopsie pour éviter de causer des complications hémorragiques et la lésion des sinus veineux à cause de la particularité anatomique de la FCP chez les tous petits enfants. Certains auteurs ont rapporté récemment, la faisabilité et la sûreté de la biopsie stéréotaxique assistée par robot Neuromate (Renishaw, Gloucestershire, Royaume-Uni) chez les enfants avec aucune complication chirurgicale [19].

Nous avions utilisé une approche par abord direct à ciel ouvert dans 8 cas de tumeurs malignes de haut dont 5 DIPG. La biopsie à ciel ouvert a été aussi réalisée dans le cadre des tumeurs bénignes pour 4 gangliogliomes et 1 astrocytome pilocytique de la jonction bulbo-protubérantielle, en raison du caractère superficiel de ces tumeurs, de leur proximité par

rappor t aux vaisseaux (PICA), de leur consistance dure et aussi pour réaliser une exérèse compte tenu de leur histologie bénigne. Les biopsies apportent la preuve histologique avant de décider d'un traitement complémentaire plus spécifique. Elles ont permis d'améliorer la réponse aux traitements adjuvants pour les tumeurs malignes avec un volume tumoral important. Ainsi, elles permettent un redressement diagnostique devant les erreurs diagnostiques d'imageries. La réalisation des biopsies est de nos jours utile pour envisager des études génétiques et biomoléculaires des tumeurs et pour permettre les progrès thérapeutiques futurs en utilisant les voies de signalisation moléculaire au sein des cellules tumorales et en particulier dans le cadre de projets de recherche cliniques et biologiques clairement identifiés. Cependant, malgré les nombreux avantages rapportés pour les biopsies des TTC, la plupart des équipes de neurochirurgie pédiatrique restent réservées sur l'exécution de la biopsie stéréotaxique pour obtenir un diagnostic histologique précis et permettre une caractérisation génétique car ces biopsies ne sont pas indemnes de risque et de séquelles pour les enfants. Pour cela, elles doivent être réalisées dans des centres hautement spécialisés non seulement pour la réalisation de l'intervention chirurgicale mais aussi pour la prise en charge post chirurgicale.

### **3. Traitement complémentaire**

Un projet thérapeutique est toujours discuté avec la famille des enfants. Les familles sont au courant de l'évolution de la maladie et des risques qui sont en rapport à un geste chirurgical lié à une biopsie, surtout en cas de DIPG. Les familles peuvent choisir la biopsie ou non et les médecins vont réajuster leur choix. L'enjeu des différents protocoles utilisés dans notre série est celui d'apporter à chaque patient un traitement personnalisé afin d'assurer la plus grande efficacité en fonction du profil biologique spécifique. Dix-sept patients ont eu un traitement complémentaire sans biopsie ni exérèse. Ces patients présentaient à l'imagerie des lésions faisant évoquer un DIPG. Dans la littérature, plusieurs auteurs préconisent un traitement complémentaire sans histologie devant une imagerie très évocatrice si les parents le souhaitent. Ces patients ont été traités avec de la radiothérapie. Cependant, la décision thérapeutique s'appuyant exclusivement sur l'IRM, sans preuve histologique, oblige parfois le patient à des traitements en accord avec des protocoles scientifiques sans cibles tumorales précises et surtout sans possibilité d'utiliser une thérapie ciblée.

### **3.1. Gliomes diffus de la ligne médiane ou DIPG**

La Radiothérapie (RT) est le traitement standard pour le DIPG [49]. Les DIPG sont parfois inopérables et très résistants à la chimiothérapie et à l'irradiation [92]. La RT entraîne une amélioration neurologique chez 70 à 80% des patients atteints de DIPG, mais la survie reste de courte durée [36]. Rizzo en 2013 rapportait que la radiothérapie avec temozolomide suivie de l'adjuvant TMZ n'améliore pas le pronostic des enfants [69]. Bien que des progrès importants aient été accomplis dans la connaissance de la biologie de cette maladie en découvrant une forte prévalence de mutations spécifiques dans les gènes codant pour l'histone 3.1 et 3.3, ACVR1 et P53 beaucoup reste à apprendre sur les mécanismes qui contribuent à la résistance au traitement [86]. La compréhension de la chromatine, des marqueurs de signalisation et de la biologie immunologique des DIPG pourrait bientôt entraîner des traitements spécifiques avec comme but une amélioration de la survie [89]. Dans une étude récente, Tinkle rapporte que de faibles doses cumulées de RT entraîne une amélioration neurologique chez la plupart des patients atteints de DIPG [82]. Le volume du TC épargné par la tumeur influence le délai d'amélioration symptomatique. L'amélioration neurologique pendant la RT est associée à une survie supérieure. Dans notre expérience, les patients ayant accepté des biopsies ont été inclus dans le protocole BIOMEDE. Ceux qui n'ont pas eu de biopsies ont bénéficié d'autres protocoles. Nous constatons un délai moyen de survie de 30 mois avec BIOMEDE. Ce délai de survie est légèrement supérieur comparé au protocole TRONC 98. Ces résultats nécessitent une cohorte plus importante. Certains DIPG porteurs d'une amplification ou d'une mutation d'EGFR ont été inclus dans le protocole TARCEVA, dans le cadre d'essais thérapeutiques après le refus d'être inclus dans le protocole BIOMEDE. L'immunothérapie reste réservée aux tumeurs malignes hyper mutées. Les progrès récents de l'immunothérapie par vaccination des cellules dendritiques des glioblastomes montrent des résultats encourageants dans les essais cliniques et promettent de prolonger la survie des patients avec certaines formes de DIPG. Un patient présentant un DIPG a bénéficié de ce traitement en concomitance avec des perfusions d'Avastin à cause de la progression tumorale malgré l'inclusion dans le protocole BIOMEDE randomisé dans le bras Everolimus (votubia). Les mutations PPM1D inactivent le DDR et favorisent la croissance du DIPG. Le traitement avec des inhibiteurs de PPM1D a activé les voies DDR et amélioré les effets anti-prolifératifs et pro-apoptotiques de l'IR dans les modèles DIPG. Nos résultats soutiennent le développement continu d'inhibiteurs de PPM1D pour les essais de phase I / II chez les enfants atteints de DIPG [1].

### **3.2. Gliomes de bas grade**

Pour les gliomes de bas grade, la radiothérapie est uniquement réservée pour les patients d'âge supérieur ou égal à 12ans. Elle a été utilisée chez les plus âgés (supérieure à 16ans) en raison du risque de tumeurs radio-induits, de troubles cognitifs et d'autres complications pouvant altérer davantage la qualité de vie en cas d'évolution clinique et du volume tumoral. Dans le cas de gangliogliome, la radiothérapie devrait être évitée car elle serait à l'origine de transformations malignes [64].

## **4. Histologie**

Le diagnostic histologique est variable d'une série à une autre [29] [65]. Dans la série de Magda Garzón, l'histologie était disponible dans 64,61% [29]. Dans notre série, le taux de 71,21% s'explique par l'introduction dans divers protocoles thérapeutiques en particulier BIOMEDE nécessitant des biopsies. Cela aide à adapter les traitements de manière plus spécifique. Cependant, l'interprétation des lames pour le diagnostic de certitude paraît parfois très complexe : une lecture double peut justifier des interprétations complémentaires. Ainsi, l'apport du RENOCLIP est très important devant une première interprétation difficile. Il s'agit d'une relecture histopathologique centralisée qui utilise les experts nationaux dans le domaine de la neuropathologie. Elle permet une confirmation histologique plus précise. Environ 20% des tumeurs du SNC sont des gliomes du TC [3]. Cela est retrouvé dans notre série. Par ailleurs, la prédominance de tumeurs bénignes retrouvée s'explique simplement par le fait que ces lésions restent les plus chirurgicales et que cette fréquence est purement histologique.

