



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Irradiation crâniospinale en Tomothérapie : évaluation préliminaire de la faisabilité et de la tolérance chez 68 patients

Présentée et soutenue publiquement le Mercredi 11 Juin 2014 à 16 heures
au Pôle Formation

Par Frédérique VASSEUR

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Jacques BONNETERRE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO

Monsieur le Professeur Matthieu VINCHON

Monsieur le Docteur Bernard COCHE-DEQUEANT

Monsieur le Docteur Pierre LEBLOND

Monsieur le Docteur Luis SCHIAPPACASSE

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Luis SCHIAPPACASSE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ATRT : tumeur atypique térétoïde et rhabdoïde

CTV : volume cible anatomo-clinique

HTIC : hypertension intracrânienne

IGRT : radiothérapie guidée par l'image

GTV : volume tumoral macroscopique

LCR : liquide céphalo-rachidien

OAR : organe à risque

PNET : tumeur neuro-ectodermique primitive

PTV : volume cible prévisionnel

RCMI : radiothérapie par modulation d'intensité

SNC : système nerveux central

SSP : survie sans progression

Table des matières

RESUME	1
INTRODUCTION	2
I. LES TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL	2
II. L'IRRADIATION CRANIOSPINALE DANS LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS CEREBRALES	4
II.A. Principales indications thérapeutiques de l'irradiation crâniospinale : les PNET	4
II.B. Les modalités de l'irradiation crâniospinale classique	14
II.C. Les toxicités de l'irradiation crâniospinale	17
II.D. La désescalade de dose	19
II.E. La réduction des volumes	21
II.F. Les modifications du fractionnement	22
III. LA RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE AVEC MODULATION D'INTENSITE (RCMI)	24
III.A. Les principes de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité	24
III.B. Les avantages de la RCMI	25
III.C. Les inconvénients de la RCMI	25
IV. LA RCMI ASSOCIEE A L'IGRT : LA TOMOTHERAPIE	26
IV.A. Les principes techniques	26
IV.B. L'imagerie embarquée	27
IV.C. Correction du volume cible	27
IV.D. Les expériences préliminaires dosimétriques de la RCMI	27
V. OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE	29
MATERIELS ET METHODES	30
I. PATIENTS	30
II. TRAITEMENT	30
III. SUIVI	36
IV. ANALYSES STATISTIQUES	36
RESULTATS	37
I. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	37
II. TRAITEMENTS	39
II.A. Traitements antérieurs	39
II.B. Séquence thérapeutique	39
II.C. Chirurgie	39
II.D. Chimiothérapie	39
II.E. L'irradiation crâniospinale	40
III. TOXICITES	43
III.A. Toxicités aiguës	43
III.B. Toxicités tardives	44
IV. ANALYSE DES SURVIES	45
IV.A. Survie globale	45
IV.B. Survie sans progression	47

DISCUSSION	52
I. FAISABILITE DE L'IRRADIATION CRANIOSPINALE EN TOMOTHERAPIE	52
II. TOXICITES AIGUËS ET TARDIVES	53
II.A. Toxicités aiguës.....	53
II.B. Toxicités tardives.....	54
II.C. Le problème des faibles doses	56
III. SURVIES	56
IV. PLACE DE LA RCMI AU SEIN DES AUTRES AVANCEES TECHNIQUES EN RADIOTHERAPIE	57
IV.A. L'hyperfractionnement	57
IV.B. La protonthérapie.....	58
V. LIMITES ET INTERETS DE L'ETUDE	59
CONCLUSION	61
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	62
ANNEXE	69

RESUME

Contexte : L'irradiation crâniospinale joue un rôle majeur dans le traitement des tumeurs du système nerveux central. Toutefois il existe des effets secondaires qui peuvent être importants, surtout dans la population pédiatrique. La radiothérapie en modulation d'intensité par Tomothérapie est une technique qui pourrait permettre une amélioration de la tolérance à l'irradiation puisqu'elle autorise une meilleure épargne des organes à risque. Le but de l'étude était donc d'évaluer la faisabilité ainsi que la tolérance aiguë et tardive de l'irradiation crâniospinale en Tomothérapie.

Méthode : Les 68 patients du Centre Oscar Lambret de Lille et du Centre René Gauducheau de Nantes ont été traités par Tomothérapie de 2007 à 2013. Trois volumes étaient irradiés : le PTV1 (encéphale) à la dose de 23,4 Gy ou 36 Gy, le PTV2 (axe spinal) à la dose de 23,4 Gy ou 36 Gy et le PTV3 (fosse postérieure ou lit tumoral) à la dose de 54 Gy. Nous avons évalué la faisabilité du traitement par le calcul des index dosimétriques ainsi que sa tolérance par l'enregistrement des toxicités aiguës et tardives gradées selon l'échelle CTCAEv4.

Résultats : L'âge médian était de 18 ans. Les diagnostics histologiques étaient surtout des médulloblastomes (62%), des épendymomes (12%), PNET (9%) ou tumeurs germinales (9%). L'index de couverture médian était de 96% (50-178) pour les 3 volumes et l'index d'homogénéité médian de 0,04 (0,01-1,02). Vingt-neuf patients (43%) ont présenté une toxicité aiguë au moins de grade 3 hématologique, digestive, neurologique ou cutanée. Seuls 3 cas (4%) de toxicités grade 4, uniquement hématologiques, ont été relevés. Les patients recevant de la chimiothérapie avant ou pendant l'irradiation avaient tendance à développer plus d'hématotoxicité. Vingt-quatre patients (35%) ont présenté une toxicité tardive au moins de grade 2, dont uniquement quatre patients (6%) de grade 3. Les toxicités les plus fréquentes étaient d'ordre neurologique (22,1%), endocrinologique (14,7%) et auditive (10%). On notait une corrélation statistiquement non significative entre la dose moyenne aux oreilles internes et la survenue d'une toxicité auditive ainsi qu'entre la dose à l'hypophyse et la survenue d'une toxicité endocrinienne.

Conclusion : La Tomothérapie est une technique sûre et faisable pour l'irradiation crâniospinale. Elle est caractérisée par une toxicité acceptable grâce à l'épargne des organes à risque. Toutefois, malgré ce net avantage dosimétrique, une analyse exhaustive à plus long terme des toxicités tardives sera nécessaire pour valider ces pratiques.

INTRODUCTION

I. LES TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL

Les tumeurs primitives du système nerveux central (SNC) représentent 2% de l'ensemble des cancers alors que les tumeurs secondaires concernent 25 à 30% des patients suivis pour un cancer (1). Leur incidence en France était de 4999 cas en 2012 selon l'Institut de Veille Sanitaire (2). Il a été constaté une augmentation de 1 à 3% de l'incidence globale des tumeurs du SNC au cours de ces dernières décennies, tout particulièrement chez les personnes âgées. Elles sont plus fréquentes chez les hommes que chez les femmes sauf pour le méningiome.

Le diagnostic histologique des tumeurs cérébrales repose sur la classification de l'OMS (3) (annexe 1). Chez l'adulte, les méningiomes et les gliomes restent les tumeurs cérébrales les plus fréquentes (Figure 1). Chez l'enfant, il s'agit d'une part des gliomes de bas grade représentés essentiellement par les astrocytomes pilocytiques, et d'autre part des tumeurs neuro-ectodermiques primitives (PNET), représentées essentiellement par les médulloblastomes (Figure 2) (4).

Le pronostic des tumeurs cérébrales dépend de plusieurs facteurs dont le type histologique, le grade de la tumeur, les caractéristiques radiologiques, la qualité de l'exérèse chirurgicale, le caractère métastatique ou pas, les critères moléculaires, l'état général et l'âge du patient. Le nombre de décès en France était de 3052 en 2012 (2). Toutefois, la prise en charge multidisciplinaire des tumeurs cérébrales par chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie a permis l'amélioration du pronostic de ces lésions.

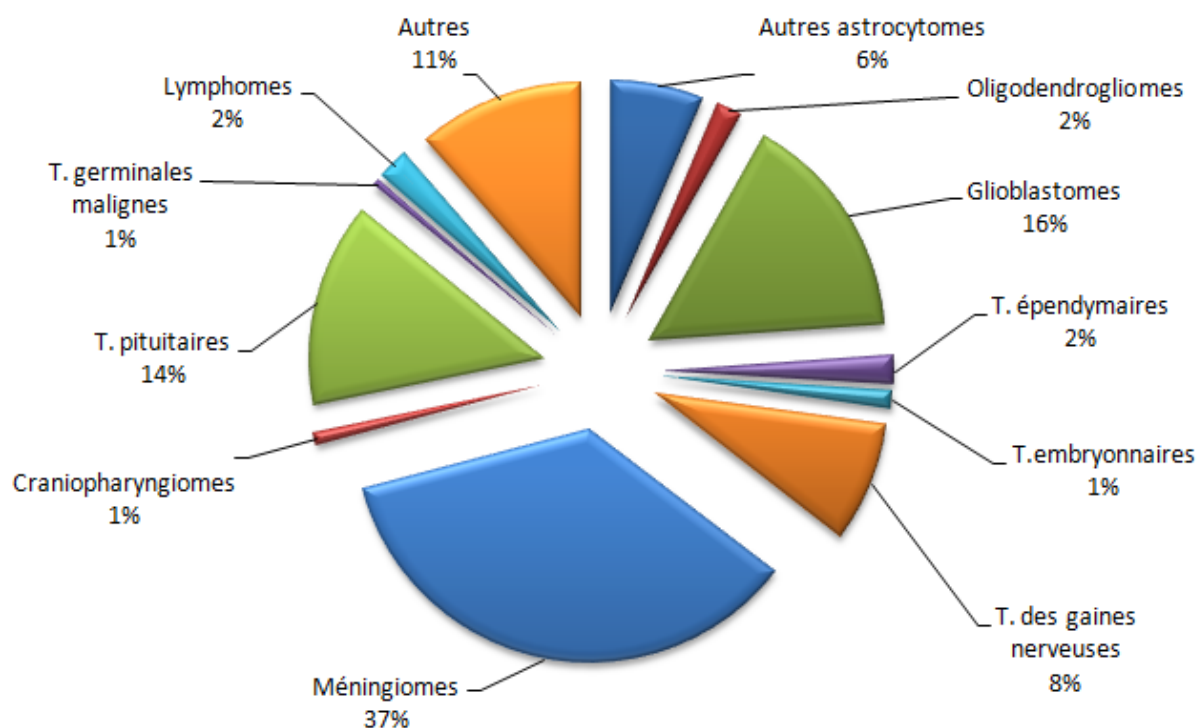


Figure 1 : Répartition par sous-type histologique des tumeurs cérébrales tous âges confondus selon une étude épidémiologique menée aux Etats-Unis de 2005 à 2009 (4).

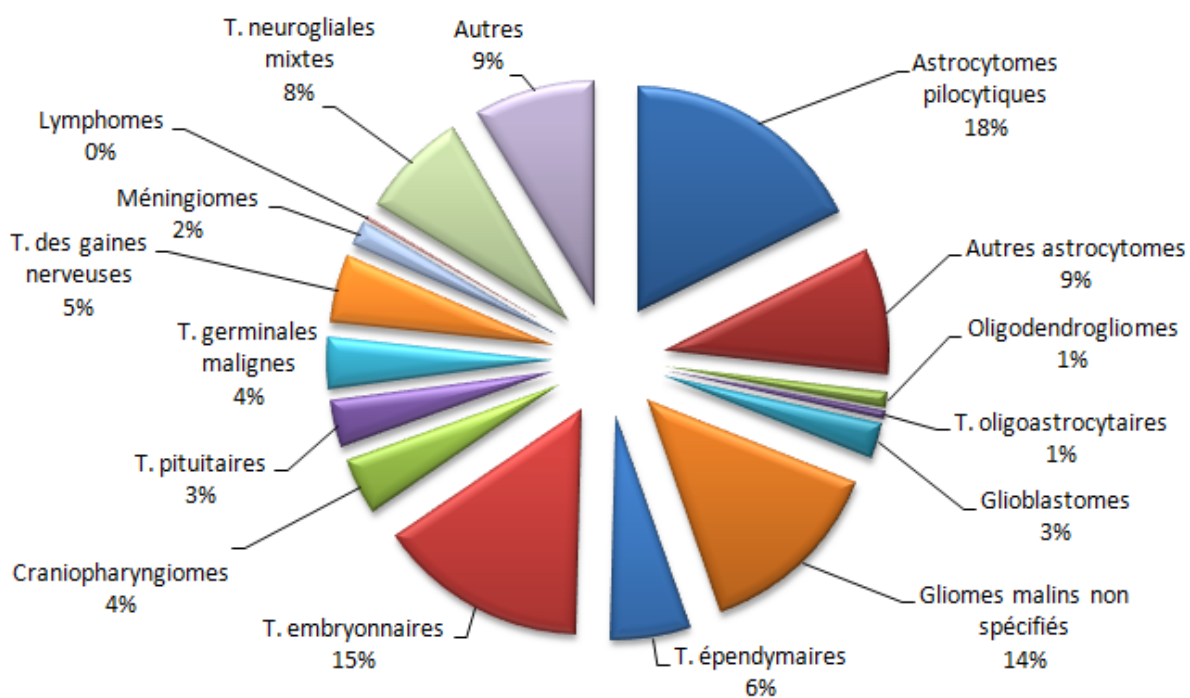


Figure 2 : Répartition par sous-type histologique des tumeurs cérébrales chez les enfants de moins de 15 ans selon une étude épidémiologique menée aux Etats-Unis de 2005 à 2009 (4).

II. L'IRRADIATION CRANIOSPINALE DANS LA PRISE EN CHARGE DES TUMEURS CEREBRALES

La radiothérapie occupe une place importante dans la séquence thérapeutique de prise en charge des tumeurs cérébrales. Elle peut être post chirurgicale, exclusive ou associée à la chimiothérapie de manière concomitante ou séquentielle. Plusieurs techniques peuvent être utilisées selon les localisations et les sous-types histologiques tumoraux : la radiothérapie conformationnelle 3D, la radiothérapie stéréotaxique, la radiothérapie par modulation d'intensité (RCMI) et la protonthérapie. L'irradiation peut être réalisée de façon focale, comme par exemple dans le cadre du traitement des gliomes, méningiomes, lymphomes, crâniopharyngiomes et épendymomes localisés. Mais elle peut être également étendue à l'ensemble de l'axe cérébrospinal et ce, dans le cadre des traitements de la majorité des PNET ainsi que dans le traitement d'autres formes histologiques disséminées à la moelle : c'est ce que l'on nomme l'irradiation crâniospinale.

II.A. Principales indications thérapeutiques de l'irradiation crâniospinale : les PNET

Les tumeurs neuro-ectodermiques primitives (PNET) représentent un groupe de tumeurs embryonnaires formées de cellules peu ou pas différenciées. Il s'agit de tumeurs apparaissant le plus souvent chez l'enfant ou l'adulte jeune de moins de 25 ans. Les PNET comprennent le médulloblastome, situé dans la fosse postérieure, le pinéaloblastome, situé dans l'espace sus-tentorial et d'autres tumeurs comme l'épendymoblastome, le neuroblastome cérébral, ou les PNET indifférenciées qui se situent dans l'espace sus-tentorial ou dans la fosse postérieure.

II.A.1. Le médulloblastome

- Epidémiologie

Le médulloblastome est la plus fréquente des PNET et est localisé à la fosse postérieure. Il représente 15% des tumeurs pédiatriques du système nerveux central et 40% des tumeurs de la fosse postérieure. Il s'agit de la deuxième tumeur du SNC pédiatrique la plus fréquente après les gliomes de bas grade. Le taux d'incidence est de 0,5 pour 100 000 enfants. Le sexe ratio garçon/fille est de 2 pour 1. L'âge moyen de survenue est de 5 à 6 ans chez l'enfant (5).

Un quart des médulloblastomes est diagnostiqué à l'âge adulte (6). Ils représentent 1% de l'ensemble des tumeurs avec une incidence de 0,05 à 0,1 pour 100 000 adultes. L'âge moyen de survenue est de 27 ans. Sa localisation est préférentiellement cérébelleuse hémisphérique, alors qu'elle est plutôt vermienne chez l'enfant (5).

- Anatomopathologie

Les médulloblastomes proviendraient de la plaque neuroépithéliale du toit du 4^{ème} ventricule. La classification OMS les divise en médulloblastomes desmoplasiques (15%) et non desmoplasiques (85%). Ce dernier groupe comporte les médulloblastomes classiques, les médulloblastomes à grandes cellules, les médulloblastomes anaplasiques, et les médulloblastomes à nodularité extensive (7) (8). Le caractère anaplasique est associé à un pronostic plus défavorable (9) (Figure 3).

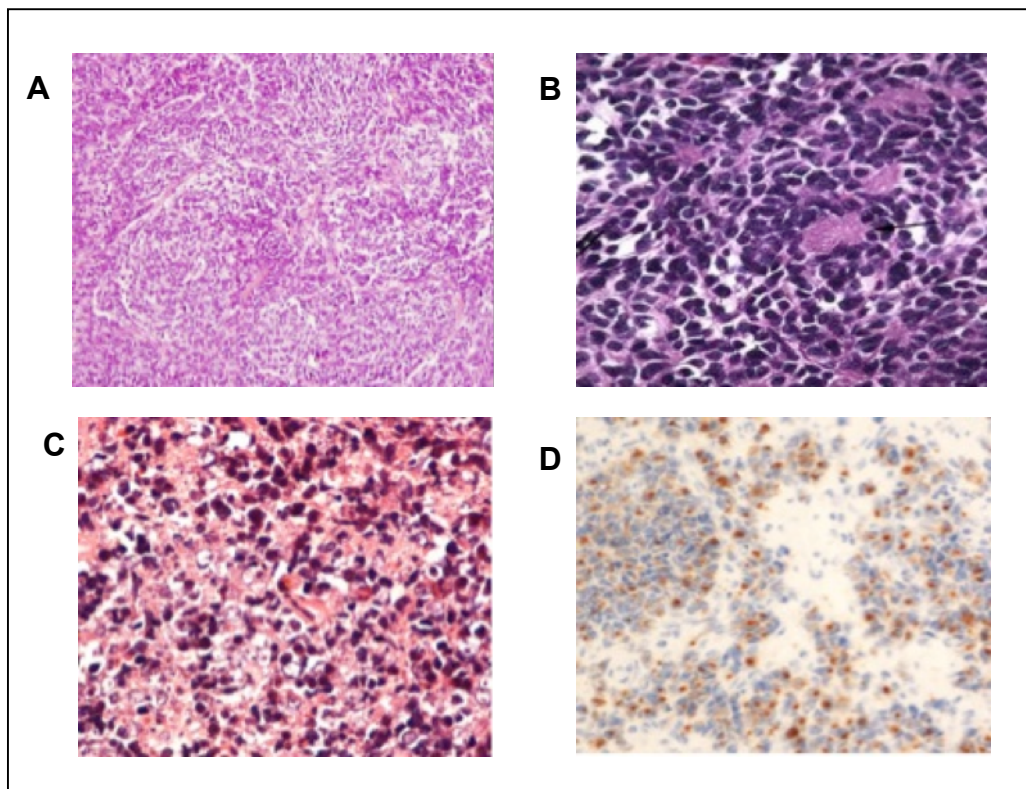


Figure 3 : Représentations de coupes histologiques d'un médulloblastome desmoplasique (A), classique (B), à grandes cellules (C) et anaplasique (D).

La pathogénèse du médulloblastome peut être associée à l'implication de différents gènes intervenant dans des maladies congénitales, tel que le gène *PATCH1*, associé à la maladie de Gorlin, et impliqué dans la voie d'activation Sonic Hedgehog (SHH) ; le gène de la β caténine, qui est impliqué dans la voie de signalisation APC/Wnt/ β caténine et qui joue un rôle dans la polypose adénomateuse familiale et dans le syndrome de Turcot de type II ; ou le gène *p53*, impliqué dans le syndrome de Li-Fraumeni.

Plusieurs études ont ainsi rapporté la possibilité d'une classification fondée sur le risque moléculaire. Par exemple, Northcott *et al.* ont montré, par l'analyse des profils d'expression des différents gènes, que les médulloblastomes pouvaient être subdivisés en 4 sous-groupes aux caractéristiques démographiques, histologiques, cliniques et génomiques distinctes : le groupe WNT, le groupe SHH, le groupe C et D (Figure 4) (10).

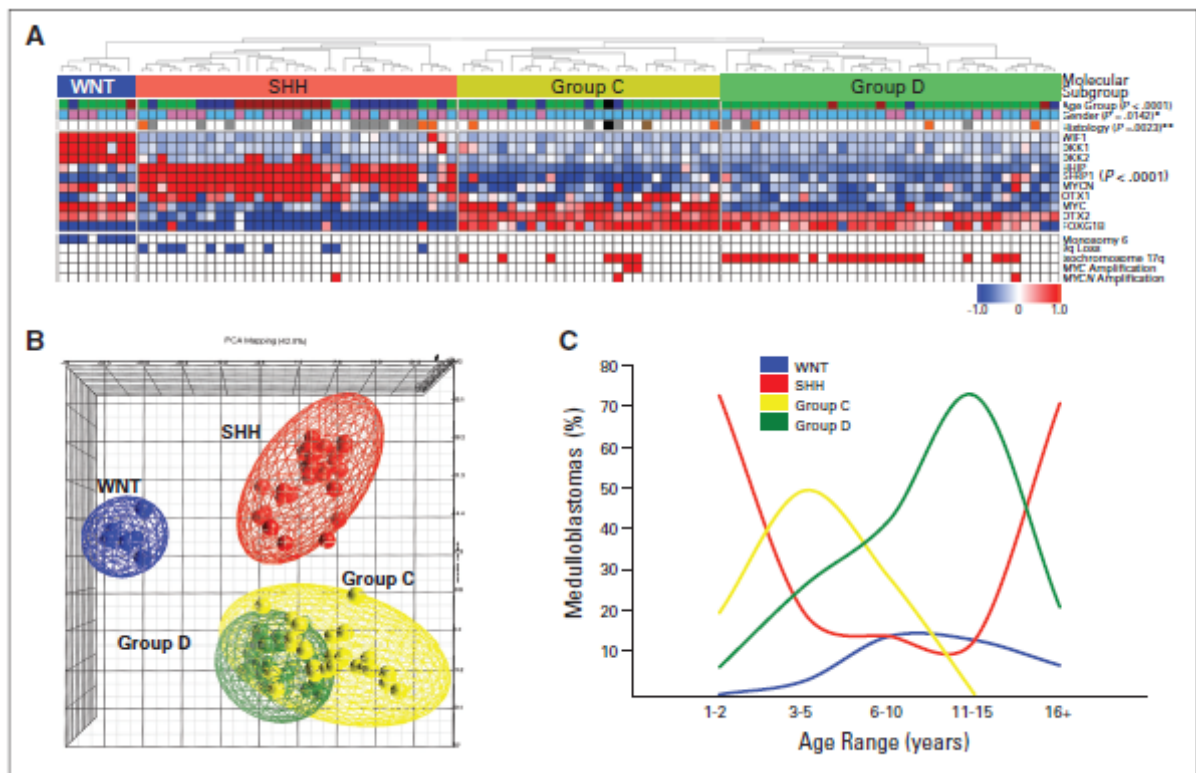


Figure 4 : A : Clustering hiérarchique non supervisé de l'expression de l'exon 1.0 de 103 médulloblastomes. B : Analyse en composante principale des médulloblastomes décrits en A. C : Distribution des âges au diagnostic selon le groupe. (10)

En 2012, Taylor *et al.* ont publié un consensus, basé sur le pool des analyses transcriptionnelles de plusieurs travaux, validant ainsi l'existence de ces 4 sous-groupes (WNT, SHH, 3 et 4), chacun ayant une caractérisation moléculaire, démographique, clinique et pronostique qui lui est propre (Figure 5) (11).

