

UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2022-2023

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Etude monocentrique rétrospective sur la prise en
charge des tumeurs épendymaires de fosse
postérieure chez les adultes au CHU de Lille et leur
devenir radio-clinique**

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2023
à 14:00 au pôle formation
Salle des thèses n°2

Par Tuong LU

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Nicolas REYNS

Assesseurs :

Madame le Docteur Apolline MONFILLIETTE-DJELAD

Monsieur le Docteur Quentin VANNOD-MICHEL

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Rabih ABOUKAIS

Avertissement

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

Sigles

APC	Angle Ponto-Cérébelleux
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
DVP	Dérivation Ventriculo-Péritonéale
EANO	<i>European Association of Neuro-Oncology</i>
EMA	<i>Epithelial Membrane Antigen</i>
GFAP	<i>Glial Fibrillary Acidic Protein</i>
GK	Gammaknife
LCS	Liquide Cérébro-Spinal
mRS	Modified Rankin Score
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PF-EPN	<i>Posterior Fossa Ependymoma</i>
PF-SE	<i>Posterior Fossa Subependymoma</i>
PICA	<i>Posterior Inferior Cerebellar Artery</i>
RS	Radiochirurgie Stéréotaxique
RT	Radiothérapie
SE	Subépendymome
SG	Survie Globale
SSP	Survie Sans Progression
V4	4 ^e ventricule
VCS	Ventriculocisternostomie Endoscopique

Sommaire

Avertissement.....	2
Remerciements	Erreur ! Signet non défini.
Sigles.....	3
Sommaire	4
Introduction.....	7
1 Epidémiologie	7
2 Rappels anatomiques.....	8
2.1 Origine embryologique [29]	8
2.1.1 Histogénèse de l'épendyme.....	8
2.1.2 Développement embryonnaire du système ventriculaire	9
2.2 Le système ventriculaire	10
2.3 La fosse postérieure	12
2.4 Localisations des épendymomes de fosse postérieure	17
3 Classification des tumeurs épendymaires	19
3.1 Historique	19
3.2 Histologie.....	20
3.2.1 Ependymome.....	20
3.2.2 Subépendymome.....	21
3.3 Immunohistochimie.....	22
3.3.1 Subépendymome.....	22
3.3.2 Ependymome.....	23
3.4 Classification OMS 2007	24
3.5 Classification OMS 2016	25
3.5.1 Les anomalies de l'ADN : Les fusions C11orf95.....	25
3.5.2 Les anomalies de l'ARN.....	26
3.5.3 Anomalies de l'épigénétique	26
3.6 Classification OMS 2021	26
4 Présentation clinique	29
5 Imagerie des tumeurs épendymaire de fosse postérieure.....	29
5.1 Tomodensitométrie [65].....	29
5.2 Imagerie par résonance magnétique (IRM)	30
5.2.1 Ependymome.....	30

5.2.2	Subépendymome	31
6	Traitements	32
6.1	Exérèse chirurgicale de la tumeur	32
6.2	Considérations préopératoires [34].....	32
6.2.1	La voie télo-vélaire	33
6.2.2	La voie transvermienne.....	38
6.2.3	Autres voies d'abords	38
6.2.4	Fermeture	39
6.2.5	Considérations post-opératoires immédiates	39
6.2.6	Complications	39
6.3	Traitement chirurgical de l'hydrocéphalie	40
6.4	Traitements adjuvants	41
6.4.1	Ependymome.....	41
6.4.2	Subépendymome	42
6.5	Thérapie ciblée	42
6.6	Radiochirurgie Gammaknife	42
7	Les facteurs pronostics.....	44
7.1	Evolution.....	45
8	Objectif	46
	Matériel et méthodes	47
1	Design de l'étude.....	47
2	Patients et données.....	47
3	Les prises en charge	48
3.1	Surveillance IRM	48
3.2	La chirurgie.....	48
3.3	La radiochirurgie GK.....	49
4	Analyse de données	49
5	Analyse statistique.....	49
	Résultats.....	51
1	Le groupe des patients surveillés	51
1.1	Caractéristiques cliniques et radiologiques au diagnostic du groupe surveillance	51
1.2	Evolution de la maladie des patients surveillés : survie sans progression (SSP) et survie globale (SG)	53
1.3	Evolution de l'autonomie (score mRS) et de l'état général (score OMS) des patients surveillés	54

2	Le groupe des patients opérés	57
2.1	Caractéristiques des patients opérés	57
2.1.1	Cliniques et radiologiques au diagnostic	57
2.1.2	Caractéristiques de l'exérèse chirurgicale	59
2.1.3	Les complications chirurgicales	61
2.1.4	L'analyse anatomo-pathologique	63
2.2	Les traitements adjuvants	64
2.3	Evolution de la maladie	64
2.3.1	SG et SSP selon le grade histologique OMS des patients opérés	66
2.3.2	SG et SSP des subépendymomes selon la qualité d'exérèse	67
2.3.3	SG et SSP des épendymomes de grade 2 selon la qualité d'exérèse ..	69
2.3.4	SG et SSP des épendymomes de grade 2 selon la réalisation d'une radiothérapie adjuvante	71
2.3.5	SG et SSP des épendymomes de grade 2 opérés selon les scores OMS et MRS pré-opératoire	72
2.4	Evolution de l'autonomie (score mRS) et de l'état général (score OMS) des patients opérés	75
3	Radiochirurgie Gammaknife des tumeurs épendymaires de fosse postérieure.	76
3.1	Caractéristiques cliniques et radiologiques des patients traités par GK	76
3.2	Caractéristiques des lésions et du traitement par GK	77
3.3	Evolution de la maladie des patients du groupe GK	78
3.3.1	Selon le sexe	79
3.3.2	Selon le volume	81
3.3.3	Selon la réalisation d'une radiothérapie préalable	82
3.4	Evolution de l'autonomie (score mRS) et de l'état général (score OMS) des patients du groupe GK	84
	Discussion	86
1	Les suspicions de subépendymomes de fosse postérieure (groupe surveillance)	86
2	Les subépendymomes de fosse postérieure opérés	88
3	Chirurgie des épendymomes de fosse postérieure	89
4	Gammaknife des tumeurs épendymaires de fosse postérieure	92
5	Limitations	95
6	Perspectives	96
	Conclusion	97
	Références	98

Introduction

1 Épidémiologie

Les épendymomes sont des tumeurs rares. L'incidence annuelle des épendymomes est estimée à 2 à 4 pour 1 million de personnes [1–3].

Pour les épendymomes de manière générale, il existe une distribution bimodale de l'âge avec un pic entre 0 et 4 ans suivi d'un déclin à l'adolescence et un second pic entre 55 et 59 ans [1]. Plus spécifiquement pour les épendymomes de fosse postérieure, la distribution semble également bimodale avec un pic à 5 ans et un autre pic à 35 ans [4].

Les épendymomes constituent 1 à 3% des tumeurs cérébrales de l'adulte alors que chez l'enfant elles représentent 10 à 12% des tumeurs cérébrales pédiatriques[1,5]. Les épendymomes spinaux sont rares chez l'enfant et plus communs chez l'adulte. Chez l'adulte, les épendymomes spinaux, de fosse postérieure et supratentoriels représentent respectivement 67%, 21 % et 12% des cas (Figure 1). Les épendymomes anaplasiques représentent 5% des épendymomes de l'adulte et sont retrouvés préférentiellement à l'étage sustentorial [6,7].

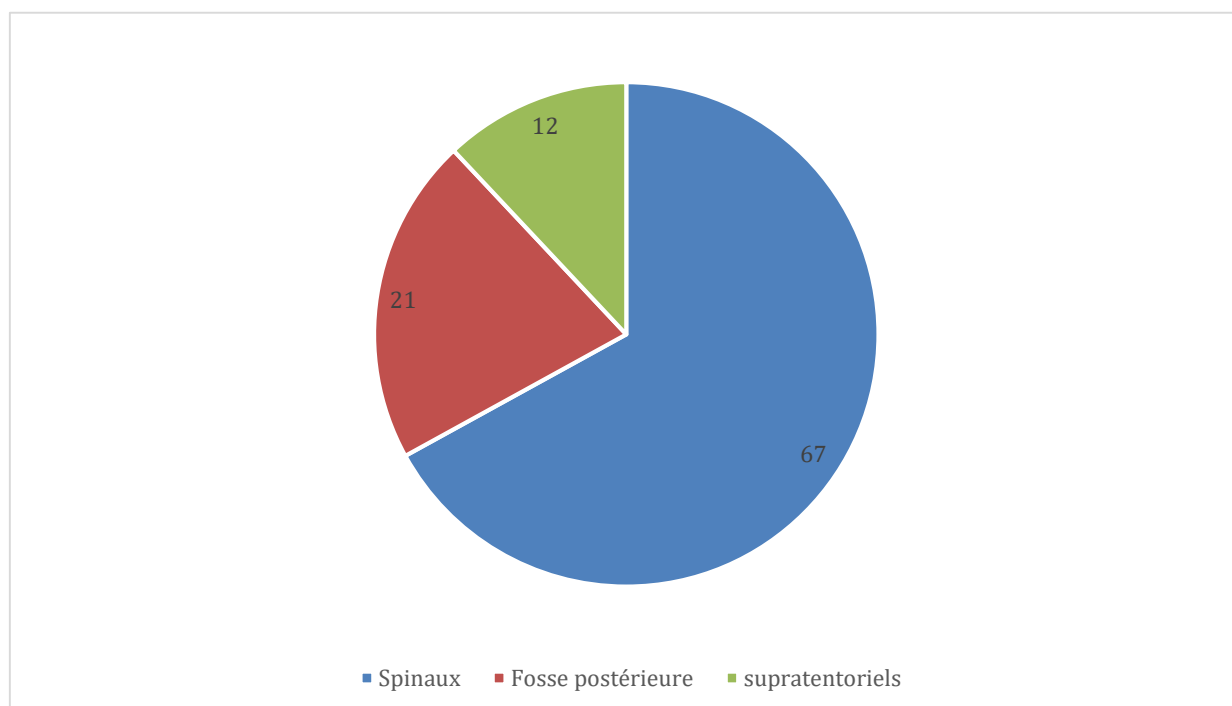


Figure 1 : Répartition des épendymomes de l'adulte en %

On retrouve dans la littérature scientifique des localisations extra-axiales exceptionnelles au niveau des ovaires [8–11], du ligament large tapissant l'utérus [12], du médiastin [13–15] et de la zone sacro-coccygienne [16–19]. Huit cas d'épendymomes pituitaires ont été décrits dans la littérature [20].

Les subépendymomes représentent 0,2 à 0,7 % des tumeurs intracrâniennes [21]. Les sites cérébraux sanctuaires sont le quatrième ventricule (50–60 %), le ventricule latéral (30–40 %), exceptionnellement dans le troisième ventricule ou le long de la moelle épinière [22–24]. Les subépendymomes sont rares chez l'enfant et sont plus fréquents chez l'adulte avec un pic d'incidence entre 40 et 84 ans [25,26].

Les hommes caucasiens seraient légèrement plus affectés par ce type de tumeur d'après certains auteurs [3]. Parmi les épendymomes de fosse postérieure, il existe effectivement une prédominance masculine dans les différents sous-groupes PF-EPN-A (ratio homme/femme = 1.8:1) et PF-SE (ratio homme/femme = 3:1) mais dans le sous-groupe PF-EPN-B les hommes sont en légère minorité (ratio homme/femme = 0.7:1) [27].

Une étude multicentrique française sur les épendymomes intracrâniens de l'adulte a montré que l'âge médian au diagnostic est de 46.4 ans et que la localisation est alors supratentorielle dans 30.3% des cas et infratentorielle dans 69.7% des cas [28].

2 Rappels anatomiques

Pour bien situer le sujet de cette étude et le comprendre, il est important de connaître la région de la fosse postérieure et les ventricules cérébraux.

2.1 Origine embryologique [29]

2.1.1 Histogénèse de l'épendyme

L'histogénèse du système nerveux central commence dès la fermeture du tube neural, c'est-à-dire vers la fin du 1er mois de la vie embryonnaire. La multiplication puis la différenciation des cellules neuroectoblastiques (ou germinatives de HIS) qui constituent le tube neural vont donner naissance à l'ensemble du tissu nerveux. FUJITA décrit trois phases successives :

- Pendant une première période de réplication de la matrice, les cellules indifférenciées du tube neural synthétisent activement de l'ADN et se multiplient. Lorsque la multiplication est suffisante des éléments cellulaires de grande taille, les neuroblastes primitifs, commencent à apparaître en se différenciant à la partie périphérique du tube neural.
- La deuxième phase est marquée par la poursuite de la différenciation des neuroblastes primitifs, à partir de la région germinative juxta-cavitaire du tube neural. Ces cellules migrent progressivement vers la périphérie du tube neural.
- Enfin, pendant une troisième phase, des cellules germinatives donnent naissance à des éléments cellulaires de plus petite taille, les cellules gliales primitives, les spongioblastes ou glioblastes. De la zone germinative juxta-cavitaire du tube neural, ces cellules : (syntaxe chelou ?) se dirigent vers la périphérie du tube neural (Spongioblastes libres) et donneront naissance en se différenciant aux astrocytes et aux oligodendrocytes, d'autres spongioblastes restent au contact de la cavité

du tube neural (Spongioblastes fixes) et se différencient en cellules épendymaires.

Plusieurs hypothèses s'affrontent au sujet de l'origine exacte des cellules épendymaires, qui pourraient naître :

- directement des cellules germinatives
- du spongioblaste primitif
- ou encore d'un "spongioblaste polaire épendymaire" (WESCHLER 1966), cellule intermédiaire entre le spongioblaste et la cellule épendymaire.

Les cellules épendymaires s'organisent ensuite pour former le revêtement de la cavité du tube neural, parallèlement au développement et à la plicature des vésicules cérébrales, jusqu'à tapisser l'ensemble des cavités ventriculaires et le canal de l'épendyme médullaire. La rotation des vésicules cérébrales, le développement du parenchyme cérébral sont responsables de l'amincissement du revêtement épendymaire dans certaines régions (toits des troisième et quatrième ventricules, paroi interne des ventricules latéraux). Dans ces régions le revêtement épendymaire se laisse refouler par la méninge molle, et bourgeonne pour former les plexus choroïdes. Enfin, le revêtement épendymaire se résorbe pour former les trous de Magendie et de Luschka. Le revêtement épendymaire est doublé en profondeur sur la plus grande partie de sa superficie par une couche cellulaire sous-épendymaire. La formation de celle-ci s'effectue beaucoup plus tard, à partir d'astrocytes immatures localisés immédiatement sous l'épendyme. Cette couche pourrait donner naissance secondairement à une partie de la névroglie des structures paraventriculaires [30].

2.1.2 Développement embryonnaire du système ventriculaire

Le système ventriculaire dérive de la lumière interne du tube neural en développement. Au cours de la croissance du cerveau, les cavités et les canaux du système ventriculaire s'adaptent à la forme des hémisphères cérébraux, du diencephale, du pont, de la moelle et du cervelet, qui en constituent les parois (Figure 2).

Après la fermeture du tube neural, trois dilatations, les vésicules cérébrales primitives, se forment à l'extrémité céphalique du tube neural. Ces vésicules, dans l'ordre cranio-caudale, sont le prosencéphale, le mésencéphale et le rhombencéphale. À la cinquième semaine de gestation, le prosencéphale donne naissance au télencéphale (hémisphères cérébraux) et au diencephale. Le rhombencéphale donne également naissance au métencéphale (cervelet et protubérance) et au myélocéphale (moelle allongée). Des cavités persistent à l'intérieur de ces vésicules en développement, communiquant avec la lumière du tube neural et représentant les futurs ventricules. La cavité du rhombencéphale est le quatrième ventricule, la cavité du diencephale est le troisième ventricule, et celles du télencéphale sont les ventricules latéraux. La lumière du mésencéphale relie le troisième et le quatrième ventricule et devient ensuite plus étroite, devenant ainsi l'aqueduc cérébral.

Au cours de la phase initiale de leur développement, les ventricules subissent une expansion massive avec une croissance plus rapide par rapport aux tissus cérébraux environnants. Lorsqu'ils atteignent le rapport maximum ventricule/cerveau, avec le ventricule atteignant la taille adulte, le cerveau commence à dépasser la croissance ventriculaire, ce qui entraîne un changement de la configuration ventriculaire vers la forme adulte. Ce processus se déroule dans une direction caudale vers rostrale.

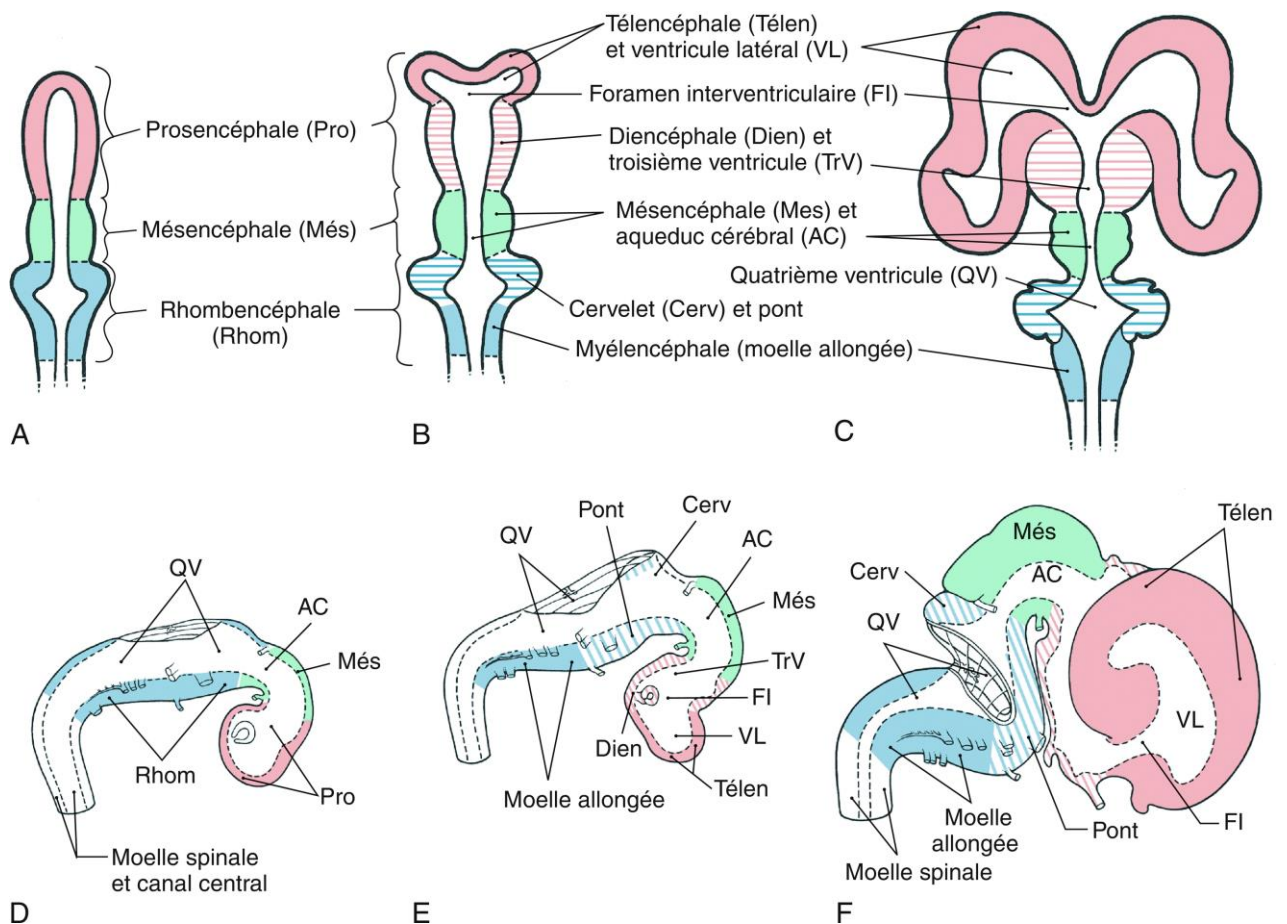


Figure 2 : Développement des cavités et des canaux du système ventriculaire au cours de la croissance des hémisphères cérébraux. Vues dorsales (A-C) corrélées avec des vues latérales (D-F) à 5 semaines (A et D), 6 semaines (B et E) et 8,5 semaines (C et F) de gestation. (Source : Haines D, Mihailoff G. *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications*. 5th ed., Fig. 6-1A-C. Philadelphia : Elsevier ; 2013.)