Les TTC dans le cadre de la NF1 sont reconnues être de nature plutôt bénigne et se comportent de façon indolente. La plupart ne nécessitent pas d'intervention chirurgicale [84]. Cela explique aussi le nombre faible de diagnostics histologiques dans cette tranche d'âge dans notre série. Il faut aussi rappeler que la biopsie peut être néfaste chez les enfants de bas âge. A cela s'ajoute le risque d'une biopsie blanche. En cas d'apparition récente de signes cliniques (atteinte des paires crâniennes, des voies pyramidales et/ou d'un syndrome cérébelleux) et d'aspect radiologique typique, la biopsie n'est pas indispensable pour affirmer le diagnostic [18] en particulier dans les tumeurs infiltrantes [52]. Comme chaque type de tumeur pourrait faire l'objet d'un chapitre indépendant, nous passerons ici en revue les principales présentations histologiques de notre série.

#### **4.1. Astrocytomes (32cas)**

Les astrocytomes bénins du TC représentent 15 à 20 % des gliomes du TC [4]. Dans la littérature, les TTC restent dominées par les tumeurs gliales principalement les astrocytomes [60] comme retrouvé dans notre série. Dans notre série, elles représentent la principale forme exophytique. Ces lésions se situent préférentiellement au niveau de la lame tectale (8cas), la région thalamopédonculaire (5cas) et au niveau des différentes jonctions des segments du TC (17cas). L'âge lors du diagnostic se situe entre 3 et 12 ans avec un pic à dix ans [4]. Dans notre série, l'âge se situe entre 4 mois et 191 mois (16ans) avec un âge moyen de 8ans.

#### **4.2. DIPG (24 cas)**

Les DIPG représentent environ la moitié de tous les gliomes pédiatriques de haut grade [43]. Environ 80% à 85% des gliomes pédiatriques du TC qui surviennent au niveau du pont sont des DIPG [12] et environ 200 à 300 enfants sont diagnostiqués aux États-Unis [5]. En France, on ne compte qu'environ 30 à 40 nouveaux cas par an. Aux Pays-Bas, l'incidence annuelle est de 2,32 pour 1 000 000 de résidents âgés de 0 à 20 ans avec une fréquence de 9 patients par an [87]. L'incidence maximale survient entre 6 et 8 ans [82]. Pour Marzon [29], les DIPG représentaient 33,8% de l'ensemble des TTC. Le faible taux de diagnostic histologique de notre série comparée à la littérature s'explique tout simplement par le fait que ces lésions ont été diagnostiquées avec un examen histologique depuis l'activation du protocole BIOMEDE, en plus non éligible pour tous les patients car les parents peuvent donner leur accord ou non pour faire entrer leurs enfants dans l'étude.

#### **4.3. Gangliogliomes (9cas) /gangliocytomes (1 cas)**

Les gangliogliomes et gangliocytomes sont des tumeurs rares du SNC avec une localisation au niveau du TC encore plus rare [80] [42]. Elles représentent 12,5% des TTC de notre série. L'âge moyen était de 9,08 ans alors que Puget rapportait un âge moyen de 6,5 ans. Ces lésions sont essentiellement des lésions exophytiques (6/10). Elles sont localisées au niveau bulbaire dans 4/5 et au niveau de la jonction bulbo-médullaire chez 1 patient. Dans une étude antérieure du service elle se localisait au niveau bulbaire dans 44,4% des cas [80]. Leur évolution clinique est lente.

#### **4.4. ETANTR (2cas)**

Il s'agit d'une tumeur embryonnaire avec neuropile abondant et vraies rosettes « ETANTR ». C'est une variante histologique des tumeurs cérébrales neuroépithéliales embryonnaires formant des rosettes rares. Il s'agit d'une tumeur rare.

#### **4.5. PNET (1cas)**

La rareté de cette forme histologique dans cette région est admise dans la littérature [12] [78]. L'incidence des PNET du TC n'est pas encore assez bien établie. Dans une étude récente, représentant le plus grand échantillon d'enfants avec PNET du TC, dérivé de la base de données SEER, ils représentaient 9,1% de tous les PNET infantiles aux États-Unis [12]. Il s'agit d'une TTC par extension infiltrant le plancher du V4 et la face latérale du TC au niveau de la région ponto-bulbaire.

### **5. Apport de la biologie moléculaire**

Une étude récente rapporte une fréquence élevée de mutations de l'histone H3K27M dans les DIPG lorsque les caractéristiques de l'IRM sont soigneusement évaluées, confirmant ainsi la cohérence de l'imagerie avec les marqueurs biologiques dans les DIPG [31]. Actuellement, on retrouve une grande fréquence de la mutation des histones H3K27M dans les gliomes infiltrants du TC avec une fréquence de 75% comparé à l'adulte [8].

Dans le cas des gangliogliomes, nous rapportons un taux de mutation de BRAF de 30% qui est superposable à celle rapportée par Puguet qui signale un taux de 33%. Si la mutation de BRAF n'est pas un facteur de survie important, la chimiothérapie peut avoir un rôle devant cette mutation [64], surtout lorsque l'exérèse est incomplète. Bien que les gliomes de bas grade associés à la mutation BRAF semblent avoir un comportement plus agressif, ils présentent une excellente réponse aux inhibiteurs de BRAF [51]. Ce qui justifie l'utilisation du protocole LGG ciblant l'anti BRAF chez les patients ayant bénéficié d'une exérèse incomplète. Ce protocole permet une stabilisation de lésions résiduelles. Notre série rapporte une survie globale comparable des patients sans mutation au groupe des patients avec cette mutation ayant bénéficié d'une chirurgie directe complète. Nous soulignons l'importance de l'étude génétique pour proposer un traitement complémentaire adapté. Cependant, la durée du traitement entre 12 et 18 mois ne fait pas l'unanimité. Il convient de souligner qu'en cas d'évolutivité tumorale après plusieurs mois de traitement, il est préconisé un arrêt du traitement complémentaire initial. Des médicaments ciblant une mutation du gène BRAF fréquemment rencontrée dans ces tumeurs sont en développement.

L'utilisation de prélèvement des liquides des parties kystiques des formes mixtes, le prélèvement du LCR pour le diagnostic et la surveillance des tumeurs cérébrales pédiatriques primitives est une possibilité nouvelle, car les étapes de développement requises ont été largement démontrées. Récemment, certains auteurs ont démontré que l'ADN tumoral circulant (ADNct) isolé du sérum et du plasma pourrait être utilisé avec succès pour obtenir des informations génétiques tumorales qui pourraient être utilisées pour guider les décisions critiques de traitement [28].

## 6. Evolution

### 6.1. A court terme

#### 6.1.1. Complications chirurgicales et prise en charge

La complexité de la chirurgie du TC est liée à la nature histologique de ces tumeurs et aux rapports anatomiques avec des structures vitales telles que les centres cardiaques, respiratoires, les noyaux des nerfs crâniens, les voies sensorimotrices et auditives, ainsi que la formation réticulaire mettant en jeu le pronostic fonctionnel et parfois vital. Des études récentes montrent un taux de morbidité global de 20 à 50% avec les déficits neurologiques nouveaux ou aggravés après une chirurgie d'une TTC [11] [90]. L'intérêt de reconnaître les principales complications opératoires de la chirurgie des TTC permettra de mieux les prévenir ou de les traiter.

##### ➤ Complications per opératoires

Dans notre série, la mortalité opératoire est nulle. Les cas de bradycardie rapportée lors des biopsies stéréotaxiques sont liés à l'atteinte mécanique du TC par l'aiguille de biopsie. Ce constat avait entraîné l'arrêt du geste. Un nouveau calcul de la trajectoire peut être nécessaire si le nombre de fragments tumoraux utiles n'est pas encore obtenu. Le cas du patient présentant un œdème aigu cérébral a été noté lors de la fermeture de la dure-mère après une biopsie large d'un gangliogliome latero-bulbaire. Sur le plan hémodynamique, le patient présenta une poussée d'HTIC avec bradycardie et HTA nécessitant la réalisation d'un bolus de mannitol 40ml et un bolus de SSH 30ml associé à un bolus de curares et mise en place de Nesdonal en IVSE à la dose de 5mg/kg/h. il s'en suivit une normalisation des tensions artérielles et de la fréquence cardiaque. Devant cet œdème, l'indication d'une fermeture sans reposer volet osseux avait été décidé. Ce dernier a été remis en place 2 mois après une bonne évolution neurologique. En post opératoire immédiat, il n'y avait pas de poussée d'HTIC. La morbidité était surtout liée aux déficits des nerfs crâniens. Les complications retrouvées lors de l'exérèse sont superposables aux celles retrouvées lors des biopsies. Ce qui montre que les

biopsies ne sont pas indemnes de complications. Les cas de décès rapportés dans la littérature dans la période postopératoire immédiate (2 jours et 2 semaines après la chirurgie) peuvent être liés à un gonflement aigu du TC et de troubles hémorragiques insoupçonnés.