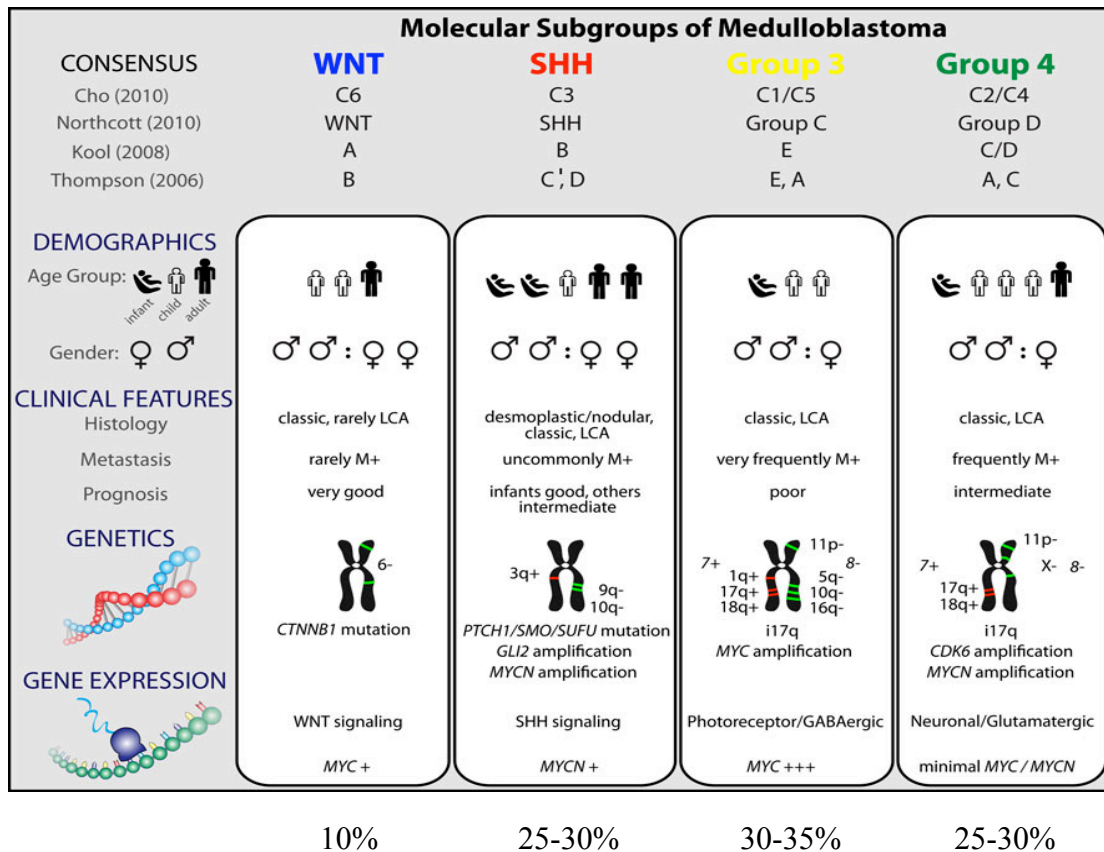


Figure 5 : Comparaison démographique, clinique, pronostique et moléculaire entre les 4 sous-groupes moléculaires de médulloblastomes (11).

De plus, les amplifications de N-Myc et C-Myc sont observées dans environ 10% des cas chez l'enfant. Plusieurs études ont montré que ces amplifications conféraient un pronostic clairement défavorable (12).

- Présentation clinique et bilan diagnostique

Les signes d'appel cliniques sont le plus souvent l'apparition d'un tableau d'hypertension intracrânienne (HTIC) avec nausées, vomissements, ataxie, céphalées, œdème papillaire, paralysie de nerfs crâniens notamment du VI, ou l'apparition d'un déficit moteur. Il peut également s'agir de signes cliniques en rapport à l'envahissement de la fosse postérieure : troubles de déglutition, ataxie tronculaire, mutisme.

Le bilan doit comporter une IRM cérébrale et spinale (en séquences T1, T2, T2 Flair, T2 écho de gradient, perfusion, diffusion) (13) préopératoire qui précise la localisation de la tumeur, le retentissement sur les ventricules, l'infiltration du 4ème ventricule et du tronc cérébral (Figure 6). Elle recherche également la présence de métastases en fosse postérieure, supratentorielles, ou encore spinales. Une IRM postopératoire doit être réalisée 24 à 48 heures après la chirurgie (14), à la recherche d'un éventuel reliquat tumoral postopératoire.

Le reste du bilan consiste en une cytologie du liquide céphalo-rachidien (LCR) réalisée par ponction lombaire entre le 7^{ème} et le 15^{ème} jour postopératoire. Le bilan pré-thérapeutique comportera un bilan audiométrique, un bilan hypophysaire global, une évaluation cognitive, une biologie complète et des mesures staturo-pondérales.

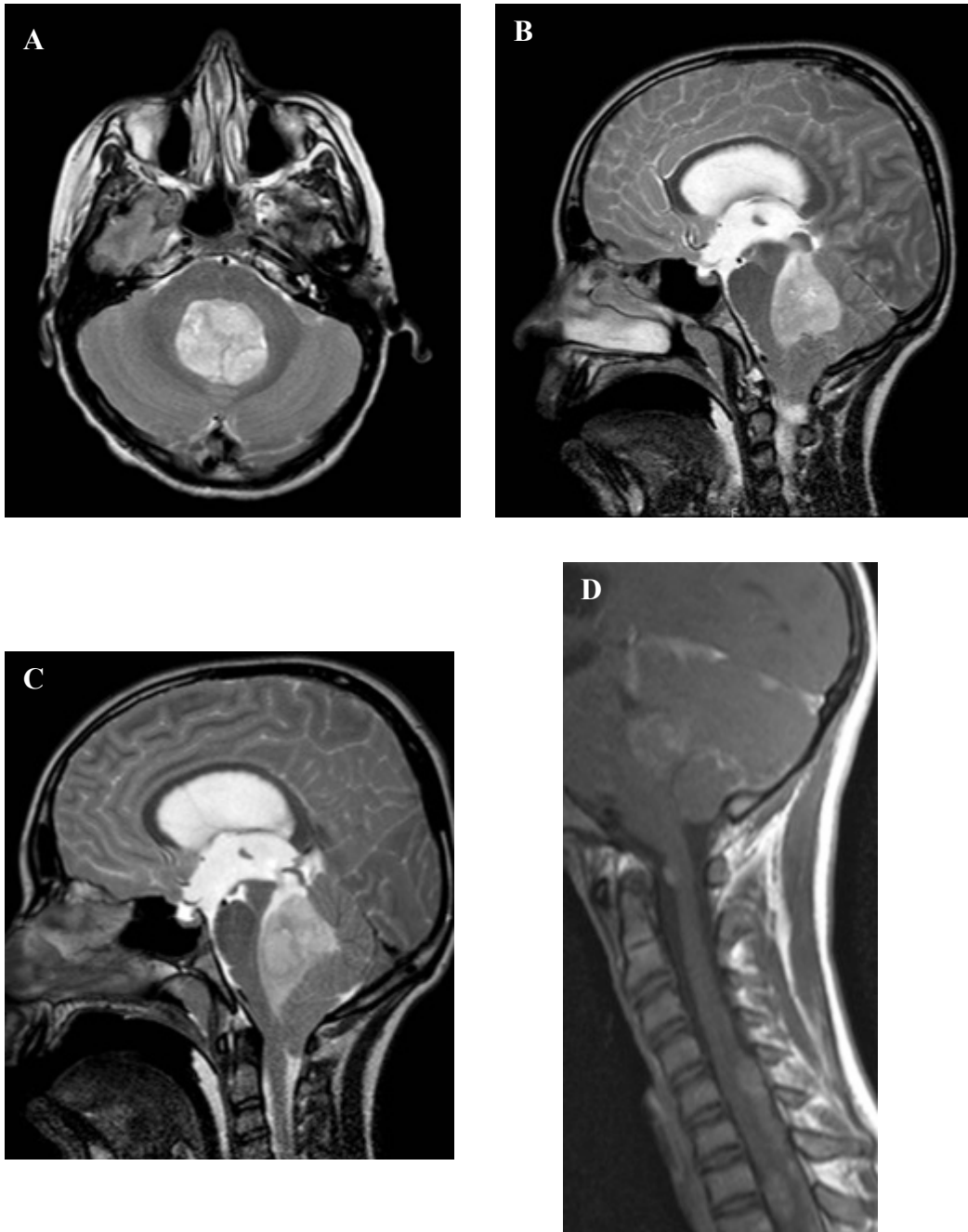


Figure 6 : IRM cérébrale d'un médulloblastome de la fosse postérieure de risque standard en coupe axiale T2 (A) et sagittale T2 (B). Médulloblastome de la fosse postérieure de haut risque avec localisations secondaires médullaires en coupe sagittale T2 (C) et sagittale T1 avec injection de gadolinium (D).

- Classification et facteurs pronostiques

La classification des médulloblastomes s'effectue selon la classification de Chang, basée sur une revue de comptes rendus opératoires et d'autopsies réalisés il y a 40 ans (15). Elle repose sur l'évaluation de l'envahissement locorégional et à distance (Tableau 1).

M0	Pas de métastase sous arachnoïdienne ou hémato-gène
M1	Envahissement méningé à l'examen du LCR
M2	Dépôt nodulaire du cervelet, des espaces sous arachnoïdiens cérébraux, du 3 ^{ème} ventricule, ou des ventricules latéraux
M3	Envahissement méningé sous-arachnoïdien au niveau spinal
M4	Métastase en dehors du système nerveux central

Tableau 1 : Classification de Chang (15).

Toutefois, la classification de Chang est peu utilisée. En pratique, on distingue plutôt les médulloblastomes des enfants de moins de 5 ans et de plus de 5 ans, ainsi que deux groupes pronostiques définis selon le stade localisé ou non, le résidu post-opératoire, le sous-type anatomopathologique et le profil biologique moléculaire avec l'amplification de C-Myc et N-Myc (16) (17) (18) (19). On définit ainsi :

- **Les médulloblastomes de risque standard** : stade localisé (M0), résection macroscopique totale ou subtotale avec reliquat post-opératoire $\leq 1.5 \text{ cm}^2$, histologie non anaplasique et non à grandes cellules, pas d'amplification de C-Myc ou N-Myc.
- **Les médulloblastomes de haut risque** : stade métastatique, ou reliquat post-opératoire $> 1.5 \text{ cm}^2$, ou sous-type anaplasique ou à grandes cellules, ou amplification de C-Myc ou N-Myc.

Au diagnostic, deux tiers des patients sont considérés à risque standard et un tiers à haut risque. La survie sans récurrence à 5 ans, selon la série, est de 60-90% pour les risques standard et de 20-40%, passant à 50-85% avec la chimiothérapie adjuvante pour les hauts risques (17).

• Traitement du médulloblastome

Le premier temps thérapeutique est dans 60 à 80% des cas le traitement de l'hypertension intracrânienne. Il consiste souvent en l'administration de corticoïdes et en la réalisation d'une dérivation ventriculaire (par ventriculocysternostomie ou par dérivation ventriculo-péritonéale) si nécessaire, avant le geste chirurgical de résection tumorale.

Puis une résection chirurgicale doit être réalisée par une équipe neurochirurgicale familière de ce type de chirurgie. Elle est à la fois diagnostique et thérapeutique. Elle doit être la plus complète possible sans risque de séquelle fonctionnelle. En effet, il a été montré que le pronostic est fortement influencé par le reliquat post-opératoire (20) (Figure 7). Par exemple, les essais du Children's Cancer Group (CCG) ont retrouvé un taux de survie sans événement à cinq ans de 78% chez les enfants avec un résidu postopératoire inférieur à 1,5 cm² contre 54% pour les autres enfants (21) (22) (23) (24).

Dans le cadre de lésions étendues difficilement extirpables, une chimiothérapie de réduction tumorale peut être réalisée au préalable.

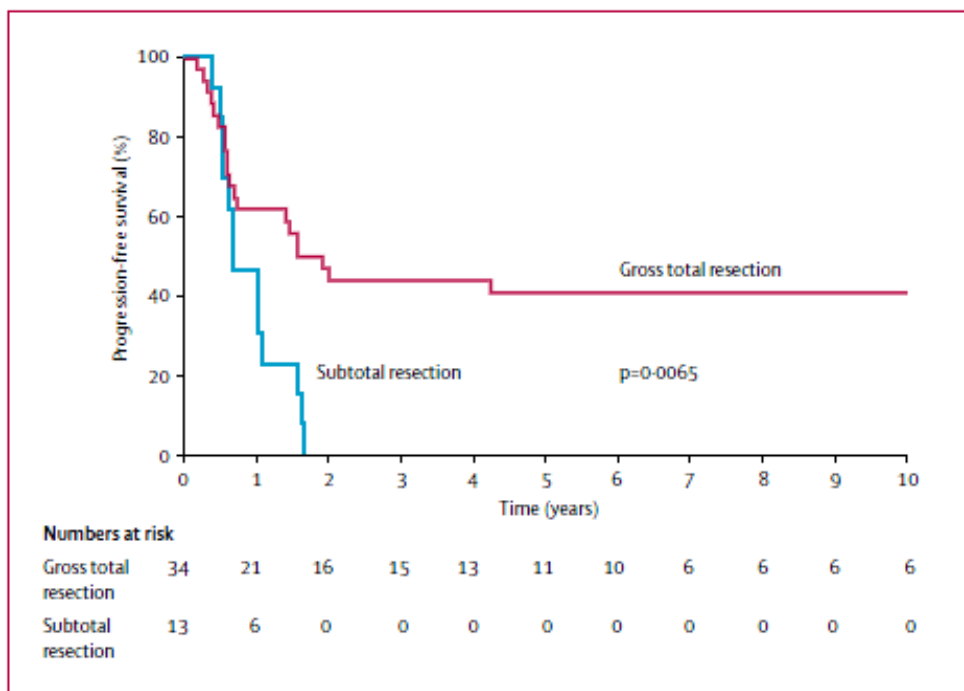


Figure 7 : Courbe de survie sans progression selon le type de résection chirurgicale, chez les patients de moins de 5 ans non métastatiques, sans résidu radiologique, de risque standard (20).

Le traitement adjuvant est ensuite administré par radiothérapie plus ou moins chimiothérapie (Tableau 2). Les agents cytotoxiques les plus souvent utilisés sont l'association CCNU-Vincristine-Cisplatine ou Carboplatine-VP16. La chimiothérapie est proposée dans le groupe risque standard chez l'enfant de plus de cinq ans en compensation de la diminution de dose d'irradiation crâniospinale (25). Elle doit être

évaluée dans ce même groupe chez l'adulte. Elle est indispensable pour le traitement des formes à haut risque chez l'adulte et l'enfant (23). La chimiothérapie est utilisée de façon exclusive chez l'enfant de moins de cinq ans pour éviter les séquelles, notamment cognitives, de la radiothérapie (26) (27). L'irradiation n'est réservée qu'en cas de rattrapage après récurrence.

	Enfant de moins de 5 ans	Enfant de plus de 5 ans	Adulte
Médulloblastome de risque standard	Chimiothérapie intensive Radiothérapie focale pour les lésions non desmoplastiques	Irradiation crâniospinale bifractionnée Ou Radiothérapie crâniospinale standard et chimiothérapie adjuvante	Radiothérapie crâniospinale
Médulloblastome de haut risque	Chimiothérapie intensive Si mauvaise réponse, rattrapage par chimiothérapie et irradiation crâniospinale	Chimiothérapie intensive, irradiation crâniospinale puis chimiothérapie d'entretien	Radiothérapie crâniospinale et chimiothérapie

Tableau 2 : Stratégies de prise en charge du médulloblastome selon le groupe pronostique et l'âge.

II.A.2. Le pinéaloblastome

Le pinéaloblastome est une PNET qui se développe dans la région pinéale. De par sa localisation, il se révèle le plus souvent par la survenue d'une HTIC ou de troubles de l'oculomotricité (syndrome de Parinaud) ou encore de troubles endocriniens (diabète insipide par extension à la région hypothalamo-pituitaire, insuffisance antéhypophysaire, trouble du sommeil). Le bilan d'extension repose sur l'IRM cérébrale et médullaire et l'analyse du LCR (Figure 8).

Le pronostic est lié à l'extension initiale au diagnostic et à la qualité de l'exérèse chirurgicale. Le traitement repose sur une prise en charge chirurgicale la plus complète possible. La chirurgie est ensuite suivie par l'irradiation et la chimiothérapie.

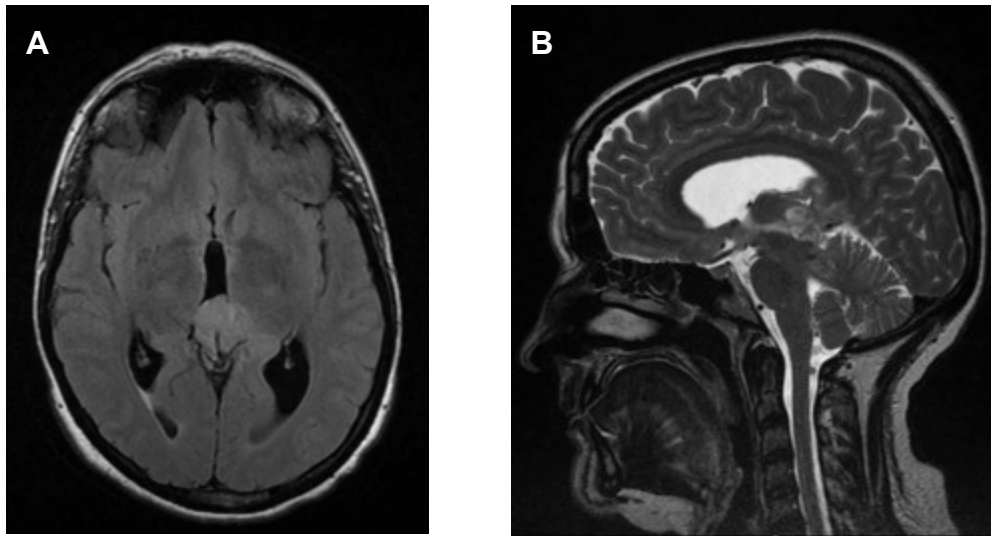


Figure 8 : IRM en coupe axiale T2 Flair (A) et sagittale T2 (B) d'un pinéaloblastome de la région pinéale.

II.A.3. Les autres types de PNET sus-tentorielles

La majorité d'entre elles sont dites indifférenciées dans la classification anatomopathologique de l'OMS. Elles sont le plus souvent de localisation hémisphérique et sont souvent volumineuses au diagnostic car elles peuvent rester longtemps peu ou pas symptomatiques. Elles concernent surtout les jeunes enfants. Ce sont des tumeurs agressives avec un potentiel de dissémination leptoméningée important. Le bilan d'extension comprendra ainsi une IRM cérébrale et une analyse du LCR (Figure 9). Leur pronostic dépend de l'extension tumorale au diagnostic et de la qualité de l'exérèse chirurgicale. Le traitement repose sur une prise en charge chirurgicale la plus complète possible, sur une irradiation dont les volumes dépendent de l'extension initiale, et sur une chimiothérapie qui peut être intensifiée. Les protocoles de chimiothérapie sont en cours d'évaluation mais la grande hétérogénéité de ces tumeurs rend difficile la recherche du meilleur protocole tant leur chimiosensibilité est variable. Des progrès sont attendus dans la caractérisation de ces tumeurs grâce aux avancées de la biologie moléculaire.

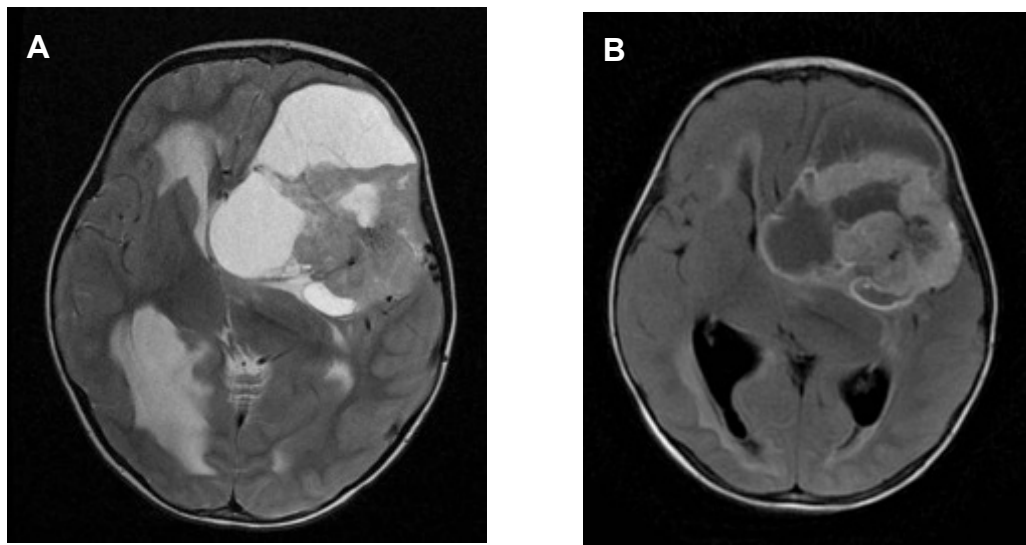


Figure 9 : IRM en coupe axiale T2 (A) et T2 Flair (B) d'une PNET sus-tentorielle.

II.B. Les modalités de l'irradiation crâniospinale classique

L'irradiation crâniospinale joue un rôle fondamental dans la prise en charge thérapeutique des PNET et notamment du médulloblastome. Compte tenu du risque de dissémination leptoméningée, la radiothérapie focale de la fosse postérieure n'est pas suffisante. C'est pourquoi le traitement de référence est une radiothérapie de l'ensemble du névraxe avec une irradiation de la fosse cérébrale postérieure ainsi qu'une irradiation prophylactique de l'ensemble du système nerveux central. L'efficacité de ce traitement a, en effet, été bien démontrée. Plusieurs études ont confirmé l'augmentation du taux de contrôle local grâce à l'amélioration des techniques d'irradiation (28) (29) (30) avec des taux de survie sans récurrence à cinq ans entre 55 et 70% (31).

L'irradiation crâniospinale classique s'effectue le plus souvent en décubitus ventral, avec hyper extension cervicale pour éviter que les champs antéropostérieurs ne ressortent par la cavité buccale. Un masque thermoformé est utilisé pour l'immobilisation de la tête (Figure 10).



Figure 10 : Position de traitement pour l'irradiation crâniospinale classique : position du patient en décubitus ventral avec utilisation d'un masque de contention thermoformé.