2.2 Le système ventriculaire

En situation inférieure et latérale au corps calleux se situent de grandes cavités liquidiennes, qui représentent le début du système ventriculaire. Ces cavités les plus antérieures sont les deux ventricules latéraux en forme de C, situés dans les ventricules cérébraux (figure 3).

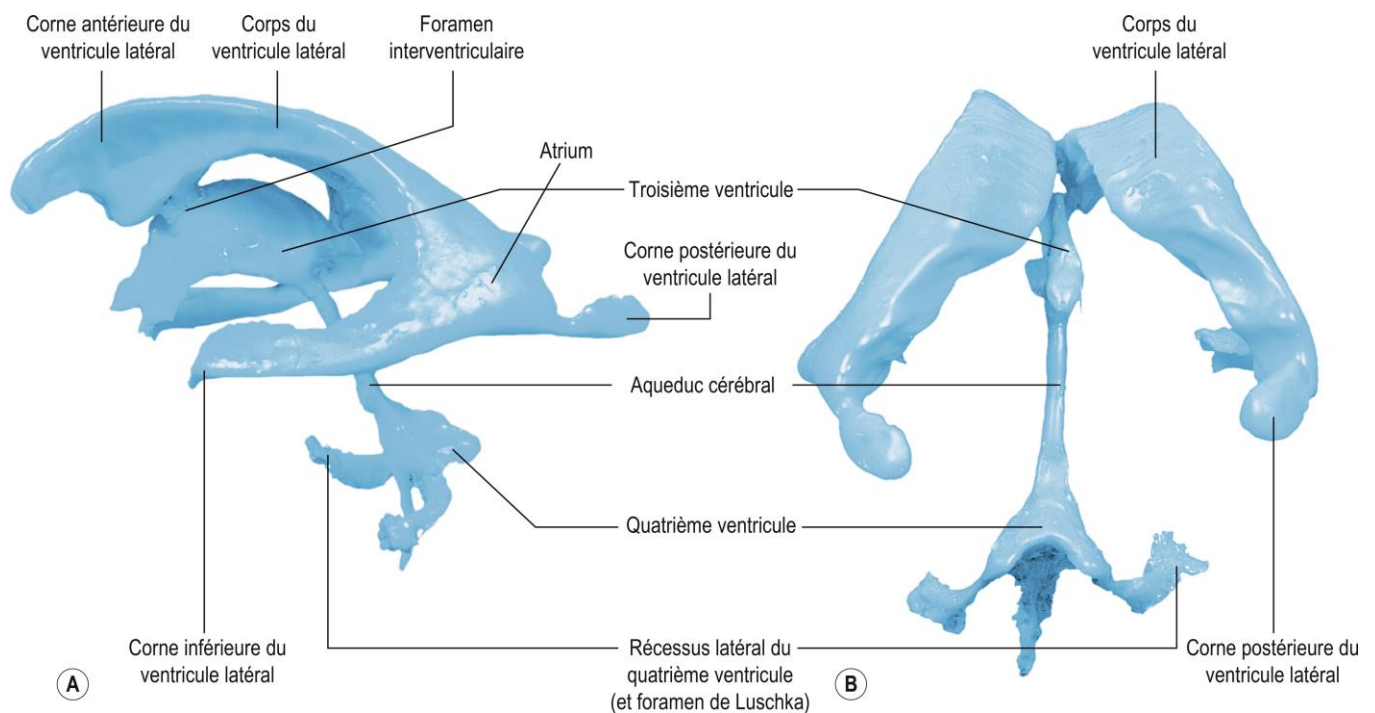


Figure 3 : Composants du système ventriculaire représentés par un moulage en résine. A. Vue latérale. B. Vue postérieure. (Source : Crossman A. Neuroanatomy . 5th ed., Fig. 6.1. Philadelphie : Elsevier ; 2015.)

Les plexus choroïdes, composé de cellules épithéliales, sont retrouvés dans les ventricles et sont responsables de la production d'environ 0,5 litre de liquide cébrospinal (LCS) par jour chez l'adulte (figure 4).

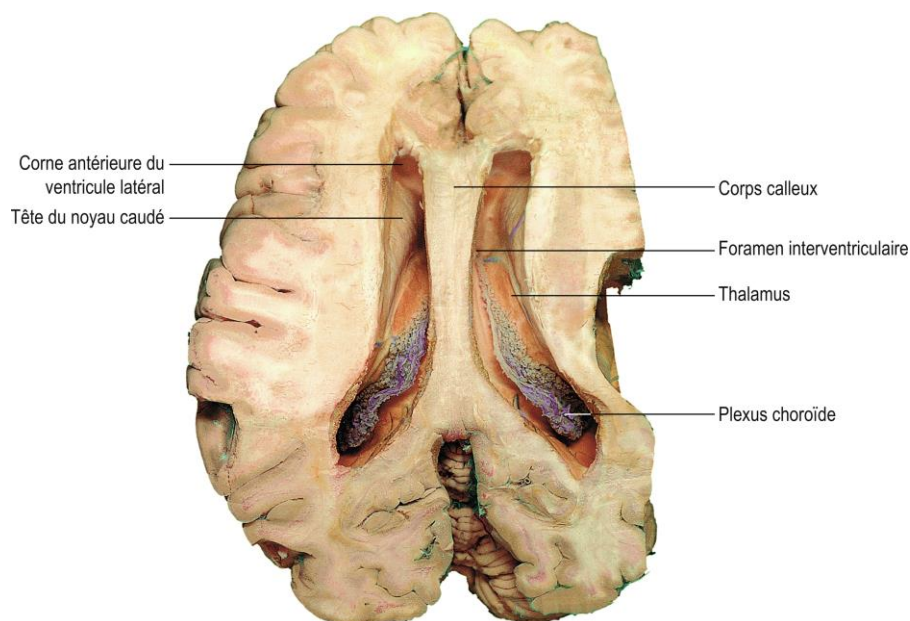


Figure 4 : Dissection supérieure des hémisphères cérébraux exposant le corps calleux et les ventricules latéraux. (Source : Crossman A. Neuroanatomy . 5th ed., Fig. 6.6. Philadelphie : Elsevier ; 2015.)

À partir des ventricules latéraux, le LCS s'écoule à travers le foramen interventriculaire (de Monro) vers le troisième ventricule, en forme de fente, qui est entouré par le thalamus et l'hypothalamus. Le troisième ventricule communique avec le quatrième ventricule par l'aqueduc du cerveau (aqueduc de Sylvius), qui chemine à travers le mésencéphale. Entouré par le pont et la moelle en avant et le cervelet en arrière, le quatrième ventricule laisse s'écouler le LCS hors du système ventriculaire dans l'espace subarachnoïdien par les foramens latéraux de Luschka et le foramen médian de Magendie (figure 5).

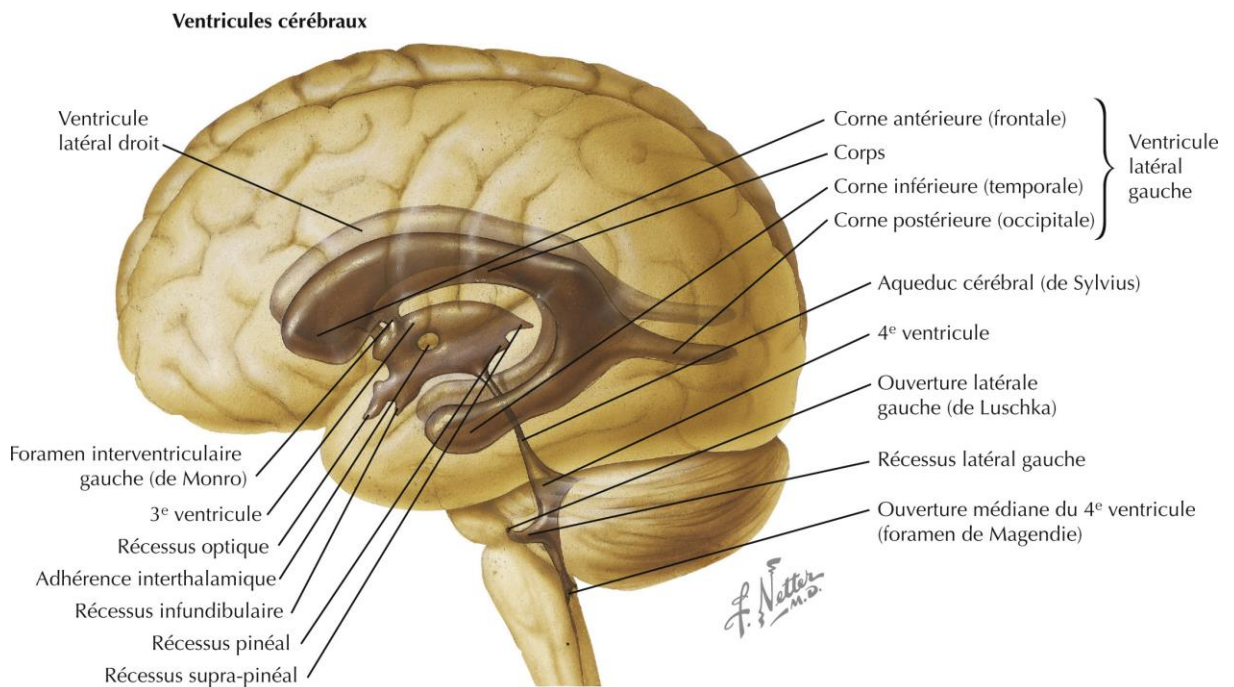


Figure 5 : Les ventricules cérébraux. Source : Netter

2.3 La fosse postérieure

La fosse postérieure (figure 6) est une région anatomique importante, délimitée par la tente du cervelet en haut, l'écaille de l'os occipital en arrière et sur les côtés, et le clivus formé par la réunion du corps du sphénoïde et du basi-occipital en avant. Elle communique avec l'espace supratentoriel contenant les hémisphères cérébraux par l'incisure tentorielle et avec le canal spinal par le foramen magnum. Cette région abrite plusieurs structures essentielles du système nerveux central, notamment le tronc cérébral, le cervelet ainsi que les nerfs crâniens III à XII. De plus, elle comprend des structures vasculaires telles que le système artériel vertébro-basilaire et les veines qui se jettent dans les sinus veineux droit, pétreux, latéraux et sigmoïdes, ainsi que le plexus rétro-clival. Les espaces liquidiens tels que le quatrième ventricule, la grande citerne, les citernes latéro-bulbaire, ponto-cérébelleuses et inter-pédonculaire sont également présents dans cette région.

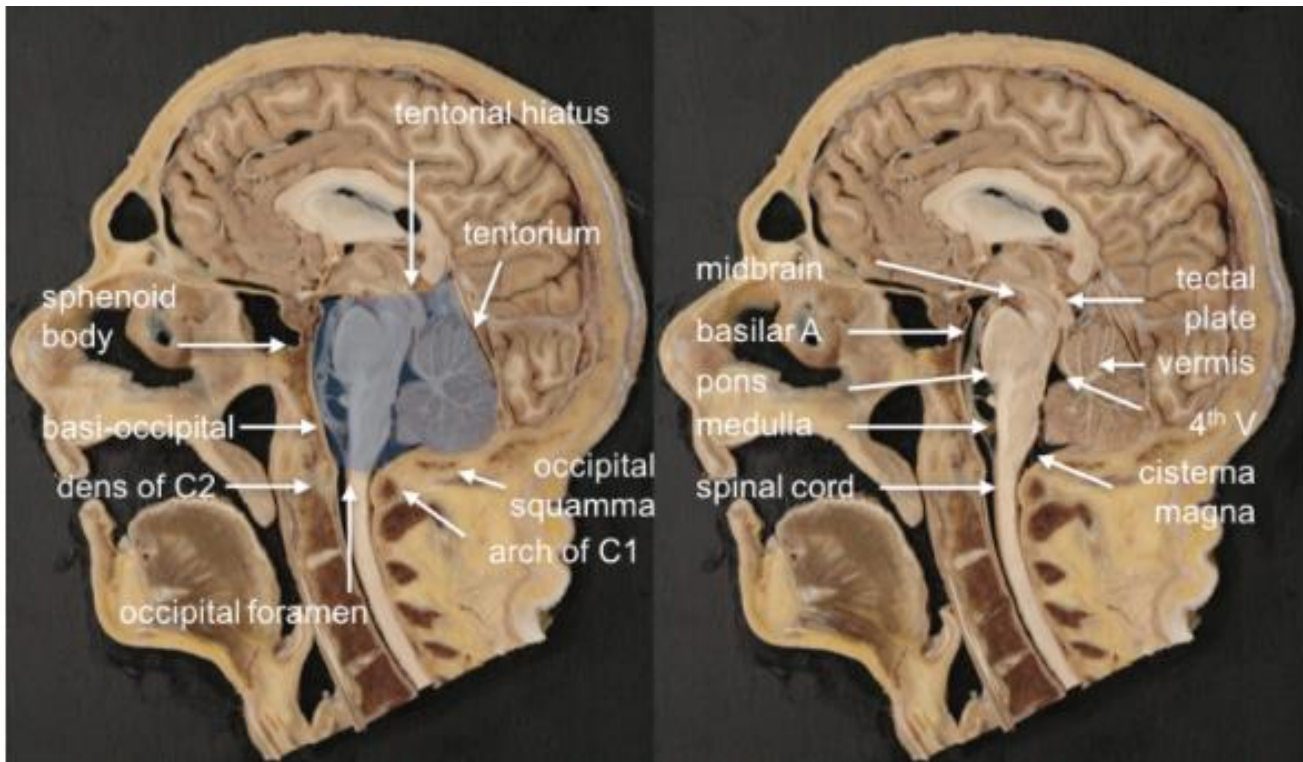


Figure 6 : Coupes sagittales médianes anatomiques de la tête. A gauche les limites de la fosse postérieure et à droite le contenu.

Le tronc cérébral, constitué du mésencéphale, du pont et de la moelle allongée, est une structure clé abritant les voies de conduction motrices et sensibles à destination ou en provenance de l'encéphale, ainsi que les noyaux des nerfs crâniens III à XII. Il joue un rôle majeur dans la régulation des fonctions végétatives telles que la respiration, l'alimentation, la tension artérielle, et le rythme cardiaque, en plus de la coordination motrice, de la vigilance et de la conscience.

Le cervelet, également présent dans cette région, est recouvert par la tente du cervelet formée par la dure-mère et est connecté à la face postérieure du tronc cérébral par les pédoncules cérébelleux supérieurs, moyens et inférieurs. Il participe à la coordination des mouvements, à l'équilibre, et au contrôle de la posture. Le cervelet présente une structure complexe avec des plis convergents séparés par des fissures, divisant le cervelet en trois lobes.

Le quatrième ventricule, de forme rhomboïdale, s'étend du pont jusqu'à la moelle allongée. Il joue un rôle essentiel dans la circulation du LCS et présente des régions anatomiques spécifiques, comme les récessus latéraux et le plancher qui contient des structures importantes, notamment les noyaux vestibulaires et moteurs associés aux nerfs crâniens.

Sur une vue sagittale médiane (figure 7), la forme rhomboïdale du 4^e ventricule est bien mise en évidence. À sa partie rostrale, l'aqueduc cérébral, très étroit, permet l'arrivée du LCS au 4^e ventricule ; à sa partie caudale, le foramen de Magendie en permet la sortie dans un élargissement de l'espace

subarachnoïdien, ou citerne, car, normalement, le LCS ne s'écoule pas par le canal central (ou canal épendymaire) de la moelle spinale. La face dorsale du tronc cérébral constitue le plancher du 4^e ventricule ; les pédoncules cérébraux en forment les limites latérales et le velum médullaire et le cervelet en forment le toit. Le plexus choroïde est également présent dans le 4^e ventricule.

Entre les deux extrémités cranio-caudales, le toit s'étend latéralement et postérieurement pour atteindre son sommet (fastigium) au niveau des récessus latéraux, avant de se rétrécir à nouveau vers le bas. Le fastigium divise le toit en parties supérieure et inférieure. La partie supérieure est formée par les bords médiaux des deux pédoncules cérébelleux supérieurs et par une feuille de substance blanche appelée le voile (velum) médullaire supérieur, qui est en continuité avec la substance blanche du cervelet et qui est recouvert dorsalement par la lingula du vermis supérieur. La partie inférieure du toit est formée par le voile médullaire inférieur, qui est constitué d'une fine feuille dépourvue de tissu nerveux, formée par l'épendyme ventriculaire et de la toile choroïdienne.

La toile choroïdienne (du latin *tela choroidea*) est la fine membrane très vascularisée de tissu conjonctif provenant de la pie-mère sur laquelle se développe le plexus choroïde. Il s'agit de la lamina propria (ou chorion) de l'épendyme avec lequel elle est intimement liée.

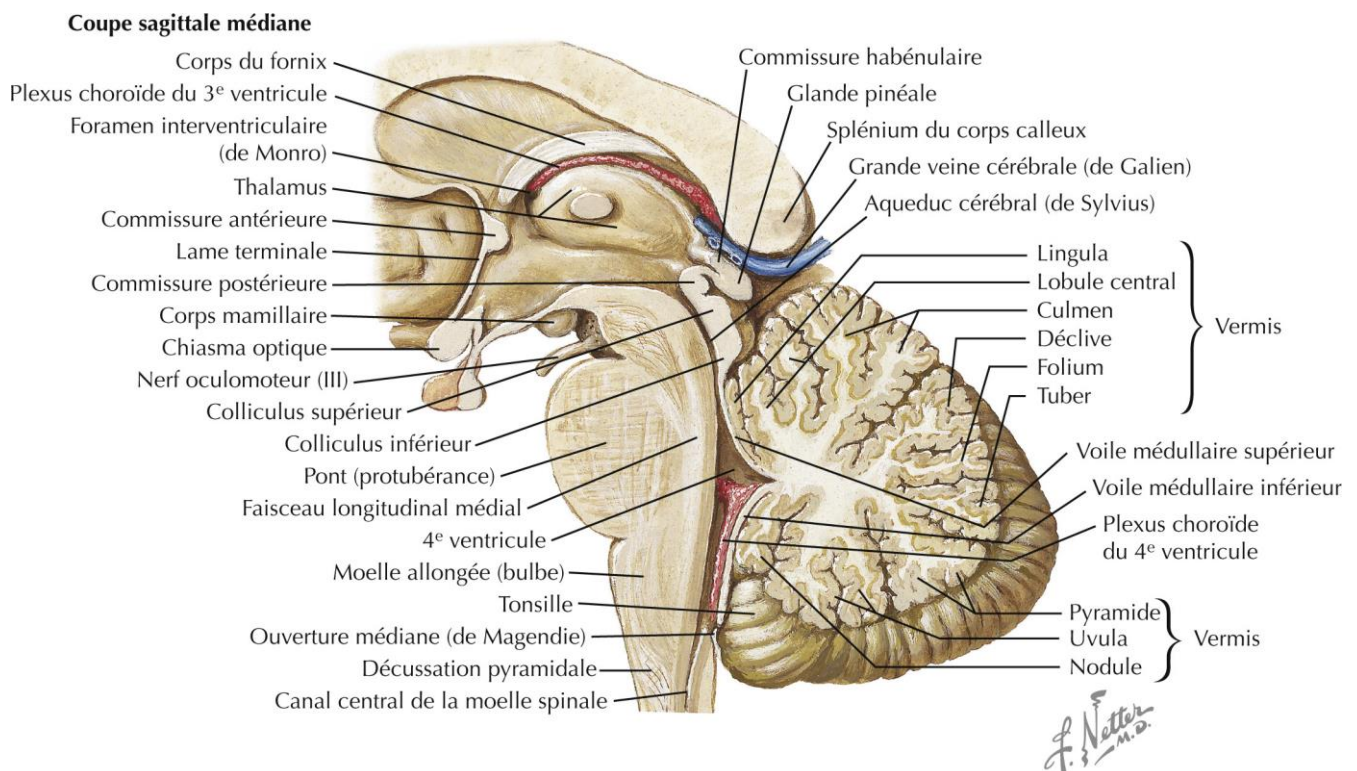


Figure 7 : Représentation d'une coupe sagittale médiane de la fosse postérieure. Source : Netter.

