

PRISE EN CHARGE DU MÉDULLOBLASTOME DE L'ENFANT

A.C. FRANSOLET (1), J.D. BORN (2), J.P. MISSON (3), M.F. DRESSE (4), P. FORGET (4), L. RAUSIN (5), B. OTTO (5), E. WEERTS (5), I. RUTTEN (6), M.T. CLOSON (6), S. BOLLE (6), M.C. LEBRETHON (7), M. MOUCHAMPS (8), C. HOYOUX(4)

RÉSUMÉ : A la lueur de l'expérience des services de Pédiatrie et de Neurochirurgie du CHR de Liège, nous précisons les particularités, la prise en charge et le pronostic d'une tumeur neuro-épithéliale primitive fréquente de l'enfant : le médulloblastome. Dix dossiers ont été étudiés de façon rétrospective : la survie sans récurrence est de 77 % 5 ans après le diagnostic.

MOTS-CLÉS : Cancer de l'enfant - Tumeur cérébrale - Médulloblastome - Survie

MANAGEMENT OF MEDULLOBLASTOMA IN CHILDREN : THE EXPERIENCE OF A SINGLE INSTITUTION IN LIEGE FROM 1991 TO 2005

SUMMARY : We present the experience of the Citadelle Hospital (Liege, B) in the diagnosis, treatment and follow-up of medulloblastoma in children. A retrospective study of 10 cases of medulloblastoma was performed. Five years after diagnosis, the event-free survival was 77%.

KEYWORDS : Pediatric oncology - Brain tumor - Medulloblastoma - Survival

INTRODUCTION

Le médulloblastome (MDB) est une tumeur cérébelleuse appartenant à la famille des tumeurs primitives neuroectodermiques (Fig. 1). Il représente 40 % des tumeurs cérébelleuses, 15 à 20 % de l'ensemble des tumeurs cérébrales et la première cause de tumeur cérébrale maligne chez l'enfant (1, 2). Septante à 80 % des cas sont diagnostiqués chez l'enfant contre 20 à 30 % chez l'adulte.

La cause du médulloblastome n'est pas connue dans la plupart des cas, mais une prédisposition génétique est observée chez environ 10 % des patients, notamment dans le syndrome de Gorlin. D'autres syndromes génétiques peuvent être associés au MDB; les plus fréquents sont : la neurofibromatose de type 2, le syndrome de Turcot ou encore le syndrome de Li Fraumeni (3).

Le diagnostic repose sur la clinique, l'imagerie et la neuropathologie, en association de plus en plus aux données de biologie moléculaire (4).

Le traitement, tous âges confondus, repose sur la chirurgie de la tumeur de la fosse postérieure, l'irradiation de l'ensemble du système nerveux central, hormis chez les enfants âgés de moins de 5 ans, et la chimiothérapie selon différentes modalités en fonction de l'âge et des critères de gravité (5-12).

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

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

Le taux de survie sans récurrence est de l'ordre de 55 à 70 %, avec les protocoles actuels (1), mais encore au prix de lourdes séquelles chez l'enfant.

PATIENTS ET MÉTHODOLOGIE

Notre travail consiste en une étude rétrospective de tous les cas de médulloblastomes pédiatriques diagnostiqués et traités au CHR de la Citadelle de 1991 à 2005. Aucun enfant n'a été exclu, ni perdu au follow up.

Dix enfants ont été suivis : 6 garçons et 4 filles; l'âge moyen au diagnostic était de 9 ans (1,4 - 15,1 ans); le suivi médian fut de 5,2 ans (0,7 - 14,3 ans). Un patient (13,4 ans) était métastatique (rachis lombaire) au diagnostic.