L'irradiation cérébrale classique est délivrée selon deux faisceaux opposés centrés à mi-épaisseur, avec un cache personnalisé de la face. La surimpression sur la fosse postérieure est réalisée en irradiation conformationnelle 3D à l'aide des images de l'IRM et du scanner de centrage. L'irradiation spinale comporte un champ allant de la vertèbre C2 jusqu'au bord inférieur de S2 (ou jusqu'au niveau du cul-de-sac méningé visualisé sur l'IRM). Les limites latérales s'étendent à 1 cm du bord des pédicules pour pouvoir bien inclure la sortie des racines nerveuses (jusqu'à 2 cm au niveau du sacrum pour couvrir les foramens sacrés) (Figures 11 et 12). Chez certains patients, deux champs d'irradiation adjacents sont nécessaires pour couvrir toute la moelle puisque la taille maximale des champs en radiothérapie conventionnelle est de 40 centimètres. Ces deux champs adjacents posent le problème des recoupes de champs. En effet, ces jonctions sont sources de surdosage avec l'apparition de points chauds localisés le plus souvent en regard du larynx (entre le champ cérébral et le champ de l'axe spinal supérieur) ainsi qu'en regard de la moelle (entre les deux champs spinaux supérieur et inférieur). Ces recoupes peuvent également entraîner des risques de sous-dosages au volume cible traité pour justement éviter la formation des points chauds.

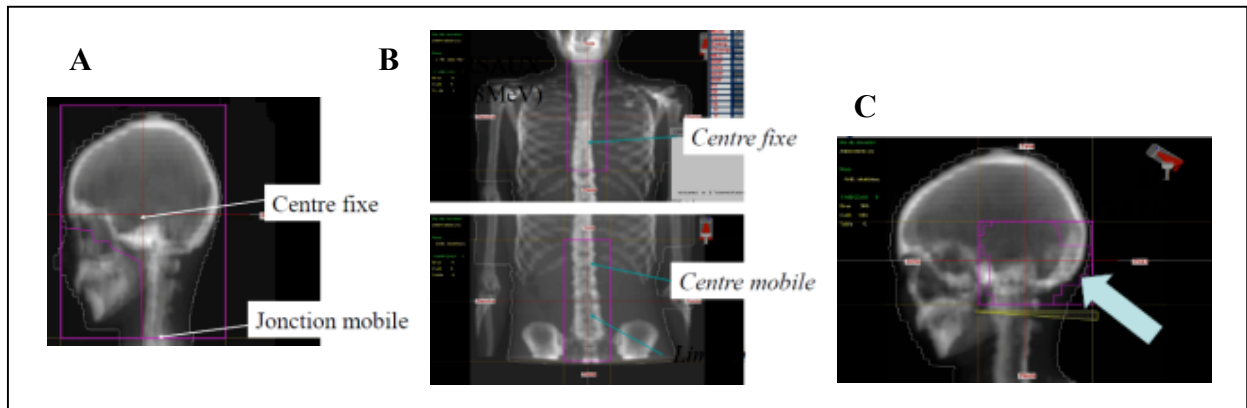


Figure 11 : Représentation des champs cérébro (A) spinal (B) et de la surimpression sur la fosse postérieure (C) en irradiation crâniospinale classique



Figure 12 : Distribution de dose pour l'irradiation crâniospinale classique. La courbe rouge représente l'isodose 107%, la courbe verte l'isodose 95%, la courbe jaune l'isodose 50% et la courbe bleue l'isodose 30% (adapté de Sharma, *et al.* (32)).

Les doses données étaient initialement de 36 Gy pour l'encéphale et l'axe spinal et 54 Gy sur la fosse cérébrale postérieure et sur les éventuelles métastases (54 Gy pour les métastases cérébrales et les métastases spinales en dessous de L2, 39 à 45 Gy pour les métastases spinales au-dessus de L2), en fractions de 1,8 Gy sur un étalement standard d'une fraction journalière. Les différentes études pédiatriques ont montré que l'irradiation crâniospinale doit s'effectuer avec le plus de précisions possibles car chaque écart de plan de radiothérapie entraîne un risque de rechute (33). De plus, le délai chirurgie-radiothérapie ainsi que la durée de l'irradiation sont des facteurs pronostiques importants. Un délai optimal entre la chirurgie et le début de l'irradiation est de 4 à 6 semaines. Les interruptions de traitement restent péjoratives pour la réponse thérapeutique (34).

Pendant longtemps, le traitement du médulloblastome de l'enfant et de l'adulte a ainsi consisté en une irradiation crâniospinale de 36 Gy avec un complément jusque 54 Gy dans la fosse postérieure. Toutefois, des séquelles post thérapeutiques ont été mises en évidence au cours du temps, notamment chez les enfants, avec des retentissements à long terme sur leur développement staturo-pondéral, neurocognitif, endocrinien et auditif.

II.C. Les toxicités de l'irradiation crâniospinale

Les effets secondaires de l'irradiation crâniospinale peuvent se diviser en effets précoces (jusqu'à 90 jours après l'irradiation) et tardifs (après 90 jours).

II.C.1. Toxicités aiguës

Les effets secondaires aigus sont transitoires et régressifs. Les toxicités les plus fréquentes sont l'apparition de troubles digestifs tels que les nausées, la dysphagie, l'œsophagite. L'aplasie médullaire est également fréquente, dès 12 à 15 Gy selon les traitements préalablement reçus. On note également une asthénie avec trouble de concentration. Il peut exister des troubles cutanéomuqueux tels que l'alopecie, qui reste transitoire, ou la mucite. Enfin, une pneumopathie radique peut parfois survenir à la phase aiguë (35).

II.C.2. Toxicités tardives

Les effets secondaires à long terme peuvent apparaître à 6 mois de la fin du traitement ou beaucoup plus tardivement. Ils sont le plus souvent irréversibles. Il s'agit de l'apparition de troubles endocriniens par insuffisance hypophysaire, de troubles cognitifs, de toxicités auditives pouvant aller jusqu'à la surdité, et de problèmes staturo-pondéraux tels que la scoliose ou les troubles de croissance. Les séquelles à long terme sont d'autant plus sévères que l'enfant est plus jeune au diagnostic.

Le déficit endocrinien après irradiation de l'ensemble du crâne est fortement lié à la dose (36). La complication la plus fréquente est le déficit en hormone de croissance, directement corrélé à la dose reçue par l'hypophyse (37) ainsi qu'à l'utilisation de la chimiothérapie (38). Les retards staturo-pondéraux peuvent être associés à une puberté précoce, liée à une hydrocéphalie prolongée ou à l'irradiation encéphalique (39). Il peut également apparaître de façon plus tardive une dysthyroïdie et un déficit en ACTH. L'hypothyroïdie périphérique survient environ dans 60 % des cas après quatre ans. Elle peut survenir dès la dose de 25 Gy à la thyroïde. Elle est favorisée par la dose de sortie du champ spinal et la recoupe des jonctions entre le champ cérébral et le champ spinal (40). Peu de données sont disponibles pour le retentissement endocrinien chez l'adulte.

Les séquelles cognitives peuvent porter sur des difficultés d'acquisition, des troubles de mémoire, de l'attention, du langage (41). La décroissance du quotient intellectuel (QI) semble être proportionnelle à la dose reçue et au volume irradié (42). La perte de QI est évaluée après 36 Gy entre 2,4 et 5,6 points par année après l'irradiation (41). La phase de plateau ne s'observe pas avant dix à quinze ans après l'irradiation puisqu'il s'agit le plus souvent d'enfants irradiés de bas âge. Peu d'études ont été réalisées sur les adultes ; le retentissement sur les fonctions cognitives et sur la qualité de vie est donc peu souvent rapporté.

Les toxicités auditives apparaissent quand des doses entre 50 et 60 Gy sont délivrées aux oreilles internes (43). Elles sont potentialisées par l'utilisation de chimiothérapies dérivées du platine. Elles se développent dans les 6 à 12 mois après l'irradiation et deviennent souvent irréversibles.

Enfin, l'irradiation spinale peut entraîner une diminution de la croissance des vertèbres, des déformations rachidiennes ou une ostéopénie (44), ce d'autant plus qu'elle est réalisée à un âge précoce. On observe souvent une réduction de taille à l'âge adulte qui est liée au déficit en GH, à une puberté précoce et à la toxicité directe de l'irradiation sur les vertèbres (45).

Concernant le risque de second cancer, il s'agit d'un effet secondaire très difficile à étudier compte tenu du recul important nécessaire. Il est quasiment impossible d'établir si l'augmentation du risque est l'effet du traitement ou une augmentation de la susceptibilité génétique qui aurait causé la première tumeur. Ceci étant dit, plusieurs études ont rapporté un risque cumulé de second cancer variant de 1,7% à 13%. Il s'agissait de méningiome, d'astrocytome, de sarcome ovarien, voire de leucémie aiguë. Dans une des séries, 70% des secondes tumeurs se situaient dans les champs d'irradiation (46).

Compte tenu de ces toxicités neurocognitives, endocrinologiques, auditives, la stratégie thérapeutique en radiothérapie s'est ensuite tournée vers des études de désescalade de dose, de réduction des volumes et de modifications du fractionnement.

II.D. La désescalade de dose

Les premiers essais de réduction de dose sont apparus en 1995. En effet, la SIOP (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique) a randomisé 364 patients traités pour un médulloblastome de bas risque entre un schéma de dose standard à 35 Gy pour l'axe crâniospinal et une surimpression de 20 Gy pour la fosse postérieure *versus* une dose de 25 Gy pour l'axe avec un boost de 30 Gy en fosse postérieure. Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en terme de survie entre les deux modalités de traitement (survie à 5 ans : 75 vs. 69%), même si le bras faible dose obtenait des résultats moins satisfaisants (47).

En 2000, l'essai du POG (Pediatric Oncology Group) a randomisé 88 patients présentant un médulloblastome de risque standard entre irradiation de l'axe cérébrospinal à la dose de 23,4 Gy et surimpression de la fosse postérieure à 54 Gy vs. 36 Gy sur l'axe spinal et 54 Gy sur la fosse postérieure. L'augmentation du

nombre de rechutes leptoméningées dans le bras irradié à faible dose a nécessité la fermeture prématurée de l'étude (30).

Les premiers efforts de réduction de dose pour les patients à risque standard ont donc été associés initialement à des résultats peu satisfaisants, voire à une baisse de la survie sans progression. Toutefois, ces résultats décevants pouvaient être expliqués par l'absence de chimiothérapie adjuvante, associée à l'irradiation. Les études suivantes se sont donc attelées à essayer d'augmenter l'efficacité de la baisse de dose en administrant de façon concomitante une chimiothérapie.

L'essai de Packer en 2006 a randomisé 422 patients de 3 à 21 ans présentant un médulloblastome de risque standard entre un traitement à dose réduite (23,4 Gy sur l'axe, 55,8 Gy sur la fosse postérieure), suivi de deux protocoles de chimiothérapie adjuvante (soit CCNU-cisplatine-vincristine ou cyclophosphamide-cisplatine-vincristine). Les taux de survie sans progression (SSP) et de survie globale à 5 ans étaient de 81% +/- 2,1% et 86% +/- 9%. Ces taux étaient tout à fait comparables avec ceux obtenus par un traitement à dose plus importante (25).

En 2008, dans l'étude de Merchant, 86 patients ayant un médulloblastome de risque standard ont été traités par radiothérapie débutant dans les 28 jours suivant la chirurgie. L'irradiation s'effectuait de façon conformationnelle à une dose de 23,4 Gy sur l'axe cérébrospinal avec un boost de 36 Gy sur la fosse postérieure, et un complément de dose de 55,8 Gy sur le site primitif. La chimiothérapie adjuvante était réalisée par 4 cycles de cyclophosphamide, cisplatine et vincristine haute dose. La survie sans récurrence à 5 ans était de 83% ± 5%, comparable à celle des schémas de dose classique (48).

Ces études montrent ainsi que la réduction de dose n'altère pas la SSP et la survie globale lorsque l'irradiation est suivie d'une chimiothérapie adjuvante. La chimiothérapie adjuvante permet donc une réduction de dose de l'irradiation crânio-spinale, voire même une absence d'irradiation chez les enfants de moins de 3 ans (25) (49). Actuellement, le traitement standard des médulloblastomes de risque standard repose donc sur une irradiation crânio-spinale de 23,4 Gy suivie d'un boost jusqu'à 54 Gy sur la fosse postérieure puis d'une chimiothérapie adjuvante.

Toutefois, chez les patients adultes atteints de médulloblastome de risque standard, les stratégies restent controversées (50). Une étude multicentrique rétrospective a montré une survie sans événement à cinq ans de 72 % et à dix ans de 55% chez une population d'adultes présentant des médulloblastomes tous stades confondus. Dans le sous-groupe à risque standard, le taux de survie globale à 5 ans était identique chez les patients traités par une irradiation crâniospinale exclusive de 36 Gy seule et chez ceux traités avec des doses inférieures à 34 Gy avec une chimiothérapie ($p=0,7$) (23). Il semblerait donc possible de réduire la dose dans les groupes de médulloblastomes adultes à risque standard recevant une chimiothérapie adjuvante. Néanmoins, les études publiées présentent des limites en terme de qualité de contrôle dosimétrique. Les séries étant rétrospectives, il n'y a pas eu de contrôle qualité des plans de traitement alors que l'on sait que le risque de rechute est fortement corrélé aux variations des plans de traitement (67% de taux de rechute à 3 ans dans le groupe de patients ayant deux déviations majeures de traitement vs. 78% dans le groupe présentant trois déviations majeures (33)). Le traitement standard chez l'adulte reste donc une irradiation crâniospinale de 36 Gy suivie d'un complément de 18 Gy dans la fosse cérébrale postérieure, en l'absence de preuve scientifique formelle.

II.E. La réduction des volumes

Afin de diminuer au maximum les séquelles, il existe également un rationnel pour la réduction des volumes d'irradiation. Plusieurs études évaluent ainsi l'intérêt de réduire l'irradiation de la fosse postérieure dans sa totalité en choisissant d'irradier le lit tumoral (33). Par exemple, dans l'étude de Merchant (48), les patients ont été traités par irradiation délivrant une dose de 23,4 Gy sur l'axe cérébrospinal, 36 Gy dans la fosse postérieure et 55,8 Gy sur le site primitif incluant le lit tumoral avec une marge de 2 cm. Le volume de fosse postérieure recevant plus de 55 Gy a été réduit en moyenne de 13%. La réduction de doses aux cochlées, lobes temporaux et hypothalamus était significative. Cette étude prospective montre donc que l'irradiation du lit tumoral plutôt que toute la fosse postérieure après 23,4 Gy donne des taux de survie sans récurrence identiques aux schémas d'irradiation de la fosse postérieure complète.

II.F. Les modifications du fractionnement

II.F.1. L'hyperfractionnement

L'hyperfractionnement en radiothérapie est une technique qui exploite l'effet différentiel de la capacité de réparation entre la tumeur et les tissus sains à renouvellement lent. En effet, en hyperfractionnant, la dose par fraction est moindre. Or, le modèle linéaire quadratique, exprimant la relation entre la dose et la réponse thérapeutique, montre que de petites doses par fraction données plus d'une fois par jour avec un intervalle de 6 à 8 heures (intervalle basé sur la cinétique de réparation des tissus sains) permettent une redistribution des cellules tumorales proliférantes dans le cycle cellulaire, donc dans une phase plus radiosensible. De plus, les travaux de radiobiologie montrent que les tissus sains à renouvellement lent sont très sensibles à la dose par fraction. En hyperfractionnant, le risque de complications tardives est donc diminué. Ce concept autorise ainsi une escalade de dose pour augmenter le contrôle tumoral local. L'hyperfractionnement est donc utilisé pour améliorer l'index thérapeutique, en potentialisant l'effet anti tumoral sans augmenter le risque de complications tardives.

Cette technique trouve sa place dans le traitement des lésions du système nerveux central. En effet, les tumeurs cérébrales sont le plus souvent radorésistantes et nécessitent une augmentation de dose pour obtenir un effet biologique important. Par ailleurs, le tissu neuronal sain est un tissu à renouvellement lent et il est à risque de toxicités tardives. L'hyperfractionnement permet dans ce contexte, une augmentation de dose sur la tumeur sans potentialiser les complications tardives.

Ainsi, plusieurs études se sont attachées à rechercher l'effet de l'hyperfractionnement sur le contrôle local et les effets secondaires. Carrie *et al.* en 2009, dans le cadre du protocole MSFOP proposent un protocole de radiothérapie bifractionnée (1 Gy par fraction) de 36 Gy sur l'ensemble du névraxe et 68 Gy sur le lit tumoral, sans chimiothérapie. Ce schéma de dose n'a pas entraîné d'augmentation du taux de rechute et semblait diminuer les séquelles neuropsychologiques à long terme, même si l'évaluation cognitive restait difficile à mettre en œuvre (51). Gandola en 2009 confirme la faisabilité de l'hyperfractionnement dans les groupes de médulloblastomes à haut risque (52).

C'est surtout l'essai du SIOP PNET 4 en 2012 qui montre des résultats à long terme (53). Cette étude, réalisée sur 340 patients âgés de 4 à 21 ans, de 122 centres européens, compare en terme de survie globale et de survie sans progression deux schémas de fractionnement : un fractionnement conventionnel (STRT) et un hyperfractionnement (HFRT) (Figure 13). Le bras STRT recevait 23,4 Gy sur l'axe crâniospinal, 54 Gy sur la fosse postérieure, en 42 jours en 30 fractions de 1,8 Gy par jour, 5 jours par semaine. Le traitement hyperfractionné délivrait 36 Gy sur l'axe, 60 Gy sur la fosse, 68 Gy sur le lit tumoral en 68 fractions, 1 Gy deux fois par jour avec un intervalle de 8 heures entre les fractions, sur un total de 48 jours. L'irradiation a été réalisée de façon concomitante avec des cures de vincristine et a ensuite été suivie d'une chimiothérapie adjuvante (8 cycles de cisplatine, lomustine, vincristine).

Treatment	Gy	No. of Fractions	BED (Gy)*	
			CNS Late Effects ($\alpha/\beta = 2$)	Antitumor Effect ($\alpha/\beta = 10$)
STRT arm				
CSRT	23.4	13	22.2	23.1
Posterior fossa	55.8	31	51.8	53.4
HFRT arm				
CSRT	36	36	27	33
Posterior fossa	60	60	45.1	54.9
Tumor bed	68	68	51	62

Abbreviations: BED, biologic equivalent dose; CSRT, craniospinal radiotherapy; HFRT, hyperfractionated radiotherapy; STRT, standard (conventional) radiotherapy.
 *BED in Gy (measured against 2 Gy per fraction) for STRT and HFRT, according to the formula $nd \times [1 + d/(\alpha/\beta)]$, where n = the number of fractions and d = dose/fraction (Gy).

Figure 13 : Doses des schémas d'irradiation conventionnel (STRT) et hyperfractionné (HFRT) avec les équivalences de doses pour les effets secondaires sur le tissu neural sain et pour le contrôle tumoral (53).

Il n'a pas été mis en évidence de différence en terme de survie globale ou de SSP entre les deux schémas de traitement : survie à 5 ans de 79% \pm 2 pour le bras STRT vs. 86% \pm 2 pour le bras HFRT ($p = 0,9$) ; SSP à 5 ans de 78% \pm 3 pour le bras STRT vs. 81% \pm 3 pour le bras HFRT ($p = 0,9$). En terme de toxicité, il n'a pas été mis en évidence de différence de perte d'audition entre les deux bras. L'étude a ainsi conclu que les schémas hyperfractionnés sont tout à fait réalisables avec des taux de survie identiques et des toxicités comparables au traitement classique.

II.F.2. L'hypofractionnement

L'hypofractionnement, c'est-à-dire l'augmentation des doses par fraction, a également été étudié dans le cadre de l'évaluation de la radiothérapie stéréotaxique fractionnée focale pour des récurrences de médulloblastomes sur des volumes restreints. Ainsi, entre 1991 et 2005, 12 patients présentant une récurrence de médulloblastome et 2 patients suivis pour une récurrence supratentorielle d'une PNET ont été traités par irradiation stéréotaxique hypofractionnée de 30 à 40 Gy en 6 à 8 fractions, par des arcs non coplanaires ou par des champs non coplanaires conformationnels. La survie globale moyenne était de 29 mois (IC 95% : 6-51 mois) et la survie sans récurrence de 12 mois (IC 95% : 5-19 mois). La survie sans progression locale à 1 et 3 ans était respectivement de 80% (IC 95% : 55-100%), et de 48% (IC 95% : 11-85%). Les toxicités aiguës étaient essentiellement des nausées, vomissements relatifs à un syndrome d'HTIC chez 4 patients dont un patient nécessitant une chirurgie de dérivation. Un patient a présenté une toxicité tardive sous la forme d'une radionécrose sans traduction neurologique (54). L'hypofractionnement avec irradiation stéréotaxique permet donc un taux de contrôle local important avec une toxicité acceptable pour les patients ayant une récurrence locale d'une PNET.

III. LA RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE AVEC MODULATION D'INTENSITE (RCMI)

III.A. Les principes de la radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

La radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité (RCMI) consiste en une technique où l'intensité des faisceaux varie au cours de l'irradiation (Figure 14).

L'objectif de cette technique est de conformer les champs statiques aux volumes complexes de traitement. Ce principe utilise la méthode de planification inverse, permettant de calculer la modulation appliquée à un ensemble de faisceaux convergents, de manière à obtenir la distribution de dose souhaitée au sein d'un volume cible de forme complexe.

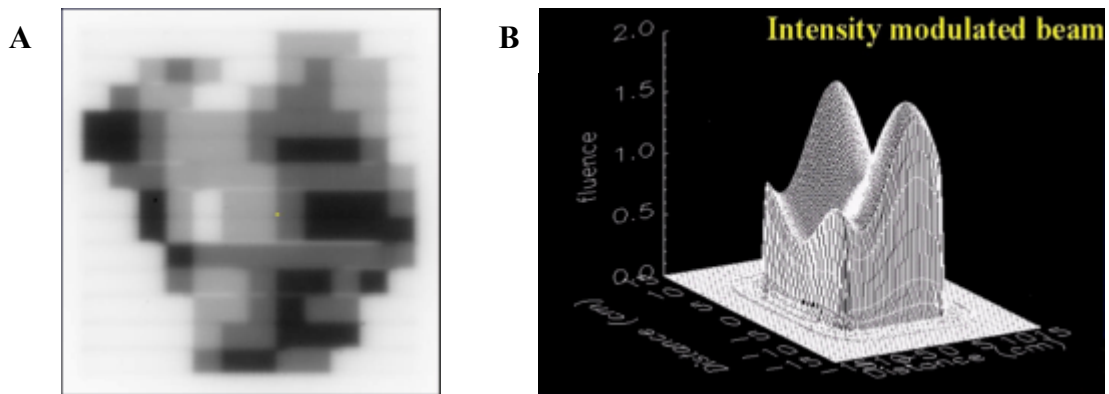


Figure 14 : Représentation de la projection du champ (A) et représentation schématique en 3D (B) d'un faisceau d'intensité modulée, utilisé pour le traitement par RCMI.

Grâce aux collimateurs multilames, on peut modifier la fluence (quantité de photons par unité de surface) des faisceaux pour s'adapter aux volumes cibles et aux organes sains. On crée ainsi des faisceaux non homogènes en intensité en déplaçant les lames lors de faisceaux statiques successifs (technique dite du « step and shoot »), ou par un mouvement en continu des lames (technique dynamique en fenêtre glissante dite « sliding window »).