Les récessus latéraux (Figure 8) ont été découverts par Bochdalek en 1849 et ont été initialement considérés à tort comme des prolongements aveugles du quatrième ventricule, mais ils ont ensuite été correctement identifiés comme des canaux communicants avec l'espace sous-arachnoïdien par Luschka en 1855. Les récessus latéraux sont de petites poches incurvées formées par l'union du toit et du plancher du quatrième ventricule. Ils s'étendent latéralement sous les péduncules cérébelleux, qui s'ouvrent à travers les foramens de Luschka dans l'angle ponto-cérébelleux le long de la fissure cérébello-pontine en forme de V. La paroi ventrale de chaque récessus latéral est formée par la partie jonctionnelle du plancher et le rebord rhomboïde, une couche en forme de feuille de tissu nerveux qui s'étend latéralement à partir du plancher et s'attache à la toile choroi'dienne pour former une poche à l'extrémité centrale du récessus latéral. La paroi dorsale est formée par le pédoncule du flocculus reliant le vélum médullaire inférieur et le flocculus. À mesure que le récessus latéral s'étend vers l'angle ponto-cérébelleux, la contribution du voile médullaire inférieur et de la toile choroi'dienne diminue et le rebord rhomboïde prend sa place [29].

En 1828, François Magendie a présenté ses découvertes concernant le liquide céphalorachidien à l'Académie des sciences de Paris, intitulé *Mémoire Physiologique sur le Cerveau*. Ses descriptions incluaient une ouverture au milieu de la partie inférieure du toit du quatrième ventricule, plus tard nommée d'après lui, qui est variable en taille et suffisamment large pour laisser passer le bout du doigt. La présence de cette ouverture a été confirmée ultérieurement par Luschka, Key et Retzius, et d'autres. Cependant, elle a également été contestée par de nombreux auteurs, dont Todd en 1847, Virchow en 1854, Reichert en 1861, et bien d'autres. En 1931, Rogers a documenté cette controverse et confirmé la présence de cette ouverture, mais a déclaré qu'il ne s'agit pas d'un foramen normal, mais plutôt d'une déformation du toit du ventricule. Cependant, il estime que sa découverte n'est pas en contradiction avec celle de Magendie.

Hubert von Luschka, un anatomiste allemand, a été le premier à décrire les foramens de Luschka en 1855. Luschka a commenté et confirmé la présence du foramen de Magendie et a décrit une communication ouverte entre le quatrième ventricule et l'espace sous-arachnoïdien dans les citernes cérébello-médullaires et cérébello-pontines aux marges extérieures du quatrième ventricule. Ses découvertes, bien que contestées par certains auteurs, ont été ultérieurement confirmées par de nombreux anatomistes, notamment Key et Retzius en 1875. Le rebord rhomboïde, qui est initialement caudal, devient le rebord médian du foramen de Luschka. Juste en avant du foramen se trouvent les origines des nerfs glossopharyngien et vague, tandis que les stries acoustiques, le nerf cochléaire et le flocculus sont légèrement antéro-supérieurs [29].

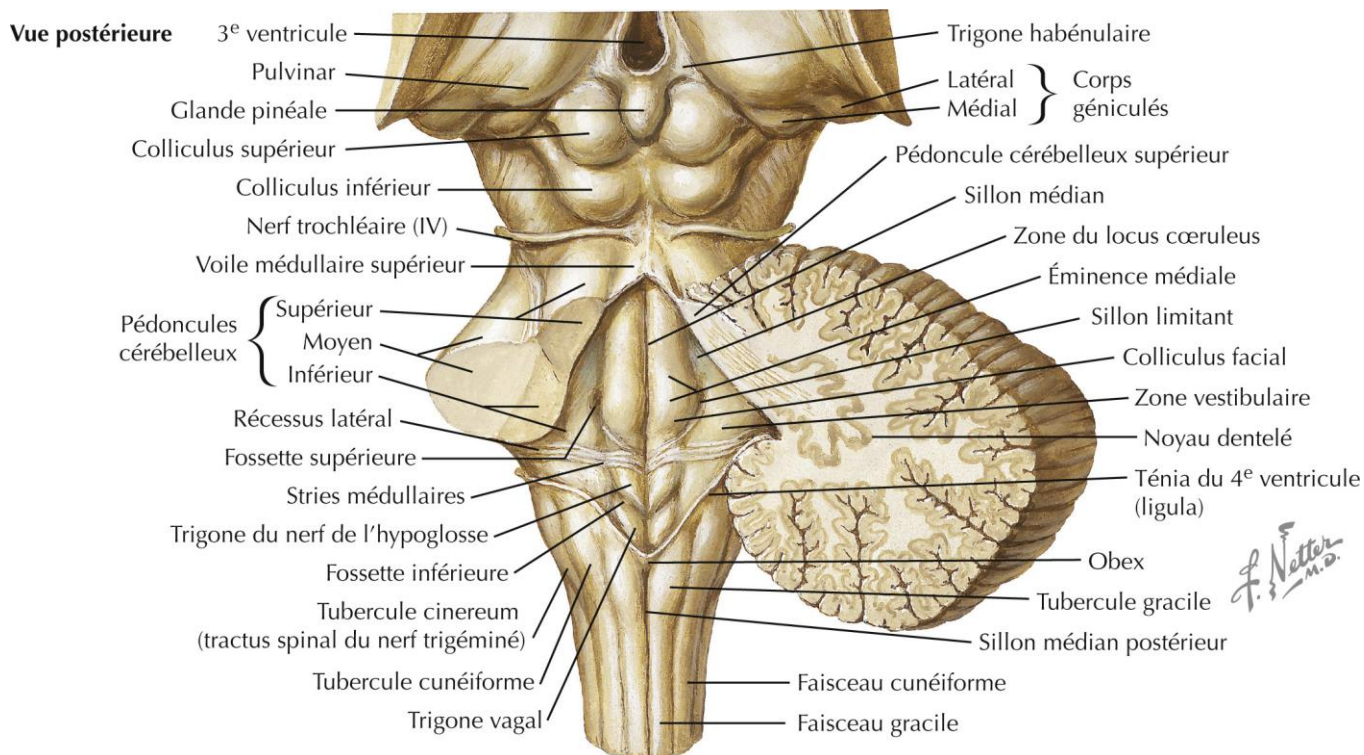


Figure 8 : Vue postérieure du tronc cérébral et du plancher du 4e ventricule. Source : Netter.

En ce qui concerne la vascularisation, la fosse postérieure est alimentée par les branches des artères du système vertébrobasilaire. Les artères vertébrales fusionnent pour former l'artère basilaire, qui irrigue le tronc cérébral et le cervelet.

Avant de former l'artère basilaire, chaque artère vertébrale donne une artère cérébelleuse inférieure postérieure (souvent appelée PICA pour *posterior inferior cerebellar artery* en anglais) et une artère spinale postérieure, et contribue à la formation de l'artère spinale antérieure. La PICA vascularise la partie latérale de la moelle allongée et la portion inférieure du cervelet. Les parties médiales et postérieures reçoivent leur vascularisation des branches paramédianes des artères vertébrales et spinales antérieures.

La PICA court le long de la fissure cérébello-médullaie près de la partie inférieure du toit du 4^e ventricule et vascularise la majorité de la surface sous-occipitale du cervelet. Cette artère est d'un intérêt particulier pour les abords des tumeurs du 4^e ventricule car celles-ci sont souvent opérées par la voie télé-vélaire (qui sera décrite plus loin) qui passe notamment par la fissure cérébello-médullaie. Une atteinte de cette artère peut entraîner des conséquences cliniques importantes.

La PICA peut être divisée en 5 segments (figure 9). Le segment médullaie antérieur commence à l'origine de l'artère vertébrale et va jusqu'à la partie la plus proéminente de l'olive inférieure. Le segment médullaie latéral va de l'olive jusqu'à l'origine des racines glossopharyngées, vagues et accessoires. Le

segment tonsillo-médullaire s'étend de l'origine des IX, X et XIe nerfs crâniens à la face dorsale de la medulla et forme habituellement une boucle caudale près du pôle inférieur de la tonsille. Le segment telo-velo-tonsillaire commence à la partie médiane de la tonsille et monte sur la partie médiale de la tonsille formant habituellement une boucle près du voile médullaire inférieur. Le dernier segment est le segment cortical qui vascularise la majorité de la surface sous-occipitale du cervelet. Elle a des branches perforantes vers la medulla et des branches choroïdiennes vers la toile choroïdienne.

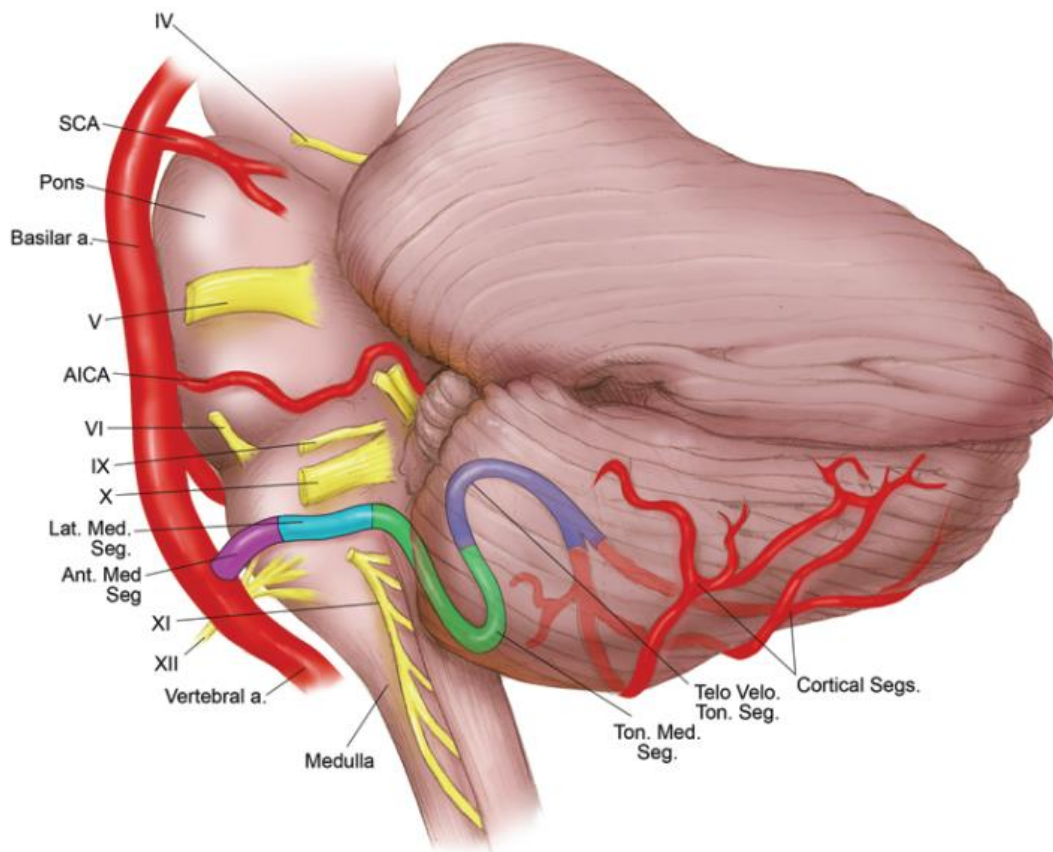


Figure 9: Segmentation anatomique de l'artère PICA [31]. Vue latérale de l'artère PICA montrant ses 5 segments : segment médullaire antérieur (violet), segment médullaire latéral (turquoise), segment tonsillo-médullaire (vert), segment telovelotonsillaire (bleu) et segment cortical (rouge). a. = artère ; AICA = artère cérébelleuse inférieure antérieure ; Seg. Ant. Med. = segment médullaire antérieur ; Seg. Lat. Med. = segment médullaire latéral ; SCA = artère cérébelleuse supérieure ; Seg. Telo. Velo. Ton. = segment telovelotonsillaire ; Seg. Ton. Med. = segment tonsillo-médullaire ; IV = nerf trochléaire ; V = nerf trijumeau ; VI = nerf abducens ; IX = nerf glossopharyngien ; X = nerf vague ; XI = nerf spinal accessoire ; XII = nerf hypoglosse.

2.4 Localisations des épéndymomes de fosse postérieure

Une étude réalisée sur 114 épéndymomes de grade II de l'OMS en fosse postérieure chez l'adulte a montré que ces tumeurs s'étendent latéralement dans 17.5% des cas, au plancher du 4^e ventricule dans 30.5% des cas, au plancher et latéralement dans 30.5% des cas et aucune extension dans 21.5%

des cas [32]. Les épendymomes de fosse postérieure développent plutôt vers la fissure cérébello-médullaire que vers la cavité du 4^e ventricule.

Ces tumeurs peuvent s'étendre à l'angle ponto-cérébelleux et la citerne latéro-médullaire via les foramens de Luschka dans 15% des cas et dans la grande citerne via le foramen de Magendie dans 60% des cas [33].

L'extension caudale vers la moelle cervicale n'est pas rare [34].

La topographie des épendymomes joue un rôle crucial dans le pronostic. Une étude marseillaise [35] sur les épendymomes intracrâniens de l'adulte montrait que le taux de survie à 10 ans sans progression était de $62,4 \pm 6,3$ % pour les épendymomes du quatrième ventricule et de $27,8 \pm 8,4$ % pour les tumeurs supratentorielles. Ces résultats sont cohérents avec d'autres rapports antérieurs [6,36–38]. Ce taux de survie plus élevé pourrait être dû à la prévalence des épendymomes de grade III de l'OMS dans une localisation supratentorielle mais un rapport sur les épendymomes intracrâniens a également montré des différences liées à la localisation dans la biologie moléculaire de ces néoplasmes, soulevant la question de savoir si les tumeurs infratentorielles et supratentorielles représentent des entités d'épendymome moléculairement distinctes [39]. Ce point sera développé plus loin.

La localisation de la tumeur dans la fosse postérieure est également importante. Par exemple, Ikezaki et al. a montré un taux de survie de 100 % sans extension latérale contre 0 % avec extension latérale [40].

Les épendymomes myxopapillaires sont quasi-exclusivement retrouvés au niveau du cône terminal ou le filum terminal [41]. Les localisations cérébrales sont très rares [42].

Quant aux subépendymomes, les sites préférentiels sont : le quatrième ventricule (50–60 %), le ventricule latéral (30–40 %), exceptionnellement dans le troisième ventricule ou le long de la moelle épinière [22–24].

3 Classification des tumeurs épendymaires

3.1 Historique

Les premiers diagnostics de tumeur épendymaire reviennent à Virchow (1863), bien que la description complète de l'épendymome revienne à Rosenthal (1898) à propos d'un neuroépithéliome de la moëlle épinière comportant une partie gliomateuse.

STORCH (1899) décrit les blépharoplastes. Saxer (1902) et Link (1903) décrivent l'aspect de pseudo-rosettes périvasculaires. Mallory démontre en 1902 l'origine épendymaire de deux tumeurs du quatrième ventricule et d'une tumeur sacro-coccygienne en y retrouvant les blépharoplastes. Muthman & Sauerbeck (1903) parviennent aux mêmes conclusions à propos d'une tumeur du quatrième ventricule également.

Avant que les épendymomes ne soient définitivement baptisés, beaucoup de descriptions histologiques de rosettes périvasculaires avaient été faites par plusieurs auteurs sous des terminologies variées : neuroépithéliome (Storch (1899) & Besold (1896)), épendymocytome, spongioblastomes, ...

Bailey en 1924, puis Bailey & Cushing intègrent l'épendymome dans leur classification des gliomes. Bailey distingue l'épendymome de l'épendymoblastome, dans lequel les prolongements périvasculaires des cellules tumorales sont nettement visibles. A propos de 25 cas personnels, H. Cushing décrit déjà les caractères macroscopiques évocateurs de l'épendymome. En fosse postérieure, il note la présence inconstante de calcifications intra tumorales, et décrit un prolongement médullaire fréquent de la tumeur nécessitant une laminectomie de C₁ C₂. Il note dans les formes sustentorielles le caractère volontiers kystique de la tumeur, mais reste dérouté par la possibilité d'épendymomes sustentoriels se développant sans rapport avec le ventricule.

Plus tard, Kernohan & Fletcher distinguent en 1935 les types cellulaires de l'épendymome (cellulaire, myxopapillaire et épithélial) et soulignent à propos d'une série de 109 cas l'absence d'influence pronostique de la variété histologique.

Les subépendymomes ont été initialement décrits en 1945 par Scheinker alors qu'il observait des similarités entre une population de cellules tumorales et la glie de la plaque subépendymaire. Il s'agit en fait d'une tumeur bénigne, variété d'épendymome dans lequel la prolifération d'astrocytes subépendymaires domine le profil histologique (Russel et Rubinstein, 1977 ; Scheithauer, 1978). Ils portent également le nom d'« astrocytome glomérulaire subépendymaire » ou de « gliome mixte subépendymaire » [21].

A l'époque, la place des subépendymomes ou astrocytomes subépendymaires était discutée, mais ces tumeurs sont intégrées au cadre des épendymomes par plusieurs auteurs (Russel & Rubinstein, Fokes & Earle). D'autres auteurs considèrent que cette entité tumorale, en raison de son aspect microscopique et de son Ki-67 bas, se rapproche plus des hamartomes que des néoplasies intracrâniennes (Prayson, 1999).

Par contre, les papillomes des plexus choroïdes adjoints par Kernohan au groupe des épendymomes, en sont exclus par de nombreux auteurs [30].

3.2 Histologie

3.2.1 Ependymome

En général, les épendymomes de la fosse postérieure sont des tumeurs circonscrites composées de petites cellules uniformes aux frontières cytoplasmiques indistinctes et aux noyaux ronds. Des nodules de cellules tumorales, où la densité cellulaire est plus élevée que dans les zones syncytiales environnantes, sont fréquents. Les pseudo-rosettes périvasculaires sont presque toujours présentes et se caractérisent par des cellules tumorales disposées de manière radiale autour des vaisseaux sanguins pour créer une zone anucléée intermédiaire. De vraies rosettes épendymaires sont composées de cellules colonnaires ou cuboïdes entourant une lumière centrale. Elles sont observées dans une minorité de cas. Des régions de pléomorphisme nucléaire, une activité mitotique accrue dans les nodules, des changements microkystiques, des calcifications et une hyalinisation des vaisseaux sanguins peuvent être observés. Rarement, une métaplasie cartilagineuse ou osseuse est présente. Certains épendymomes de la fosse postérieure peuvent avoir une architecture papillaire ou pseudo-papillaire focale, comprenant des projections digitiformes bordées par une seule couche de cellules cuboïdes dans lesquelles un vaisseau sanguin central est recouvert de couches de cellules tumorales. Les cellules tumorales avec des noyaux allongés disposés de manière focale en fascicules représentent le modèle tanycytique. [43]

Les tumeurs épendymaires sont des tumeurs gliales du système nerveux central d'origine neuroectodermique dérivant des cellules épendymaires (épendymocytes). Certains auteurs évoquent une origine provenant des cellules souches de la glie radiaire [44].