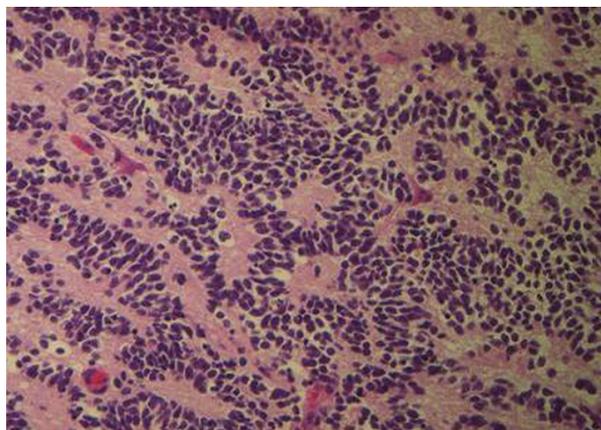


Figure 1 : aspect microscopique d'un médulloblastome

- (1) Résidente spécialiste, (3) Professeur, Service de Neuropédiatrie, Chef du service de Pédiatrie
(2) Agrégé, Chef de service de Neurochirurgie
(4) Pédiatres, service d'Oncologie Pédiatrique
(5) Neuroradiologues
(6) Radiothérapeutes
(7) Pédiatre, Service d'Endocrinologie
(8) Neurochirurgien, CHR Citadelle, Liège.

PRÉDISPOSITION HÉRÉDITAIRE

Deux enfants dans notre série (20%) présentent des facteurs suggestifs de prédisposition aux cancers. Une jeune adolescente (13,8 ans) souffre d'un syndrome de Turcot (associant polypose colo-rectale et médulloblastome -gène Adenomatous Polyposis Coli-); (2) elle est actuellement en première rémission complète (RC) 4 ans après le diagnostic- et une autre enfant (6,1 ans), a une anamnèse familiale qui met en évidence plusieurs cas de cancers chez des parents du 2^{ème} degré, âgés de moins de 40 ans, sans néanmoins de preuve formelle d'un syndrome de Li Fraumeni; cette enfant est décédée en récidive moins de 1 an après le diagnostic.

SIGNES CLINIQUES

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et l'imagerie diagnostique (à noter que chez une fillette, un premier scanner réalisé sans contraste s'était avéré normal) est en moyenne de 2,2 mois, avec un délai maximal de 5 mois.

Les signes d'appel les plus souvent rapportés chez les enfants dont le diagnostic a tardé sont essentiellement constitués de troubles du comportement (colères brutales, état dépressif, retard psychomoteur et altération «globale» de l'état général) ou de signes digestifs (vomissements); deux patients ont porté des caches oculaires pour rééducation de strabisme pendant plusieurs semaines, avant que le diagnostic ne soit évoqué.

Le motif de consultation au moment du diagnostic était : vomissements accompagnés ou non de troubles digestifs (n=5), diplopie (n=2), troubles de l'équilibre (n=1), céphalées (n=1) et retard psychomoteur (n=1).

L'examen neurologique au moment du diagnostic était strictement normal chez 3 enfants; 4 petits patients présentaient un syndrome cérébelleux évident, des troubles ophtalmologiques (diplopie, nystagmus) ont été d'emblée mis en évidence chez 6 enfants, et un adolescent souffrait d'une hémiparésie.

TRAITEMENT

Trois enfants ont subi une dérivation externe dès l'admission, en raison d'une hypertension intracrânienne (HIC) sévère. Seuls, 2 des 10 patients ont nécessité une dérivation ventriculo-péritonéale en post-opératoire.

Une exérèse complète de la masse tumorale primitive (Fig. 2), nécessitant 2 temps opératoires chez 2 d'entre eux, a été obtenue chez 8

enfants. Deux enfants présentaient des résidus post-opératoires d'un diamètre inférieur à 1,5 cm².

Les 6 enfants non métastatiques, âgés de plus de 6 ans au diagnostic, ont reçu un traitement postopératoire associant radiothérapie et chimiothérapie (protocole HIT du groupe allemand d'oncologie pédiatrique), tandis que les 3 plus jeunes patients ont été traités, selon ce même protocole, par chimiothérapie seule (6). La chimiothérapie proposée comprend : vincristine, méthotrexate, carboplatine, cyclophosphamide, VP16 et CCNU.