III.B. Les avantages de la RCMI

La RCMI utilisée pour l'irradiation crâniospinale pourrait présenter plusieurs avantages. D'une part, elle permet d'améliorer la conformité entre le volume cible et le volume traité, surtout pour les volumes de forme complexe. C'est le cas notamment des volumes cibles de forme concave, comme par exemple la fosse postérieure avec la nécessité d'épargner les organes à risque (OAR) tels que les oreilles internes ou les parotides. De plus, elle permet d'homogénéiser la dose au sein du volume cible. La RCMI autorise également des gradients de dose élevés dans des zones précises, ce qui permet d'augmenter les doses délivrées à des petits volumes choisis, en épargnant les organes à risque autour.

III.C. Les inconvénients de la RCMI

Selon certains auteurs, compte tenu du fort gradient de dose, les potentielles erreurs de repositionnement pourraient entraîner un risque de surdosage des OAR et de sous-dosage du volume cible prévisionnel (PTV). Ce qui nécessiterait donc

d'augmenter la marge du volume cible clinique (CTV) au PTV. Or, tout l'intérêt de la RCMI est de pouvoir diminuer les marges pour éviter les toxicités aux OAR. Ainsi, pour limiter ce risque de sous-dosage, il est nécessaire d'accorder une grande importance au positionnement du patient et à la reproductibilité du volume cible sous l'appareil. Pour ce faire, il faut pouvoir coupler la RCMI et les systèmes permettant l'irradiation guidée par l'image (IGRT).

IV. LA RCMI ASSOCIEE A L'IGRT : LA TOMOTHERAPIE

IV.A. Les principes techniques

Evolution thérapeutique installée en France depuis 2005, la Tomothérapie est un accélérateur de photons d'énergie moyenne (6 MV) embarqué sur un statif de scanner. La mise en forme du faisceau se fait par un collimateur en fente permettant un champ de 40 cm de large par 1 à 5 cm. Chaque champ est redécoupé par des lames pneumatiques pouvant prendre une position ouverte ou fermée de façon extrêmement rapide. Ceci permet de moduler au mieux l'intensité du faisceau en fonction des organes à irradier. La table se déplace longitudinalement et le statif tourne de façon continue, ce qui permet ainsi une irradiation hélicoïdale (Figures 15 et 16).

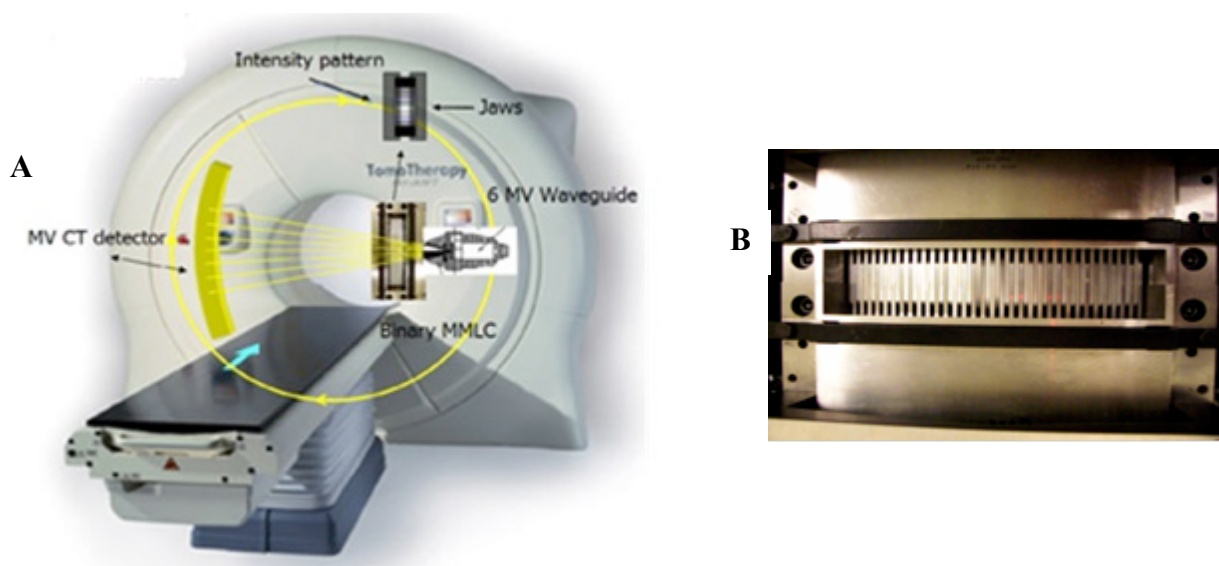


Figure 15 : Schématisation du fonctionnement de la Tomothérapie : accélérateur de 6 MV avec détecteurs montés en opposition sur un anneau et table avec déplacement longitudinal (A) et collimateur binaire multilames (B).



Figure 16 : Photographie de la Tomothérapie HI-ART System.

IV.B. L'imagerie embarquée

D'autre part, la Tomothérapie permet de vérifier à chaque séance la position du patient grâce à un système de tomodensitométrie en mégavoltage embarquée (MVCT). Le détecteur opposé au tube accélérateur permet d'obtenir une image 3D tomodensitométrique lorsque l'on utilise une énergie réduite à 4 MV et une dose délivrée très faible (1 cGy). Cette technique permet ainsi de visualiser les tissus mous sans implantation au préalable de marqueur pour repérer le volume cible. Elle permet également de réduire les artefacts liés par exemple aux plombages dentaires.

IV.C. Correction du volume cible

La correction du positionnement du patient s'effectue pour que le volume cible du MVCT réalisé le jour de la séance soit superposable à celui défini le jour du scanner de simulation, dans le but de reproduire cette position originale. Les corrections sont d'abord automatisées puis une correction manuelle peut être réalisée si besoin dans un second temps.

IV.D. Les expériences préliminaires dosimétriques de la RCMI

Plusieurs études se sont ainsi intéressées à l'utilisation de la RCMI couplée à l'IGRT dans l'irradiation crâniospinale. Les premières données publiées sont des études de faisabilité dosimétrique. C'est le cas par exemple pour Penagaricano *et al.*

en 2005 qui comparent deux plans de traitements pour trois patients : un plan 3D vs. Tomothérapie. Ils concluent que la Tomothérapie permet la minimisation des recoupes et l'épargne des OAR (55). En 2007, Parker *et al.* réalisent une comparaison de 3 plans de traitement : 2D, 3D avec délimitation des volumes sur imagerie, et RCMI sur 3 patients. Ils mettent en évidence une meilleure couverture du PTV et de l'homogénéité de dose avec le plan RCMI. En terme d'organes à risque, on retrouvait une meilleure épargne avec la RCMI (basée sur le V5) et notamment pour le cœur et le foie (56) (Figure 17).

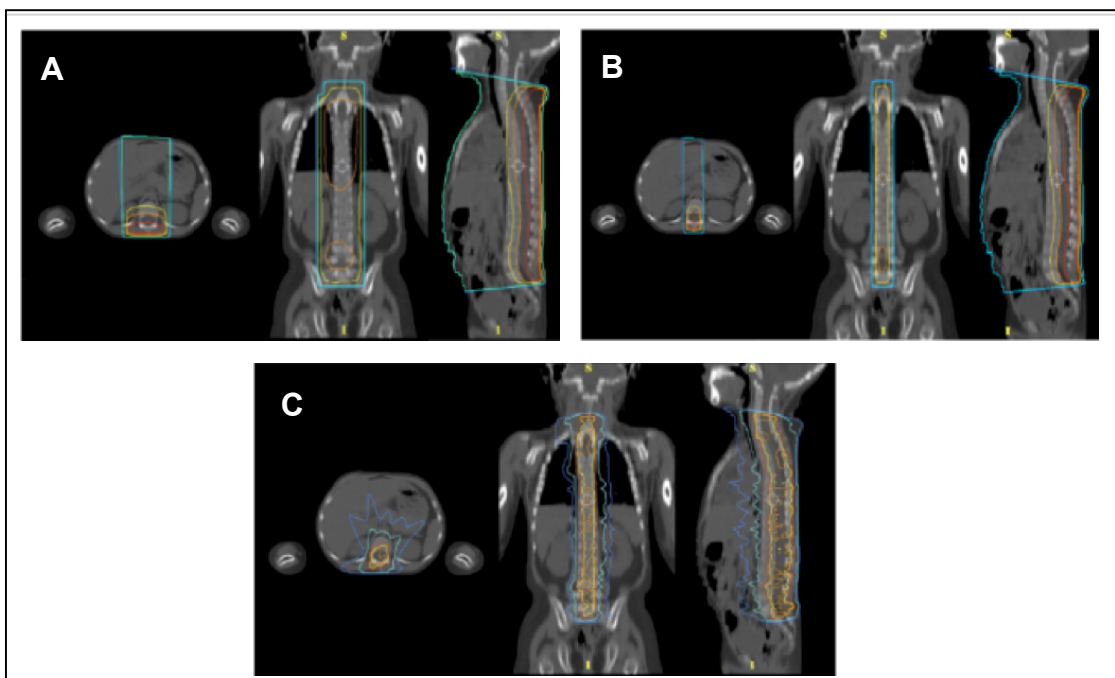


Figure 17 : Comparaison des 3 plans de traitement : plan 2D (A), 3D (B), et RCMI (C). Isodose rouge : 25 Gy, orange : 23,4 Gy, turquoise : 10 Gy, bleue : 5 Gy.

L'étude de Sharma *et al.* en 2009, recherche la faisabilité d'un traitement par RCMI pour l'irradiation crâniospinale en utilisant un accélérateur conventionnel et en utilisant la Tomothérapie, en comparaison avec la 3D. Quatre plans de traitement de patients déjà traités pour un médulloblastome ont été utilisés. Une dose de 35 Gy a été prescrite sur le PTV. Tous les plans avaient le même index d'homogénéité concernant le PTV encéphale. Toutefois, pour le PTV spinal, le plan RCMI avec la Tomothérapie permettait d'atteindre le meilleur index d'homogénéité. Le meilleur index de conformité était retrouvé avec le plan RCMI Tomothérapie. Ce dernier permettait également de diminuer la dose maximale, moyenne et la dose intégrale aux organes à risque (32).

V. OBJECTIFS DE NOTRE ETUDE

Il a ainsi été montré que l'utilisation de la RCMI pour l'irradiation crâniospinale présente de bons résultats en terme de couverture du volume cible et d'épargne des organes à risque. Cependant, ces avantages dosimétriques n'ont pas encore été clairement corrélés à un éventuel bénéfice clinique en terme d'amélioration de la tolérance, relié à un contrôle tumoral comparable à celui des séries publiées.

L'objectif principal de notre étude était donc de décrire la faisabilité technique de l'utilisation de la RCMI par Tomothérapie dans l'irradiation crâniospinale ainsi que la tolérance clinique de ce traitement à court et moyen terme. Nous rapportons à travers cet observatoire les résultats de ce type d'irradiation en termes de données dosimétriques et de données de tolérance aiguë et tardive. L'objectif secondaire de cette étude était de rapporter les données de survie globale et sans récurrence pour les patients de notre série traités pour un médulloblastome.

Nous avons ainsi réalisé une étude rétrospective observationnelle multicentrique, qui rapporte les données de 68 patients traités par irradiation crâniospinale en Tomothérapie pour des médulloblastomes majoritairement et pour d'autres types histologiques de tumeurs cérébrales où la prise en charge par irradiation crâniospinale était indiquée.

Ces résultats nous permettront ensuite de proposer d'autres travaux prospectifs, afin de valider ces pratiques et de discuter de nouvelles voies d'avancées thérapeutiques pour réduire les toxicités de la radiothérapie, notamment chez les jeunes enfants.

MATERIELS ET METHODES

I. PATIENTS

De Août 2007 à Juin 2013, 68 patients présentant des tumeurs du système nerveux central ont été traités par irradiation crâniospinale au Centre Oscar Lambret de Lille et au centre René Gauducheau de Nantes. Adultes et enfants étaient inclus dans l'analyse. Les indications principales étaient les traitements de médulloblastomes, de pinéaloblastomes, de PNET indifférenciés, d'épendymomes métastatiques et de tumeurs germinales. Tous les patients ont bénéficié d'un bilan diagnostique au préalable avec IRM cérébrale et médullaire, biopsie ou exérèse chirurgicale diagnostique, ponction lombaire avec analyse du LCR, ainsi que d'une évaluation neurologique clinique, endocrinienne, auditive initiale.

II. TRAITEMENT

La séquence thérapeutique consistait dans la plupart des cas en une exérèse chirurgicale, suivie du traitement par irradiation crâniospinale qui pouvait être encadré par une chimiothérapie. Cette séquence variait selon les types histologiques des tumeurs et l'âge des patients.

L'irradiation crâniospinale était réalisée en RCMI sur un appareil de Tomothérapie version 4.2. Les patients bénéficiaient au préalable d'un scanner de centrage en position de traitement. La position s'effectuait en décubitus dorsal avec contention à l'aide d'une mousse thermoformée, adaptée à la morphologie de chaque patient, ainsi qu'à l'aide d'un masque thermoformé cinq points (Figure 18). Les enfants trop jeunes pour coopérer étaient simulés et traités sous anesthésie.

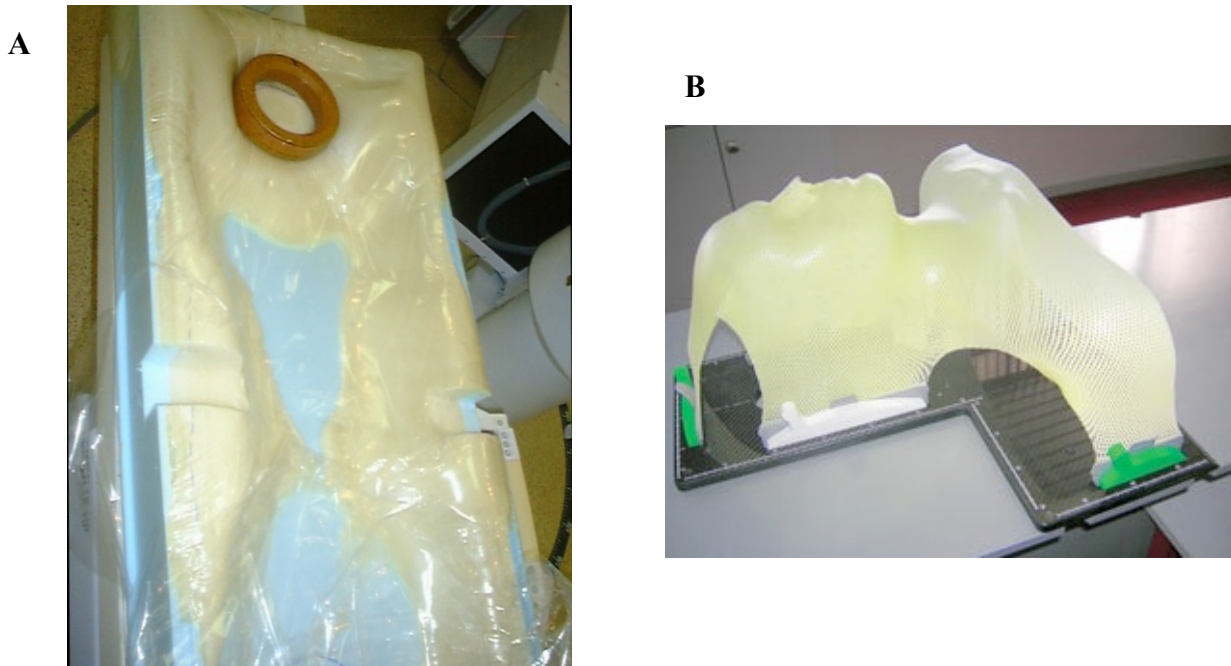


Figure 18 : Systèmes de contention avec mousse thermoformée (A) et masque cinq points (B).

L'irradiation comportait le traitement de trois volumes. Le CTV1 (volume cible clinique) incluait le volume encéphalique. La dose par fraction était de 1,8 Gy et la dose totale prescrite de 23,4 Gy pour les enfants à risque standard ou de 36 Gy pour les hauts risques ou pour les adultes. Le CTV2 comportait l'irradiation de l'axe médullaire. La dose par fraction était de 1,8 Gy avec une dose totale de 23,4 Gy pour les enfants à risque standard ou de 36 Gy pour les hauts risques ou pour les adultes. Le CTV3 incluait la surimpression de la fosse postérieure ou du lit tumoral avec une dose par fraction de 1,8 Gy pour atteindre une dose totale de 54 Gy. Les volumes étaient définis par une fusion du scanner de centrage avec l'IRM pré-thérapeutique. Une expansion de 5 mm était réalisée des CTV aux PTV (volume cible prévisionnel comportant le CTV associée à une marge pour prendre en compte les risques d'erreur de positionnement ou de mouvement de la cible). Les conditions limites posées pour la prescription étaient les suivantes : la dose maximale tolérée était de 105% de la dose de prescription sur moins de 2% du volume ; plus de 95% du volume devait recevoir au moins 95% de la dose prescrite et plus de 98% du volume devait recevoir au moins 90% de la dose de prescription. La planification de la dosimétrie était réalisée sur le TPS de la Tomothérapie.

Un MVCT (scanner de repositionnement en mégavoltage) était réalisé avant chaque séance pour s'assurer du positionnement exact des volumes (Figures 19, 20, 21).

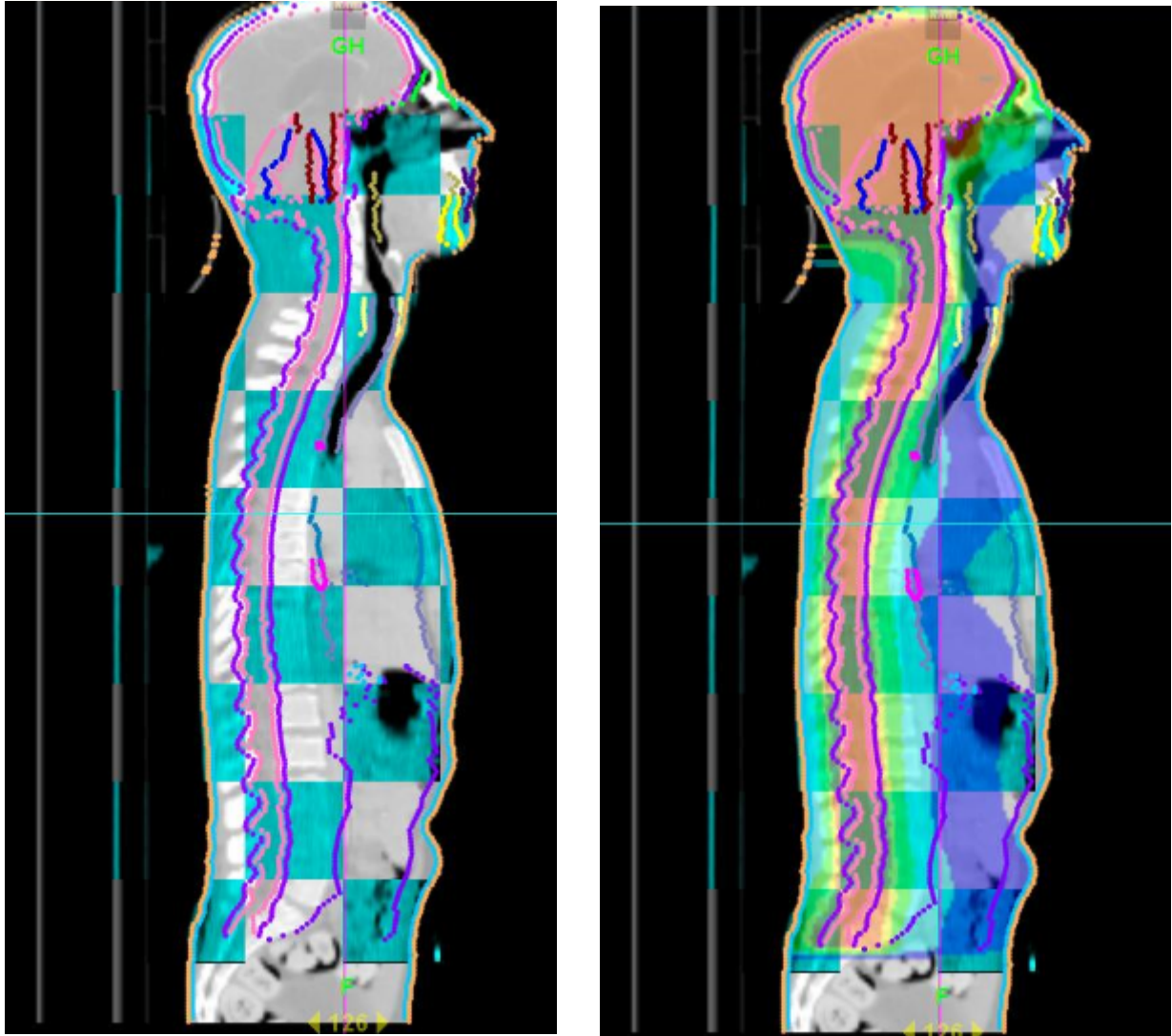


Figure 19 : Traitement de l'axe cérébrospinal par Tomothérapie à la dose de 23,4 Gy avec fusion entre le scanner de centrage et l'image MVCT du traitement.

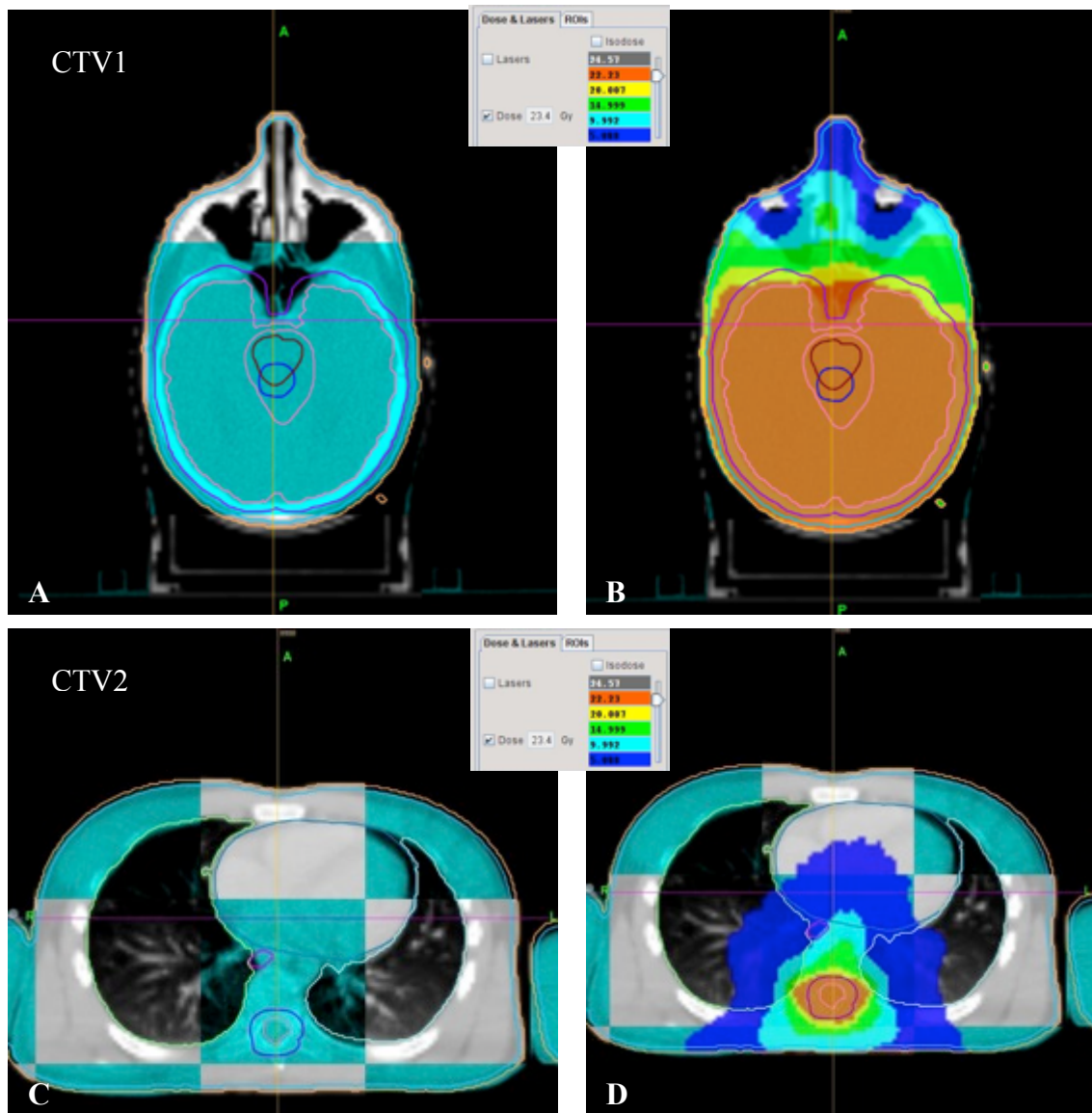


Figure 20 : Délinéation du CTV1 : volume encéphalique (A) et du CTV 2 : volume médullaire (C) avec fusion sur le MVCT. Répartition de dose sur le volume encéphalique (B) et le volume médullaire (D) pour une irradiation à 23,4 Gy.