#### ➤ Complications post opératoires précoces

La morbidité post opératoire immédiate est représentée par une atteinte de nerfs crâniens en particulier des nerfs mixtes traduisant des troubles de la déglutition (6 cas) et l'hydrocéphalie (5cas).

#### 6.1.2. Complications neurologiques

La prédominance de l'atteinte transitoire des nerfs crâniens et surtout des nerfs mixtes se justifie par le fait que les TTC évoluent et entourent les nerfs crâniens. Ce qui nécessite une dissection et une dextérité minutieuse par le chirurgien pour préserver leur fonctionnalité car ces nerfs crâniens sont très fragiles et sensibles à la dissection chirurgicale. Il s'agit plus d'une atteinte des noyaux des nerfs mixtes plutôt que des racines. Ces noyaux se trouvent à la partie inférieure du plancher du V4 ainsi qu'au niveau de la partie dorsale de la moelle allongée. Un de nos patients présentant un astrocytome pilocytique de la jonction bulbo médullaire et ayant bénéficié d'une exérèse complète a présenté une ischémie cérébrale peropératoire puis une tétraparésie et de troubles ventilatoires sévères nécessitant une trachéotomie en post opératoire immédiat. Il est important de rappeler et de garder à l'esprit que la dissection de la face latérale et antérieure du TC dans les cas des tumeurs exophytiques des jonctions bulbo-médullaires, jonction bulbo-protuberantiale et laterobulbaire est une source de séquelles postopératoires. Ceci explique dans notre expérience le taux de morbidité postopératoire mais aussi le taux de survie à long terme. L'exploration ORL est nécessaire devant les troubles de la déglutition.

Si la position assise présente une grande facilité pour notre équipe, elle est classiquement reconnue pour limiter les contraintes aux membres inférieurs, n'en demeure pas moins une position à risque où des neuropathies sciatiques ont été décrites [23]. La neuropathie positionnelle des sciatiques concernant surtout le territoire tibial postérieur droit a été rapportée chez 2 de nos patients. Elle est causée par la compression prolongée des sciatiques sur un relief dur. Ces neuropathies périphériques n'engagent que le pronostic fonctionnel. Elle peut être prévenue par une installation prudente et correcte avec une surveillance constante lors de l'intervention. La survenue des autres complications de cette position reste limitée par une bonne collaboration et expérience de l'équipe anesthésiste.

### **6.1.3. L'hydrocéphalie**

L'hydrocéphalie aigue est une complication post opératoire pouvant engager le pronostic vital. Elle se manifeste par la survenue brutale des troubles de la vigilance, une hypotonie et des troubles du rythme cardiaque. Sur les 9 patients présentant une hydrocéphalie après une biopsie ou une chirurgie d'abord direct et nécessitant une dérivation de LCR, 7 patients n'avaient pas bénéficié d'une dérivation première. Ce qui traduit l'importance d'évaluer l'indication d'une dérivation par VCS ou une DVP avant l'ablation chirurgicale de la tumeur. Un drainage ventriculaire externe n'a pas été réalisé avant la chirurgie car nous pensons que la DVE augmente le risque infectieux et qu'il est préférable d'avoir un traitement de l'hydrocéphalie qui peut être définitive.

### **6.1.4. Complications infectieuses**

Le méningocèle infecté à *Staphylococcus auréus* a été traité par une pose de DVE et une reprise de la partie inférieure de la cicatrice associée à une antibiothérapie adaptée (CEFAZOLINE + LINEZOLIDE) puis une internalisation de la valve après avec une évolution favorable. Le 2<sup>e</sup> méningocèle infecté a été traité par une reprise de la cicatrice opératoire avec un parage et une fermeture de la brèche méningée. L'antibiothérapie est d'abord probabiliste puis adaptée avec de la CEFTRIAXONE associée à de la VANCOMYCINE pendant 3 semaines. L'évolution a été favorable.

La prise en charge de ces complications nécessite une collaboration étroite entre les anesthésistes-réanimateurs, les infectiologues et les neurochirurgiens.

## **6.2. Evolution à moyen et à long terme**

### **6.2.1. Réponse au traitement complémentaire**

Le taux de croissance tumorale radiologique élevé des tumeurs malignes malgré les différents protocoles utilisés reflète le potentiel évolutif des tumeurs gliales du TC en dépit des thérapeutiques actuelles. Il n'existe actuellement pas de consensus de traitement devant une progression tumorale. Le taux de progression était variable selon trois facteurs : le type histologique, la qualité de la première chirurgie ou de la biopsie et le type de protocole utilisé. Notre série rapporte une évolution métastatique fréquente dans les DIPG dans les 5 mois suivant le traitement complémentaire initial. Cependant, cette évolution métastatique est plus marquée dans les formes sans mutations des histones. Dans les DIPG, les critères de très mauvais pronostic rapportés sont la mutation H3F3A et la mutation TP53. D'où l'intérêt de

l'étude moléculaire par la biopsie. Ces patients présentant une évolution persistante ont nécessité des traitements palliatifs.

La stratégie thérapeutique devant une progression tumorale dépend des traitements que le patient a reçus lors du diagnostic initial et de la durée de l'intervalle sans traitement. La taille de la tumeur, la vitesse de progression ainsi que le nombre de nouvelles lésions sont aussi des éléments importants à prendre en compte. Les différentes options thérapeutiques doivent à leur tour faire l'objet de discussions à la RCP puis toujours avec la famille de l'enfant. Elle peut aller généralement d'une modification systématique de la thérapeutique à la décision d'un traitement palliatif. Une reprise chirurgicale peut être indiquée en cas de tumeurs bénignes.

### **6.2.2. Gestion chirurgicale**

Quatre nouvelles biopsies ont été réalisées dont 2 pour une évolution tumorale après une première biopsie et un traitement complémentaire initial et 2 après un refus lors du diagnostic initial. Au cours de l'évolution, les biopsies ont été réalisées chez 3 patients devant l'évolution métastatique et chez 2 patients opérés initialement par abord direct pour une meilleure compréhension du profil génomique de la métastase. Une biopsie au niveau du foyer primitif a été réalisée devant une progression locale d'un oligo-astrocytome pontobulbaire grade II avec diffusion lepto-méningée au niveau du cône terminal traitée initialement par une chimiothérapie type LGG 2004. Une nouvelle exérèse a été réalisée devant une progression tumorale dans le cas de tumeurs bénignes avec une symptomatologie clinique dans 2 cas. L'exérèse maximale reste le premier choix thérapeutique devant une tumeur bénigne résiduelle évolutive surtout en cas d'exérèse initial incomplète. Le fait que plus de 80% des patients du groupe des tumeurs bénignes aient eu d'autres chirurgies montre l'importance potentielle de résections supplémentaires. Cependant, d'autres biopsies sont nécessaires pour une confirmation histologique devant une évolution pour une meilleure adaptation des thérapeutiques.