Le patient métastatique a été traité par radiothérapie cranio-spinale suivie par 4 cures de chimiothérapie à hautes doses (vincristine, cyclophosphamide et cisplatine), suivies de greffes de cellules souches périphériques selon le protocole du St Jude Hospital (7).

Le délai moyen entre l'exérèse chirurgicale et le traitement complémentaire, radio-et/ou chimiothérapique est de 17,5 jours (de 7 à 29 jours).

EVOLUTION

Une rémission complète (RC) a été obtenue chez tous les enfants (100%).

Deux patients ont récidivé et sont décédés en progression tumorale : un garçon âgé de 7,3 ans au diagnostic, non métastatique, exérèse complète (récidive 3,6 ans après le diagnostic) et une fille âgée de 6,1 ans au diagnostic, non métastatique, résidu postopératoire inextirpable de moins de 1,5 cm² (récidive sous chimiothérapie, moins de 1 an après le diagnostic).

Le patient métastatique est actuellement en première RC, plus de 4 ans après le diagnostic.

La survie sans récurrence (SSR) dans notre série est donc de 77 % à 5 ans (Fig. 2).

Parmi les 8 enfants survivants, 3 ne présentent aucune séquelle neurologique ou neuro-psychologique (suivi moyen de 4,6 ans); un garçon présente comme unique séquelle une parésie du releveur du pied gauche (neuro-toxicité de la chimiothérapie ?); deux enfants décrivent une asthénie persistante, un syndrome cérébelleux discret résiduel, accompagné chez l'un des deux d'une parésie faciale, et une lenteur intellectuelle ayant nécessité une réorientation scolaire (école de puériculture et école d'hôtellerie). Parmi les plus jeunes : un garçon diagnostiqué à l'âge de 3,4 ans souffre d'un retard de langage nécessitant une rééducation logopédique (suivi de 3 ans) et la benjamine de notre groupe (diagnostic à l'âge de 1,4 an) est autonome dans la vie quotidienne,

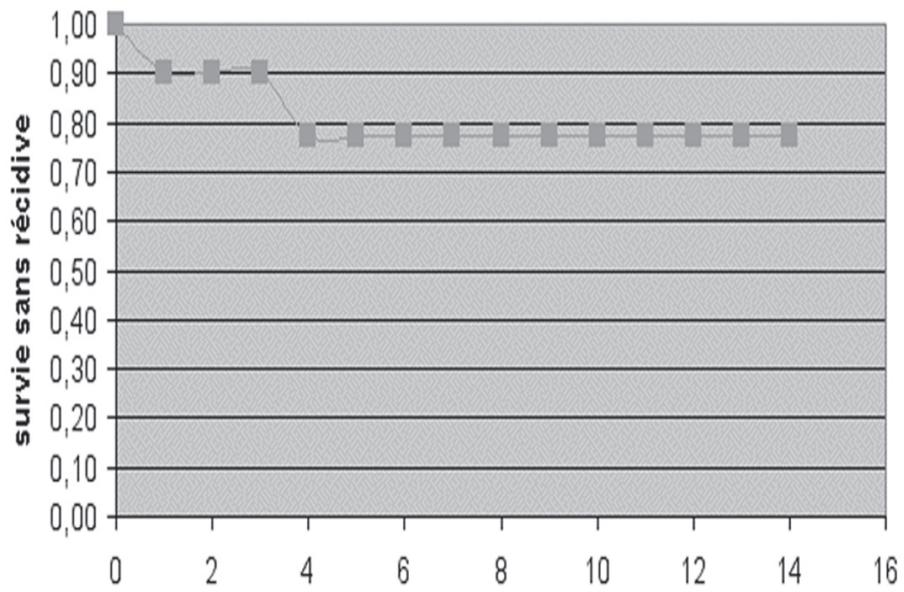


Figure 2 : Taux de survie des enfants atteints de médulloblastome et traités au CHR de la Citadelle de Liège (n=10)