Ces tumeurs peuvent ainsi être retrouvées au niveau de la paroi ventriculaire tapissée par l'épendyme ainsi que dans le canal épendymaire situé au centre de la moelle épinière mais aussi dans les plexus choroïdes et le filum terminal. Des cellules épendymaires peuvent également être retrouvées à distance de la paroi ventriculaire dans le parenchyme cérébral pouvant expliquer des localisations intra-parenchymateuses [45–47].

L'épendyme normal est formé par un revêtement épithélial et une couche sous-épendymaire. Le revêtement épithélial unistratifié est composé de cellules cubiques ou cylindriques. La couche sous-épendymaire comprend deux éléments, une couche paucicellulaire située immédiatement sous l'épendyme puis la couche des cellules gliales composée d'astrocytes sous-épendymaires.

Les tumeurs développées à partir de l'épendyme sont composées, dans les formes typiques, de cellules fusiformes ou polygonales au cytoplasme éosinophile.

Elles s'organisent pour réaliser deux structures architecturales remarquables :

- les pseudo-rosettes périvasculaires : les cellules tumorales s'insèrent sur la paroi vasculaire et leur noyau est rejeté en périphérie.
- les tubes épithéliaux : constitués par des massifs cellulaires où les cellules épendymaires s'organisent autour d'une cavité centrale rappelant le canal de l'épendyme.

Ces deux structures font parler d'épendymomes "cellulaires" où les structures en pseudo-rosettes dominent ou d'épendymomes "épithéliaux" où la structure tubulaire est prédominante. Dans les épendymomes "papillaires", la tumeur est composée de digitations centrées sur un axe glio-vasculaire.

Il comporte quelques îlots cellulaires au sein de grandes plages fibrillaires.

3.2.2 Subépendymome

On retrouve habituellement le regroupement de petits noyaux ovales et euchromatiques (semblables à ceux de la glie sous-épendymaire) dans une matrice volumineuse de processus cytoplasmiques fibrillaires. Des changements microkystiques sont fréquents, en particulier dans les subépendymomes des ventricules latéraux, tout comme les calcifications. Un pléomorphisme nucléaire et des anomalies microvasculaires prolifératives peuvent être observés, avec des cas exceptionnels présentant une activité mitotique de faible niveau, voire une nécrose non palissadique. Tout comme les épendymomes classiques peuvent présenter localement une histologie de type subépendymome, de même les sous-épendymomes peuvent manifester localement des pseudo-rosettes périvasculaires. Des néoplasmes mixtes à prédominance subépendymaire avec des nodules d'épendymome classique sont bien reconnus et mentionnés ci-dessous. Les exemples par ailleurs typiques peuvent également comporter des éléments de morphologie astrogliale fibrillaire ou (rarement) gemisocytique. Les vaisseaux sanguins sclérotiques et ectasiques, les hémorragies et les dépôts d'hemosidérine sont communs. Rarement, on peut retrouver une pigmentation mélanique [43].

Les tumeurs montrant à la fois des caractéristiques des épendymomes et des subépendymomes ont été décrites [26,48,49] et soulèvent la question de leur origine. Certains auteurs spéculent qu'il s'agit d'une coexistence de deux entités néoplasiques distincts indépendantes avec un phénomène de « collision » [50]. D'autres pensent qu'il existe un précurseur commun avec une divergence précoce en deux sous-clones (phénomène de combinaison). La troisième hypothèse est celle d'une conversion tumorale avec une instabilité génétique dans une tumeur menant à la différenciation spontanée en une autre tumeur [51,52].

3.3 Immunohistochimie

3.3.1 Subépendymome

Les subépendymomes sont également positifs pour la protéine S100 et la GFAP. Le subépendymome manifeste une immunoréactivité diffuse au GFAP et peut présenter une expression focale punctiforme de l'EMA (figure 10), mais cela se produit moins fréquemment que chez les épendymomes.

Certains peuvent exprimer OLIG2 ou la synaptophysine, mais cela semble être exceptionnel.

L'étiquetage SOX10, s'il est présent, est limité. Il est également rapporté que l'expression de HIFalpha, TOP2B, MDM2, nucléoline et STAT3 phosphorylé, ainsi qu'aquaporine-1 et aquaporine-4, sont présentes.

Les subépendymomes conservent l'expression d'ATRX, n'expriment pas de mutation IDH1 p.R132H ou BRAF p.V600E, et (à l'exception de rares lésions bulbaires) sont négatifs pour H3p.K28M (K27M), mais conservent l'expression de H3 p.K28me3 (K27me3) [43].

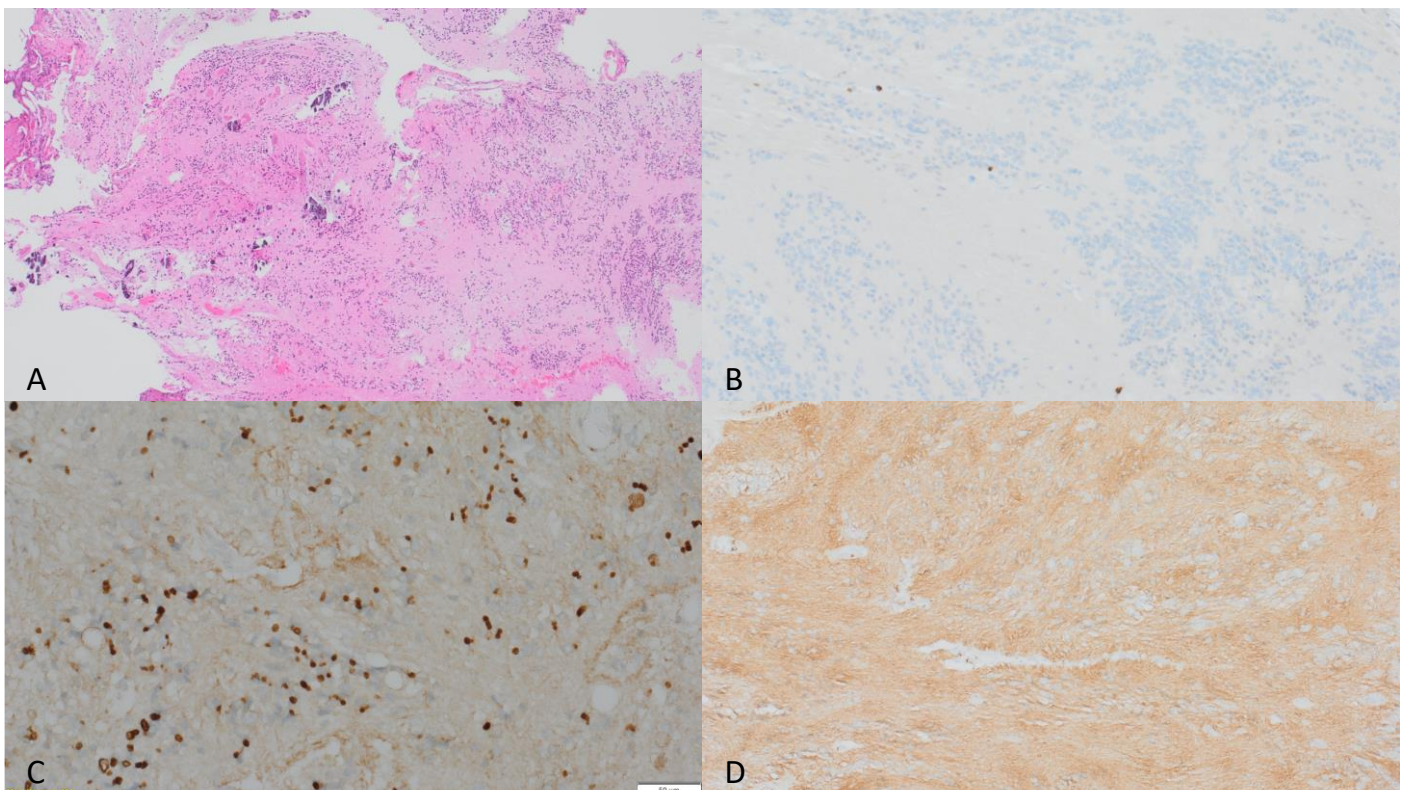


Figure 10 : Analyse immunohistochimique d'un subépendymome. A. coloration HES montrant une faible densité cellulaire avec clusters de noyaux et des calcifications. B : Marquage au Ki67 très faible <5%. C : marquage EMA en dots péri-nucléaires caractéristique des tumeurs épendymaires. D : marquage positif au GFAP. Crédit : Dr. CSANYI Marie, neuropathologiste au CHU de Lille.

3.3.2 Ependymome

La plupart des épendymomes de la fosse postérieure montrent une immunoréactivité pour S100 ou GFAP (*Glial Fibrillary Acidic Protein*) renforcée autour des vaisseaux sanguins dans les pseudo-rosettes périvasculaires. Le GFAP est un marqueur spécifique des cellules gliales, y compris les épendymocytes. La protéine S100 est présente dans les cellules gliales et est souvent utilisée comme marqueur de différenciation gliale.

Le marquage est généralement positif à l'EMA (*Epithelial Membrane Antigen*) de manière focale et punctiforme, volontiers apicale ou paragolgiennne, dans les cellules formant les tubes épendymaires. Sa positivité peut aider à distinguer les épendymomes d'autres tumeurs cérébrales (figure 11 et 12).

Il n'y a généralement pas d'expression du facteur de transcription Olig2 contrairement aux astrocytomes.

Rarement, certains épendymomes peuvent montrer une immunoréactivité focale pour les cytokératines (y compris CK7 et CK20) mais en général il n'y a pas d'expression des cytokératines à la différence des tumeurs plexuelles et des TPRP (tumeurs papillaires de la région pinéale) [43].

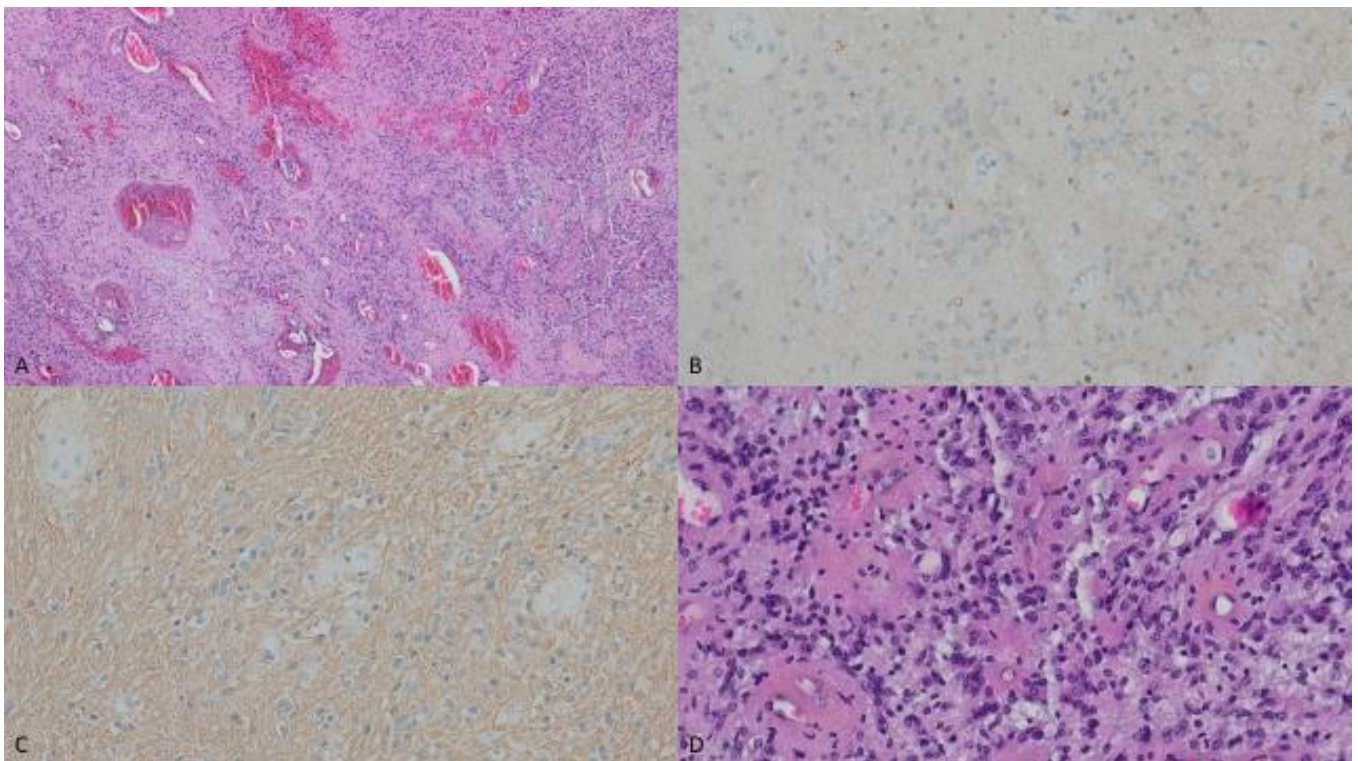


Figure 11 : Analyse immunohistochimique d'un épendymome de grade 2. A. coloration HES montrant une tumeur à la densité cellulaire homogène moyenne. B : marquage EMA en dots. C : marquage positif au GFAP. D : coloration HES montrant des cellules tumorales monotones et ovales avec présence de pseudorosettes. Crédit : Dr. CSANYI Marie, neuropathologiste au CHU de Lille.

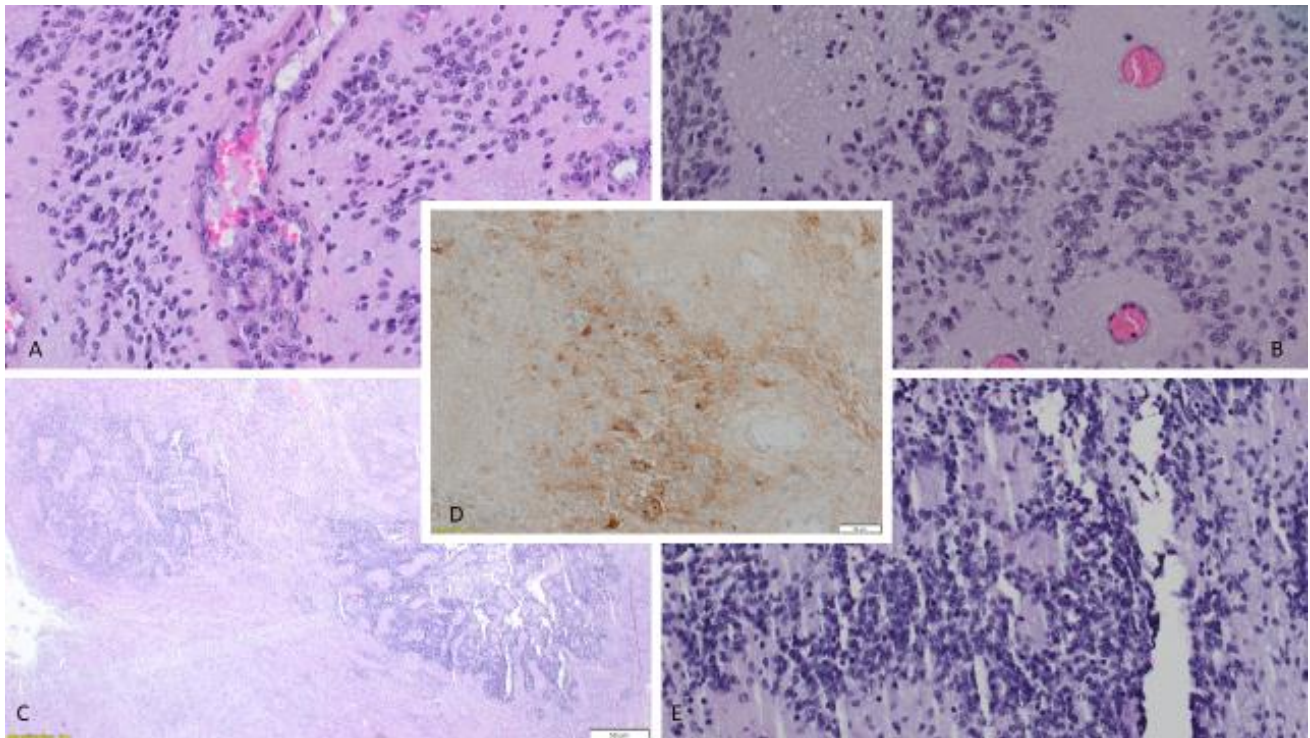


Figure 12 : Analyse immunohistochimique d'un épendymome de grade 3. A. coloration HES montrant une prolifération endothélio-capillaire. B : coloration HES montrant des rosettes épendymaires vraies. C : coloration HES montrant une densité cellulaire moyenne à élevée. D : marquage EMA en dots périvasculaires. E : coloration HES montrant des cellules tumorales avec un haut rapport nucléocytoplasmique et de nombreuses mitoses. Crédit : Dr. CSANYI Marie, neuropathologiste au CHU de Lille.

3.4 Classification OMS 2007

L'existence au sein de certaines tumeurs de formations épendymaires atypiques, de mitoses, d'une hyperplasie endothéliale ou adventicielle au sein de la vascularisation tumorale, de signes d'anaplasie cytonucléaire, dicte pour certains la nécessité d'un "grading" histologique qui varie du grade I au grade III.

Pour les lésions épendymaires cette classification retenait en 2007 3 grades :

- Grade I regroupant le subépendymome et l'épendymome myxopapillaire
- Grade II avec 4 variants d'épendymome : le cellulaire, le papillaire, à cellules claires et tanicytique. Histologiquement, ils sont caractérisés par des pseudorosettes périvasculaires. Leur densité cellulaire est modérée, les mitoses peu nombreuses, les vaisseaux non proliférants et la nécrose absente.
- Grade III avec l'épendymome anaplasique. Ils se différencient de ceux de grade II par une densité cellulaire majorée, une activité mitotique importante, la présence d'une prolifération endothéliocapillaire et, enfin, celle de nécrose [53].

3.5 Classification OMS 2016

Si la classification 2007 de l'OMS reconnaissait 4 variants aux épendymomes, celle de 2016 fait disparaître l'épendymome cellulaire. L'OMS a maintenu un variant très rare : l'épendymome papillaire qui pose un problème de diagnostic différentiel avec les tumeurs papillaires que l'on rencontre dans le système nerveux : métastase, tumeur plexuelle, TPRP ou encore tumeur du sac endolymphatique[54]. Ces tumeurs sont positives pour diverses cytokératines contrairement aux épendymomes. Est également resté le variant à cellules claires qui, lui, pose un problème de diagnostic différentiel avec un oligodendrogliome porteur d'une codélétion des bras chromosomiques 1p et 19q, et, éventuellement, avec une métastase de carcinome à cellules claires. Enfin, le dernier variant décrit est l'épendymome tanicytique, très rare, qui doit se distinguer du schwannome.

Le grading défini par l'OMS manque de reproductibilité interobservateur et de valeur histopronostique [55]. Cela se comprend du fait de leur manque de précision, mais aussi parce que le grading de l'OMS est fondé sur une logique de croissance tumorale : l'augmentation de la cellularité sera suivie par l'apparition de mitoses, puis d'une prolifération endothéliocapillaire, enfin de nécrose. Or, cette évolution n'est pas une règle constante pour les épendymomes [56].

Enfin, les épendymomes présentent des anomalies génétiques qui varient en fonction de l'âge du patient et de la localisation tumorale, alors que le grading OMS est identique pour tous les épendymomes.