### **6.2.3. Gestion non chirurgicale**

Dans les DIPG, la survenue d'une progression tumorale nécessitait l'arrêt du protocole BIOMEDE avec une nouvelle concertation pluridisciplinaire. Un traitement palliatif peut être discuté. La toxicité et les complications tardives doivent être appréciées face au bénéfice d'un allongement de l'intervalle du traitement complémentaire. Devant une évolutivité tumorale pour les patients sous le protocole TRONC 98, une alternative thérapeutique par AVASTIN-

CAMPTO était instaurée. Cette stratégie s'est avérée efficace avec une stabilité tumorale pendant plusieurs mois. La toxicité habituelle est très faible avec un risque hémorragique mineur.

La surveillance radiologique est une approche sûre pour de nombreux gliomes de bas grade du TC avec une tumeur résiduelle après chirurgie initiale. Cependant, une fraction significative de ces tumeurs progresse et nécessite un traitement supplémentaire, pour lequel la chimiothérapie et la radiothérapie ont été des thérapies efficaces dans notre expérience. Une approche conservatrice peut être aussi préconisée comme chez les patients survivants de notre série avec une tumeur bénigne résiduelle à l'IRM de suivi après chirurgie initiale et avec un taux de survie supérieur à 5 ans.

Compte tenu du mauvais pronostic des gliomes de haut grade malgré un traitement optimal comprenant une exérèse chirurgicale ou une biopsie associée à une radiothérapie et parfois plusieurs lignes de chimiothérapie, les thérapies actuelles, il est essentiel de discuter des objectifs de traitement et des soins de fin de vie. Une décision collégiale d'arrêt des traitements oncologiques pour poursuivre un traitement de confort peut alors être prise. Ces conversations doivent commencer tôt dans le processus de soins, et les objectifs de soins peuvent évoluer au cours de la maladie et du traitement en fonction des besoins changeants du patient et de la famille. L'intégration de soins palliatifs ou de services de qualité de vie peut aider les patients et les familles à gérer les symptômes, favoriser la qualité de vie et prendre des décisions en matière de soins. Le maintien à domicile doit être favorisé en coordonnant les diverses disciplines telles que l'oncologie, la physiothérapie et l'ergothérapie, le suivi médico-infirmier et le soutien psychosocial.

#### **6.2.4. Complications.**

##### **-Complications neurologiques**

Les séquelles chirurgicales à long terme montrent que la chirurgie du TC avec une résection large ou complète, malgré les techniques microchirurgicales et l'expérience du chirurgien n'est pas anodine.

##### **-Complications de l'hydrocéphalie**

Les échecs au moment de la réalisation de la VCS ont été liés à la fermeture de la citerne pré-pontique devant une tumeur occupant la totalité de la protubérance avec un refoulement et un envahissement de la partie basse du mésencéphale ainsi qu'au niveau du bulbe. Cela a nécessité une conversion en DVP avec des valves de type MEDOS CODMAN à réglage (120 et 130mm Hg). La dérivation méningo-péritonéale avec tube antibiotique a été réalisée devant

un pseudo-méningocèle persistant malgré un traitement médical (diurétique), 1 mois après une biopsie à ciel ouverte. Cette dérivation a été enlevée 2ans après l'implantation après une disparition du méningocèle.

#### **-Complications infectieuses**

Malgré de nombreux progrès techniques, le taux d'infections sur valve reste une préoccupation pour le neurochirurgien pédiatrique. L'incidence de 5 ,8% est légèrement plus élevée que les autres études du service qui retrouvait un taux de 2,3%. Ce taux élevé chez les enfants avec TTC est due à l'augmentation de la sensibilité de ces patients qui sont exposés à des traitements complémentaires qui ont une action sur les défenses immunitaires de l'organisme. L'utilisation des valves avec antibiotique et le respect strict des protocoles d'asepsie contribuent à la diminution importante des taux d'infection. Le patient présentant l'infection abdominale a bénéficié d'un changement de la valve avec une externalisation du système suivi d'une antibiothérapie à base de BRISTOPEN (oxacylline) 200 mg/kg/j + RIFAMPICINE 10 mg/kg x 2 par jour. Une ablation du système de dérivation droite et une pose d'une nouvelle DVP à gauche avec valve de même type après 21 jours de traitement antibiotique.

#### **6.2.5. Complications du traitement complémentaire**

Les complications liées aux traitements complémentaires sont multiples. Dans notre série, un patient avait présenté des problèmes hématologiques et une ototoxicité et a nécessité une transfusion avec une bonne évolution. Un autre patient a eu une radiothérapie seule à cause d'une bronchopneumopathie toxique. Nous n'avions pas noté de complications liées à la chimiothérapie bien qu'il n'est pas impossible de noter le risque de chimiorésistance chez un enfant déjà sous un protocole précis. Les troubles hématologiques ont été rapportés après mise en route du protocole TRONC 98.

L'infection du port-à-catch est rare. Elle peut être locale (simplement au niveau de la peau ou du boîtier) avec des risques de diffusion dans la voie centrale et un risque de généralisation (septicémie). En plus de bonnes règles d'hygiène, il faut aussi surveiller l'absence de rougeur, douleur ou gonflement au niveau du boîtier, ainsi que la présence de signes infectieux : fièvre, frissons. Dans notre expérience elle a été traitée chez un patient par une antibiothérapie adaptée avec de la VANCOMYCINE et AMIKLIN (sans retrait du PAC) avec poursuite de la chimiothérapie 2 fois par semaine. L'ablation du PAC n'est pas systématique. Elle dépend de la sévérité de l'infection et de la réponse clinique et biologique à l'antibiothérapie. Un patient

a nécessité l'ablation du PAC en raison d'une infection itérative malgré une amélioration favorable sous antibiothérapie. Les autres complications comme une obstruction du PAC, une extravasation n'ont pas été constatées.

### **6.3. Survie et facteurs pronostics**

#### **6.3.1. Survie Globale**

Les taux de survie à 1, 2 et 3 ans étaient respectivement de 31,5%, 14,3% et 12,8% dans la série de Nicolas [40] alors que dans la série de A.Balossier [3] les survies moyennes et médianes étaient respectivement de 122 et 15 mois pour les enfants ( $p > 0,05$ ).

#### **6.3.2. Survie des tumeurs bénignes**

La survie globale des gliomes de bas grade est très bonne [79]. Les tumeurs focales (bulbopontique, bulbomedullaire et de la lame tectale) et localisées ont un excellent pronostic quel que soit le site d'origine de la tumeur. Dans notre série les lésions gliales de bon pronostic restent les gangliogliomes, les astrocytomes et les gliomes associés à la NF1. Ces 3 types histologiques sont caractérisés par une évolution lente et un pronostic plutôt favorable. La majorité des enfants atteints de NF1-BSG n'ont pas été traités chirurgicalement (4/6). Ils étaient asymptomatiques et peu décrnt des complications de leur tumeur. La NF1 semble avoir un effet protecteur sur l'évolutivité de ces lésions. La survie médiane de 100% à 5ans rapportées en cas d'astrocytomes et gangliogliomes confirme le caractère chirurgical de ces lésions. En cas de résidus tumoraux des tumeurs bénignes le protocole LGG a été utilisé. La survie de 100% dans le cadre du protocole LGG 2004 s'explique par le fait que cette thérapeutique est utilisée en complément pour des petits résidus tumoraux de bas grade et/ou en cas de reprise évolutive. La qualité de l'exérèse dans ces tumeurs de nature bénigne est un facteur favorable pour une longue survie et/ou une guérison. Le but de la prise en charge serait de permettre non seulement la plus longue survie mais aussi une bonne qualité de vie avec le minimum de déficits neurologiques. Compte tenu des taux de survie élevés, l'amélioration de la qualité de vie devient d'une importance capitale. Les orientations futures des études récentes comprennent des essais longitudinaux prospectifs (avec surveillance neurocognitive dès le diagnostic) afin d'identifier les facteurs de risque et les domaines spécifiques de déclin cognitif, ainsi que l'évaluation des résultats fonctionnels plus distaux tels que la qualité de vie et l'atteinte des jalons, y compris l'obtention du diplôme universitaire, emploi et vie autonome [15].