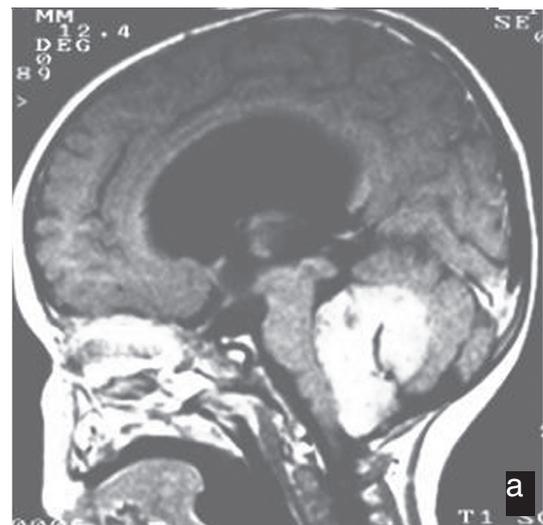
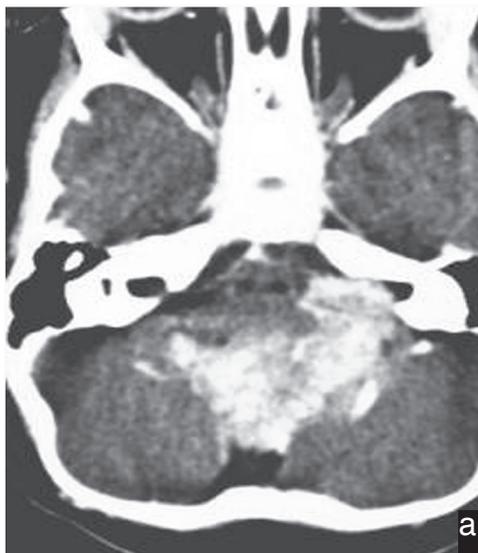


Figure 3 : TDM et IRM d'un patient porteur d'un médulloblastome avant (a) et après chirurgie (b).

mais a dû être orientée vers l'enseignement spécial (suivi de 14 ans).

D'un point de vue endocrinien, 3 enfants présentent des séquelles à long terme : 3 déficits en hormone de croissance, une hypothyroïdie chez un adolescent et une insuffisance ovarienne périphérique chez une patiente dont le diagnostic de tumeur cérébrale a été posé à l'âge de 12 ans. L'étiologie de cette insuffisance gonadique est probablement multifactorielle (chimiothérapie et radiothérapie ?)

DISCUSSION

Conformément aux données de la littérature (1), nous observons dans notre série une prédominance de garçons. La proportion d'adolescents dans notre groupe est un peu surprenante (50 % des enfants sont âgés de plus de 12 ans au moment du diagnostic) et élève ainsi l'âge moyen de nos patients (9 ans *versus* 5 ans dans la littérature médicale).

Les signes cliniques révélateurs comportent des signes d'HIC variablement associés à des signes neurologiques déficitaires. Le début est le plus souvent subaigu et non spécifique (fatigabilité, baisse des performances scolaires, baisse des activités ludiques), ce qui explique le délai parfois long avant la réalisation des examens neuro-radiologiques. Tous les enfants de notre série présentaient au diagnostic des signes cliniques suggestifs d'une HIC (céphalées, vomissements, troubles ophtalmologiques ...); seuls 3 patients présentaient un syndrome cérébelleux, et l'examen neurologique ne montrait aucun déficit chez 3 autres malades.

Les examens neuro-radiologiques (tomodensitométrie et résonance magnétique nucléaire, sont indispensables à l'établissement du diagnostic (Fig. 3), bien que seul l'examen pathologique permette d'établir le diagnostic de façon formelle. Notre expérience illustre et confirme qu'un scanner cérébral réalisé sans contraste ne permet pas d'exclure un diagnostic de tumeur cérébrale.

Le bilan d'extension comprend dans tous les cas une RMN spinale et une analyse du LCR à la recherche de métastases spinales éventuelles : un seul patient (10%) était porteur de métastases médullaires (niveau lombaire). Selon les études, l'envahissement des méninges, des ventricules et/ou des espaces sous-arachnoïdiens est présent au diagnostic dans 11 à 43 % des cas (1, 2).