La classification OMS 2016 introduit la biologie moléculaire et la notion de diagnostic intégré. Elle introduit des variants génétiquement définis d'épendymome.

3.5.1 Les anomalies de l'ADN : Les fusions C11orf95

La première anomalie récurrente identifiée dans les épendymomes est une fusion entre C11orf95 (11q13.1), un gène mal caractérisé, et RELA comme partenaire majoritaire, et YAP1 ou MAML1 comme partenaires minoritaires[27,57]. Ces fusions s'observent uniquement dans les épendymomes supratentoriels de l'enfant. RELA (11q13.1) est le principal effecteur de la voie de signalisation NF- κ B, une voie de l'inflammation. En cas de fusion, cette dernière est activée. Chez des souris allogreffées, la fusion C11orf95-RELA est à l'origine du développement d'épendymomes. C'est la seconde altération génétique identifiée dans la tumorigenèse des épendymomes. La première était l'amplification du gène EphB2 qui, chez des souris *Ink4a/Arf*^{-/-}, induit des tumeurs dont le profil d'expression génique correspond chez l'homme à un sous-groupe d'épendymomes supratentoriels [58].

3.5.2 Les anomalies de l'ARN

Les anomalies de l'ARN varient également en fonction de la localisation tumorale. Ainsi, les épendymomes intracrâniens surexpriment les voies Notch, BMP et SHH, tandis que les épendymomes spinaux surexpriment des gènes de la famille Hox [44,59,60]. Ces voies de signalisation jouent un rôle primordial dans le maintien, la prolifération et la différenciation des cellules souches. L'expression différentielle de ces voies a aussi été observée au niveau des cellules gliales radiaires, cellules qui jouent un rôle essentiel dans la formation du cortex et peuvent se différencier en neurones et en cellules gliales. Cela conduit à l'hypothèse selon laquelle les épendymomes dériveraient de cellules souches cancéreuses ayant un phénotype de glie radiaire.

3.5.3 Anomalies de l'épigénétique

Le peu d'anomalies caryotypiques et l'absence de mutation des gènes situés dans des régions hémidéletées ont fait rechercher des altérations épigénétiques dans les épendymomes. Ainsi, des délétions hétérozygotes sont fréquemment observées en 9p21, sans que CDKN2A/p16INK4A, CDKN2A/p14ARF et CDKN2B soient mutés. En revanche, on observe que les régions promotrices de ces mêmes gènes sont hyperméthylées, et ce, une fois de plus en fonction de l'âge du patient et de la localisation de la tumeur [61].

De même, au niveau de la fosse cérébrale postérieure, 2 sous-groupes d'épendymomes ont été identifiés en fonction de leur profil de méthylation : un sous-groupe hyperméthylé, appelé A ou CIMP (CpG Island Methylator Phenotype) , et un sous-groupe non hyperméthylé, appelé B [62].

Dans le sous-groupe A, les îlots CpG hyperméthylés intéressent principalement les cibles du complexe PRC2 (Polycomb Repressive Complex 2). Ce complexe inhibe la différenciation des cellules souches et maintient le caractère pluripotent des cellules via la triméthylation de l'histone H3 sur la lysine en position 27 (H3K27). D'un point de vue clinicopathologique, les tumeurs du sous-groupe A affectent des enfants jeunes, ont un caryotype équilibré, une localisation latérale, des signes histologiques d'invasion, et surtout un mauvais pronostic. Le gain du 1q est l'altération moléculaire la plus fréquente de ce groupe (15 % des cas).

Par opposition, le sous-groupe B est caractérisé par une survenue chez des enfants plus âgés et des adultes, un génome instable, une localisation médiane (4^e ventricule), une absence de signes d'invasion ainsi qu'un pronostic favorable, rejoignant celui des épendymomes de la moelle.

3.6 Classification OMS 2021

Dépourvus de toute utilité clinicopathologique, les motifs morphologiques papillaires, à cellules claires et tanicytique ne sont plus répertoriés en tant que sous-types d'épendymome. La classification mise à jour ne permet qu'un diagnostic défini histologiquement d'« épendymome » soit établi à l'un des trois sites anatomiques ; « épendymome anaplasique » n'est plus répertorié.

Cependant, le pathologiste peut toujours choisir d'attribuer soit le grade 2 de l'OMS pour les tumeurs du SNC, soit le grade 3 de l'OMS pour un épendymome en fonction de ses caractéristiques histopathologiques. Les recommandations actuelles concernant le traitement des patients adultes atteints d'épendymome intracrânien reposent toujours sur la distinction entre les grades histologiques 2 ou 3. A noter que l'épendymome myxopapillaire a été reclassé en grade II du fait de sa propension à récidiver et à disséminer.

Aujourd'hui, les épendymomes sont classés selon leurs caractéristiques moléculaires et leur localisation. Ainsi, en fosse postérieure (PF) il a été identifié deux groupes distincts : les groupes PF-EPN-A et PF-EPN-B (figure 13). Un troisième groupe rassemble les épendymomes n'entrant pas dans l'un des deux groupes. Si aucun gène de fusion typique n'a été détecté, ils sont dans ce cas appelés PF-NEC (« *Not Elsewhere Classified* »). Si le diagnostic moléculaire n'a pas pu être réalisé, ils sont appelés PF-NOS (« *Not Otherwise Specified* »).

Les subépendymomes peuvent survenir dans tous les compartiments du système nerveux central. Ils sont le plus fréquemment retrouvés dans le 4^e ventricule. Bien qu'ayant globalement un pronostic excellent, la localisation en fosse postérieure semble légèrement plus agressive [27]. C'est dans ce contexte qu'un sous-groupe de subépendymome de fosse postérieure présentant des mutations du promoteur TERT et/ou la perte du chromosome 6 a été identifié comme biologiquement plus agressif avec une survie sans progression significativement plus courte [63]. Néanmoins, la classification OMS les classe en grade I, et ce, peu importe la localisation. En fosse postérieure ils sont appelés PF-SE pour « *posterior fossa subependymoma* ».

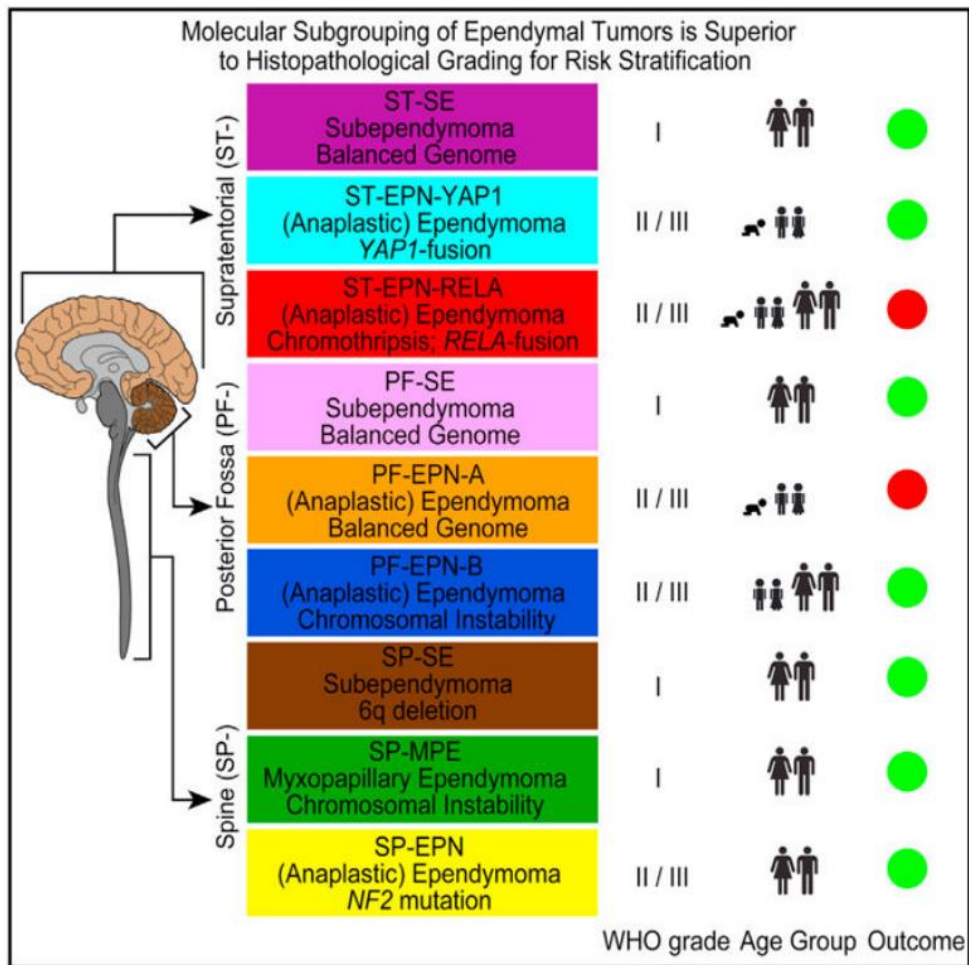


Figure 13 : Classification OMS 2021 des tumeurs épendymaires

On note de manière intéressante qu'après l'association de la localisation anatomique, l'histologie et les altérations génétiques certains épendymomes de grade II, confirmés après relecture par un autre pathologiste, se regroupent avec les subépendymomes.

Une étude indique que les subépendymomes, les tumeurs mixtes épendymome-subépendymome et les épendymomes purs du groupe PF-SE partagent des liens épigénétiques étroits suggérant une origine cellulaire commune. Les mutations du promoteur de TERT et la perte du chromosome 6 définissent un sous-type à haut risque d'épendymome évoluant à partir d'un subépendymome de la fosse postérieure.

Étant donné que les profils de méthylation de l'ADN représentent des changements acquis et une signature forte reflétant la cellule d'origine, il est raisonnable de supposer que les tumeurs épendymaires du groupe PF-SE partagent une cellule précurseur commune qui acquiert des altérations génétiques et épigénétiques (sous-clonales) supplémentaires tout au long de l'évolution de la tumeur, façonnant ainsi le phénotype histologique. Dans l'ensemble, malgré des phénotypes histologiques différents, les profils globaux

de méthylation du méthylome des tumeurs PF-SE suggèrent fortement une histogenèse commune à partir d'une cellule précurseur partagée [63].

4 Présentation clinique

D'après certaines études, les patients atteints d'épendymome intracrânien d'une manière générale présentent au diagnostic 63% de céphalées, 40% de nausées/vomissements, 38% de troubles visuels, 28% de déficit moteur, 28% de somnolence, 26% de troubles exécutifs, 24% de paresthésies, 22% de troubles mnésiques, 18% de troubles phasiques, 18% de changement de personnalité, 11% de troubles comitiaux, 8% de rachialgies, 4% de troubles sexuels et 3% de troubles urinaires [64].

Le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic est très variable :

- 3% asymptomatiques
- 20% inférieur à 1 mois
- 13% entre 1 et 2 mois
- 15% entre 3 et 4 mois
- 12% entre 5 et 6 mois
- 12% entre 7 et 11 mois
- 17% entre 1 et 4 ans
- 10% supérieur à 5 ans.

Peu d'études ont exploré spécifiquement les tumeurs épendymaires de fosse postérieure de l'adulte. Néanmoins, une étude française [35] a constaté qu'au moment du diagnostic d'épendymome infratentorial de l'adulte que :

- l'hypertension intracrânienne est présente dans 60.4% des cas,
- l'atteinte des nerfs crâniens est présente dans 26.4% des cas,
- des signes cérébello-vestibulaires sont présents dans 46.2% des cas.

L'échelle de performance de Karnofsky (KPS) est supérieure à 80% dans 76.4% des cas au moment du diagnostic.

5 Imagerie des tumeurs épendymaire de fosse postérieure

5.1 Tomodensitométrie [65]

Le scanner cérébral est souvent la première imagerie réalisée permettant de suspecter une lésion tumorale. Aujourd'hui, elle est systématiquement complétée par une IRM cérébrale permettant une analyse bien plus détaillée.

Les épendymomes et subépendymomes sont hypo ou isodenses pour la partie tissulaire. On peut retrouver des calcifications et des parties kystiques dans environ 50% des cas. Les épendymomes prennent habituellement le contraste de manière hétérogène. La prise de contraste des subépendymomes est

inconstante. Des remaniements hémorragiques peuvent être retrouvés. Il n'existe habituellement pas d'œdème péri-lésionnel.

Cette modalité permet de diagnostiquer très rapidement une éventuelle hydrocéphalie nécessitant une prise en charge neurochirurgicale rapide.

5.2 Imagerie par résonance magnétique (IRM)

5.2.1 Ependymome

L'IRM montre généralement une masse homogène bien circonscrite dans le 4^e ventricule. Des remaniements hémorragiques et des calcifications peuvent être observés. La présence de kystes intra-tumoraux et de nécrose sont responsables d'un rehaussement hétérogène après injection de gadolinium [66].

Les épendymomes sont généralement en hyposignal T1, en hypersignal T2 et en iso- ou hypersignal FLAIR de manière hétérogène. Ces caractéristiques sont attribuées à une accumulation myxoïde intracellulaire et aux kystes. La lésion est rehaussée de manière hétérogène sur la séquence T1 + gadolinium. Les zones de rehaussement intenses correspondent à des zones tissulaires tumorales (figure 14). Les calcifications et les remaniements hémorragiques anciens sont en hyposignal dans les séquences IRM.

Les séquences de diffusion basées sur le mouvement aléatoire des molécules d'eau montrent un hypersignal en séquence « diffusion-weighted imaging » (DWI) et un hyposignal « apparent diffusion coefficient » (ADC) lorsque la diffusion de l'eau est réduite. Dans les épendymomes, l'hypersignal DWI correspond possiblement au caractère hypercellulaire de ces lésions [67].

Lorsqu'elle est réalisée, l'IRM de perfusion montre généralement une élévation marquée du volume sanguin cérébral, à la différence des autres tumeurs gliales. Le retour lent à l'état basal peut être attribué à une fenestration des vaisseaux sanguins et une barrière hémato-encéphalique incomplète [68].

La spectroscopie par IRM retrouve habituellement une élévation de la choline et une régression de la N-acétylaspartate (NAA) comme dans beaucoup de tumeurs cérébrales. L'utilisation de la spectroscopie par IRM pour différencier les médulloblastomes et les épendymomes de fosse postérieure n'est pas possible à cause de la variabilité des ratios choline/NAA qui résulte à un chevauchement considérable. Elle peut cependant montrer un intérêt pour aider à différencier une récurrence tumorale d'un remaniement post-thérapeutique notamment post-radique [66].

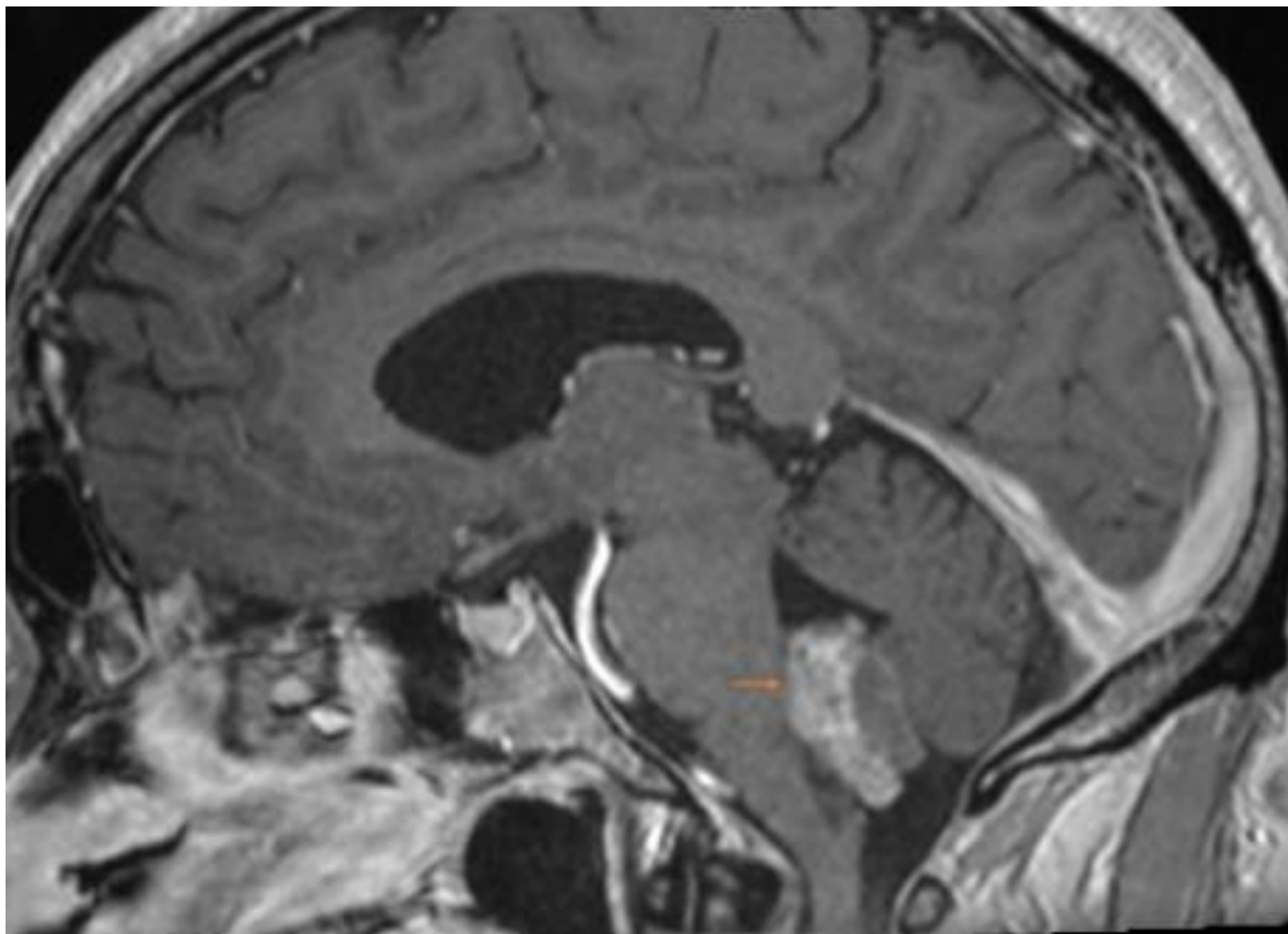


Figure 14 : Coupe sagittale médiane en séquence IRM T1 avec injection de gadolinium. Visualisation d'une localisation typique d'un épendymome au tiers inférieur du 4^e ventricule (flèche orange) passant par la fissure cérébello-médullaire en bas.

5.2.2 Subépendymome

Les subépendymomes sont généralement en isosignal T1 et en hypersignal T2 et FLAIR. Ils présentent rarement une restriction en séquence de diffusion. Un artefact de susceptibilité peut être retrouvé dans la tumeur et correspondant généralement à des calcifications. Une prise de contraste après injection de gadolinium n'est pas toujours retrouvée mais certains auteurs rapportent un rehaussement dans 83% des cas [69].

6 Traitements

6.1 Exérèse chirurgicale de la tumeur

Bien que pouvant être adhérent au parenchyme cérébral sain, la croissance des épendymomes de grade II et III de l'OMS est plutôt expansive avec une périphérie moins infiltrante que les autres tumeurs gliales comme les astrocytomes. Cela explique probablement que les patients avec une exérèse macroscopiquement complète peuvent devenir de longs survivants voir guérir [70]. La progression de la maladie dans les épendymomes de grade 2 de l'OMS est caractérisée par une récurrence locale plutôt qu'une dissémination leptoméningée ce qui souligne encore l'importance d'une exérèse complète [71]. Cette exérèse est limitée s'il existe des rapports anatomiques étroits avec le tronc cérébral, les nerfs crâniens ou la surface ventriculaire [72].