### **6.3.3. Survie des tumeurs de haut de grade**

Les gliomes du TC présentent un pronostic et une réponse aux traitements différents de ceux des lésions supratentorielles. Les tumeurs diffuses du TC ont un pronostic significativement moins bon que les tumeurs focales ( $p = 0,0013$ ). Les DIPG ont le pire pronostic parmi toutes les tumeurs cérébrales pédiatriques [52] [89]. Dans les DIPG, la mutation des histones aussi représente un impact pronostique péjoratif chez l'enfant en termes de survie globale. Dans notre expérience nous ne retrouvons une différence significative en termes de survie concernant les différents protocoles thérapeutiques utilisés. Dans la littérature on décrit, des cas appartenant à un sous-groupe de tumeurs pontines diffuses de jeunes nourrissons avec un pronostic favorable [79]. Un seul de nos patients avec un DIPG a une durée de vie de 5 ans après le diagnostic. Sur le plan biologique et histologique, il s'agit bien d'un DIPG, mais d'une forme probablement moins agressive. On note une perte de triméthylation des histones, mais sans mutation d'histone retrouvée. Il n'a pas les critères de très mauvais pronostic qui sont la mutation H3F3A et la mutation TP53. De plus cette perte de triméthylation n'est pas très marquée. Cette série nous confirme la multiplicité des différents degrés d'agressivité des DIPG chez l'enfant. D'où l'intérêt des études génétiques approfondies sur les pièces opératoires. Cependant, Malgré des décennies de recherche, la survie ne s'est pas améliorée. Les enfants atteints de DIPG ont des besoins complexes et nécessitent un soutien multidisciplinaire intensif. Plusieurs stratégies de traitement DIPG sont en cours d'évaluation dans différents essais cliniques.

## **6.4. Mortalité**

### **6.4.1. Mortalité des tumeurs malignes (Grade II et III)**

La mortalité globale rapportée est en grande partie amputé aux gliomes de haut grade. Moins de 10% des enfants avec une tumeur gliale de haut de grade survivent 3 ans après le diagnostic, quelle que soit la modalité de traitement administrée [12]. Les DIPG sont des tumeurs incurables [50]. Dans notre série, tous les patients présentant un DIPG (radiologique et/ou histologique) sont finalement décédés de leur maladie en dehors de ceux récemment inclus (à partir de 2019) échappant encore aux thérapeutiques actuelles. Aussi, Les enfants atteints de DIPG survivent moins longtemps (survie médiane est inférieure à 1 an). Ce qui suggère une tumeur plus agressive et biologiquement différente de celle des adultes [70].

#### **6.4.2. Mortalité des tumeurs bénignes (Grade I et II)**

La mortalité dans les tumeurs bénignes est liée à la morbidité post opératoire. Notre patient ayant présenté une ischémie cérébrale per opératoire est décédé à cause de des séquelles lourdes post chirurgicaux 08 ans après. Un autre présentant un astrocytome pilocytique de grade I bulbaire à la suite de séquelles neurologiques lourdes 5 ans après. La présence de complications lourdes en préopératoire avait une incidence négative sur la mortalité à 5ans. Il est donc important en termes de prévention de cibler l'objectif de la résection afin de limiter la mortalité à distance d'une chirurgie d'abord directe pour des tumeurs bénignes du tronc cérébral. Les lésions exophytiques du TC localisées au niveau de la lame tectale et de la jonction bulbo-médullaire ont une évolution meilleure car sont associées à une évolution plus favorable compte tenu de leur histologie plus bénigne.

## **CONCLUSION**

La prise en charge des tumeurs du tronc cérébral pédiatriques s'est améliorée au cours des dernières décennies mais leur pronostic reste sombre car toujours associés à un taux de mortalité important. Il en ressort de notre étude 2 principales formes opposées tant sur le plan chirurgical qu'histologique. Les formes limitées à la région mésencéphalique postérieure, lame tectale et la jonction bulbo-médullaire qui ont une meilleure évolution à cause de leur nature histologique car leur croissance exophytique les rendent chirurgicalement abordables. Les DIPG nécessitant une approche thérapeutique à multiples facettes utilisant des cibles intrinsèques aux cellules, microenvironnementales et immunothérapeutiques pour améliorer leur survie. La stratégie chirurgicale pour les formes diffuses reste limitée à la simple biopsie et jusqu'à présent l'analyse des différents protocoles montre sa nécessité et le faible risque de séquelles. Une évolution métastatique est possible malgré un traitement complémentaire bien adapté et un suivi prolongé. Des études moléculaires de plus en plus avancées sont en cours pour améliorer l'identification des sous-types de tumeurs et leur agressivité, et elles pourraient offrir une méthode pour surveiller la réponse au traitement. Les gliomes malins infiltrant le tronc cérébral représentent le plus grand défi de l'oncologie pédiatrique ; malgré de nombreuses études menées en collaboration, la survie des patients n'a pas augmenté de manière significative en trente ans. Il n'y a pas de facteur pronostique validé. Il n'y a actuellement aucun traitement validé à l'exception de la radiothérapie. L'amélioration des moyens dédiés à la recherche en oncopédiatrie associée à une collaboration renforcée des équipes internationales pourrait permettre d'améliorer la survie des enfants atteints des tumeurs du tronc cérébral aujourd'hui encore incurables chez l'enfant. Il est possible que dans un futur proche en améliorant les connaissances sur leurs génétiques et sur leur structure moléculaire pourront permettre d'améliorer les résultats de leur traitement. Pour l'instant, aussi l'étude BIOMEDE ne semble pas montrer une augmentation statistiquement considérable en termes de durée et de qualité de vie. Le bénéfice aussi de la biopsie chirurgicale n'est pas démontré même si la possibilité d'avoir des prélèvements des tumeurs permet de faire progresser les études sur leur patrimoine génétique et de mettre au point des médicaments efficaces.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. **Albright AL, Price RA, Guthkelch AN** (1983) Brain stem gliomas of children a clinicopathological study. *Cancer* 52(12):2313–2319
2. **Albright AL, Price RA, Guthkelch AN** (1983) Brain stem gliomas of children a clinicopathological study. *Cancer* 52(12):2313–2319
3. **Balossier A, Touzet G, Reynolds N, Maurage C-A, Vinchon M, Blond S** (2013) Affinement des facteurs pronostiques pour les tumeurs du tronc cérébral : étude monocentrique de 30ans, à propos de 201 cas. *Neurochirurgie* 59(6):240
4. **Berhil H, Hadadi K, Chenna H, Sifat H, Elmarjany M, Andaloussi K, Mansouri H, Benjaafar N, Elgueddari B** (2010) À propos d'un cas d'astrocytome bénin du tronc cérébral chez l'enfant. *Cancer/Radiothérapie* 14(6–7):630–631
5. **Bouffet E, Jakacki R, Goldman S, et al** (2012) Phase II Study of Weekly Vinblastine in Recurrent or Refractory Pediatric Low-Grade Glioma. *J Clin Oncol* 30(12):1358–1363
6. **Bricolo A, Turazzi S** (1995) Surgery for Gliomas and Other Mass Lesions of the Brainstem. *Adv. Tech. Stand. Neurosurg.*, pp 261–341
7. **Broalet E, Haidara A, Zunon-Kipre Y, N'Dri Oka D, N'Da H, Jibia A, Kakou M, Varlet G, Bazeze V** (2007) Approche diagnostique des tumeurs cérébrales chez l'enfant - Experience du Service de Neurochirurgie du CHU de Yopougon Abidjan. *African J. Neurol. Sci.*
8. **Buczkowicz P, Hoeman C, Rakopoulos P, et al** (2014) Genomic analysis of diffuse intrinsic pontine gliomas identifies three molecular subgroups and recurrent activating ACVR1 mutations. *Nat Genet* 46(5):451–456
9. **Calvanti DD, Preul MC, Kalani MYS, Spetzler RF** (2016) Microsurgical anatomy of safe entry zones to the brainstem. *J Neurosurg* 124(5):1359–1376
10. **Calvanti DD, Preul MC, Kalani MYS, Spetzler RF** (2016) Microsurgical anatomy of safe entry zones to the brainstem. *J Neurosurg*. doi: 10.3171/2015.4.JNS141945
11. **Cavalheiro S, Yagmurlu K, da Costa MDS, Nicácio JM, Rodrigues TP, Chaddad-Neto F, Rhiton AL** (2015) Surgical approaches for brainstem tumors in pediatric patients. *Child's Nerv Syst* 31(10):1815–1840
12. **Chamidine O, Elhawary GAS, Alfaar AS, Qaddoumi I** (2018) The incidence of brainstem primitive neuroectodermal tumors of childhood based on SEER data. *Child's Nerv Syst* 34(3):431–439
13. **Chazal J, Ghannane H, Sakka L** (2007) Anatomie chirurgicale du tronc cérébral. *Neurochirurgie* 53(2–3):168–181
14. **Ciobanu A, Miron I, Tansanu I** (2012) [Features of brain stem tumors in children]. *Rev. medico-chirurgicală a Soc. Medici și Nat. din Iași*