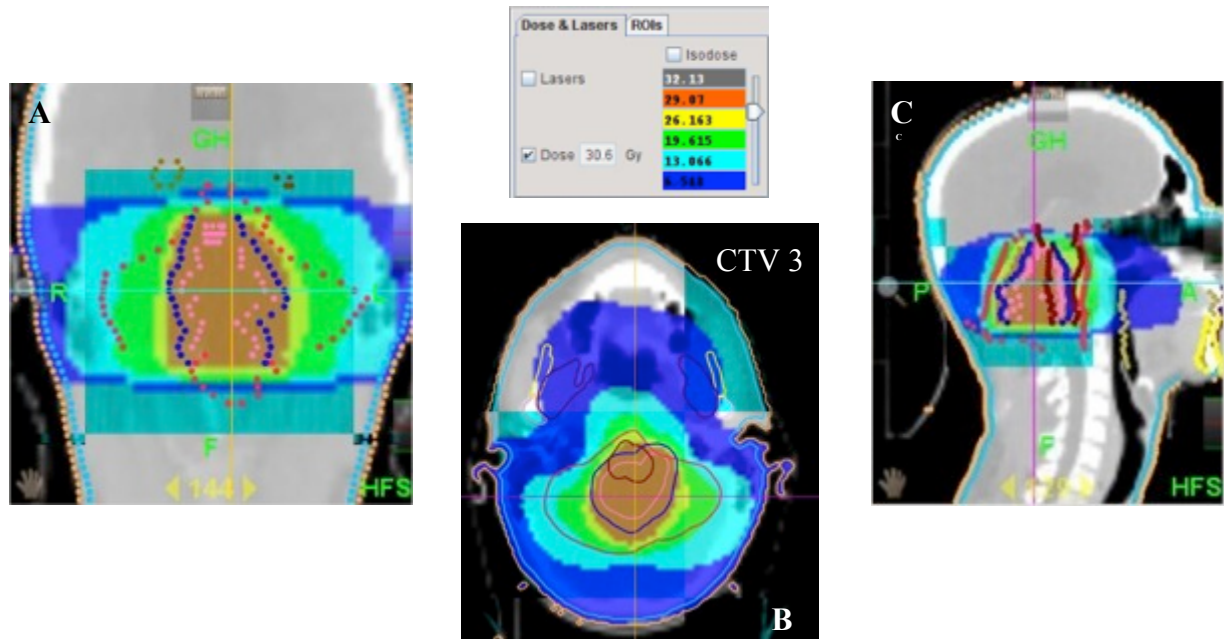


Figure 21 : Délinéation et répartition de dose du CTV3 : répartition de dose du lit tumoral dans la fosse postérieure en coupe coronale (A), axiale (B) et sagittale (C) à la dose de 54 Gy.

Les données dosimétriques étaient recueillies sur le logiciel Artiview. Les indices de couverture (CO) et d'homogénéité (HI), définis selon l'ICRU-83 (57) ont été calculés pour rendre compte de la qualité de la dose absorbée. L'indice de couverture correspond au rapport entre la dose minimale trouvée dans le volume cible et la dose de référence prescrite pour cette structure. Sa valeur optimale est 1. L'homogénéité de dose caractérise l'uniformité de la distribution de la dose absorbée dans le volume cible. Plus l'HI tend vers zéro, plus la répartition de dose est homogène. Concernant la prise en charge des organes à risques, ils étaient délinéés sur le scanner de simulation selon les atlas de contourage usuels du RTOG. Les contraintes de dose fixées étaient celles retenues dans les protocoles de traitement du département de radiothérapie du Centre Oscar Lambret, basés sur les consensus (Tableau 3).

Organes à risque	Contraintes de dose
Tronc cérébral	Dmax 54 Gy
Chiasma	Dmax 50 Gy
Nerfs optiques	Dmax 50 Gy
Globes oculaires	Dmax 30 Gy
Cristallins	Dmax 6 Gy
Moelle	Dmax 45 Gy
Cavité buccale	Dmean < 23,4 Gy
Parotides	Dmean < 23,4 Gy
Œsophage	Dmax 30 Gy
Tyroïde	Dmax 20 Gy
Poumons	Dmean < 9 Gy V20 < 10% V10 < 25% V5 < 80%
Cœur	Dmean < 20 Gy
Intestin grêle	V10 < 80% Dmean < 10 Gy
Foie	V18 < 35%
Reins	V10 < 100% V15 < 20% Dmax 20 Gy
Oreilles internes	Dmax 45 Gy
Hypophyse	Dmean < 30 Gy

Tableau 3 : Organes à risques délinés avec leur contrainte de dose. Dmean : dose moyenne, Dmax : dose maximale. $V_x < Y \%$ signifie la dose x Gy ne doit pas être délivrée dans plus de Y % du volume de l'OAR.

III. SUIVI

Les toxicités aiguës et tardives ont été enregistrées selon l'échelle CTCAEv4 à chaque consultation de suivi hebdomadaire pendant le traitement et à chaque visite de surveillance. Le suivi comportait un examen clinique avec enregistrement des effets secondaires à 6 semaines puis tous les 4 mois pendant 2 ans puis tous les 6 mois pendant 3 ans, la réalisation d'une IRM cérébrospinale à 3 mois puis tous les 4 mois pendant 2 ans et tous les 6 mois pendant 3 ans, une évaluation endocrinologique, audiométrique et cognitive tous les 6 mois.

IV. ANALYSES STATISTIQUES

Les caractéristiques des patients sont présentées avec les méthodes classiques de la statistique descriptive : fréquences et pourcentages pour les variables catégorielles ; médianes, valeurs extrêmes, moyennes et écart-types pour les variables continues.

La survie globale et la survie sans récurrence sont estimées par la méthode de Kaplan-Meier en tenant compte des délais depuis la date de début de Tomothérapie. La survie globale est calculée en considérant le temps jusqu'au décès, les patients en vie sont censurés à la date des dernières nouvelles. La survie sans récurrence est calculée en considérant le temps jusqu'à la récurrence ou jusqu'au décès, les patients vivants sans récurrence sont censurés à la date des dernières nouvelles.

Le logiciel utilisé est Stata v11.2 (StataCorp. 2009. Stata Statistical Software: Release 11. College Station, TX: StataCorp LP).

RESULTATS

I. CARACTERISTIQUES DES PATIENTS

Soixante-huit patients du Centre Oscar Lambret de Lille et du Centre René Gauduchau de Nantes ont été traités par irradiation crâniospinale en Tomothérapie entre Août 2007 et Juin 2013. L'âge médian était de 18 ans (9 mois–72 ans). Trente-cinq patients avaient moins de 18 ans. On notait 65% d'hommes.

Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau suivant (Tableau 4).

CARACTERISTIQUES	n	%
CENTRE		
Lille	43	63,2%
Nantes	25	36,8%
SEXE		
Féminin	24	35,3%
Masculin	44	64,7%
AGE (années)		
Médiane (extrêmes)	18	(9 mois-72 ans)
Moyenne (écart-type)	20	(±14,1)
INDEX DE LANSKY		
< 70	2	3%
≥ 70	66	97%

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques de la population.

Les diagnostics histologiques les plus fréquents étaient : le médulloblastome (62%), les épendymomes métastatiques (12%), les PNET indifférenciées (9%), et les tumeurs germinales (9%) (Tableau 5).

CARACTERISTIQUES	n	%
MEDULLOBLASTOME	42	61,8%
Classique	32	47,1%
Desmoplasique	6	8,8%
Anaplasique	4	5,9%
EPENDYMOME	8	11,8%
Anaplasique	5	7,4%
Myxopapillaire	2	2,9%
Tanicytique	1	1,5%
PNET	6	8,8%
TUMEUR GERMINALE	6	8,8%
AUTRES	6	8,8%
Pinéaloblastome	2	2,9%
ATRT	1	1,5%
Glioblastome	2	2,9%
Papillome des plexus choroïde atypique	1	1,5%

Tableau 5 : Caractéristiques histopathologiques des 68 patients.

Les lésions se situaient en fosse postérieure pour 54,4% des cas, à l'étage sustentoriel pour 35,3% des cas et au niveau médullaire dans 10,3%. On notait 51,8% de lésions non métastatiques. 21,4% des patients présentaient des métastases médullaires, 7,1% des métastases cérébrales, 12,5% à la fois des métastases médullaires et cérébrales, et 7,1% n'avaient qu'une dissémination au sein du LCR.

Parmi les patients traités pour un médulloblastome, 58,6% d'entre eux présentaient un score de Chang côté M0, 10,3% un score M1, 6,9% un score M2 et 24,1% un score M3. On notait 19 patients (45,2%) présentant un médulloblastome de haut risque et 23 patients (54,8%) de risque standard. Sur les 25 analyses évaluables, un seul patient présentait une amplification de N-Myc et C-Myc.

II. TRAITEMENTS

II.A. Traitements antérieurs

Neuf patients avaient déjà subi un traitement préalable pour une première pathologie, dont 7 ayant eu un traitement antérieur par radiothérapie. Il s'agissait d'une irradiation encéphalique à la dose de 54 Gy pour 4 patients, d'une irradiation de la queue de cheval à la dose de 54 Gy pour 2 patients et enfin d'une irradiation d'une loge de néphroblastome à la dose de 30 Gy pour un patient.

II.B. Séquence thérapeutique

Concernant la lésion pour laquelle l'irradiation crânio-spinale a été réalisée, la séquence thérapeutique la plus fréquente était une chirurgie, suivie d'une irradiation avec chimiothérapie pré ou post radiothérapie (65%) ou une chirurgie suivie de l'irradiation exclusive (22%).

II.C. Chirurgie

A la découverte du diagnostic, 97,1% des patients ont bénéficié d'une chirurgie première. La prise en charge chirurgicale initiale consistait en une exérèse de la tumeur primitive. Elle était macroscopiquement complète dans 57,4% des cas. Neuf patients n'ont eu qu'une biopsie simple.

II.D. Chimiothérapie

Quarante-quatre patients ont été traités par chimiothérapie initiale. 63% de la population pédiatrique et 70% de la population adulte ont reçu une chimiothérapie. Il s'agissait pour la plupart d'un protocole associant VP16-Carboplatine. Les patients bénéficiaient de 4 cures en moyenne ($\pm 2,4$).

La chimiothérapie post radiothérapie a été effectuée dans 40% de la population adulte, et 49% de la population pédiatrique. Les deux principaux protocoles étaient le VP16-Carboplatine (11 patients), et le Temodal (12 patients). Cinq cures en moyenne étaient réalisées ($\pm 3,2$).

II.E. L'irradiation crâniospinale

Tous les patients ont bénéficié d'un traitement par irradiation crâniospinale en RCMI par Tomothérapie. Le délai médian entre le diagnostic et le début de l'irradiation était de 55 jours (23-84) en l'absence de chimiothérapie avant radiothérapie et de 4,3 mois (2-17) si la chimiothérapie était réalisée. La durée médiane de la Tomothérapie était de 43 jours (1-64). Douze patients ont interrompu leur traitement pendant 2 à 18 jours. Les causes d'interruption de l'irradiation sont résumées dans le tableau suivant (Tableau 6).

CARACTÉRISTIQUES	n	%
INTERRUPTIONS	12	18,2%
Cause		
Toxicité hématologique	4	6,1%
HTIC sur progression tumorale	3	4,5%
Aplasie fébrile	2	3%
Technique	1	1,5%
Manquante	2	3%
Durée interruption (jours)		
Médiane (extrêmes)	4,5	(2-18)
Moyenne (écart-type)	6,5	(±5)

Tableau 6 : Causes et durées des interruptions de l'irradiation crâniospinale.

Sur le plan dosimétrique, la dose médiane donnée par fraction était de 1,8 Gy (1-2). La dose médiane crâniospinale totale du PTV1 était de 30,6 Gy (18-54), celle du PTV2 était de 36 Gy (18-60). La dose médiane totale à la fosse postérieure (PTV3) était de 54 Gy (19,5-68). L'index médian de couverture (CO) pour le PTV1 était de 97% (50-178), pour le PTV2 de 96% (91-107) et pour le PTV3 de 96% (78-99). L'index médian d'homogénéité (HI) du PTV3 était de 0,04 (0,01-1,02).

Volumes	Dose prescrite (Gy)	Dose médiane (Gy)	Index de couverture	Index d'homogénéité
PTV 1 encéphale	23,4 ou 36	30,6 (18-54)	97% (50-178)	NA
PTV 2 axe spinal	23,4 ou 36	36 (18-60)	96% (91-107)	NA
PTV 3 fosse postérieure	54	54 (19,5-68)	96% (78-99)	0,04 (0,01-1,02)

Tableau 7 : Caractéristiques dosimétriques médianes (extrêmes) sur les trois PTV. NA : non applicable car index dépendant de la dose de référence calculable uniquement pour le niveau de plus haute dose.

Concernant les organes à risque, les caractéristiques dosimétriques sont détaillées dans le tableau ci-dessous (Tableau 8) :

OAR	Médiane (extrêmes)	Moyenne (écart-type)
Dose max tronc cérébral	46,41 (24,33 – 72,42)	45,99 (±14,33)
Dose max chiasma	34,76 (17,72 – 54,83)	35,53 (±10,15)
Dose max nerf optique droit	31,11 (18,10 – 72,31)	32,49 (±10,72)
Dose max nerf optique gauche	30,57 (16,29 – 71,62)	32,07 (±10,80)
Dose max œil droit	22,36 (5,38 – 57,42)	23,67 (±9,57)
Dose max œil gauche	24,87 (5,03 – 57,13)	24,23 (±9,62)
Dose max cristallin droit	6,61 (1,79 – 15,89)	6,99 (±3,06)
Dose max cristallin gauche	6,70 (1,89 – 18,25)	6,86 (±3,17)
Dose max moelle	40,61 (24,00 – 74,22)	41,36 (±11,81)
Dose mean cavité buccale	9,86 (4,25 – 19,40)	10,28 (±3,63)
Dose mean parotide droite	11,55 (6,22 – 33,32)	13,69 (±6,76)
Dose mean parotide gauche	10,98 (6,52 – 31,76)	13,03 (±5,99)
Dmax oesophage	22,32 (0,68 – 59,64)	24,98 (±11,71)
Dose max thyroïde	20,13 (0,64 – 55,14)	20,45 (±10,30)
Dmean poumon droit	8,00 (0,30 – 18,86)	7,97 (±3,37)
V20 poumon droit	3,43 (0,00 – 29,24)	5,30 (±7,09)
V10 poumon droit	21,28 (1,58 – 86,86)	26,46 (±21,51)
V5 poumon droit	71,99 (7,69 – 100)	69,86 (±23,62)

Dmean poumon gauche	7,47 (0,29 – 14,65)	7,46 ($\pm 2,91$)
V20 poumon gauche	2,13 (0,00 – 16,23)	4,06 ($\pm 5,02$)
V10 poumon gauche	18,98 (1,41 – 76,90)	22,44 ($\pm 18,72$)
V5 poumon gauche	65,54 (7,61 – 100)	65,70 ($\pm 25,22$)
Dmean Cœur	6,42 (3,40 – 17,73)	7,66 ($\pm 3,48$)
Dmean intestin grêle	8,07 (0,00 – 16,41)	8,10 ($\pm 3,78$)
V10 intestin grêle	22,25 (0,00 – 81,55)	28,65 ($\pm 27,20$)
V18 foie	0,21 (0,00 – 22,85)	2,87 ($\pm 6,19$)
V10 rein droit	25,06 (0,00 – 100)	26,66 ($\pm 24,67$)
V15 rein droit	2,00 (0,00 – 88,66)	9,02 ($\pm 18,75$)
Dose max rein droit	23,03 (9,89 – 57,12)	24,27 ($\pm 10,77$)
V10 rein gauche	23,07 (0,00 – 90,64)	25,75 ($\pm 24,44$)
V15 rein gauche	1,66 (0,00 – 53,38)	8,23 ($\pm 13,70$)
Dose max rein gauche	20,56 (8,67 – 36,50)	22,35 ($\pm 7,99$)
Dose max oreille interne droite	30,34 (18,92 – 56,42)	32,82 ($\pm 12,05$)
Dose max oreille interne gauche	30,87 (19,49 – 47,09)	32,21 ($\pm 9,81$)
Dmean hypophyse	32,03 (19,66 – 66,09)	34,62 ($\pm 10,90$)

Tableau 8 : Caractéristiques dosimétriques médianes et moyennes des OAR en Gray.

La réponse tumorale après irradiation crâniospinale a pu être évaluée chez 64 patients 3 mois après la fin de la radiothérapie. On notait une réponse complète chez 45 patients (70,3%), une réponse partielle chez 5 patients (7,8%) et une stabilité lésionnelle pour 11 patients (17,1%). Trois patients présentaient une progression sur l'IRM de contrôle réalisée à 3 mois de la fin de l'irradiation.

III. TOXICITES

III.A. Toxicités aiguës

Cinquante-cinq patients ont présenté une toxicité aiguë au moins de grade 2 (81%). Vingt-neuf patients (43%) ont eu au moins un effet secondaire de grade 3 et 3 patients (4%) un effet secondaire de grade 4. Les complications principales étaient surtout des toxicités hématologiques avec thrombopénie, leucopénie et anémie, nécessitant parfois un support transfusionnel. On retrouvait également des toxicités digestives à type nausées, anorexie avec perte de poids ou trouble du transit. Les toxicités neurologiques étaient des complications à type de céphalées ou d'HTIC pouvant entraîner des troubles de confusion. On notait de façon moins importante des effets secondaires cutanéomuqueux comme l'alopecie, l'épithélite, la mucite ainsi qu'une asthénie (Tableau 9). Les toxicités de grade 4 étaient uniquement d'ordre hématologique.

Types de toxicités aiguës	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Hématologique	45 (66,2%)	7	12	23	3
Digestive	36 (52,9%)	14	17	5	0
Neurologique	13 (19,1%)	7	3	3	0
Cutanéo-muqueuse	24 (35,3%)	6	15	3	0
Asthénie	15 (22,1%)	11	4	0	0

Tableau 9 : Types de toxicités aiguës et leurs grades selon l'échelle CTCAEv4.

Si l'on analyse la corrélation entre les effets secondaires aigus et les autres traitements reçus par les patients, on constate que 72,7% des patients ayant eu une chimiothérapie avant irradiation ou en concomitance avaient une toxicité hématologique contre 54,2% des patients n'ayant pas eu de chimiothérapie ($p=0,12$). Il n'y avait pas plus de toxicité digestive pour les patients traités par chimiothérapie. On note donc une tendance à l'augmentation des effets secondaires hématologiques

aigus chez les patients recevant une chimiothérapie avant la radiothérapie ou en concomitance, même si les données restent non significatives compte tenu du faible nombre de patients.

III.B. Toxicités tardives

Vingt-huit patients ont présenté une toxicité tardive (41%). Quatre patients (6%) ont eu au moins un effet secondaire tardif de grade 3. Aucune toxicité de grade 4 n'a été rapportée (Tableau 10). Les toxicités les plus fréquentes étaient d'ordre neurologique (22,1%) et endocrinologique (14,7%). Les toxicités neurologiques consistaient le plus souvent en des troubles mnésiques (11,8%) ou des céphalées (7,4%). Les effets secondaires endocrinologiques étaient des déficits thyroïdiens (7,4%), somatotropes (7,4%), gonadotropes (1,5%) ou corticotropes (1,5%). Un patient a présenté un panhypopituitarisme. Il existait une corrélation statistiquement non significative entre la dose moyenne délivrée à l'hypophyse et la survenue d'effets secondaires endocriniens. On notait 10,3% de toxicités auditives à type d'hypoacousie pour 5 patients et de surdité pour 2 patients. Il n'y avait pas de corrélation entre les patients traités par chimiothérapie et la survenue d'une toxicité auditive. On notait toutefois une corrélation statistiquement non significative entre la dose moyenne aux oreilles internes et la survenue d'une toxicité auditive.

Types de toxicités tardives	Total	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Neurologique	15 (22,1%)	4	11	0	0
Endocrinologique	10 (14,7%)	2	7	1	0
Auditive	7 (10,3%)	1	4	2	0
Hématologique	3 (4,4%)	2	0	1	0

Tableau 10 : Types de toxicités tardives et leurs grades selon l'échelle CTCAEv4.

IV. ANALYSE DES SURVIES

IV.A. Survie globale

Le suivi médian a été de 20 mois [1,4-67].

Les taux de survie globale à 12, 24 et 36 mois toutes histologies confondues sont respectivement de 97%, 89,5% et 83,5% (Figure 22). Sept patients (9,6%) sont décédés de progression tumorale.