Il existe deux approches chirurgicales principales utilisées en routine : l'abord télo-véaire et la voie transvermienne [73].

6.2 Considérations préopératoires [34]

Laotseu et al. aurait dit que pour trouver la voie, il faut d'abord couper la tête [74]. C'est complètement faux car comme toute intervention chirurgicale, la planification est cruciale. Cela est d'autant plus vrai dans la fosse postérieure dont la disposition peut rendre l'intervention difficile si elle n'a pas été correctement planifiée.

Les imageries pré-opératoires, notamment l'IRM, apportent des informations importantes sur l'extension crâniale de la lésion et ainsi la nécessité d'une éventuelle petite vermiotomie inférieure ou une laminectomie de C1 dans l'approche télo-véaire pour atteindre le pôle supérieur de la tumeur [75]. Il est important d'évaluer l'invasion du plancher ventriculaire et, si nécessaire, de planifier une résection subtotalaire pour ne pas être tenté de manipuler la tumeur envahissant le plancher du 4^e ventricule. Dans ce cas de figure, une dissection agressive est associée à un haut risque de morbidité et des risques post-opératoires tels que des troubles de la déglutition et ventilatoire pouvant aboutir à une gastrostomie ou une trachéotomie. Il est plutôt conseillé de laisser un reliquat de tumeur adhérente au plancher.

Il est nécessaire d'étudier les rapports vasculaires et notamment la PICA qui peut être engainée dans la tumeur. Les séquences pondérées en T2 peuvent s'avérer utiles pour visualiser les vaisseaux. Il peut être nécessaire de planifier à l'avance de réaliser une exérèse subtotalaire pour épargner ces vaisseaux vitaux.

L'imagerie préopératoire peut également mettre en évidence la présence d'un sinus occipital pouvant mener à un saignement important si sa présence n'est pas anticipée pendant l'ouverture dure.

La collaboration avec nos confrères anesthésistes est très importante pour ce genre de chirurgie. La manipulation du tronc cérébral ou des racines du nerf vague peut induire des bradycardies soudaines, des hypotensions artérielles et des troubles du rythme cardiaque. L'anesthésiste doit connaître ces possibilités et avertir le chirurgien pour éventuellement stopper la procédure si nécessaire.

L'installation du patient est généralement en position ventrale sur têtère à pointes en position fléchie pouvant plicaturer la sonde d'intubation qui doit alors être armée.

L'intervention peut être réalisée en position assise mais il existe des risques d'embolie gazeuse à ne pas méconnaître.

Certains chirurgiens utilisent une position de park-bench modifiée avec une tête fléchie (figure 15) permettant d'augmenter l'espace de travail et d'utiliser la gravité comme écarteur et de faire couler le sang hors du champ opératoire. Cette installation n'est pas utilisée dans cette indication dans notre institution.



Figure 15 : Exemple d'installation de park-bench modifiée. Source : Neurosurgical Atlas.

6.2.1 La voie télo-vélaire

L'approche télovelaire a été décrite pour la première fois par Matsumoto et al. [76], qui ont suggéré d'utiliser la fissure cérébello-médullaire pour accéder au quatrième ventricule sans léser le vermis. L'anatomie a été ensuite clarifiée par Rhoton [77], et la dissection a été décrite par Mussi et Rhoton [78].

L'abord ressemble à celui utilisé pour la décompression des malformations de Chiari. Une incision médiane avec une craniotomie sub-occipitale est réalisée. On ouvre largement le foramen magnum. Les sinus transverses n'ont pas besoin d'être exposés.

La voie télo-vélaire utilise des voies naturelles [79]. Elle permet d'atteindre les lésions dans le foramen de Luschka ainsi que les lésions haut situées dans le 4e ventricule en augmentant l'angle d'exposition par une laminectomie de C1.

Cette approche peut permettre une exposition ventriculaire large cranio-caudale de l'aqueduc à l'obex et du récessus latéral du foramen de Luschka.

Les principes de cet abord sont l'incision de la toile et du voile médullaire inférieur formant la moitié inférieure du toit du 4^e ventricule. Le vermis inférieur est rétracté pour exposer le 4^e ventricule. Cet abord nécessite la coagulation de certaines branches choroidiennes de la PICA. Le récessus latéral est la partie la plus difficile à exposer en utilisant l'approche télovelaire.

Cette approche permet d'avoir précocement une bonne exposition de la PICA, du plancher du V4 (figure 16). L'envahissement latéral est associé à un plus mauvais pronostic car l'exérèse complète est difficilement obtenue dû fait de l'accès difficile [40,80].

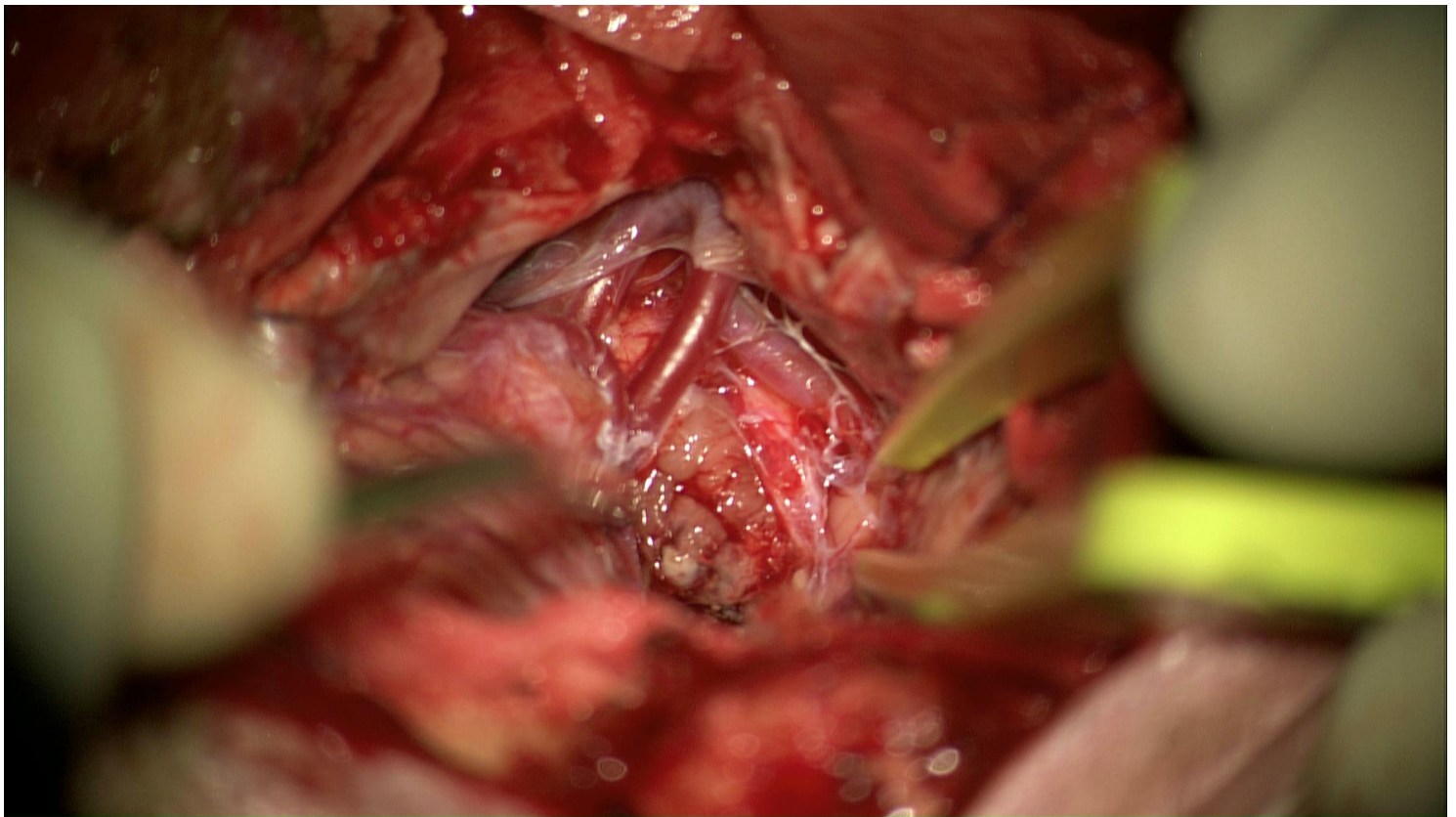


Figure 16 : Photo peropératoire d'un abord d'épendymome du 4^e ventricule. Visualisation des branches de la PICA cheminant à la partie inférieure des tonsilles cérébelleuses. Entre la canule d'aspiration (à gauche) et la pince bipolaire (à droite) écartant les tonsilles cérébelleuse, visualisation de la lésion tumorale. Crédits : Dr. Iulia PECIU-FLORIANU, neurochirurgien au CHU de Lille.

La résection tonsillaire permet une exposition plus large de l'aqueduc du mésencéphale et du récessus latérale par rapport à la rétraction tonsillaire. Une rétraction tonsillaire contralatérale permet d'améliorer l'accès au récessus latéral en élargissant le champ de vision depuis le côté contro-latéral.

La limitation principale est probablement une localisation crâniale profonde. Dans ces cas, un abord occipital transtentorial par le voile médullaire supérieur (appelé également télovélaire supérieure) peut être proposé [81,82]. Cependant les faisceaux spino-cérébelleux sont compromis par cet accès.

Certains auteurs rapportent que dans la plupart des cas un abord unilatéral de la fissure cérébello-médullaire avec seulement une incision de la toile choroïdienne est suffisante et doit être préférée à un abord bilatéral [83]. D'autres ont montré qu'une approche bilatérale est aussi sûre qu'un abord unilatéral tant que la rétraction des structures cérébelleuses est limitée et qu'il n'y a pas de blessure vasculaire [84,85].

En 2015, une étude a comparé la voie télo-vélaire et transvermienne dans une population pédiatrique. Il n'y avait pas de différence entre terme de sécurité, faisabilité de l'exérèse totale, de survie, de complications post-opératoires [86].

Une autre étude pédiatrique montre au contraire une différence significative entre la voie télovélaire et la voie transvermienne avec respectivement 19% et 50% de complications [87].

La voie transvermienne peut être envisagée pour les tumeurs larges avec extension crâniale mais la voie télo-vélaire par les voies naturelles (figure 17 à 21) est généralement préférée. A noter que dans la voie télovélaire l'abord est généralement déjà faite car la tumeur s'accouche souvent à travers la fissure cérébello-médullaire.

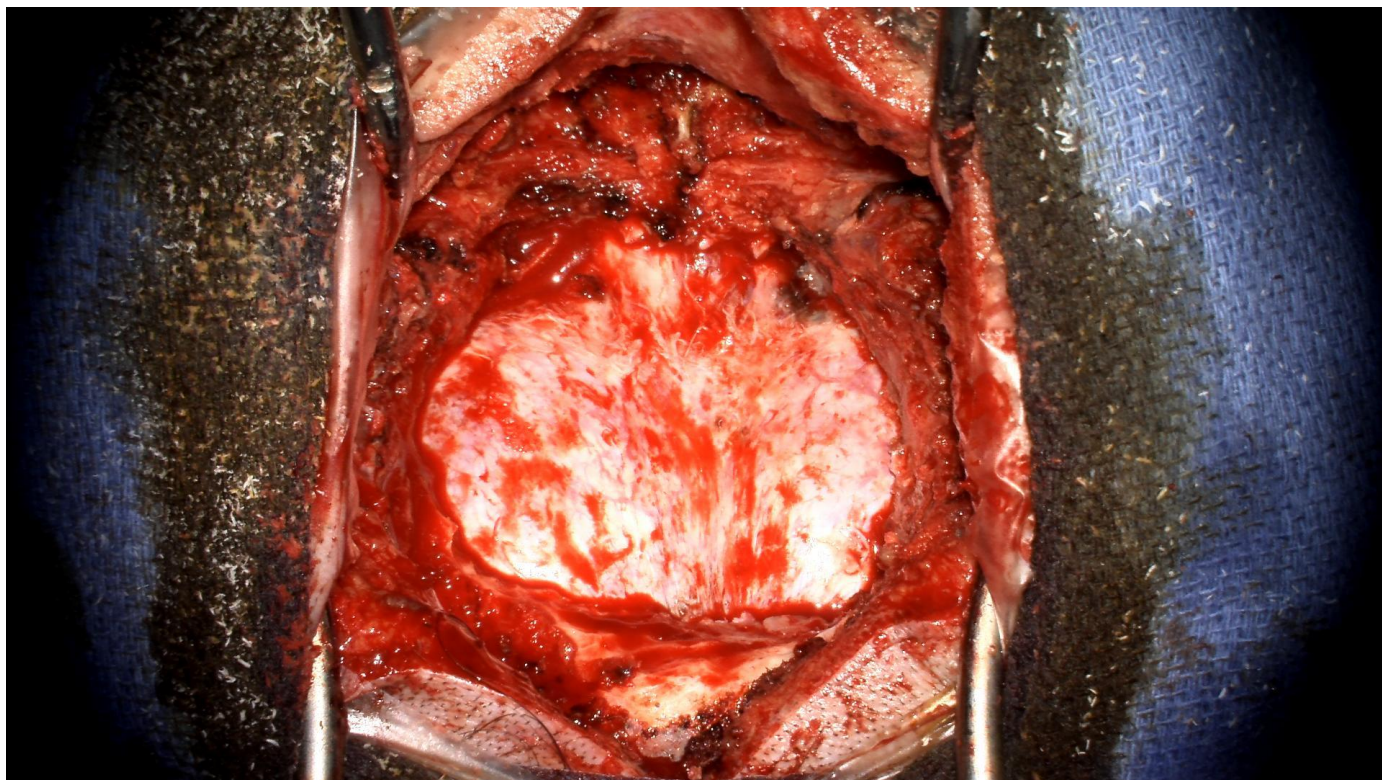


Figure 17 : Craniotomie de fosse postérieure à os perdu découvrant la dure-mère. Crédits : Dr. Philippe BOURGEOIS, neurochirurgien au CHU de Lille.

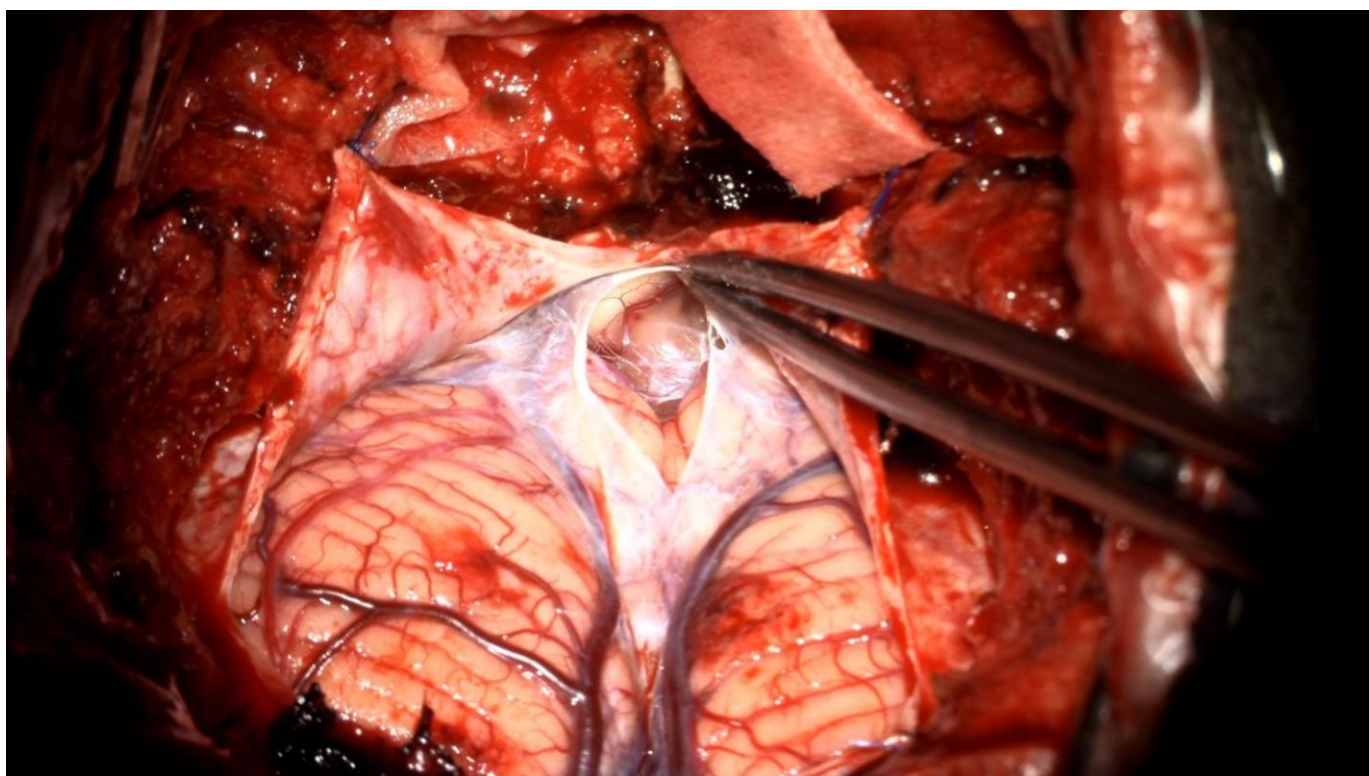
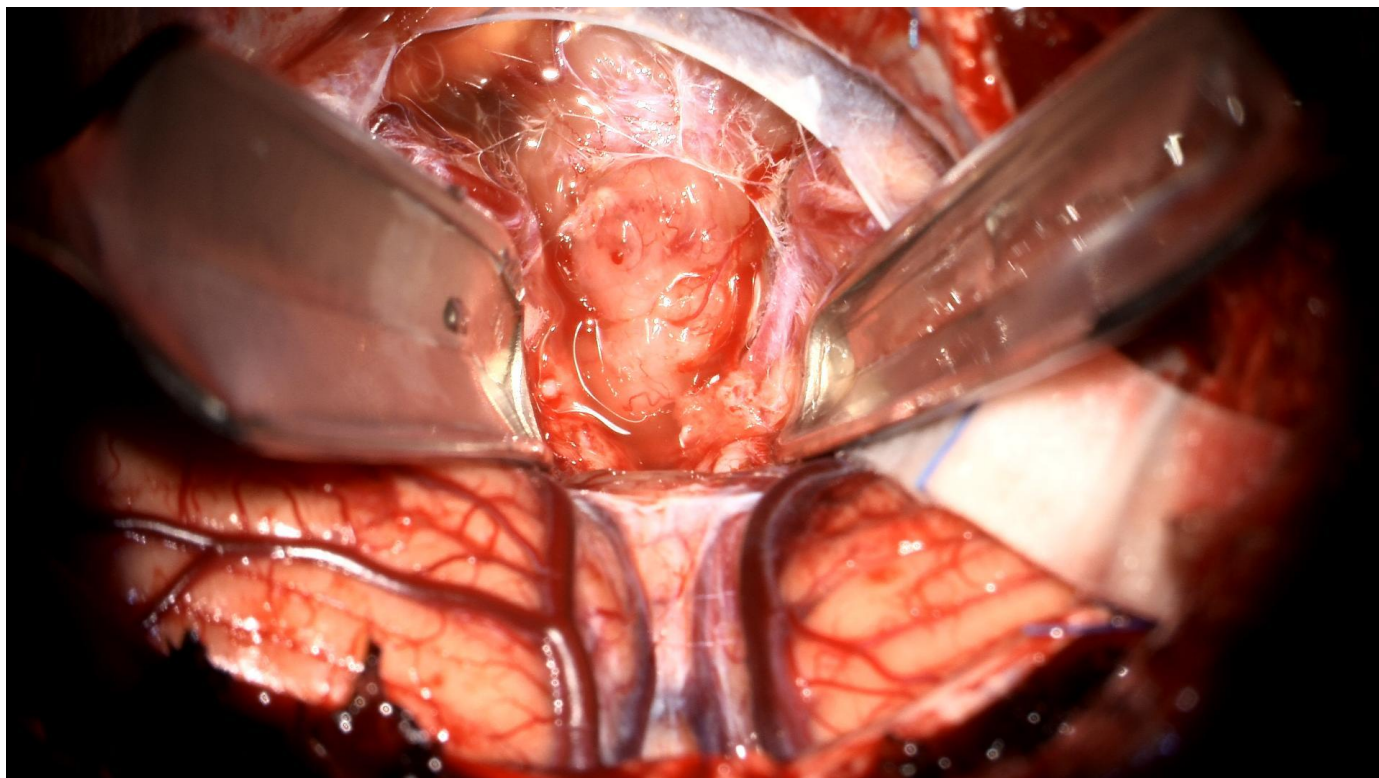


Figure 18 : Ouverture de la dure-mère, constatation d'une arachnoïde épaissie derrière laquelle on aperçoit la lésion tumorale qui passe à travers la fissure cérébello-médullaire (sous la pointe de la pince bipolaire). Crédits : Dr. Philippe BOURGEOIS, neurochirurgien au CHU de Lille.