15. **Clark KN, Ashford JM, Pai Panandiker AS, Klimo P, Merchant TE, Billups CA, Conklin HM** (2016) Cognitive outcomes among survivors of focal low-grade brainstem tumors diagnosed in childhood. *J Neurooncol* 129(2):311–317
16. **Coca A, Entzwerle N, Cebula H, Chaussemy D, Benmekhebi M, Chenard M** (2014) Biopsie des tumeurs infiltrantes du tronc cérébral sous neuronavigation assistée par robot ; expérience sur 8 cas en population pédiatrique. *Neurochirurgie* 60(6):357
17. **Coleman C, Cooney T, Perry A, Guo H, Solomon D, Torkildson J** (2018) DIPG-19. prolonged survival and eventual death by disseminated pulmonary metastasis in a pediatric patient with diffuse pontine glioma: a case report. *neuro oncol* 20(suppl\_2):i52–i52
18. **Dangouloff-Ros V, Roux C-J, Levy R, Dean P, Grévent D, Brunelle F, Boddaert N** (2018) Imagerie des tumeurs cérébrales de l'enfant. *J d'imagerie diagnostique Interv* 1(4):229–234
19. **Dawes W, Marcus HJ, Tisdall M, Aquilina K** (2019) Robot-assisted stereotactic brainstem biopsy in children: prospective cohort study. *J Robot Surg* 13(4):575–579
20. **Diaz RJ, Giris FM, Hamilton MG** (2014) Endoscopic Third Ventriculostomy for Hydrocephalus Due to Tectal Glioma. *Can J Neurol Sci / J Can des Sci Neurol* 41(4):476–481
21. **Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, et al** (1993) Postoperative Chemotherapy and Delayed Radiation in Children Less Than Three Years of Age with Malignant Brain Tumors. *N Engl J Med* 328(24):1725–1731
22. **Eberhart CG, Brat DJ, Cohen KJ, Burger PC** (2000) Pediatric Neuroblastic Brain Tumors Containing Abundant Neuropil and True Rosettes. *Pediatr Dev Pathol* 3(4):346–352
23. **El-Rubaidi OA, Rodríguez-Rubio D, Galicia-Bulnes JM, Horcajadas-Almansa A** (2003) Compresión del nervio ciático como complicación de la posición sentado. *Neurocirugia* 14(5):426–430
24. **Epstein F, McCleary EL** (1986) Intrinsic brain-stem tumors of childhood: surgical indications. *J Neurosurg* 64(1):11–15
25. **Fischbein NJ, Prados MD, Wara W, Russo C, Edwards MSB, Barkovich J** (1996) Radiologic Classification of Brain Stem Tumors: Correlation of Magnetic Resonance Imaging Appearance with Clinical Outcome. *Pediatr Neurosurg* 24(1):9–23
26. **Frappaz D, Ricci AC, Kohler R, Bret P, Mottolese C** (1999) Diffuse brain stem tumor in an adolescent with multiple enchondromatosis (Ollier's disease). *Child's Nerv Syst* 15(5):222–225
27. **Fukuoka K, Yanagisawa T, Watanabe Y, et al** (2015) Brainstem oligodendroglial tumors in children: two case reports and review of literatures. *Child's Nerv Syst* 31(3):449–455

28. **García-Romero N, Carrión-Navarro J, Areal-Hidalgo P, et al** (2019) BRAF V600E Detection in Liquid Biopsies from Pediatric Central Nervous System Tumors. *Cancers (Basel)* 12(1):66
29. **Garzón M, García-Fructuoso G, Guillén A, Suñol M, Mora J, Cruz O** (2013) Brain stem tumors in children and adolescents: single institutional experience. *Child's Nerv Syst* 29(8):1321–1331
30. **Gelder CL, Hawkins C, Zapotocky M, Dirks P, Bartels U, Bouffet E** (2019) Diffuse intrinsic pontine glioma ventricular peritoneal shunt metastasis: a case report and literature review. *Child's Nerv Syst* 35(5):861–864
31. **Giagnacovo M, Antonelli M, Biassoni V, Schiavello E, Warmuth-Metz M, Buttarelli FR, Modena P, Massimino M** (2020) Retrospective analysis on the consistency of MRI features with histological and molecular markers in diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG). *Child's Nerv Syst.* doi: 10.1007/s00381-019-04463-y
32. **Green AL, Kieran MW** (2015) Pediatric Brainstem Gliomas: New Understanding Leads to Potential New Treatments for Two Very Different Tumors. *Curr Oncol Rep* 17(3):12
33. **Guy G, Jan M, Guegan Y, Aubin ML, Fischer C, Ben-Hassel M, Mercier P, Brassier G, Moringlane JR, Brucher JM** (1989) Les lésions chirurgicales du tronc cérébral. *Neurochirurgie*
34. **Haider AS, Drake JM, Rutka JT** (2019) Brainstem Tumors in Children. *Oncol. CNS Tumors.* Springer International Publishing, Cham, pp 425–441
35. **Hamisch C, Kickingereder P, Fischer M, Simon T, Ruge MI** (2017) Update on the diagnostic value and safety of stereotactic biopsy for pediatric brainstem tumors: a systematic review and meta-analysis of 735 cases. *J Neurosurg Pediatr* 20(3):261–268
36. **Hargrave D, Bartels U, Bouffet E** (2006) Diffuse brainstem glioma in children: critical review of clinical trials. *Lancet Oncol* 7(3):241–8
37. **Harmouch A, Taleb M, Lasseini A, Maher M, Sefiani S** (2012) Epidemiology of pediatric primary tumors of the nervous system: A retrospective study of 633 cases from a single Moroccan institution. *Neurochirurgie* 58(1):14–18
38. **Hazmiri F-E, Boukis F, Benali SA, El Ganouni NCI, Rais H** (2018) Tumeurs cérébrales de l'enfant: à propos de 136 cas. *Pan Afr Med J.* doi: 10.11604/pamj.2018.30.291.13208
39. **Hennika T, Hu G, Olaciregui NG, et al** (2017) Pre-Clinical Study of Panobinostat in Xenograft and Genetically Engineered Murine Diffuse Intrinsic Pontine Glioma Models. *PLoS One* 12(1):e0169485
40. **Isa O N, Reyes C M, Russo N M** (2014) Tumores de tronco cerebral en niños tratados con radioterapia. *Rev Chil pediatría* 85(1):40–45