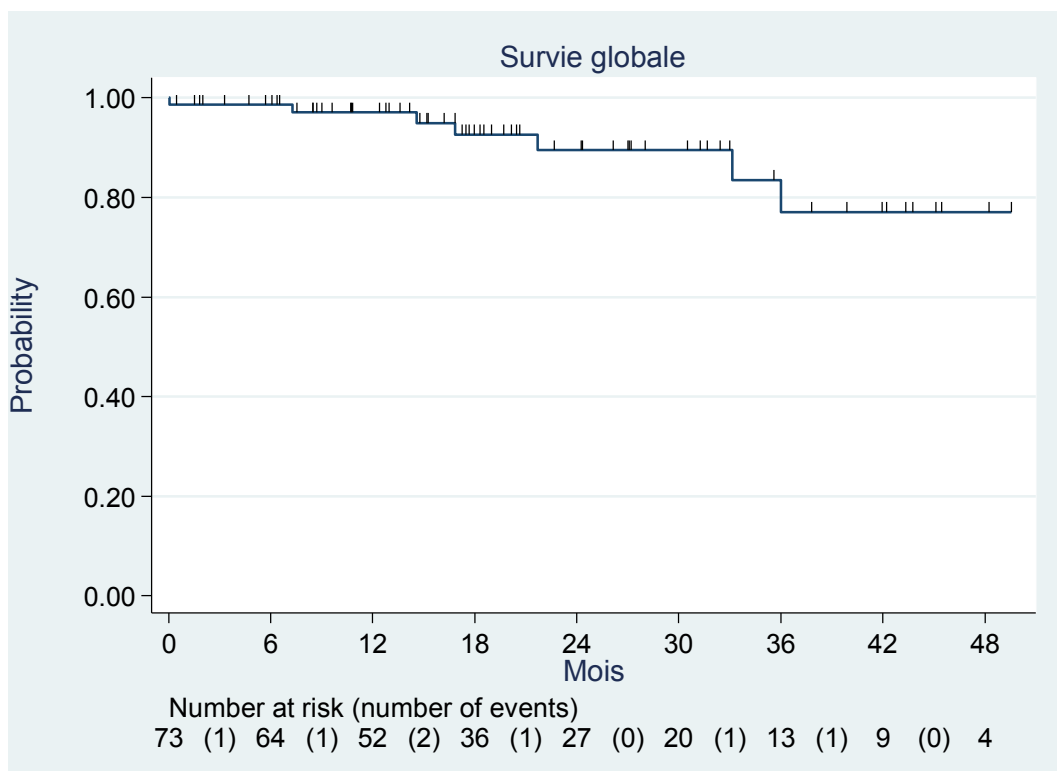


Figure 22 : Survie globale chez tous les patients estimée selon la méthode de Kaplan Meier.

Parmi les 42 patients traités pour un médulloblastome, trois patients sont décédés de progression tumorale. Les taux de survie globale à 12, 24 et 36 mois étaient alors respectivement de 100%, 92% et 82% (Figure 23).

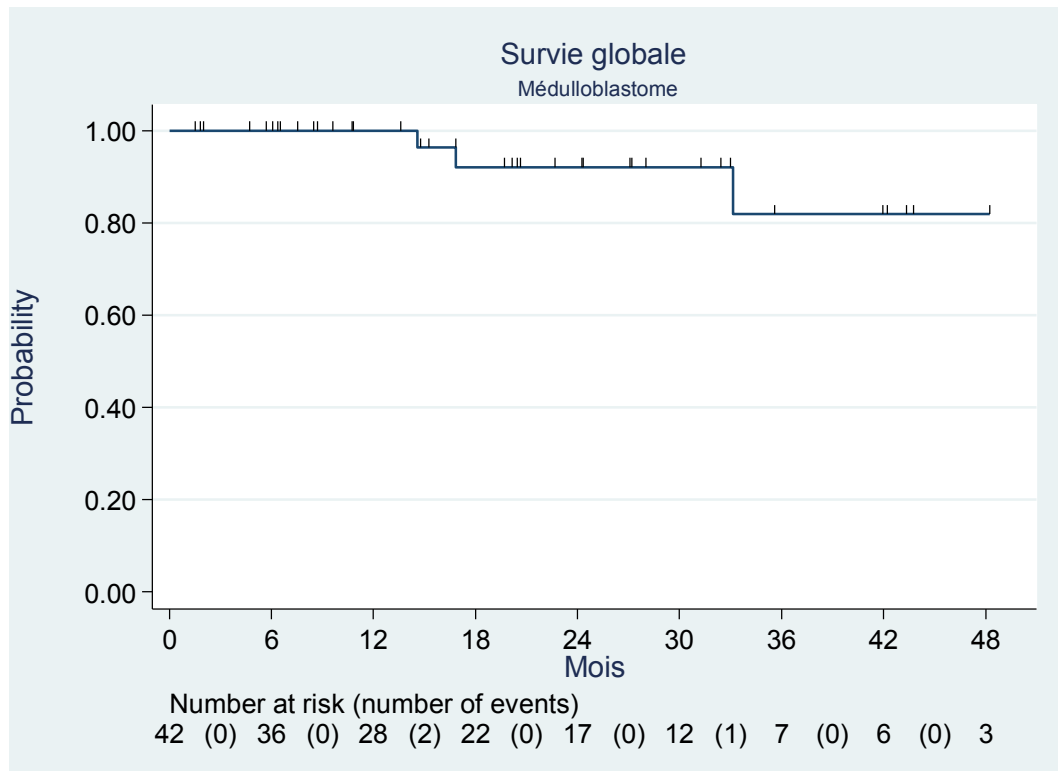


Figure 23 : Survie globale chez les patients traités pour un médulloblastome estimée selon la méthode de Kaplan Meier.

En analyse multivariée, nous avons recherché l'impact du groupe pronostique (risque standard vs. haut risque), de l'anatomopathologie (desmosplasique vs. autres histologies), le caractère complet ou non de la résection chirurgicale, l'âge (≤ 18 ans vs. > 18 ans), le délai entre la chirurgie et le début de l'irradiation. Le seul facteur pronostique de survie globale retrouvé est le groupe pronostique du médulloblastome $p=0,026$ (Figure 24). Les autres facteurs pronostiques étudiés ne sont pas statistiquement significatifs.

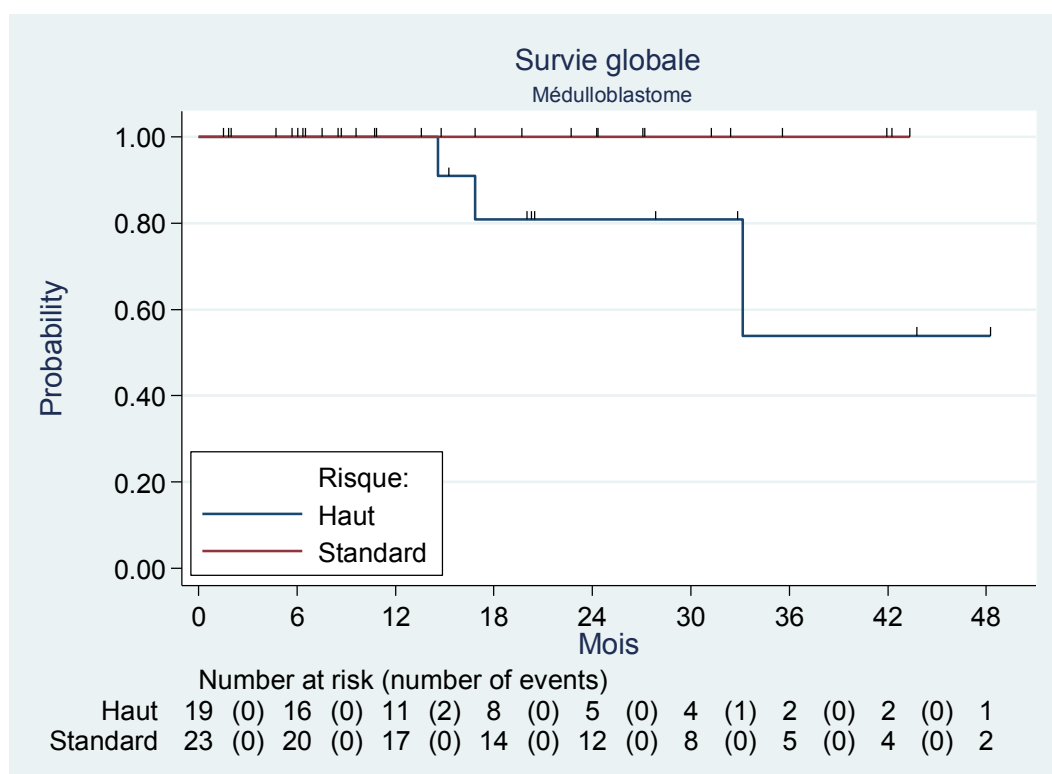


Figure 24 : Survie globale chez les patients traités pour un médulloblastome selon leur groupe pronostique.

IV.B. Survie sans progression

Les taux de survie sans progression à 12, 24 et 36 mois étaient respectivement de 80%, 68% et 57% (Figure 25). Seize patients ont présenté une récurrence. On notait 12 récurrences locales, 3 récurrences à distance et une récurrence mixte (locale et à distance). Les taux de survie sans récurrence locale à 12, 24 et 36 mois étaient respectivement de 85%, 72% et 66,5% (Figure 26) et ceux sans récurrence à distance respectivement de 90,5%, 83% et 72% (Figure 27).

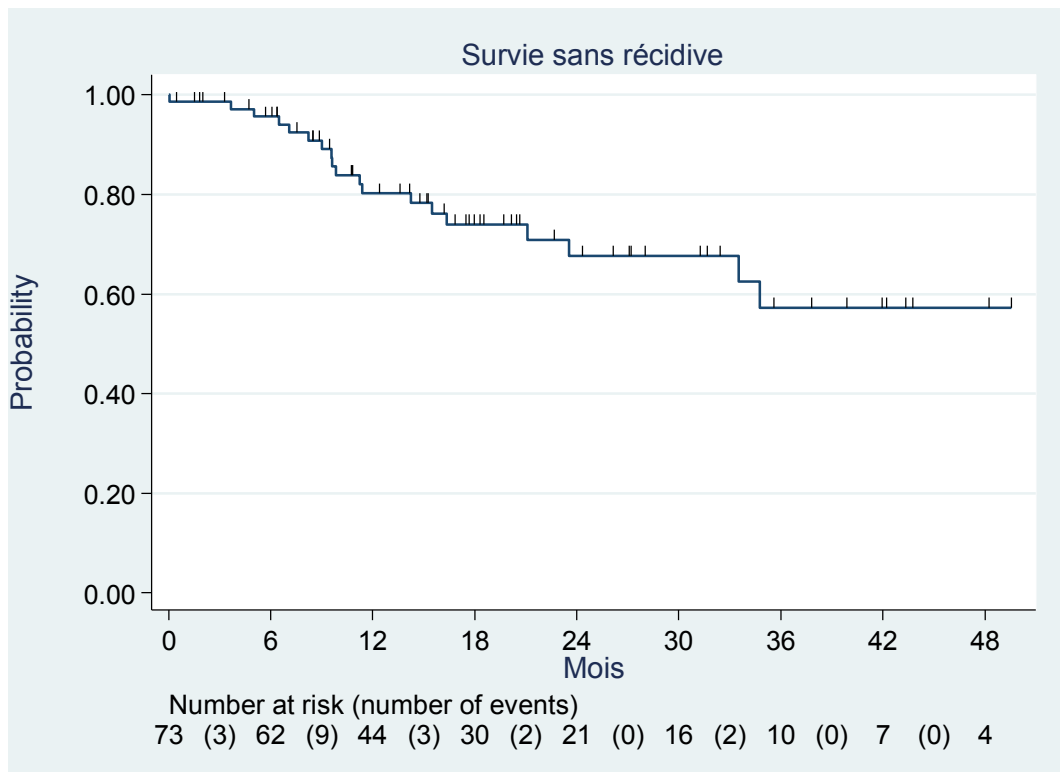


Figure 25 : Survie sans récurrence globale chez tous les patients estimée selon la méthode de Kaplan Meier.

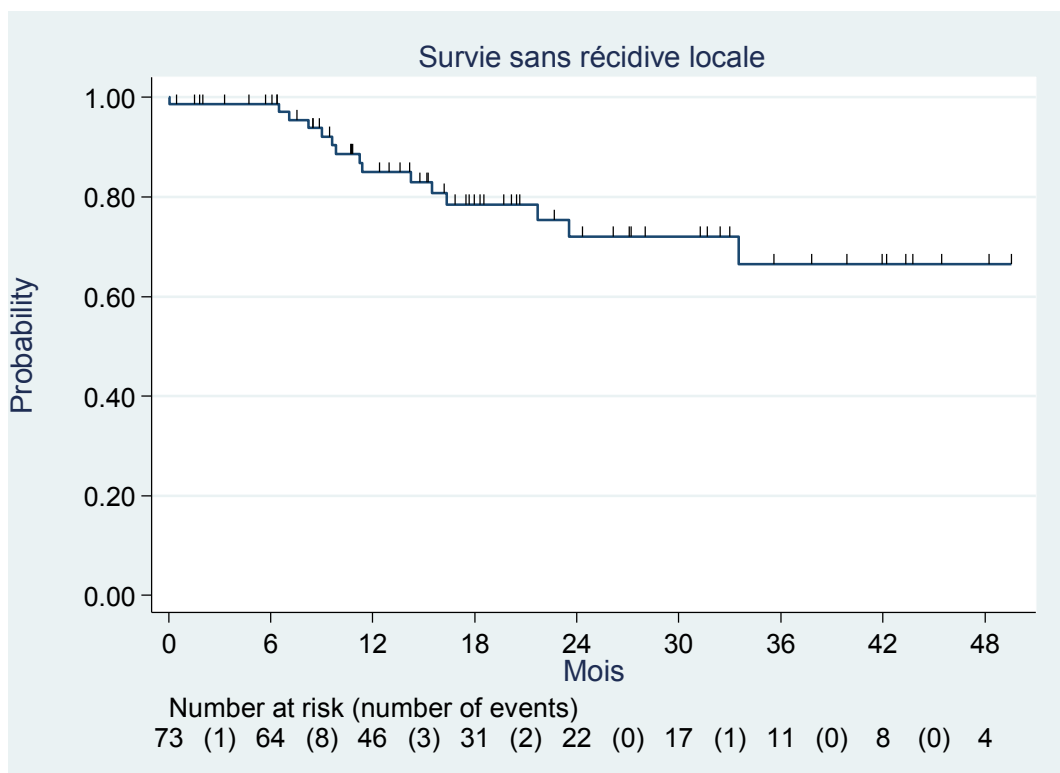


Figure 26 : Survie sans récurrence locale chez tous les patients estimée selon la méthode de Kaplan Meier.

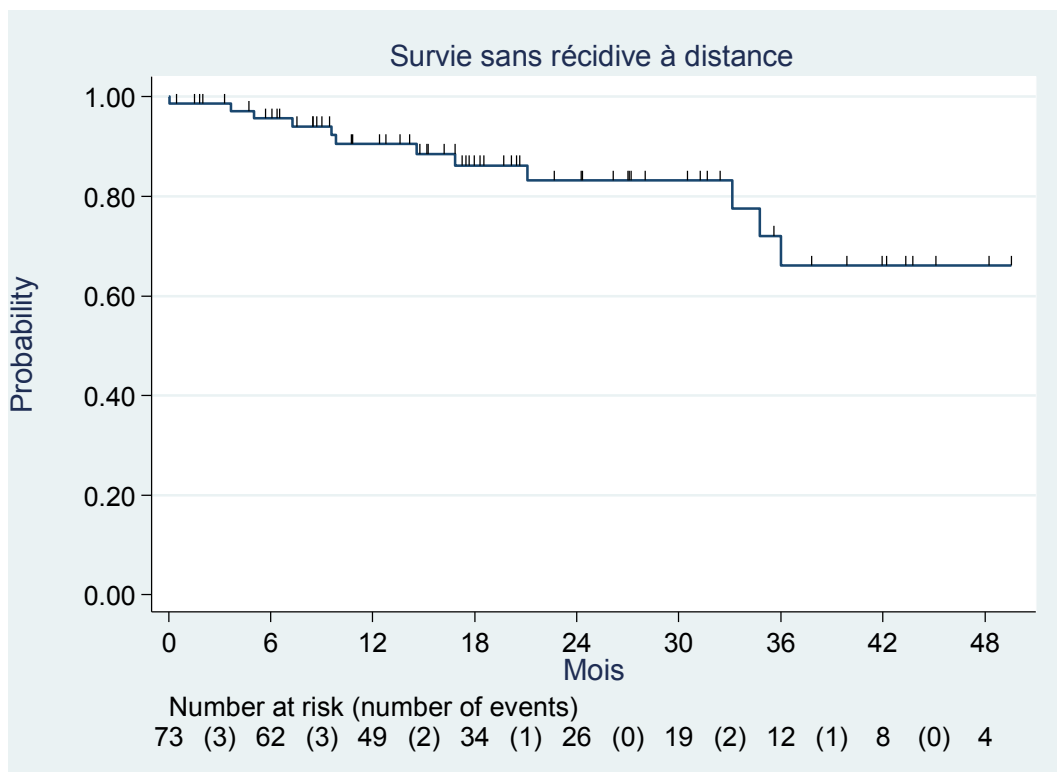


Figure 27 : Survie sans récurrence à distance chez tous les patients estimée selon la méthode de Kaplan Meier.

Parmi les 42 patients traités pour un médulloblastome, seuls 6 patients ont présenté une récurrence. Les taux de survie sans récurrence globale à 12, 24, 36 mois étaient donc respectivement de 93%, 76% et 76% (Figure 28). On notait 5 récurrences locales et une à distance. Les taux de survie sans récurrence locale à 12, 24, 36 mois étaient ainsi de 94%, 81% et 81% (Figure 29) et ceux sans récurrence à distance de 100%, 87% et 77% (Figure 30). En analyse multivariée, le seul facteur pronostique de survie globale retrouvé reste le groupe pronostique du médulloblastome $p=0,016$ (Figure 31). Les autres facteurs pronostiques étudiés ne sont pas statistiquement significatifs.

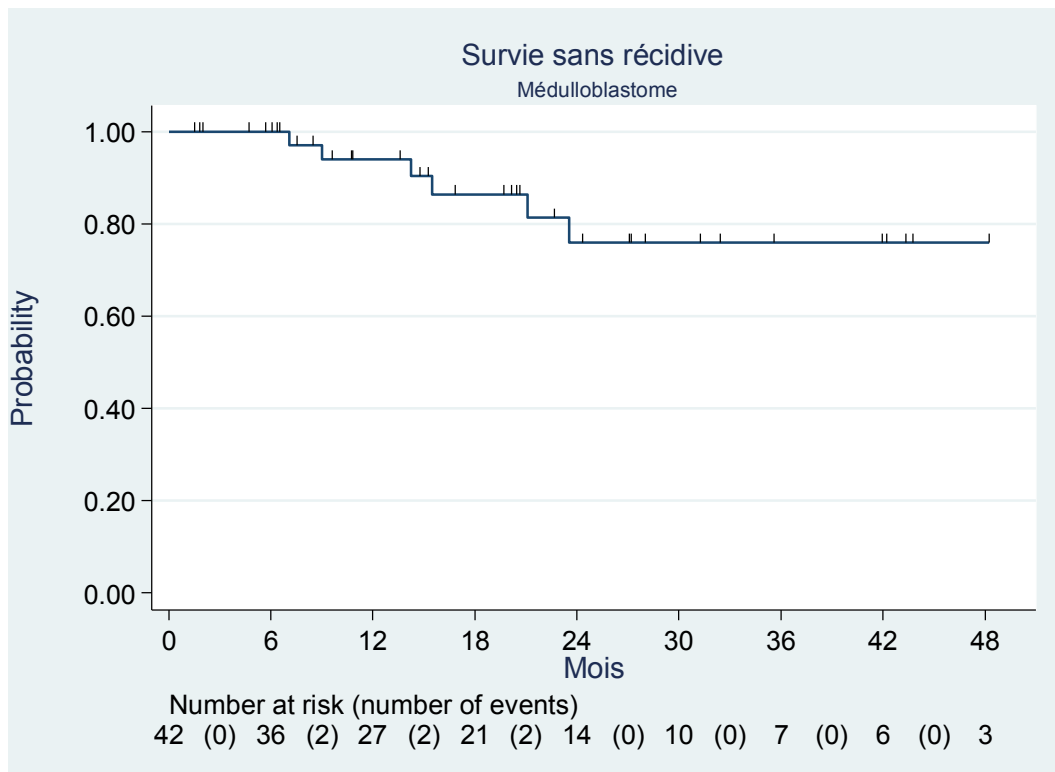


Figure 28 : Survie sans récurrence globale pour les patients traités pour un médulloblastome estimée selon la méthode de Kaplan Meier.

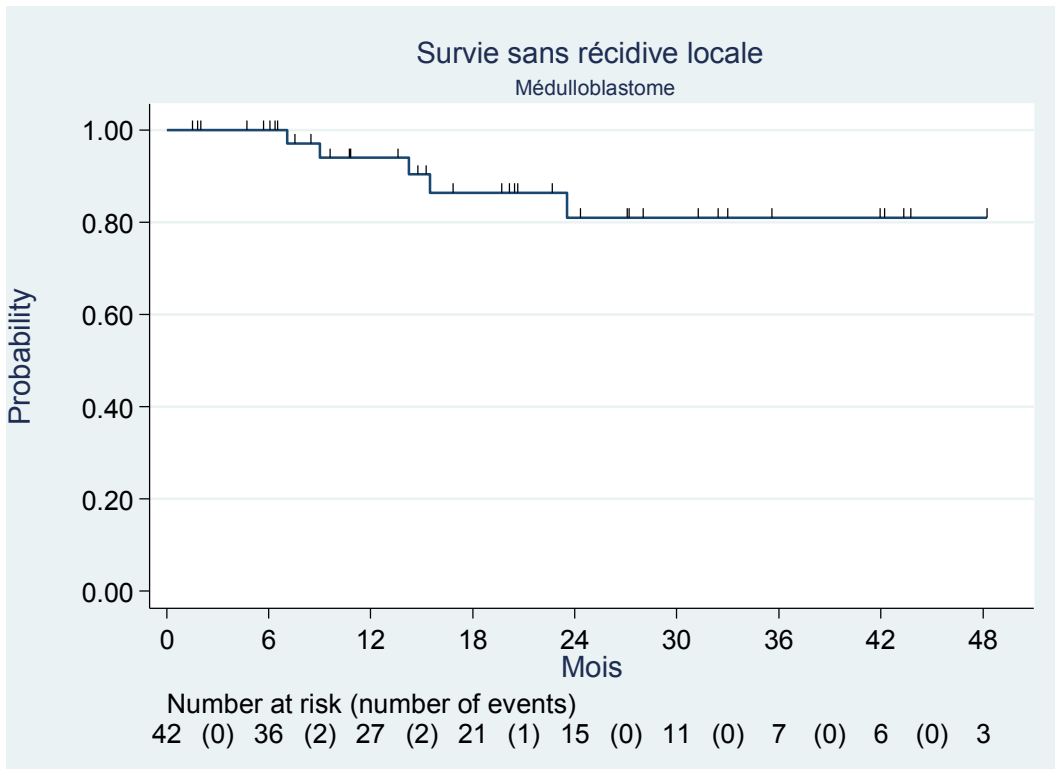


Figure 29 : Survie sans récurrence locale pour les patients traités pour un médulloblastome estimée selon la méthode de Kaplan Meier.