Le taux de survie de nos malades (77 % à 5 ans du diagnostic) est en accord avec les diverses études internationales (6-13), qui apprécient à 55 – 70 % la survie à 5 ans des MDB non métastati-

ques. Les facteurs péjoratifs sont principalement : le jeune âge au diagnostic (moins de 3 ans), la présence de métastases, l'extension de la tumeur primitive (infiltration du tronc, envahissement sous-arachnoïdien,...) et la présence d'un résidu tumoral postopératoire supérieur à 1,5 cm² (6, 14).

Les progrès thérapeutiques sont évidents puisqu'on estimait à 35 à 45 % les chances de survie à 5 ans de ces patients dans les années 1980 (12, 15). Actuellement, le traitement comporte une exérèse neurochirurgicale la plus complète possible, nécessitant parfois plusieurs temps opératoires, qui permet en outre de lever l'hypertension intracrânienne. La radiothérapie est indispensable pour limiter le risque de récurrence locale ou à distance par dissémination le long des voies d'écoulement du liquide céphalo-rachidien (LCR) : c'est donc une irradiation focale (55 grays - Gy) sur le lit tumoral et prophylactique (35-45 Gy) sur l'ensemble du névraxe qui doit être administrée. Cependant, la radiothérapie cérébrale expose à des séquelles tardives (neurologiques et intellectuelles) d'autant plus sévères que l'enfant est plus jeune et que la dose utilisée est plus importante.

Le médulloblastome étant une tumeur chimiosensible, des recherches actuelles sur cette modalité thérapeutique sont faites dans le but de réduire l'irradiation ou de l'éviter totalement chez les enfants les plus jeunes (moins de 5 ans). Tous nos patients ont été traités selon des protocoles thérapeutiques internationaux (6, 7). Seuls, 2 patients présentaient un résidu postopératoire inextirpable; mais dans ces 2 cas, le volume tumoral persistant était inférieur à 1,5 cm². Les enfants âgés de moins de 5 ans ont reçu une chimiothérapie postopératoire tandis que les plus âgés ont été traités par une combinaison de chimio-radiothérapie.

Le pronostic à long terme des tumeurs cérébrales ne peut prendre en compte uniquement la mortalité, mais doit également apprécier la morbidité.

Les séquelles éventuelles peuvent être inhérentes à la tumeur, fonction de sa localisation et de son extension dans le parenchyme cérébral sain, secondaires à l'intensité et/ou à la durée de l'hypertension intracrânienne, ou «iatrogènes», survenant dans le décours de la chirurgie, de la radiothérapie et/ou de la chimiothérapie. Elles sont essentiellement neurologiques, psycho-intellectuelles, endocriniennes (équilibre hormonal hypothalamo-hypophysaire) ou en rapport avec l'irradiation de la colonne vertébrale (retard de croissance).

Parmi les 8 enfants survivants, les séquelles neurologiques *sensu stricto* sont peu invalidantes. Les plaintes les plus fréquemment décrites sont une asthénie persistante et une lenteur intellectuelle résiduelle. Tous les enfants sont autonomes tant dans la vie quotidienne que dans leur future vie professionnelle, même si des changements d'orientation ont dû intervenir; notre plus jeune patiente, âgée de 16 mois au diagnostic, traitée par chirurgie et chimiothérapie seules, présente un retard psycho-intellectuel «moyen» ayant nécessité la fréquentation d'un enseignement spécialisé.

Parmi les 6 enfants dont le suivi à long terme est suffisant, aucun ne présente une taille inférieure au percentile 3 de son âge chronologique; mais 3 de ces 6 patients reçoivent un traitement hormonal substitutif.

CONCLUSIONS

Le médulloblastome est une tumeur cérébelleuse dont les symptômes parfois insidieux peuvent en différer le diagnostic.