41. **Izzuddeen Y, Gupta S, Haresh KP, Sharma D, Giridhar P, Rath GK** (2020) Hypofractionated radiotherapy with temozolomide in diffuse intrinsic pontine gliomas: a randomized controlled trial. *J Neurooncol* 146(1):91–95
42. **Janjua MB, Ivasyk I, Pisapia DJ, Souweidane MM** (2017) Ganglioglioma of brain stem and cervicomedullary junction: A 50 years review of literature. *J Clin Neurosci* 44:34–46
43. **Jones C, Baker SJ** (2014) Unique genetic and epigenetic mechanisms driving paediatric diffuse high-grade glioma. *Nat Rev Cancer* 14(10):651–661
44. **Klomo P, Pai Panandiker AS, Thompson CJ, et al** (2013) Management and outcome of focal low-grade brainstem tumors in pediatric patients: the St. Jude experience. *J Neurosurg Pediatr* 11(3):274–281
45. **Klockgether T, Skalej M, Wedekind D, et al** (1998) Autosomal dominant cerebellar ataxia type I. MRI-based volumetry of posterior fossa structures and basal ganglia in spinocerebellar ataxia types 1, 2 and 3. *Brain*. doi: 10.1093/brain/121.9.1687
46. **Kobayashi N, Ogiwara H** (2016) Endoscopic third ventriculostomy for hydrocephalus in brainstem glioma: a case series. *Child's Nerv Syst* 32(7):1251–1255
47. **Koob M, Girard N** (2014) Tumeurs cérébrales : particularités chez l'enfant. *J Radiol Diagnostique Interv* 95(10):953–972
48. **Korshunov A, Sturm D, Ryzhova M, et al** (2014) Embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes (ETANTR), ependymoblastoma, and medulloepithelioma share molecular similarity and comprise a single clinicopathological entity. *Acta Neuropathol* 128(2):279–289
49. **Laghari A, Baig M, Bari E, Darbar A, Mushtaq N, Hani Abdullah U, Khan D** (2019) Pediatric brainstem gliomas: An institutional experience. *Asian J Neurosurg* 14(4):1144
50. **Larson JD, Kasper LH, Paugh BS, et al** (2019) Histone H3.3 K27M Accelerates Spontaneous Brainstem Glioma and Drives Restricted Changes in Bivalent Gene Expression. *Cancer Cell* 35(1):140-155.e7
51. **Lassaletta A, Zapotocky M, Mistry M, et al** (2017) Therapeutic and prognostic implications of BRAF V600E in pediatric low-grade gliomas. *J Clin Oncol*. doi: 10.1200/JCO.2016.71.8726
52. **Leblond P, Vinchon M, Bernier-Chastagner V, Chastagner P** (2010) Gliomes infiltrants du tronc cérébral chez l'enfant : traitement actuel et perspectives. *Arch Pédiatrie* 17(2):159–165
53. **Lelouch-Tubiana A, Boddaert N, Bourgeois M, Fohlen M, Jouvet A, Delalande O, Seidenwurm D, Brunelle F, Sainte-Rose C** (2006) Angiocentric Neuroepithelial Tumor (ANET): A New Epilepsy-Related Clinicopathological Entity with Distinctive MRI. *Brain Pathol* 15(4):281–286

- 54.** **Luft AR** (1999) Patterns of Age-related Shrinkage in Cerebellum and Brainstem Observed In Vivo Using Three-dimensional MRI Volumetry. *Cereb Cortex* 9(7):712–721
- 55.** **Mahdi J, Shah AC, Sato A, Morris SM, McKinstry RC, Listernick R, Packer RJ, Fisher MJ, Gutmann DH** (2017) A multi-institutional study of brainstem gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 88(16):1584–1589
- 56.** **Di Maio S, Gul SM, Cochrane DD, Hendson G, Sargent MA, Steinbok P** (2009) Clinical, radiologic and pathologic features and outcome following surgery for cervicomedullary gliomas in children. *Child's Nerv Syst* 25(11):1401–1410
- 57.** **Maroon JC, Albright L** (1977) “Failure to Thrive” Due to Pontine Glioma. *Arch Neurol.* doi: 10.1001/archneur.1977.00500170049009
- 58.** **Masuzawa H, Sato J, Kamitani H, Kamikura T, Aoki N** (1993) Pontine gliomas causing locked-in syndrome. *Child's Nerv Syst* 9(5):256–259
- 59.** **Mbaki HBE, Boukassa L, Ngackosso OB, Bambino SBK, Thouassa GC, Kala RGB** (2020) Treatment of Pediatric Brain Tumors in Brazzaville (Congo) about a Case Series. *Open J Mod Neurosurg* 10(01):27–35
- 60.** **Meliani A, Bouali D, Mati A** (2017) Lésions du tronc cérébral : aspects cliniques et prise en charge à propos de 6 cas. *Neurochirurgie.* doi: 10.1016/j.neuchi.2016.11.018
- 61.** **Mottolese C, Beuriat P-A, Szathmari A, Ricci-Franchi A-C, Frappaz D, Bourdillon P, Jouvet A, Rousselle C, Carrie C** (2011) Gangliogliomes du tronc cérébral chez l'enfant : à propos d'une courte série de 5 patients. *Neurochirurgie.* doi: 10.1016/j.neuchi.2011.09.127
- 62.** **P. Rakotozanany, H. M. R. Randriamizao, R. L. Tsifiregna, R. Hasiniatsy, W. Ratovondrainy Ca** (2016) Tumeur de la fosse postérieure de 1 ' enfant vue au service de Neurochirurgie du CHU - JRA Antananarivo . *Rev Anesth-Réanim Med Urg Toxicol* 8(1):41–46
- 63.** **Pierre-Kahn A, Hirsch J-F, Vinchon M, Payan C, Sainte-Rose C, Renier D, Lelouch-Tubiana A, Fermanian J** (1993) Surgical management of brain-stem tumors in children: results and statistical analysis of 75 cases. *J Neurosurg* 79(6):845–852
- 64.** **Puget S, Alshehri A, Beccaria K, et al** (2017) Gangliogliomes de fosse postérieure : résultats d'une série de 36 enfants et revue de la littérature. *Neurochirurgie* 63(1):38
- 65.** **Reigel DH, Scarff TB, Woodford JE** (1979) Biopsy of Pediatric Brain Stem Tumors. *Pediatr Neurosurg* 5(3):329–340
- 66.** **Roujeau T, Machado G, Garnett MR, et al** (2007) Stereotactic biopsy of diffuse pontine lesions in children. *J Neurosurg Pediatr* 107(1):1–4

67. **Roujeau T, Di Rocco F, Dufour C, Bourdeaut F, Puget S, Rose C Sainte, Zerah M** (2011) Shall we treat hydrocephalus associated to brain stem glioma in children? *Child's Nerv Syst* 27(10):1735–1739
68. **Rubin G, Michowitz S, Horev G, Herscovici Z, Cohen IJ, Shuper A, Rappaport ZH** (1998) Pediatric brain stem gliomas: an update. *Child's Nerv Syst* 14(4–5):167–173
69. **Ruggiero A, Rizzo D, Attinà G, et al** (2013) Phase I study of temozolamide combined with oral etoposide in children with malignant glial tumors. *J Neurooncol* 113(3):513–518
70. **S.A. G, M.C. C** (2013) Brainstem glioma: A review. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.*
71. **Sala F, D'Amico A** (2020) Intraoperative Neurophysiological Monitoring During Brainstem Surgery. *Brainstem Tumors*. Springer International Publishing, Cham, pp 109–130
72. **Sanai N, Wachhorst SP, Gupta NM, McDermott MW** (2008) Transcerebellar stereotactic biopsy for lesions of the brainstem and peduncles under local anesthesia. *Neurosurgery*. doi: 10.1227/01.NEU.0000324731.68843.74
73. **de Sèze J, Touzet G, Lucas C, Godefroy O, Blond S** (1998) Métastase du tronc cérébral révélatrice d'un cancer bronchopulmonaire: deux cas. *La Rev Médecine Interne* 19(4):271–274
74. **Shtaya A, Dabbous B, Fanou E, Bridges L, Hettige S** (2017) Unusual Intraparenchymal Pontomedullary Epidermoid Cyst in a 2-Year-Old Child: A Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg* 104:1046.e15–1046.e20
75. **Sid'El Hadj EA, Mokhtar A, Memou SS, Kleib AS, Ndiack SM, Salihy SM** (2020) Les tumeurs de la fosse cérébrale postérieure : à propos de 117 cas. *Neurochirurgie* 66(4):340–341
76. **Stroink AR, Hoffman HJ, Hendrick EB, Humphreys RP, Davidson G** (1987) Transependymal benign dorsally exophytic brain stem gliomas in childhood: Diagnosis and treatment recommendations. *Neurosurgery*. doi: 10.1227/00006123-198703000-00014
77. **Su JM, Murray JC, McNall-Knapp RY, et al** (2020) A phase 2 study of valproic acid and radiation, followed by maintenance valproic acid and bevacizumab in children with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma or high-grade glioma. *Pediatr Blood Cancer* 67(6):e28283
78. **Sufit A, Donson AM, Birks DK, Knipstein JA, Fenton LZ, Jedlicka P, Hankinson TC, Handler MH, Foreman NK** (2012) Diffuse intrinsic pontine tumors: a study of primitive neuroectodermal tumors versus the more common diffuse intrinsic pontine gliomas. *J Neurosurg Pediatr* 10(2):81–88