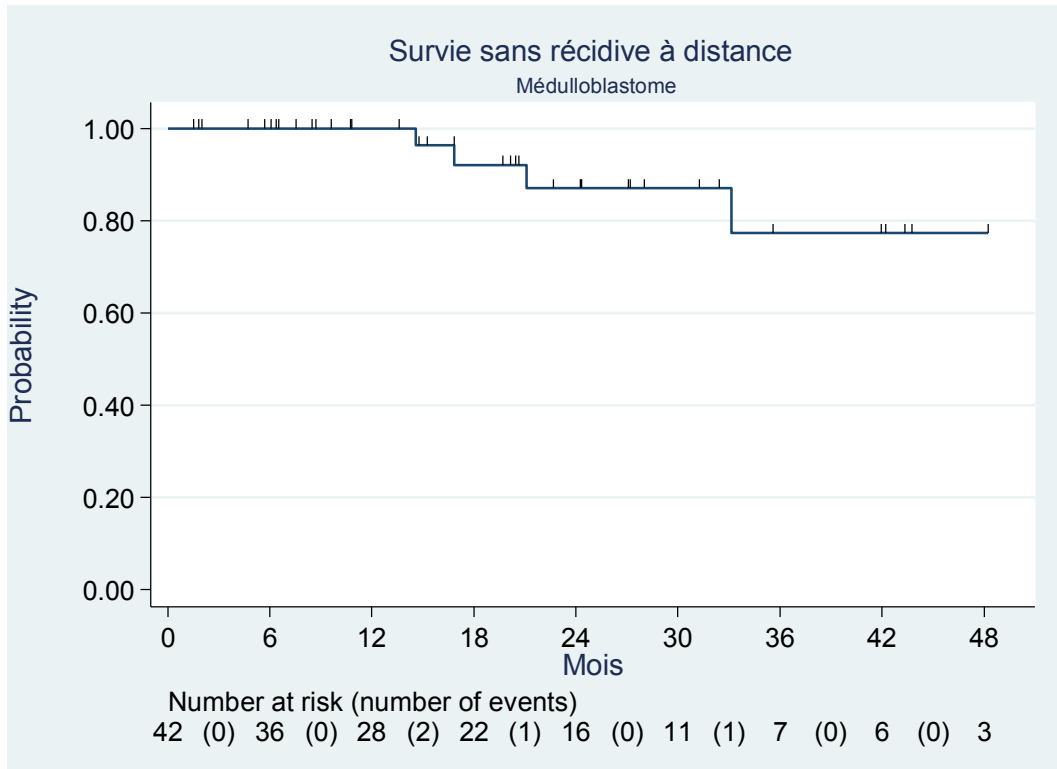


Figure 30 : Survie sans récurrence à distance pour les patients traités pour un médulloblastome estimée selon la méthode de Kaplan Meier.

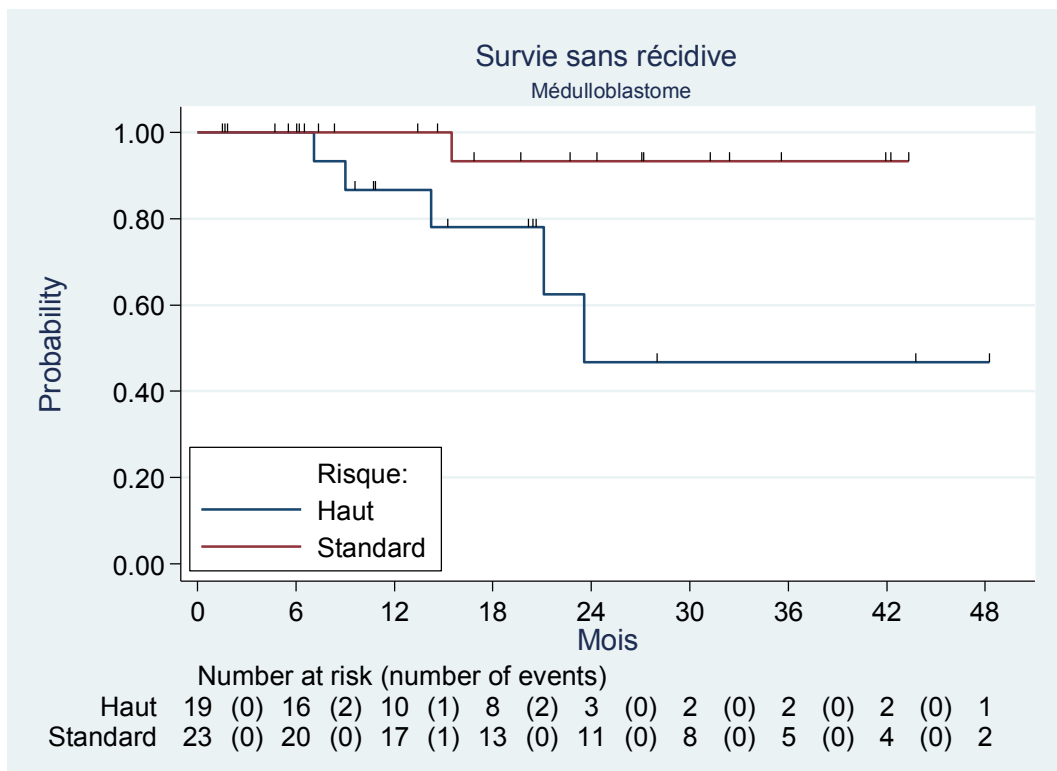


Figure 31 : Survie sans récurrence chez les patients traités pour un médulloblastome selon leur groupe pronostique.

DISCUSSION

I. FAISABILITE DE L'IRRADIATION CRANIOSPINALE EN TOMOTHERAPIE

Nous avons donc étudié la faisabilité et la tolérance d'un traitement de RCMI par Tomothérapie pour une irradiation crâniospinale de 68 patients du Centre Oscar Lambret et du Centre René Gauducheau, adressés pour une prise en charge d'une tumeur cérébrale. Notre étude montre que la Tomothérapie est une technique de radiothérapie capable de créer une distribution de dose hautement conformationnelle sur le volume cible. La couverture des volumes traités (encéphalique, médullaire et fosse postérieure) est excellente, ainsi que l'homogénéité de la dose administrée. De par les forts gradients de dose créés avec la RCMI, on sait que la reproductibilité de la position du patient entre les séances de traitement est impérative pour éviter les zones de sous-dosage. Associant un système de RCMI avec l'IGRT, la Tomothérapie permet de s'assurer de cette reproductibilité grâce aux MVCT réalisés avant chaque séance. Ce contrôle du positionnement autorise la réduction des marges du PTV et de ce fait, réduit les doses reçues par les OAR au voisinage. De plus, la position en décubitus dorsal facilite le traitement des patients, notamment des enfants, avec un risque de mouvement inter et intra fraction moindre. D'autre part, la Tomothérapie s'affranchit du problème des jonctions de champ puisqu'elle traite les volumes spinaux et cérébraux en une fois. Elle réduit donc le risque d'apparition de points chauds notamment en regard du larynx, de la thyroïde et au niveau médullaire.

La faisabilité de cette technique a été montrée dans d'autres études. Par exemple, dans l'étude de Mesbah *et al*, 66 enfants de moins de 14 ans présentant des tumeurs très hétérogènes ont été traités de 2006 à 2010 par Tomothérapie (58). Les cibles étaient définies selon le scanner de centrage avec aide des imageries complémentaires comme l'IRM et le TEP. Une marge de 3 à 5 mm était prise entre le CTV et le PTV. La dose médiane était de 51 Gy (11-70 Gy). L'index de couverture moyen des PTV était de $0,82 \pm 0,13$. Cette étude montrait que la Tomothérapie est une technique qui est capable de créer une distribution de dose très conformationnelle dans les volumes cibles. Cela a été également montré par une

autre étude qui a traité 4 cas en Tomothérapie (un épendymome myxopapillaire récidivant, un médulloblastome en récurrence, un médulloblastome avec métastases méningées et un épendymome myxopapillaire chez un patient avec scoliose importante). La Tomothérapie délivrait un traitement en RCMI avec une excellente homogénéité de dose et une haute conformation. Elle augmentait l'épargne des organes sains malgré l'augmentation de doses aux volumes cibles. Elle permettait d'appliquer différentes doses sur différents volumes avec une bonne distribution de dose. Le MVCT journalier permettait le repositionnement exact du patient, autorisant ainsi une limitation des marges du PTV (59).

II. TOXICITES AIGUËS ET TARDIVES

II.A. Toxicités aiguës

Notre étude a mis en évidence une tolérance satisfaisante du traitement par Tomothérapie. En effet, 45,6% des patients ont présenté des complications aiguës de grade 1 ou 2 qui n'ont pas entraîné d'arrêt de traitement. 43% ont présenté au moins un effet secondaire de grade 3 et 4% des patients un effet de grade 4. La seule toxicité aiguë de grade 4 était d'ordre hématologique, nécessitant des supports transfusionnels à répétition. Cette hémato-toxicité a été responsable de l'arrêt de traitement transitoire pour 6 patients de la série. Cette toxicité hématologique semble être probablement augmentée par l'administration d'une chimiothérapie avant ou pendant l'irradiation, même si nos résultats ne sont pas statistiquement significatifs. Dans l'étude de Packer réalisée en radiothérapie conformationnelle, 97% des patients ont présenté des toxicités hématologiques de grade 3 ou de grade 4 (25). Lopez Guerra *et al*, ont traité 19 patients en Tomothérapie et ont relevé 79% de patients présentant une toxicité hématologique aiguë dont 58% de grade 3 (60).

On peut ainsi conclure que le taux d'hématotoxicité reste élevé compte tenu du fait que l'irradiation crânio-spinale doit concerner tout le volume rachidien. Seule une réduction de dose de l'irradiation ou une modification des traitements associés pourrait améliorer la tolérance hématologique.

II.B. Toxicités tardives

Les toxicités tardives étaient essentiellement d'ordres neurologiques, endocrinologiques ou auditives, de grade 1 ou 2. Seuls deux patients ont présenté une toxicité de grade 3 auditive à type d'hypoacousie et un patient une toxicité de grade 3 endocrinienne à type de panhypopituitarisme.

Quinze patients (22%) ont présenté une toxicité neurologique. Il s'agissait pour la plupart des patients de céphalées résiduelles, ou de troubles mnésiques. Toutefois le recul de notre étude est pour le moment court. Dans la littérature, l'évaluation des séquelles neurocognitives est rendue très difficile du fait de l'hétérogénéité de la symptomatologie rencontrée et des multiples facteurs pouvant entrer en compte (siège tumoral, type de geste chirurgical, chimiothérapie, dose et champ d'irradiation, facteurs liés au patient). L'utilisation de la RCMI n'a probablement que peu d'impact sur ces toxicités neurologiques puisque le volume encéphalique est traité en entier. Certaines études se sont tout de même intéressées au risque d'augmenter ces séquelles avec la redistribution des faibles doses. En effet, la RCMI, en protégeant les organes à risque, redistribue des faibles doses à d'autres régions de l'encéphale comme les lobes temporaux. Toutefois, Jain *et al.* n'ont pas mis en évidence d'augmentation de troubles des fonctions cognitives en RCMI. Ils avaient en effet comparé un traitement par RCMI contre la radiothérapie conformationnelle chez 35 patients présentant un médulloblastome (60). Les enfants traités en RCMI ne présentaient pas plus de séquelles cognitives (praxie, facultés non verbales, dextérité motrice fine, compétences visuospatiales). Finalement, seule une réduction de dose ou du volume pourrait améliorer ces séquelles. En effet, en traitant uniquement le lit opératoire au lieu de la fosse postérieure en totalité, le volume encéphalique recevant plus de 55 Gy est réduit en moyenne de 13%. La dose reçue par les lobes temporaux est moindre également (48). Une épargne des hippocampes pourrait également améliorer les troubles cognitifs. En effet, certaines études ont montré que la réduction des doses moyennes aux hippocampes des enfants traités pour un médulloblastome permettait de prédire une diminution du risque de troubles cognitifs (61). Toutefois, ces études sont basées sur des modèles mathématiques de prédiction de l'effet radiobiologique mais il n'y a pas encore de données cliniques qui corroborent ces résultats. En épargnant les hippocampes, il faut également prendre en compte le risque d'un sous-dosage encéphalique donc un risque de récurrence non

négligeable. De plus, on sait que la chirurgie joue un rôle dans la dégradation des fonctions intellectuelles. Certains facteurs péri-opératoires tels que la présence d'une hydrocéphalie, l'incision du vermis, les infections postopératoires ont été associés au risque de déficit neurologique et de réduction du QI (62). La chimiothérapie intrathécale (méthotrexate) a également été associée à une altération des fonctions cognitives (63). Enfin, la tumeur elle-même peut causer des déficits intellectuels indépendamment de tous les traitements reçus (64).

Pour les toxicités auditives et endocriniennes, il n'a pas été mis en évidence d'association statistiquement significative entre ces effets secondaires et les doses reçues par les OAR (thyroïde, hypophyse, oreilles internes) puisque le nombre d'évènements est trop faible. Il semblait toutefois que les patients ayant reçu une dose moyenne plus importante à ces organes, avaient une tendance à développer des séquelles auditives ou endocriniennes plus marquées. Il est donc important de préserver ces organes. La RCMI contribue ainsi à l'amélioration de ces séquelles puisqu'elle permet un respect des contraintes de dose sur ces OAR avec limitation des doses maximales.

En effet, la dose moyenne administrée à la thyroïde était de 12 Gy. Or les études ont montré des risques d'insuffisance thyroïdienne dès la dose de 25 Gy au niveau cervical (65). La Tomothérapie permet de mieux protéger la thyroïde grâce à l'absence de jonction entre le champ cervical et le champ spinal. D'autre part, on a relevé 7,5% de patients qui présentaient un déficit somatotrope. Les différentes études de la littérature retrouvent que ces taux de déficit en GH peuvent aller de 40 à 80% selon la dose délivrée (66) (67) (68). La RCMI permettrait ainsi une meilleure épargne de l'hypophyse, même si le recul de notre étude n'est pas encore suffisant pour déterminer toutes les altérations des fonctions endocriniennes.

Grâce à la distribution de dose plus adaptée aux volumes concaves, les oreilles internes n'ont pas reçu plus de 35 Gy. Le taux de surdité grade 1 à 3 dans notre population était ainsi de 10%. Dans la littérature, on retrouve des taux de perte d'audition pour 34% des patients traités pour un médulloblastome dont 9% de grade 3 ou 4 avec les techniques classiques de radiothérapie (69). L'utilisation de la RCMI

permettait de réduire la dose aux cochlées de 68%, et la perte d'audition de grade 3-4 arrivait dans 13% des cas contre 64% dans le groupe contrôle (43).

Par ailleurs, on peut également penser que la chimiothérapie pourrait aussi participer à ces toxicités de par l'insuffisance hormonale qu'elle induit et par l'utilisation des sels de platine, même si dans notre étude, il n'a pas été trouvé de corrélation avec l'utilisation de la chimiothérapie (38).

II.C. Le problème des faibles doses

Une particularité de la RCMI concerne le problème à long terme des faibles doses, surtout dans la population pédiatrique. En effet, grâce à la modulation d'intensité et pour protéger les OAR, la dose est redistribuée autour des volumes cibles et le volume de tissus sains irradiés à très faible dose (inférieure à 5 Gy) est augmenté (56) (70). Or, les travaux de radiobiologie montrent que ces faibles doses pourraient entraîner un risque accru de cancers secondaires, du fait d'une diminution de l'activation des systèmes de réparation de l'ADN dans les cellules irradiées à faible dose (71,72). Toutefois, il n'y a pas encore de données cliniques pour venir corroborer ces hypothèses biologiques puisque le recul depuis l'utilisation de la RCMI n'est pas encore suffisant. Il sera donc impératif de poursuivre la surveillance rapprochée des enfants traités en RCMI au long cours pour détecter d'éventuel sur-risque de cancer secondaire. Ainsi, à l'heure actuelle, il n'existe pas de meilleur choix que la RCMI qui reste la technique de référence pour la réduction des toxicités des OAR et l'amélioration de la tolérance à l'irradiation.

III. SURVIES

La survie globale à 12, 24 et 36 mois toutes histologies confondues était respectivement de 97%, 89,5% et 83,5%. Pour les patients traités pour un médulloblastome, elle était respectivement de 100%, 92% et 82%. Les taux de survie sans récurrence globale à 12, 24, 36 mois étaient respectivement de 93%, 76% et 76%. On a relevé 5 récurrences locales.

Malgré notre faible recul pour le moment, ces résultats semblent cohérents avec ceux de la littérature. En effet, Paulino *et al*, rapportent les résultats de 55

enfants d'âge médian de 7,8 ans, traités pour un médulloblastome en RCMI (73). La survie globale et sans progression à 5 ans étaient respectivement de $72\% \pm 6,6\%$ et de $68,3\% \pm 6,8\%$. Les récurrences de fosse postérieure ont été observées chez 3 patients. Dans l'étude SIOP PNET 4, la survie globale et sans récurrence à 5 ans dans le groupe radiothérapie standard étaient respectivement de $87\% \pm 3\%$ et de $77\% \pm 4\%$ (53).

Compte tenu du faible nombre d'événements, seul le groupe pronostique du médulloblastome (risque standard vs. haut risque) était retrouvé comme facteur pronostique. On sait que d'autres études ont mis en évidence que le type de résection chirurgicale, l'histologie desmoplastique, le délai entre la chirurgie et le début de l'irradiation peuvent influencer ces survies (18).

IV. PLACE DE LA RCMI AU SEIN DES AUTRES AVANCEES TECHNIQUES EN RADIOTHERAPIE

La RCMI en Tomothérapie est donc une technique de radiothérapie réalisable dans l'irradiation crâniospinale avec un profil de tolérance aiguë et tardive acceptable. Toutefois, d'autres techniques de radiothérapie se développent, toujours dans le but d'une meilleure tolérance et d'une diminution des séquelles.

IV.A. L'hyperfractionnement

On a vu dans l'introduction que l'hyperfractionnement peut être une technique intéressante dans l'irradiation crâniospinale puisqu'elle permet de diminuer la dose par fraction, donc de réduire les toxicités à long terme, tout en augmentant la dose totale aux volumes cibles. Cette modalité de fractionnement a ainsi été validée par l'étude de Carrie *et al.* dans le cadre du protocole MSFOP (51).

Toutefois, d'autres études ont émis le doute d'une éventuelle réduction du contrôle local par l'hyperfractionnement, compte tenu des considérations radiobiologiques. C'est le cas par exemple de Bates *et al.*, qui montrent qu'en utilisant le modèle linéaire quadratique, on peut prédire l'effet biologique $S_{f(n)} = e^{-n(\alpha d + \beta d^2)}$ où $S_{f(n)}$ est la fraction de cellules survivantes après n fractions de la dose d . La dose

biologique équivalente (BED) est de $BED = nd (1+d/\alpha/\beta)$. L' α/β du tissu neuronal sain est de 3 Gy, celui des cellules tumorales est évalué à 50 Gy. En comparant les fractionnements, le schéma 35 x 1 Gy montre des BED plus faibles par rapport au schéma 20 x 1,75 Gy. La différence de BED est faible quand l' α/β est haut mais devient significative quand l' α/β diminue, ce qui pourrait être le cas du médulloblastome. Donc l'hyperfractionnement pourrait diminuer le taux de contrôle local. De plus, le fait d'allonger l'étalement du traitement pourrait accentuer la repopulation tumorale et compromettre la réponse complète (74).

Concernant la tolérance clinique, l'hyperfractionnement réduirait les séquelles tardives suite à la diminution des doses par fraction. Il a, par exemple, été montré que l'irradiation hyperfractionnée pourrait diminuer la baisse du QI (51). Toutefois, dans cette étude la réduction du volume d'irradiation de la fosse postérieure en totalité au lit de tumorectomie pourrait expliquer à elle seule ces résultats grâce à la réduction des doses reçues par les lobes temporaux (48). L'incidence de l'hypothyroïdie diminuerait également lors d'un traitement hyperfractionné (75). Néanmoins, les réactions aiguës de l'irradiation ne sont pas prévenues par l'hyperfractionnement puisqu'elles sont conditionnées par la dose totale.

Enfin, l'hyperfractionnement nécessite une organisation logistique plus lourde, avec la nécessité de planifier deux fractions par jour espacées au moins de huit heures. Elle n'est donc pas réalisable dans tous les centres.

IV.B. La protonthérapie

La protonthérapie est une technique présentant un net avantage dosimétrique, grâce au dépôt de la dose au sein du volume cible selon le pic de Bragg, à la réduction de la dose de sortie et à la balistique précise du faisceau. Ces avantages dosimétriques permettent une couverture homogène du volume traité tout en assurant une protection des OAR de voisinage tels que les oreilles internes, l'hypophyse, la thyroïde, le cœur, le foie, l'œsophage, les reins, les poumons (76). Toutefois, les études sont surtout basées sur des données dosimétriques et peu encore sur le retentissement clinique. Par exemple, même si la protonthérapie épargne mieux les cochlées, il n'y aurait pas de supériorité dans la préservation de la fonction auditive par rapport aux traitements donnés en photonthérapie. De même, il

existe une équivalence entre photons et protons pour les endocrinopathies comme l'hypothyroïdie (77). La protonthérapie aurait aussi un avantage théorique pour diminuer le risque de second cancer. On commence en effet à voir apparaître les premiers cancers secondaires chez des patients traités il y a dix ans par irradiation crâniospinale. Il s'agit souvent de tumeurs cérébrales telles que les méningiomes, les gliomes de haut grade ou les sarcomes de moelle (78). Toutefois, le risque de ces seconds cancers devrait être identique pour les protons et les photons puisque ces deux techniques traitent l'axe cérébrospinal à la même dose. Pour les autres types de cancers secondaires tels que les cancers thyroïdiens induits, leur risque en dehors de l'axe cérébrospinal est très faible. De plus, il sera difficile de prouver que la réduction de dose de sortie de la protonthérapie réduit la mortalité par second cancer. Et l'on sait également que le risque de second cancer peut augmenter suite au rayonnement diffusé secondaire de neutrons, émis lors d'une irradiation en protonthérapie.

Enfin, la protonthérapie a pour le moment une utilisation limitée en raison des contraintes financières, techniques et logistiques qu'elle entraîne.

Au total, de nombreuses études ont ainsi publié les avantages théoriques de la protonthérapie mais il n'y a pas encore de données cliniques suffisantes pour que la protonthérapie devienne le traitement de référence de l'irradiation crâniospinale. Il faudra démontrer au préalable que les survies ne sont pas compromises. Des essais futurs sont nécessaires pour caractériser au mieux les bénéfices cliniques au long cours de la protonthérapie.

V. LIMITES ET INTERETS DE L'ETUDE

Notre étude comporte plusieurs limites, la première étant le caractère rétrospectif du travail, source de biais de recueil. De plus, nous avons mis en évidence un faible nombre d'évènements compte tenu du délai de suivi court, qui rend la puissance statistique du travail faible et qui empêche de retrouver des associations significatives. Enfin, notre suivi est pour le moment faible, ce qui ne permet pas encore d'avoir une vue globale de toutes les toxicités au long cours, notamment tel que le retentissement sur la croissance staturo-pondérale.

L'intérêt de cette étude était de rechercher la faisabilité de la Tomothérapie dans l'irradiation crâniospinale et de débiter un observatoire des toxicités à court terme et à long terme. Nous poursuivrons donc ce travail par le recueil prospectif des toxicités tardives et en intégrant également les données du Centre Claudius Regaud de Toulouse pour augmenter l'effectif de notre population. Une étude prospective pourra alors être proposée pour valider et harmoniser les pratiques en RCMI dans l'irradiation crâniospinale.

CONCLUSION

Notre étude a montré que la Tomothérapie est une technique faisable et avec une tolérance aiguë et tardive acceptable. Elle est plus facile d'utilisation compte tenu de la position en décubitus dorsal. Elle autorise une distribution de dose avec une bonne couverture du volume cible et une bonne homogénéité. Elle évite le problème des jonctions de champs et le risque de points chauds. La décroissance rapide de la dose en dehors du PTV permet une épargne des organes à risque notamment des oreilles internes, de l'hypophyse, de la thyroïde. Nos résultats cliniques confirment l'importance de cette réduction de dose aux OAR puisque nous avons pu mettre en évidence un taux de complications sévères aiguës non-hématologiques faible et une bonne tolérance à long terme. Concernant les médulloblastomes, nos données de survie globale et survie sans récurrence sont tout à fait comparables à ceux de la littérature.