*Figure 19 : Exposition de la tumeur avec deux protecteurs à cerveau rétractant les tonsilles cérébelleuses.
Crédits : Dr. Philippe BOURGEOIS, neurochirurgien au CHU de Lille.*

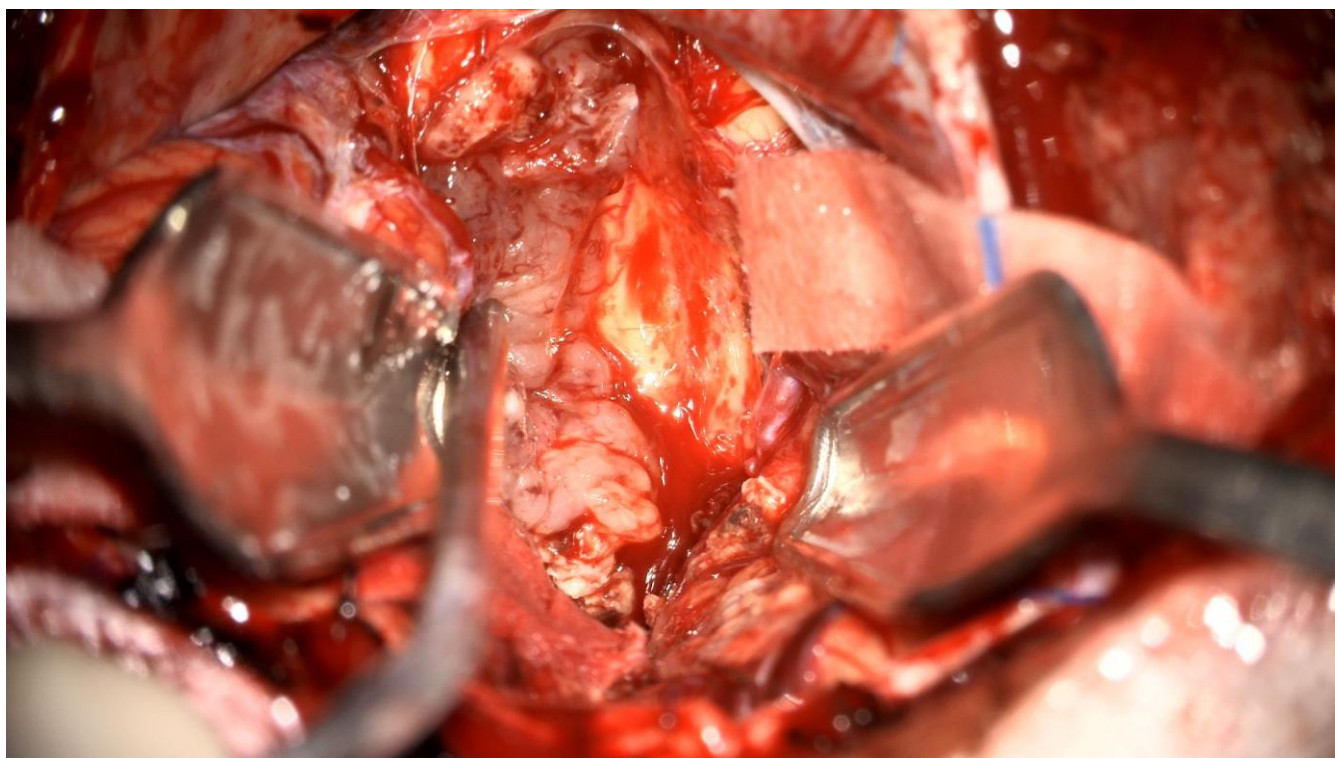


Figure 20 : Exérèse tumorale en cours avec la partie gauche réséquée découvrant une partie du plancher du 4^e ventricule. Crédits : Dr. Philippe BOURGEOIS, neurochirurgien au CHU de Lille.

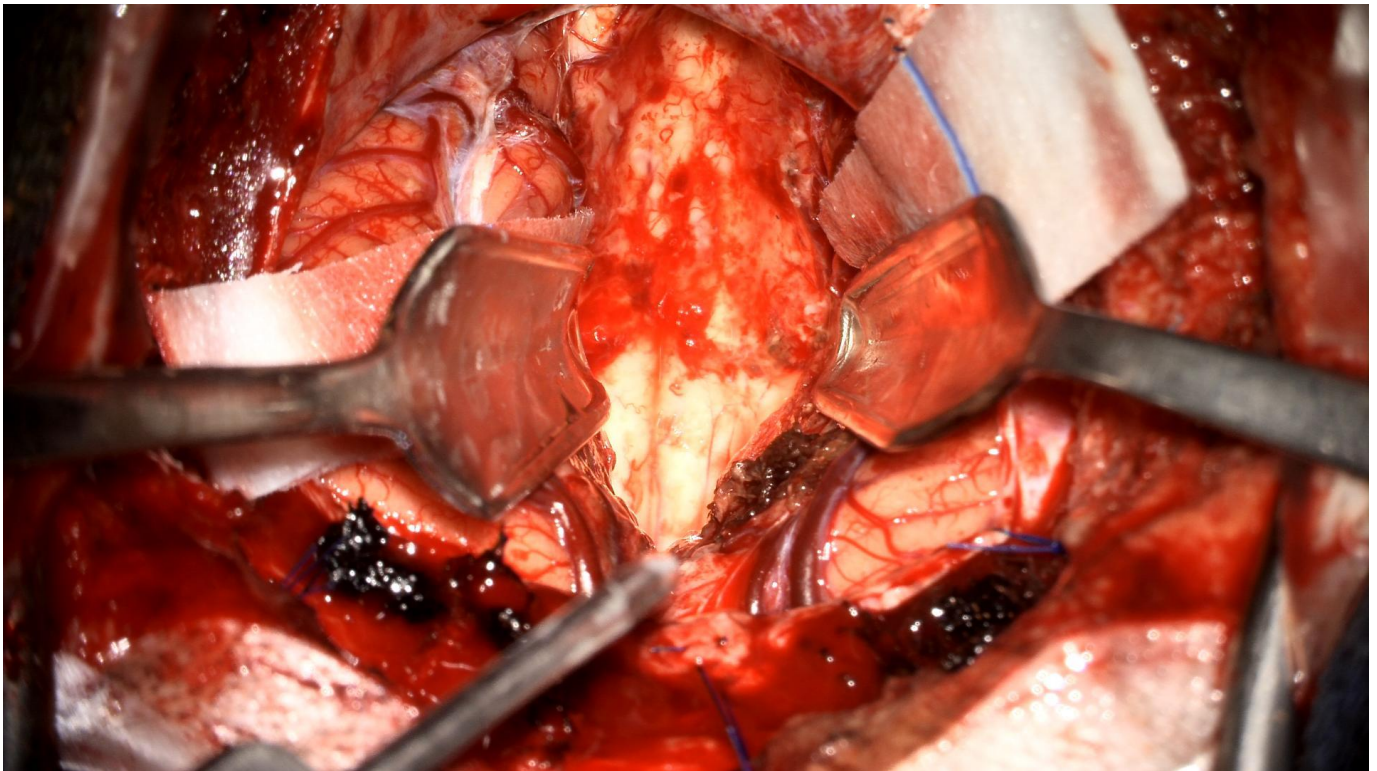


Figure 21 : L'exérèse semble macroscopiquement complète. On distingue le raphé médian au centre du plancher du 4^e ventricule. Crédits : Dr. Philippe BOURGEOIS, neurochirurgien au CHU de Lille.

6.2.2 La voie transvermienne

L'approche transvermienne implique une vermiotomie de la partie inférieure du vermis. Elle est typiquement utilisée pour les lésions larges qui occupent la partie crâniale du 4^e ventricule et qui ne s'étendent pas aux récessus latéraux. L'exposition est plutôt limitée aux lésions de localisation médiane sans extension latérale. La vermiotomie peut donner un nystagmus, des troubles de l'équilibre et de la marche, une ataxie du tronc, une dysarthrie voire un mutisme cérébelleux chez l'enfant. Le syndrome de mutisme cérébelleux ou syndrome de la fosse postérieure est un syndrome post-opératoire sévère associant un mutisme, des troubles neuro-comportementaux et une apraxie oropharyngée.

6.2.3 Autres voies d'abords

D'autres approches ont été proposées pour atteindre certaines localisations anatomiques difficiles d'accès. Par exemple, les limites les plus latérales du récessus latéral nécessitent une rétraction importante des tonsilles cérébelleuses et une trajectoire passant près des artères perforantes du tronc cérébral. Elles peuvent être abordées par une voie passant par la fissure rétro-tonsillaire (*tonsillo-biventral approach*) [88].

La voie rétro-sigmoïdienne peut être proposée pour des tumeurs se trouvant dans l'angle ponto-cérébelleux [89].

6.2.4 Fermeture

Dans tous les cas la fermeture de la dure-mère doit être étanche. Chez l'adulte, le volet crânien peut être remis en place ou pas selon les préférences du chirurgien. Les muscles sous-occipitaux sont rapprochés délicatement. Le fascia est fermé de manière étanche également.

6.2.5 Considérations post-opératoires immédiates

Le patient est surveillé en soins intensif au minimum pour la nuit avec un contrôle rigoureux de la pression artérielle. Une administration d'antiémétique systématique peut être réalisée car des nausées intenses ne sont pas rare après une chirurgie du plancher du 4^e ventricule.

S'il existe des troubles de la déglutition avant l'intervention, la reprise de l'alimentation doit être précautionneuse pour éviter les risques de pneumopathie d'inhalation.

Certains auteurs recommandent la mise en place systématique d'une dérivation ventriculaire externe de sécurité pendant 48h-72h au bout desquels un scanner cérébral de contrôle est réalisé avant son ablation. Cela permettrait monitorer la pression intracrânienne, de traiter une hydrocéphalie aigue et de faciliter la fermeture de la cicatrice [85].

Dans notre institution, les patients sont surveillés aux soins intensifs post-opératoire dans l'unité de réanimation neurochirurgicale pour la nuit. Un scanner cérébral sans injection est réalisé de manière systématique le lendemain matin avant d'envisager une remontée en hospitalisation conventionnelle.

6.2.6 Complications

Le syndrome de la fosse postérieure est estimé entre 8% et 31% des enfants opérés en fosse postérieure. Il résulte probablement de la combinaison de la dissection du vermis et de la rétraction latérale des noyaux dentelés. Chez l'adulte, 21 cas ont été décrit jusqu'en 2013, aucun n'était pour un épendymome[90]. Les abords étaient majoritairement transvermiens. En 2013 et en 2015, deux cas d'épendymomes et de syndrome de la fosse postérieure post-opératoire ont été décrits [90,91]. Il s'agissaient d'abords transvermiens.

Dans les séries pédiatriques, les épendymomes représentent 10% des cas de syndrome de la fosse postérieure post-opératoire. L'imputabilité de ce syndrome à une voie d'abord en particulier reste sujet à débats [92].

Bien que typique, cette complication est considérée comme rare dans la population pédiatrique et est estimée à 1% chez les adultes [93].

Une étude menée sur 55 patients opérés pour une tumeur du 4^e ventricule (avec 71% d'adultes et 36% d'épendymomes) ont rapporté un taux de complications de 76% qui étaient majeures dans 45% des cas et mineures dans 31% des cas. On retrouve : 56% de trouble de la marche/déficit moteur, 38% de trouble de la parole/déglutition, 31% d'atteinte de nerfs crâniens, 29 % d'atteinte visuelle, 2% de déficit sensitif, 2% d'hématome postopératoire, 5% de méningite, 7% de fuite de LCS, 7% d'infection de cicatrice, 0% de troubles vésico sphinctérien, 0% de crise comitiale, 11% d'hydrocéphalie, 4% de pneumencéphalie. 29% de ces

patients ont nécessité une trachéotomie ou une gastrostomie et la récupération est complète dans 100% des cas à 1 an. Cependant, le nombre de perdus de vue est important puisque les données à 1 an étaient disponibles uniquement pour 11 patients. Aucun décès n'a été rapporté dans cette série [87].

6.3 Traitement chirurgical de l'hydrocéphalie

L'hydrocéphalie obstructive est fréquemment observée chez les patients atteints d'épendymome et les principaux symptômes amenant au diagnostic y sont généralement liés [94]. L'exérèse des tumeurs de fosse postérieure peut rétablir la circulation du liquide cébrospinal (LCS) et donc traiter directement l'hydrocéphalie [72,95].

Il faut garder à l'esprit que la dérivation de LCS avant la résection tumorale peut parfois causer une hémorragie intra-tumorale et une hernie cérébrale ascendante. Les hémorragies intra tumorales après dérivation ont été décrites dans les médulloblastomes et quelques cas d'astrocytomes de fosse postérieure [96,97].

La hernie cérébrale ascendante est rare (3% dans certaines séries) mais possible [94]. Elle consiste en un déplacement antéro-supérieur du cervelet et du tronc cérébral à travers l'incisure tentorielle entraînant la compression de la face dorsale du mésencéphale et la déformation postérieure du 3^e ventricule. Les veines de Rosenthal et de Galien sont comprimées, ce qui entraîne une augmentation de la pression supratentorielle. Les symptômes associent des troubles oculomoteurs et de ventilation [98].

Il n'y a pas d'arguments dans la littérature supportant le concept théorique de métastases le long des systèmes de dérivation ou systémiques dans les épendymomes ou les médulloblastomes [94].

Si le patient se dégrade cliniquement à cause d'une hydrocéphalie aiguë alors la dérivation du LCS est inévitable.

La dérivation ventriculaire externe (DVE) est la solution la plus simple qui consiste en l'introduction d'un drain dans un des ventricules latéraux (généralement le droit) au travers d'un trou de trépan frontal, qui est ensuite tunnelisé sous le scalp vers l'arrière puis relié à un sac collecteur. Il est conseillé d'extraire le LCS à un débit contrôlé, surtout chez l'enfant, pour éviter le risque d'hernie ascendante d'après certains auteurs [99].

La ventriculocisternostomie endoscopique (VCS) avant la résection tumorale est également efficace qui a pour avantage de ne pas laisser de corps étranger en place [100]. C'est la technique de choix lorsque la cause de l'hydrocéphalie est obstructive (figure 22).

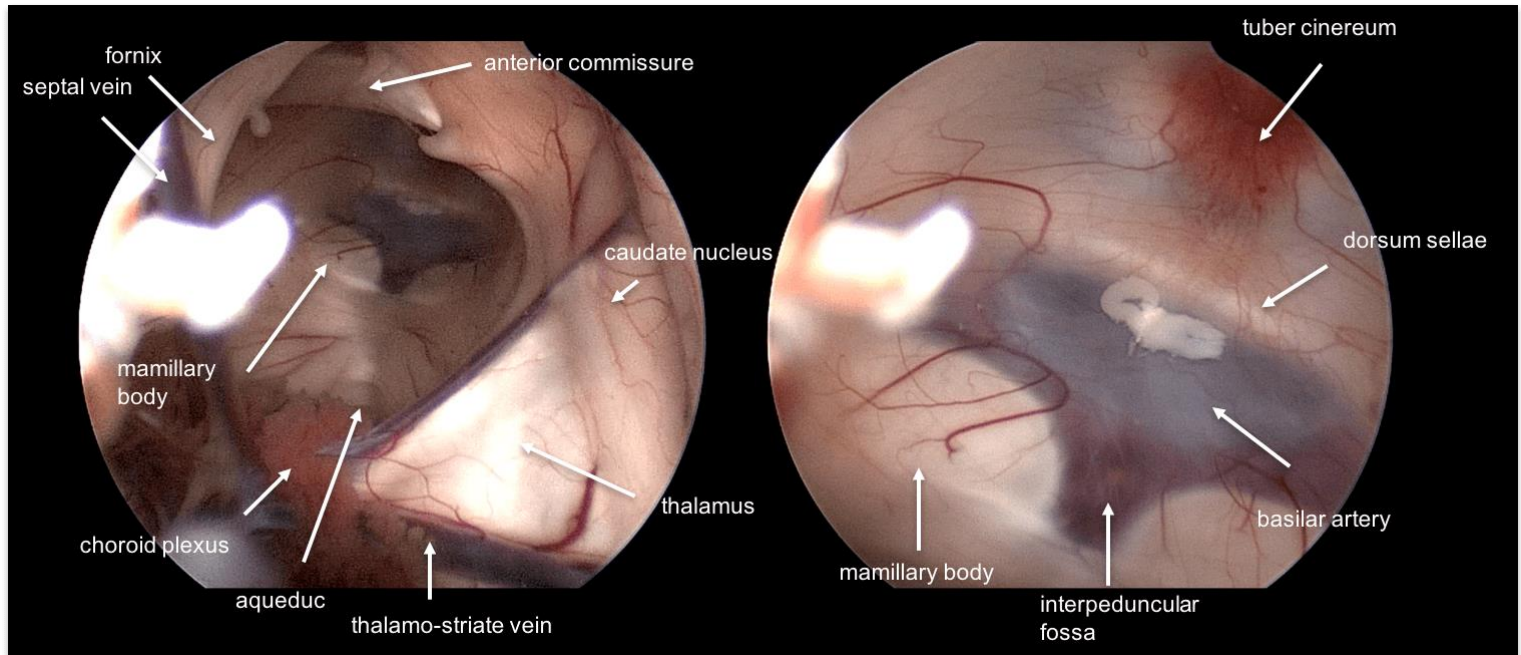


Figure 22 : Vue de ventriculocisternostomie endoscopique. La stomie doit être réalisée dans le plancher du 3^e ventricule au niveau de la membrane translucide en arrière du dorsum sellae et en avant des corps mamillaires.

L'incidence de l'hydrocéphalie post-opératoire nécessitant un shunt est d'environ 30% [83,101]. La dérivation interne de type ventriculo-péritonéale ou ventriculo-atriale est alors indiquée. La voie télé-vélaire (par rapport à l'abord transversier) pourrait offrir l'avantage d'une réduction de l'incidence de l'hydrocéphalie par l'ouverture large de la fissure cérébello-médullaire de manière bilatérale avec 4.5% d'incidence pour certains auteurs [85].

6.4 Traitements adjuvants

Chez l'adulte, les épendymomes sont rares et la prise en charge est basée sur des données rétrospectives et sur l'extrapolation des données pédiatriques. Il n'y a pas d'essai randomisé chez l'adulte.

6.4.1 Ependymome

Après l'intervention chirurgicale, une radiothérapie focale est suggérée pour les patients atteints d'un épendymome de grade 3 (anaplasique) localisé, ainsi que pour ceux présentant une maladie résiduelle après une résection d'un épendymome de grade 2 [2,102,103].