79. **Suo-Palosaari M, Rantala H, Lehtinen S, Kumpulainen T, Salokorpi N** (2016) Long-term survival of an infant with diffuse brainstem lesion diagnosed by prenatal MRI: a case report and review of the literature. *Child's Nerv Syst* 32(6):1163–1168
80. **Szathmari A, Beuriat P, Grassiot B, Frappaz D, Vasiljevic A, Mottolese C** (2014) Traitement chirurgical des gangiogliomes/gangliocytomes du tronc cérébral chez l'enfant. *Neurochirurgie* 60(6):339
81. **Thiam AB, Mbaye M, Gerald R, Kala B, Thioub M, Sy CN, Faye M, Ntshindj SM, Ndoye N, Ba MC** (2020) Management of Hydrocephalus in Brain Tumors to Fann Teaching Hospital in Dakar. 4(1):1–6
82. **Tinkle CL, Simone B, Chiang J, et al** (2020) Defining Optimal Target Volumes of Conformal Radiation Therapy for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *Int J Radiat Oncol* 106(4):838–847
83. **Tiwari P, Prasanna P, Wolansky L, et al** (2016) Computer-Extracted Texture Features to Distinguish Cerebral Radionecrosis from Recurrent Brain Tumors on Multiparametric MRI: A Feasibility Study. *Am J Neuroradiol* 37(12):2231–2236
84. **Ullrich NJ** (2016) Neurocutaneous Syndromes and Brain Tumors. *J Child Neurol* 31(12):1399–1411
85. **Upadhyaya SA, Koschmann C, Muraszko K, et al** (2017) Brainstem Low-Grade Gliomas in Children—Excellent Outcomes With Multimodality Therapy. *J Child Neurol* 32(2):194–203
86. **Veldhuijzen van Zanten SEM, Baugh J, Chaney B, et al** (2017) Development of the SIOPE DIPG network, registry and imaging repository: a collaborative effort to optimize research into a rare and lethal disease. *J Neurooncol* 132(2):255–266
87. **Veldhuijzen van Zanten SE, Jansen MH, Sanchez Aliaga E, van Vuurden DG, Vandertop WP, Kaspers GJ** (2015) A twenty-year review of diagnosing and treating children with diffuse intrinsic pontine glioma in The Netherlands. *Expert Rev Anticancer Ther* 15(2):157–164
88. **Villarejo FJ, Ferrara MP, Belinchón JM, Madero L, Rivero B, Cordobés F, Pascual A, Pérez-Díaz C, Prada I de** (2008) Tumores de tronco cerebral en la población pediátrica. *Neurocirugia*. doi: 10.4321/S1130-14732008000600006
89. **Vitanza NA, Monje M** (2019) Diffuse Intrinsic Pontine Glioma: From Diagnosis to Next-Generation Clinical Trials. *Curr Treat Options Neurol* 21(8):37
90. **Yang Y, van Niftrik B, Ma X, Velz J, Wang S, Regli L, Bozinov O** (2019) Analysis of safe entry zones into the brainstem. *Neurosurg Rev* 42(3):721–729

91. You E, Bokhari R, Sirhan D (2019) Split-Pons Syndrome by Epidermoid Cyst: A Case Report and Review of the Literature. World Neurosurg 131:275-280.e1
92. Zaky W, Wellner M, Brown RJ, Blüml S, Finlay JL, Dhall G (2013) Treatment of Children with Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas with Chemoradiotherapy Followed by a Combination of Temozolomide, Irinotecan, and Bevacizumab. Pediatr Hematol Oncol 30(7):623–632

## Résumé

Les tumeurs du tronc cérébral (TTC) représentent un des plus grand défi de la neurooncologie pédiatrique. Sa prise en charge est multidisciplinaire. De nos jours, elles représentent une pathologie pour laquelle de meilleurs résultats de survie et de qualité de vie peuvent être espérés compte tenu du taux très faible de survie.

**Matériels et méthodes :** Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, descriptive et analytique menée sur une période de 22 ans allant du 1er janvier 1997 au 31 décembre 2019 colligeant 112 cas pris en charge au service de Neurochirurgie Pédiatrique de l'hôpital Femme-Mère-Enfant des Hospices civils de Lyon. **Résultats :** La moyenne d'âge observée était de 9 ans (médiane de 7,75 ans) avec une fourchette de 6 mois à 18 ans. Le sex-ratio était de 0,93. Le délai moyen du diagnostic était de 1 mois avec des extrêmes d'un jour et 4 mois. L'IRM crânio-spinale a été réalisée chez tous les patients. Le tableau clinique initial était dominé par l'atteinte de nerfs crâniens chez 45 patients (44,55%) suivie de l'hypertension intracrânienne chez 24 patients (19,80%). Un syndrome cérébelleux était retrouvé chez 22 patients (21,78%), un déficit moteur chez 14 patients (13,86%) et deux patients présentèrent un syndrome de l'APC (1,98%). Selon la classification de Choux, les tumeurs de Type I représentaient 51,7% suivis du type III (27,58%) et type II (18,8%). Ainsi, 95 patients sur les 112 ont bénéficié au moins d'une intervention chirurgicale. Au total, 142 interventions chirurgicales ont été réalisées chez ces 82 patients : 43 biopsies (29,78% de l'ensemble des chirurgies) chez 41 patients, 45 chirurgies d'abords directs (31,91%) chez 45 patients ; et 55 dérivations du LCR (38,29%) chez 42 patients. Concernant le traitement de l'hydrocéphalie, 35 dérivations ventriculopéritonéales (DVP), 19 ventriculocisternostomie endoscopiques (VCS) et une dérivation méningopéritonéale ont été réalisées. Ces dérivations étaient nécessaires chez 13 patients avant la biopsie ou la chirurgie d'exérèse. Le diagnostic histologique était obtenu chez 82 patients (73,21%). Les tumeurs gliales représentaient 95,55 % de l'ensemble des lésions. Les tumeurs bénignes (Grade I + Grade II) représentent 53,08% suivis des tumeurs malignes (Grade III et IV) 45,67% : les astrocytomes bénins (31 cas) suivis des gliomes diffus de la ligne médiane ou DIPG (22 cas). Soixante-sept (67) patients avaient reçu un traitement complémentaire dont 33 après une biopsie, 14 après un abord direct et 20 sans confirmation histologique. Sur le plan immuno-histochimique, le taux de mutation de BRAF était de 30% pour les gangliogliomes, celui de la mutation des histones H3K27 dans les DIPG était de 43,47% et un taux de gene de fusion du transcrit BRAF de 6,25%. Dans notre étude, 49,50% des patients ont présenté une progression tumorale malgré les thérapeutiques, principalement les gliomes de haut grade (34/47 patients). Nous avons déploré 62 décès dont 95% liés aux formes malignes.

**Conclusion :** L'utilisation de nouveaux protocoles basés sur la meilleure compréhension de la bio-génétique de ces tumeurs du tronc cérébral et l'utilisation de nouvelles molécules capables de cibler une action antitumorale pourraient, peut-être améliorer dans le futur le pronostic de ces tumeurs qui restent incurables dans la forme diffuse.

**Mots clefs :** tumeur du tronc cérébral, enfant, Lyon