L'utilisation de la Tomothérapie pour l'irradiation crânio-spinale doit donc faire l'objet d'études prospectives pour pouvoir harmoniser et valider les protocoles de traitement. Un suivi des toxicités à long terme des enfants traités par cette technique sera nécessaire pour évaluer les modalités de tolérance à long terme.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Van Meir EG, Hadjipanayis CG, Norden AD, Shu H-K, Wen PY, Olson JJ. Exciting new advances in neuro-oncology: the avenue to a cure for malignant glioma. *CA Cancer J Clin.* juin 2010;60(3):166-193.
2. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. 122 p.
3. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl).* août 2007;114(2):97-109.
4. Dolecek TA, Propp JM, Stroup NE, Kruchko C. CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2005-2009. *Neuro-Oncol.* nov 2012;14 Suppl 5:v1-49.
5. Padovani L, André N, Carrie C, Muracciole X. [Childhood and adult medulloblastoma: what difference?]. *Cancer Radiothérapie J Société Fr Radiothérapie Oncol.* oct 2009;13(6-7):530-535.
6. Cornu P, Chatellier G, Fauchon F, Foncin JF, Faillot T, Dorwling-Carter D, et al. [The prognosis of medulloblastoma in adults]. *Neurochirurgie.* 1990;36(4):218-224.
7. Eberhart CG, Kepner JL, Goldthwaite PT, Kun LE, Duffner PK, Friedman HS, et al. Histopathologic grading of medulloblastomas: a Pediatric Oncology Group study. *Cancer.* 15 janv 2002;94(2):552-560.
8. Gajjar A, Hernan R, Kocak M, Fuller C, Lee Y, McKinnon PJ, et al. Clinical, histopathologic, and molecular markers of prognosis: toward a new disease risk stratification system for medulloblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 15 mars 2004;22(6):984-993.
9. Brown HG, Kepner JL, Perlman EJ, Friedman HS, Strother DR, Duffner PK, et al. « Large cell/anaplastic » medulloblastomas: a Pediatric Oncology Group Study. *J Neuropathol Exp Neurol.* oct 2000;59(10):857-865.
10. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, Hielscher T, Eberhart CG, Mack S, et al. Medulloblastoma Comprises Four Distinct Molecular Variants. *J Clin Oncol.* 4 oct 2011;29(11):1408-1414.
11. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, Remke M, Cho Y-J, Clifford SC, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol (Berl).* 2 déc 2011;123(4):465-472.

12. Entz-Werle N, Carli ED, Ducassou S, Legrain M, Grill J, Dufour C. Medulloblastoma: what is the role of molecular genetics? *Expert Rev Anticancer Ther.* juill 2008;8(7):1169-1181.
13. Cochrane DD, Gustavsson B, Poskitt KP, Steinbok P, Kestle JR. The surgical and natural morbidity of aggressive resection for posterior fossa tumors in childhood. *Pediatr Neurosurg.* 1994;20(1):19-29.
14. Doz F. [Malignant cerebral tumors in children]. *Rev Prat.* 1 nov 1993;43(17):2187-2191.
15. Chang CH, Housepian EM, Herbert C Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology.* déc 1969;93(6):1351-1359.
16. Ellison DW, Clifford SC, Gajjar A, Gilbertson RJ. What's new in neuro-oncology? Recent advances in medulloblastoma. *Eur J Paediatr Neurol EJPJN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* 2003;7(2):53-66.
17. Pollack IF. Multidisciplinary management of childhood brain tumors: a review of outcomes, recent advances, and challenges. *J Neurosurg Pediatr.* août 2011;8(2):135-148.
18. Rieken S, Mohr A, Habermehl D, Welzel T, Lindel K, Witt O, et al. Outcome and prognostic factors of radiation therapy for medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 nov 2011;81(3):e7-e13.
19. Von Hoff K, Hartmann W, von Bueren AO, Gerber NU, Grotzer MA, Pietsch T, et al. Large cell/anaplastic medulloblastoma: outcome according to myc status, histopathological, and clinical risk factors. *Pediatr Blood Cancer.* mars 2010;54(3):369-376.
20. Grill J, Sainte-Rose C, Jouvét A, Gentet J-C, Lejars O, Frappaz D, et al. Treatment of medulloblastoma with postoperative chemotherapy alone: an SFOP prospective trial in young children. *Lancet Oncol.* août 2005;6(8):573-580.
21. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Stanley P. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery.* févr 1996;38(2):265-271.
22. Brandes AA, Palmisano V, Monfardini S. Medulloblastoma in adults: clinical characteristics and treatment. *Cancer Treat Rev.* févr 1999;25(1):3-12.
23. Padovani L, Sunyach M-P, Perol D, Mercier C, Alapetite C, Haie-Meder C, et al. Common strategy for adult and pediatric medulloblastoma: a multicenter series of 253 adults. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juin 2007;68(2):433-440.
24. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, Albright AL, Rorke LB, Milstein JM, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* mars 1999;17(3):832-845.

25. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, Rorke-Adams L, Burger PC, Robertson PL, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 sept 2006;24(25):4202-4208.
26. Duffner PK, Horowitz ME, Krischer JP, Friedman HS, Burger PC, Cohen ME, et al. Postoperative chemotherapy and delayed radiation in children less than three years of age with malignant brain tumors. *N Engl J Med*. 17 juin 1993;328(24):1725-1731.
27. Rutkowski S, Bode U, Deinlein F, Ottensmeier H, Warmuth-Metz M, Soerensen N, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy alone. *N Engl J Med*. 10 mars 2005;352(10):978-986.
28. Bloom HJ, Wallace EN, Henk JM. The treatment and prognosis of medulloblastoma in children. A study of 82 verified cases. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. janv 1969;105(1):43-62.
29. Wolden SL, Dunkel IJ, Souweidane MM, Happersett L, Khakoo Y, Schupak K, et al. Patterns of failure using a conformal radiation therapy tumor bed boost for medulloblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 août 2003;21(16):3079-3083.
30. Thomas PR, Deutsch M, Kepner JL, Boyett JM, Krischer J, Aronin P, et al. Low-stage medulloblastoma: final analysis of trial comparing standard-dose with reduced-dose neuraxis irradiation. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. août 2000;18(16):3004-3011.
31. Packer RJ, Sutton LN, Elterman R, Lange B, Goldwein J, Nicholson HS, et al. Outcome for children with medulloblastoma treated with radiation and cisplatin, CCNU, and vincristine chemotherapy. *J Neurosurg*. nov 1994;81(5):690-698.
32. Sharma DS, Gupta T, Jalali R, Master Z, Phurailatpam RD, Sarin R. High-precision radiotherapy for craniospinal irradiation: evaluation of three-dimensional conformal radiotherapy, intensity-modulated radiation therapy and helical TomoTherapy. *Br J Radiol*. déc 2009;82(984):1000-1009.
33. Carrie C, Hoffstetter S, Gomez F, Moncho V, Doz F, Alapetite C, et al. Impact of targeting deviations on outcome in medulloblastoma: study of the French Society of Pediatric Oncology (SFOP). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 sept 1999;45(2):435-439.
34. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, Weston CL, Ellison D, Ironside J, et al. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 15 avr 2003;21(8):1581-1591.
35. Peñagaricano J, Moros E, Corry P, Saylor R, Ratanatharathorn V. Pediatric craniospinal axis irradiation with helical tomotherapy: patient outcome and lack of acute pulmonary toxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 15 nov 2009;75(4):1155-1161.

36. Laughton SJ, Merchant TE, Sklar CA, Kun LE, Fouladi M, Broniscer A, et al. Endocrine outcomes for children with embryonal brain tumors after risk-adapted craniospinal and conformal primary-site irradiation and high-dose chemotherapy with stem-cell rescue on the SJMB-96 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mars 2008;26(7):1112-1118.
37. Merchant TE, Williams T, Smith JM, Rose SR, Danish RK, Burghen GA, et al. Preirradiation endocrinopathies in pediatric brain tumor patients determined by dynamic tests of endocrine function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 sept 2002;54(1):45-50.
38. Olshan JS, Gubernick J, Packer RJ, D'Angio GJ, Goldwein JW, Willi SM, et al. The effects of adjuvant chemotherapy on growth in children with medulloblastoma. *Cancer*. 1 oct 1992;70(7):2013-2017.
39. Ogilvy-Stuart AL, Clayton PE, Shalet SM. Cranial irradiation and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 1994;78(6):1282-1286.
40. Corrias A, Einaudi S, Ricardi U, Sandri A, Besençon L, Altare F, et al. Thyroid diseases in patients treated during pre-puberty for medulloblastoma with different radiotherapeutic protocols. *J Endocrinol Invest*. juin 2001;24(6):387-392.
41. Mulhern RK, Palmer SL, Merchant TE, Wallace D, Kocak M, Brouwers P, et al. Neurocognitive consequences of risk-adapted therapy for childhood medulloblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 août 2005;23(24):5511-5519.
42. Schmiegelow M, Lassen S, Poulsen HS, Feldt-Rasmussen U, Schmiegelow K, Hertz H, et al. Cranial radiotherapy of childhood brain tumours: growth hormone deficiency and its relation to the biological effective dose of irradiation in a large population based study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. août 2000;53(2):191-197.
43. Huang E, Teh BS, Strother DR, Davis QG, Chiu JK, Lu HH, et al. Intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma: early report on the reduction of ototoxicity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 mars 2002;52(3):599-605.
44. Shalet SM, Gibson B, Swindell R, Pearson D. Effect of spinal irradiation on growth. *Arch Dis Child*. mai 1987;62(5):461-464.
45. Fossati P, Ricardi U, Orecchia R. Pediatric medulloblastoma: toxicity of current treatment and potential role of protontherapy. *Cancer Treat Rev*. févr 2009;35(1):79-96.
46. Paulino AC, Fowler BZ. Secondary neoplasms after radiotherapy for a childhood solid tumor. *Pediatr Hematol Oncol*. mars 2005;22(2):89-101.
47. Bailey CC, Gnekow A, Wellek S, Jones M, Round C, Brown J, et al. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II. *Med Pediatr Oncol*. sept 1995;25(3):166-178.

48. Merchant TE, Kun LE, Krasin MJ, Wallace D, Chintagumpala MM, Woo SY, et al. Multi-institution prospective trial of reduced-dose craniospinal irradiation (23.4 Gy) followed by conformal posterior fossa (36 Gy) and primary site irradiation (55.8 Gy) and dose-intensive chemotherapy for average-risk medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2008;70(3):782-787.
49. Deutsch M, Thomas PR, Krischer J, Boyett JM, Albright L, Aronin P, et al. Results of a prospective randomized trial comparing standard dose neuraxis irradiation (3,600 cGy/20) with reduced neuraxis irradiation (2,340 cGy/13) in patients with low-stage medulloblastoma. A Combined Children's Cancer Group-Pediatric Oncology Group Study. *Pediatr Neurosurg.* 1996;24(4):167-176; discussion 176-177.
50. Brandes AA, Paris MK. Review of the prognostic factors in medulloblastoma of children and adults. *Crit Rev Oncol Hematol.* mai 2004;50(2):121-128.
51. Carrie C, Grill J, Figarella-Branger D, Bernier V, Padovani L, Habrand JL, et al. Online quality control, hyperfractionated radiotherapy alone and reduced boost volume for standard risk medulloblastoma: long-term results of MSFOP 98. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 avr 2009;27(11):1879-1883.
52. Gandola L, Massimino M, Cefalo G, Solero C, Spreafico F, Pecori E, et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy in the Milan strategy for metastatic medulloblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 févr 2009;27(4):566-571.
53. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, Pizer B, Gustafsson G, Navajas A, et al. Hyperfractionated Versus Conventional Radiotherapy Followed by Chemotherapy in Standard-Risk Medulloblastoma: Results From the Randomized Multicenter HIT-SIOP PNET 4 Trial. *J Clin Oncol.* 9 oct 2012;30(26):3187-3193.
54. Saran F, Baumert BG, Creak AL, Warrington AP, Ashley S, Traish D, et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy in the management of recurrent or residual medulloblastoma/PNET. *Pediatr Blood Cancer.* mars 2008;50(3):554-560.
55. Peñagaricano JA, Shi C, Ratanatharathorn V. Evaluation of integral dose in cranio-spinal axis (CSA) irradiation with conventional and helical delivery. *Technol Cancer Res Treat.* déc 2005;4(6):683-689.
56. Parker W, Filion E, Roberge D, Freeman CR. Intensity-modulated radiotherapy for craniospinal irradiation: target volume considerations, dose constraints, and competing risks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 sept 2007;69(1):251-257.
57. Hodapp N. [The ICRU Report 83: prescribing, recording and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT)]. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenges Al.* janv 2012;188(1):97-99.
58. Mesbah L, Matute R, Usyckin S, Marrone I, Puebla F, Mínguez C, et al. Helical tomotherapy in the treatment of pediatric malignancies: a preliminary report of feasibility and acute toxicity. *Radiat Oncol Lond Engl.* 2011;6:102.

59. Parker W, Brodeur M, Roberge D, Freeman C. Standard and nonstandard craniospinal radiotherapy using helical TomoTherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juill 2010;77(3):926-931.
60. Lopez Guerra JL, Marrone I, Jaen J, Bruna M, Sole C, Sanchez-Reyes A, et al. Outcome and toxicity using helical tomotherapy for craniospinal irradiation in pediatric medulloblastoma. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* janv 2014;16(1):96-101.
61. Jain N, Krull KR, Brouwers P, Chintagumpala MM, Woo SY. Neuropsychological outcome following intensity-modulated radiation therapy for pediatric medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* août 2008;51(2):275-279.
62. Brodin NP, Munck Af Rosenschöld P, Blomstrand M, Kiil-Berthlesen A, Hollensen C, Vogelius IR, et al. Hippocampal sparing radiotherapy for pediatric medulloblastoma: impact of treatment margins and treatment technique. *Neuro-Oncol.* 9 déc 2013;
63. Grill J, Viguié D, Kieffer V, Bulteau C, Sainte-Rose C, Hartmann O, et al. Critical risk factors for intellectual impairment in children with posterior fossa tumors: the role of cerebellar damage. *J Neurosurg.* nov 2004;101(2 Suppl):152-158.
64. Riva D, Giorgi C, Nichelli F, Bulgheroni S, Massimino M, Cefalo G, et al. Intrathecal methotrexate affects cognitive function in children with medulloblastoma. *Neurology.* 9 juill 2002;59(1):48-53.
65. Mulhern RK, Merchant TE, Gajjar A, Reddick WE, Kun LE. Late neurocognitive sequelae in survivors of brain tumours in childhood. *Lancet Oncol.* juill 2004;5(7):399-408.
66. Paulino AC. Hypothyroidism in children with medulloblastoma: a comparison of 3600 and 2340 cGy craniospinal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 juill 2002;53(3):543-547.
67. Adan L, Trivin C, Sainte-Rose C, Zucker JM, Hartmann O, Brauner R. GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2001;86(11):5245-5251.
68. Oberfield SE, Allen JC, Pollack J, New MI, Levine LS. Long-term endocrine sequelae after treatment of medulloblastoma: prospective study of growth and thyroid function. *J Pediatr.* févr 1986;108(2):219-223.
69. Heikens J, Michiels EM, Behrendt H, Endert E, Bakker PJ, Fliers E. Long-term neuro-endocrine sequelae after treatment for childhood medulloblastoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. sept 1998;34(10):1592-1597.
70. Kortmann RD, Kühl J, Timmermann B, Mittler U, Urban C, Budach V, 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.* 15 janv 2000;46(2):269-279.

71. Schneider U, Lomax A, Pемler P, Besserer J, Ross D, Lombriser N, et al. The impact of IMRT and proton radiotherapy on secondary cancer incidence. *Strahlenther Onkol Organ Dtsch Röntgenges Al.* nov 2006;182(11):647-652.
72. Jeggo PA. Risks from low dose/dose rate radiation: what an understanding of DNA damage response mechanisms can tell us. *Health Phys.* nov 2009;97(5):416-425.
73. Jeggo P. The role of the DNA damage response mechanisms after low-dose radiation exposure and a consideration of potentially sensitive individuals. *Radiat Res.* déc 2010;174(6):825-832.
74. Paulino AC, Mazloom A, Teh BS, South M, Okcu MF, Su J, et al. Local control after craniospinal irradiation, intensity-modulated radiotherapy boost, and chemotherapy in childhood medulloblastoma. *Cancer.* 1 févr 2011;117(3):635-641.
75. Bates NP, Williams MV. Altered radiotherapy fractionation in medulloblastoma. *Br J Radiol.* mai 1992;65(773):460-462.
76. Chin D, Sklar C, Donahue B, Uli N, Geneiser N, Allen J, et al. Thyroid dysfunction as a late effect in survivors of pediatric medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumors: a comparison of hyperfractionated versus conventional radiotherapy. *Cancer.* 15 août 1997;80(4):798-804.
77. Howell RM, Giebeler A, Koontz-Raisig W, Mahajan A, Etzel CJ, D'Amelio AM Jr, et al. Comparison of therapeutic dosimetric data from passively scattered proton and photon craniospinal irradiations for medulloblastoma. *Radiat Oncol Lond Engl.* 2012;7:116.
78. Wolden SL. Protons for craniospinal radiation: are clinical data important? *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 oct 2013;87(2):231-232.
79. Armstrong GT. Long-term survivors of childhood central nervous system malignancies: the experience of the Childhood Cancer Survivor Study. *Eur J Paediatr Neurol EJPN Off J Eur Paediatr Neurol Soc.* juill 2010;14(4):298-303.

ANNEXE

Annexe 1 : Grading de la classification OMS 2007 des tumeurs du SNC

	I	II	III	IV
Astrocytic tumours				
Subependymal giant cell astrocytoma	*			
Piloicytic astrocytoma	*			
Pilomyxoid astrocytoma		*		
Diffuse astrocytoma		*		
Pleomorphic xanthoastrocytoma		*		
Anaplastic astrocytoma			*	
Glioblastoma				*
Giant cell glioblastoma				*
Gliosarcoma				*
Oligodendroglial tumours				
Oligodendroglioma		*		
Anaplastic oligodendroglioma			*	
Oligoastrocytic tumours				
Oligoastrocytoma		*		
Anaplastic oligoastrocytoma			*	
Ependymal tumours				
Subependymoma	*			
Myxopapillary ependymoma	*			
Ependymoma		*		
Anaplastic ependymoma			*	
Choroid plexus tumours				
Choroid plexus papilloma	*			
Atypical choroid plexus papilloma		*		
Choroid plexus carcinoma			*	
Other neuroepithelial tumours				
Angiocentric glioma	*			
Chordoid glioma of the third ventricle		*		
Neuronal and mixed neuronal-glial tumours				
Gangliocytoma	*			
Ganglioglioma	*			
Anaplastic ganglioglioma			*	
Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma	*			
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour	*			
Pineal tumours				
Pineocytoma	*			
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation		*	*	
Pineoblastoma				*
Papillary tumour of the pineal region		*	*	
Embryonal tumours				
Medulloblastoma				*
CNS primitive neuroectodermal tumour (PNET)				*
Atypical teratoid / rhabdoid tumour				*
Tumours of the cranial and paraspinal nerves				
Schwannoma	*			
Neurofibroma	*			
Perineurioma	*	*	*	
Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)		*	*	*
Meningeal tumours				
Meningioma	*			
Atypical meningioma		*		
Anaplastic / malignant meningioma			*	
Haemangiopericytoma		*		
Anaplastic haemangiopericytoma			*	
Haemangioblastoma	*			
Tumours of the sellar region				
Craniopharyngioma	*			
Granular cell tumour of the neurohypophysis	*			
Pituitary tumour	*			
Spindle cell oncocytoma of the adenohypophysis	*			

AUTEUR : Nom : VASSEUR

Prénom : Frédérique

Date de Soutenance : Mercredi 11 Juin 2014

Titre de la Thèse : Irradiation crâniospinale en Tomothérapie : évaluation préliminaire de la faisabilité et de la tolérance chez 68 patients

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Radiothérapie

DES + spécialité : Oncologie-Radiothérapie

Mots-clés : Irradiation crâniospinale, RCMI, Tomothérapie, Médulloblastome

Résumé :

Contexte : L'irradiation crâniospinale joue un rôle majeur dans le traitement des tumeurs du système nerveux central. Toutefois il existe des effets secondaires qui peuvent être importants surtout dans la population pédiatrique. La radiothérapie en modulation d'intensité par Tomothérapie est une technique qui pourrait permettre une amélioration de la tolérance à l'irradiation puisqu'elle autorise une meilleure épargne des organes à risque. Le but de l'étude était donc d'évaluer la faisabilité ainsi que la tolérance aiguë et tardive de l'irradiation crâniospinale en Tomothérapie.

Méthode : Les 68 patients du Centre Oscar Lambret de Lille et du Centre René Gauducheau de Nantes ont été traités par Tomothérapie de 2007 à 2013. Trois volumes étaient irradiés : le PTV1 (encéphale) à la dose de 23,4 Gy ou 36 Gy, le PTV2 (axe spinal) à la dose de 23,4 Gy ou 36 Gy et le PTV3 (fosse postérieure ou lit tumoral) à la dose de 54 Gy. Nous avons évalué la faisabilité du traitement par le calcul des index dosimétriques ainsi que sa tolérance par l'enregistrement des toxicités aiguës et tardives gradées selon l'échelle CTCAEv4.

Résultats : L'âge médian était de 18 ans. Les diagnostics histologiques étaient surtout des médulloblastomes (62%), des épendymomes (12%), PNET (9%) ou tumeurs germinales (9%). L'index de couverture médian était de 96% (50-178) pour les 3 volumes et l'index d'homogénéité médian de 0,04 (0,01-1,02). Vingt-neuf patients (43%) ont présenté une toxicité aiguë au moins de grade 3 hématologique, digestive, neurologique ou cutanée. Seuls 3 cas (4%) de toxicités grade 4, uniquement hématologiques, ont été relevés. Les patients recevant de la chimiothérapie avant ou pendant l'irradiation avaient tendance à développer plus d'hématotoxicité. Vingt-quatre patients (35%) ont présenté une toxicité tardive au moins de grade 2, dont uniquement quatre patients (6%) de grade 3. Les toxicités les plus fréquentes étaient d'ordre neurologique (22,1%), endocrinologique (14,7%) et auditive (10%). On notait une corrélation statistiquement non significative entre la dose moyenne aux oreilles internes et la survenue d'une toxicité auditive ainsi qu'entre la dose à l'hypophyse et la survenue d'une toxicité endocrinienne.

Conclusion : La Tomothérapie est une technique sûre et faisable pour l'irradiation crâniospinale. Elle est caractérisée par une toxicité acceptable grâce à l'épargne des organes à risque. Toutefois, malgré ce net avantage dosimétrique, une analyse exhaustive à plus long terme des toxicités tardives sera nécessaire pour valider ces pratiques.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Jacques BONNETERRE

Asseseurs : Monsieur le Professeur Jean-Pierre PRUVO

Monsieur le Professeur Matthieu VINCHON

Monsieur le Docteur Bernard COCHE-DEQUEANT

Monsieur le Docteur Pierre LEBLOND

Monsieur le Docteur Luis SCHIAPPACASSE