La prise en charge initiale inclut un bilan d'extension précis et une chirurgie d'exérèse, pierre angulaire du traitement, associés à une (radio)-chimiothérapie adjuvante.

Le pronostic est conditionné par l'extension locale et métastatique de la tumeur ainsi que par le degré de résection chirurgicale.

Dans notre expérience, le taux de survie sans récurrence 5 ans après le diagnostic est de 77 %.

Les progrès thérapeutiques obtenus au cours de ces 20 dernières années concernent non seulement le taux de survie des patients, mais également la diminution de séquelles à terme; ils ont été obtenus grâce aux performances sans cesse renouvelées de la neurochirurgie, aux améliorations techniques de la radiothérapie et à une meilleure connaissance dans l'utilisation des chimiothérapies.

Un accompagnement multidisciplinaire bien coordonné (neurochirurgiens, neuro-radiologues, radiothérapeutes, pédiatres neurologues, endocrinologues et oncologues, psychologues, équipes de rééducation ...) est bien évidemment le seul garant d'une prise en charge adéquate de ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

- Baley P, Cushing A.— Medulloblastoma cerebelli : a common type of mid-cerebellar glioma of childhood. *Arch Neurol Psych*, 1925, **14**, 192-224
- Bey SM, Kun LE, Hunter J, et al.— Tumors of the central nervous system. in . PA Pizzo Lippincot, Williams and Wilkins. *Principles and Practice of Pediatric Oncol*, 2006, **5**, 786-864.
- Arthuis M, Pinsard N, Ponsot G, et al.— Neurologie pédiatrique. Deuxième édition. Éd. Flammarion. 1998, Ch 12, 331
- Bunnin G.— What causes childhood brain tumors? Limited knowledge, many clues. *Ped. Neurosurgery*, 2000, **32**, 321-326.
- Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B, et al.— Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the german prospective randomized trial HIT 91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000, **46**, 269-279.
- Strother D, Ashley D, Kellie J, et al.— Feasibility of four consecutive high dose chemotherapy cycles with stem cell rescue for patients with newly diagnosed medulloblastoma or supra-tentorial primitive neuroectodermal tumor after craniospinal radiotherapy: results of a collaborative study. *JCO*, 2001, **19**, 2696-2704.
- Brandes AA, Paris MK.— Review of the prognostic factors in medulloblastoma of children and adults. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2004, **50**, 121-128.
- Walker DA, Wilne S.— Treatment of medulloblastoma in young children. *Lancet Oncol*, 2005, **6**, 541-542.
- Rood BR, Macdonald TJ, Packer RJ.— Current treatment of medulloblastoma: recent advances and future challenges. *Semin Oncol*, 2004, **31**, 666-675.
- Packer RJ.— Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol*, 2005, **6**, 573-580.
- Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP. et al.— The treatment of malignant brain tumors in infants and young children: an update of the Pediatric Oncology Group (POG) experience. *Neurooncology*, 1999, **1**, 152-161.
- Tait DM, Thornton -Jones E, Bloom HJG, et al.— Adjuvant chemotherapy for medulloblastoma : the first multicenter control trial of the international society of paediatric oncology (SIOP I). *Eur J Cancer*, 1990, **26**, 464-469.
- Evans EA, Renkin RDT, Spoto R, et al.— The treatment of medulloblastoma - the results of a prospective randomized trial of radiation therapy with or without chloroethylcyclohexyl nitrosourea, vincristine and prednisolone. *J Neurosurg*, 1990, **72**, 572-582.
- Heideman RL, Packer RJ, Albright LA, et al.— Tumors of the central nervous system. In PA Pizzo Lippincot, Williams and Wilkins. *Principles and Practice of Pediatric Oncol*, 1989, **1**, 505-554.
- Duffner P, Horowitz M, Krischer, et al.— Postoperative chemotherapy and delay radiation in children less than 3 years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med*, 1993, **328**, 1725-1731.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. C. Hoyoux, Service d' Hémato-oncologie pédiatrique, CHR Citadelle, 4000 Liège, Belgique. email : claire.hoyoux@chrcitadelle.be