La radiothérapie crânio-spinale est réservée à ceux présentant des preuves de maladie disséminée par imagerie ou cytologie du liquide céphalorachidien. La chimiothérapie adjuvante n'est pas connue pour être bénéfique chez les adultes atteints d'épendymome. Le rôle de la radiothérapie focale adjuvante après une résection totale d'un épendymome de grade 2 chez les adultes est incertain. Les lignes directrices de consensus du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et de l'Association européenne de neuro-oncologie (EANO)

suggèrent une observation après une résection totale d'une tumeur de grade 2 chez les adultes [103]. Cela repose sur des données provenant d'études rétrospectives sur des adultes atteints d'un épendymome de grade 2, dans lesquelles la radiothérapie n'a pas été associée à une amélioration de la survie sans progression (SSP) ou de la survie globale (SG) pour les patients dont les tumeurs ont été complètement réséquées [28,104].

D'autres, cependant, préfèrent administrer une radiothérapie focale postopératoire même après une résection complète, en particulier s'il y a le moindre doute quant à une maladie résiduelle microscopique au moment de la chirurgie, avec pour raison que la radiothérapie focale est bien tolérée, que les stratégies de sauvetage n'ont pas prouvé leur efficacité, et que les récives sont associées à une morbidité, en particulier dans la fosse postérieure.

6.4.2 Subépendymome

Les subépendymomes sont souvent découverts de manière fortuite chez les adultes plus âgés, et de nombreux subépendymomes présumés ne nécessitent pas d'intervention à moins qu'ils ne croissent au fil du temps et ne provoquent des symptômes. Les patients atteints de subépendymomes volumineux et symptomatiques ont souvent de bons résultats après une résection complète seule, mettant en évidence la différence d'évolution naturelle de ces lésions par rapport à d'autres épendymomes cérébraux. La radiothérapie est généralement réservée aux tumeurs symptomatiques ou en augmentation qui ne peuvent pas être réséquées [105].

6.5 Thérapie ciblée

Aujourd'hui, il n'y a aucune cible thérapeutique reconnue dans les épendymomes. Les données moléculaires accumulées apportent néanmoins des pistes. Par exemple, il est histologiquement très rare de voir des figures apoptotiques dans les épendymomes. Or, les voies de l'apoptose sont activées dans les épendymomes de grade III selon la classification de l'OMS. Mais la survivine, une protéine antiapoptotique, y est aussi surexprimée [59]. Un inhibiteur de cette molécule pourrait être envisagé. Parallèlement, des agents déméthylant l'ADN, des inhibiteurs du complexe PRC2 ou de la triméthylation de H3K27 pourraient trouver une place dans le traitement des épendymomes de la fosse postérieure du sous-groupe A [62].

6.6 Radiochirurgie Gammaknife

Le Gammaknife est un appareil utilisé pour des traitements neurochirurgicaux en radiothérapie stéréotaxique, délivrant de façon très localisée une dose élevée de rayonnements ionisants. Au CHU de Lille, cette technologie est disponible depuis 2004. Le principe repose sur l'émission de 201 faisceaux d'irradiation en utilisant du Cobalt 60 dont l'effet thérapeutique s'effectue à leur convergence selon des repères tridimensionnels extrêmement précis.

La radiochirurgie stéréotaxique (RS) peut être utilisée en tant que traitement adjuvant ou de sauvetage pour les épendymomes après résection chirurgicale

(figure 23). Il existe seulement quelques rapports sur l'utilisation de la RS en tant qu'option de traitement pour les épendymomes ayant progressé ou récidivé après une résection chirurgicale antérieure.

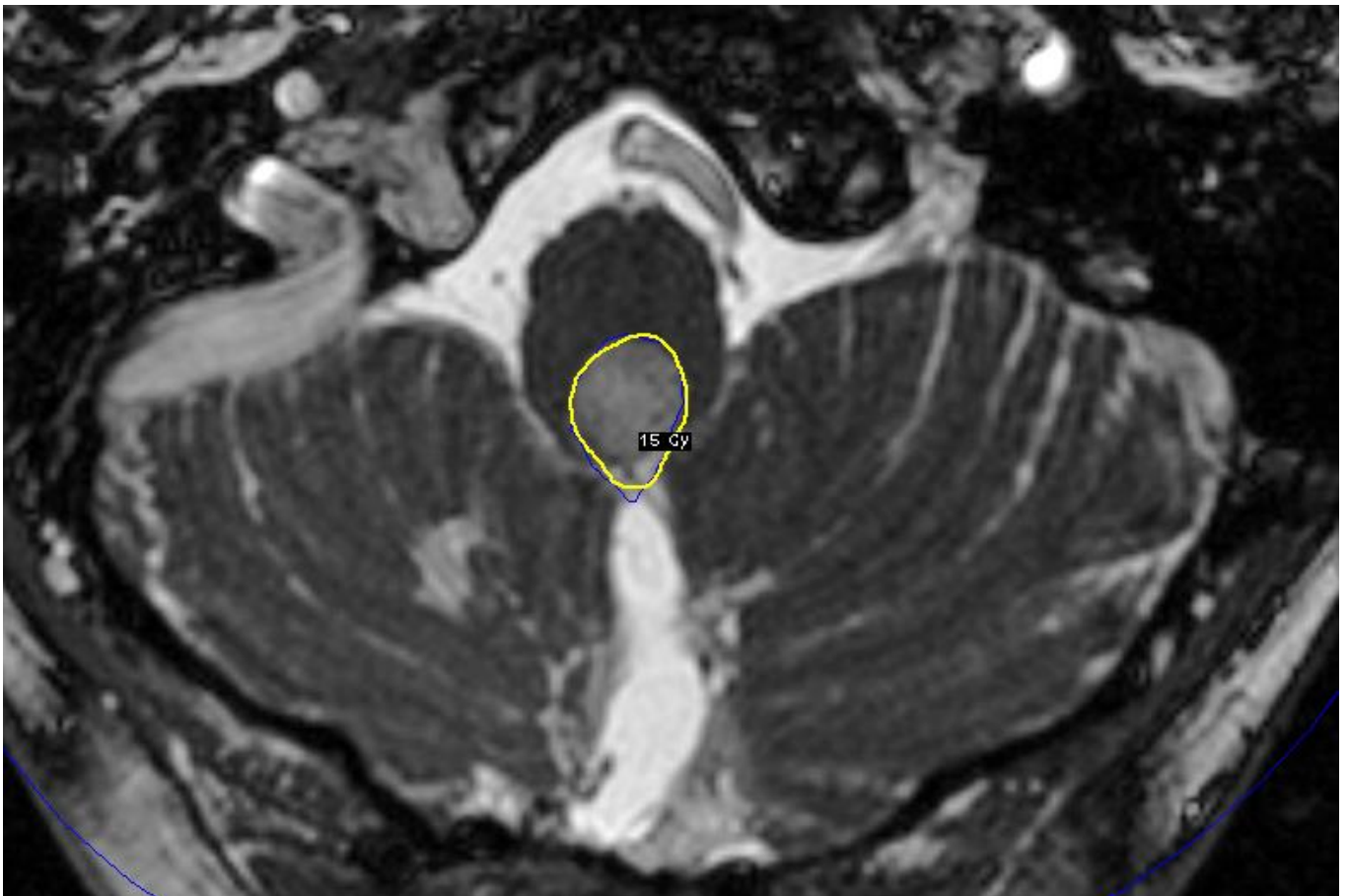


Figure 23 : Exemple de planification de traitement d'une récidive locale à la partie postérieure du tronc cérébral d'un épendymome ayant été opéré antérieurement. En jaune, on observe les limites de la dose prescrite de 15 Gy à l'isodose marginale 50%.

Stafford et al. ont publié une étude sur 12 patients présentant des épendymomes récidivants avec 17 lésions. Il rapporte qu'un contrôle local dans le champ irradié a été atteint pour 14 des 17 sites tumoraux et le contrôle local estimé à 3 ans était de 68 %. Des récidives à distance sont survenues chez deux patients. Deux patients ont développé des complications liées au traitement après RS [106].

Stauder et al. ont rapporté 26 patients atteints d'épendymome (grade 2 : n = 15, grade 3-4 : n = 11) avec 49 tumeurs traitées par RS. Un contrôle local de la tumeur a été obtenu pour 33 des 49 lésions (67 %) avec un délai médian jusqu'à la progression de 14,7 mois (plage, de 2,9 mois à 11,2 ans). Les taux de survie sans progression à 1 an et à 3 ans étaient respectivement de 80 % et 66 %. Les taux de contrôle local à 1 an et à 3 ans étaient respectivement de 85 % et 72 %. Sept patients (27 %) ont présenté une progression tumorale à distance et deux patients (8 %) ont développé une nécrose de radiation symptomatique après la RS [107].

Très peu de publications sont disponibles pour les subépendymomes. Un cas de subépendymome récidivant a été traité avec succès par RS chez un homme de 19 ans avec régression des deux lésions irradiées et sans effet indésirable [108].

Kano et al. ont réalisé une étude multicentrique avec sept centres faisant partie de la *International Gamma Knife Research Foundation* ont identifié 89 patients atteints d'épendymome intracrânien ayant subi une radiochirurgie pour 113 tumeurs. L'âge médian des patients était de 16,3 ans (de 2,9 à 80). Tous les patients avaient subi une résection chirurgicale préalable et une radiothérapie (RT) de leurs épendymomes, et 40 avaient également subi une chimiothérapie préalable. Des épendymomes de grade 2 étaient présents chez 42 patients (52 tumeurs) et des épendymomes de grade 3 chez 48 patients (61 tumeurs). Le volume tumoral médian était de 2,2 cm³ (de 0,03 à 36,8) et la dose marginale médiane était de 15 Gy (de 9 à 24).

47 (53 %) patients étaient en vie et 42 (47 %) patients sont décédés lors du dernier suivi. La survie globale après la radiochirurgie était de 86 % à 1 an, 50 % à 3 ans et 44 % à 5 ans. Un volume tumoral total plus petit était associé à une survie globale plus longue. Vingt-deux patients (grade 2 : n = 9, grade 3 : n = 13) ont développé d'autres épendymomes dans l'axe crânio-spinal. La survie sans progression après la radiochirurgie était de 71 % à 1 an, 56 % à 3 ans et 48 % à 5 ans. L'âge adulte, le sexe féminin et un plus petit volume tumoral indiquaient une survie sans progression significativement meilleure. Des effets indésirables symptomatiques liés à la radiation ont été observés chez 7 patients (8 %).

La radiochirurgie semble être une option de traitement pour les patients atteints d'épendymomes intracrâniens résiduels ou récurrents et progressifs, qui ont échoué à la chirurgie initiale et à la RT.

7 Les facteurs pronostics

La qualité de l'exérèse chirurgicale (GTR vs STR) est un déterminant majeur du pronostic du patient [7,32]. Si la résection n'est pas complète après la chirurgie, une deuxième intervention doit être envisagée si le reliquat peut être retiré [72].

Dans une méta-analyse de 2014 chez l'adulte, les tumeurs supratentorielles ont montré une survie sans progression ($p < 0.001$) et une survie globale ($p = 0.003$) significativement plus défavorables que les épendymomes de fosse postérieure malgré un taux supérieur de d'exérèse macroscopiquement complète [71]. D'autres études montrent également que le pronostic de l'épendymome en fosse postérieure était meilleur qu'en position supratentorielle chez l'adulte, contrairement à l'enfant [7,35]. Ces études mettent en évidence que la localisation et l'âge du patient sont des facteurs déterminants du pronostic malgré une histologie similaire.

Grâce aux progrès réalisés en biologie moléculaire, les épendymomes de fosse postérieure (ainsi que les épendymomes en général) peuvent être classés en sous-types cliniquement et génétiquement distincts. Il existe 3 sous-types en fosse postérieure : le subépendymome (PF-SE, OMS I), l'épendymome de

sous-type A (PF-EPN-A, OMS II/III) et l'épendymome de sous-type B (PF-EPN-B, OMS II/III). PF-EPN-B sont majoritairement retrouvés chez l'adulte bien que 11% des adultes ont un sous-type A [109]. Ces sous-groupes moléculaires ont un impact indépendant des variables démographique et thérapeutique. Néanmoins, l'exérèse maximale reste primordiale pour ces tumeurs. Les PF-EPN-A ont un pronostic particulièrement mauvais en cas d'exérèse subtotale [109]. Le groupe A a souvent une extension latérale [109] et cette localisation est caractérisée par un plus mauvais pronostic [35] probablement par le fait que l'obtention d'une exérèse complète est plus difficile à obtenir et que les risques post-opératoires sont élevés à cause de la proximité de structures sensibles autour du récessus latéral. Cela est en accord avec d'autres études qui montrent une survie de 100% sans extension latérale et 0% avec extension latérale [40].

Le marqueur pronostique qui a été constaté par plusieurs équipes indépendantes est l'amplification de la région 1q25 [110,111]. C'est un marqueur de mauvais pronostic qui est indépendant du degré de résection chirurgicale.

Très récemment, la fusion C11orf95-RELA a été associée à un pronostic sombre [27].

Les patients avec une tumeur anaplasique ont significativement plus de chance d'avoir une exérèse incomplète ainsi que de recevoir de la radiothérapie que les autres grades [7].

7.1 Evolution

Les épendymomes de fosse postérieure de grade II de l'OMS sont associés à une excellente survie à long terme (OS = 85% à 5 ans) et montrent une survie sans progression prolongée dans la littérature (PFS = 78% à 5 ans) [112].

Les tumeurs PF-EPN-A ont le plus mauvais pronostic avec une survie sans progression entre 26.1% et 56.8% et une survie globale de 35% à 5 ans [113]. Ces tumeurs sont plus difficiles à opérer du fait de leur position plus volontiers latérale. Elles sont retrouvées le plus souvent chez l'enfant.

Les tumeurs PF-EPN-B sont de meilleur pronostic avec un taux de récurrence et de décès à 5% à 5 ans. Leur localisation se trouve préférentiellement sur la ligne médiane ce qui rend l'exérèse plus aisée. Ces tumeurs intéressent le plus souvent l'adulte.

8 Objectif

Il existe une littérature riche sur les tumeurs épendymaires de fosse postérieure de l'enfant mais il existe beaucoup moins de données disponibles chez l'adulte. Il existe encore moins de données sur les épendymomes et subépendymomes de l'adulte localisés dans la fosse postérieure. Devant le peu de littérature sur le sujet, nous avons voulu nous concentrer sur les tumeurs épendymaires (épendymomes et subépendymomes) de fosse postérieure chez l'adulte du fait du pronostic particulier de cette localisation à haut risque fonctionnel.

Ainsi, ce manuscrit a pour but de décrire de manière rétrospective la prise en charge des patients adultes atteints d'une tumeur épendymaire (épendymomes et subépendymomes) en fosse postérieure entre 2010 et 2023 au CHU de Lille et d'étudier leur évolution sur le plan fonctionnel (scores mRS et OMS) et sur le plan du contrôle tumoral (survie globale et survie sans progression).

L'étude est divisée en trois volets traitant des patients non opérés surveillés par imagerie, des patients opérés et des patients ayant bénéficié d'une radiochirurgie Gammaknife.

Matériel et méthodes

1 Design de l'étude

Nous avons inclus de manière rétrospective tous les patients adultes âgés d'au moins 18 ans pris en charge pour un épéndymome ou un subépendymome de fosse postérieure au CHU de Lille entre 2010 et 2023. Les prises en charge possibles comprennent la surveillance, la chirurgie d'exérèse et la radiochirurgie Gammaknife.

Les patients mineurs ou présentant une tumeur épédynaire exclusivement supratentorielle ou spinale sont exclus de cette étude.

Pour le groupe surveillance, les patients présentant une suspicion d'épéndymome ou de subépendymome par un neuroradiologue sont inclus.

Les patients des groupes chirurgie et radiochirurgie ont nécessairement une preuve anatomopathologique de diagnostic d'épéndymome ou de subépendymome.

Un total de 67 patients a été inclus dans notre étude avec 13 patients surveillés, 41 patients opérés et 13 patients ayant bénéficié d'une radiochirurgie Gammaknife.

2 Patients et données

Nous avons utilisé plusieurs registres pour retrouver les patients :

- De 2010 à 2016, le registre OMEGA du bloc opératoire était utilisé et a permis de retrouver tous les patients ayant l'intitulé « tumeur du vermis ou du 4^e ventricule », « tumeur du tronc cérébral » et « tumeur du cervelet et de fosse postérieure »
- Après 2016 jusqu'en septembre 2023, le registre HMBLOC du bloc opératoire de neurochirurgie a permis de rechercher tous les patients opérés ayant les mêmes intitulés.
- Les registres personnels de certains chirurgiens nous ont été gracieusement partagés.
- Le registre de la console du Gammaknife du CHU de Lille a permis de produire une liste de patients ayant bénéficié d'une radiochirurgie gammaknife pour un épéndymome ou un subépendymome.
- Les listes fournies par INCLUDE regroupant tous les documents du CHU de Lille mentionnant épéndymome, subépendymome, 4^e ventricule ont permis une inclusion qui semble être la plus exhaustive possible en incluant les patients surveillés et suivis en consultation pour lesquels il n'existe pas de registre. Cependant, la base de données ne contenait pas encore les documents les plus récents après 2021.

Les dossiers informatiques ainsi que les dossiers physiques récupérés des archives du CHU de Lille ont permis de recueillir les données. Des courriers ont

été envoyés aux équipes réalisant le suivi des patients en dehors du CHU de Lille pour obtenir une copie de leurs dossiers médicaux (pour la radiochirurgie). Certains patients perdus de vue ont été convoqués et revus à la consultation avec une IRM cérébrale de contrôle.

Les données cliniques, chirurgicales, radiologiques et radiochirurgicales ont été recueillies rétrospectivement via les documents (courriers de consultation et de d'hospitalisation, courriels, compte-rendus opératoires, rapports d'intervention) à notre disposition. Lorsque les images étaient disponibles, les caractéristiques des tumeurs ont été recueillies par visualisation directe. Les données volumétriques ont été mesurées avec le logiciel Phillips IntelliSpace Portal via l'application *tumor tracking*. Les consoles d'interprétation des imageries et les logiciels ont été mis à disposition par le service de Neuroradiologie du CHU de Lille du Pr. Pruvo. Les mesures de densité cellulaire ont été réalisées sur les séquences diffusion de cartographies ADC (*apparent diffusion coefficient*) à l'aide du logiciel du PACS du CHU de Lille.

Une progression tumorale ou une régression volumétrique après radiochirurgie sont définies par les critères RECIST.

Nous avons considéré comme majeures les complications impactant l'autonomie et la qualité de vie du patient. Dans notre étude, cela comprend le décès, la méningite post-opératoire, les troubles de déglutition nécessitant une trachéotomie et/ou une gastrostomie, les troubles de la vigilance, le déficit moteur, la nécessité d'une réintervention (hydrocéphalie, craniectomie décompressive). Les autres cas ont été classés comme des complications mineures.

3 Les prises en charge

3.1 Surveillance IRM

Les imageries réalisées au CHU de Lille ou dans un centre périphérique ont été analysées lorsqu'elles étaient disponibles. Les séquences T1 natives, T2, diffusion, T1 avec injection de gadolinium et T2* (ou équivalent) ont été visualisées.

3.2 La chirurgie

La plupart des patients ont été opérés en décubitus ventral sur têtère à pointes en position médiane en flexion. Les lésions de l'APC ont été opérées par voie rétro sigmoïdienne. Les autres ont été opérées en position ventrale. Le nom de la voie d'abord utilisée n'est pas toujours mentionné dans les compte-rendus opératoires. Dans ces cas-là, elles ont parfois été déduites par la description de l'intervention lorsque les compte-rendus opératoires étaient disponibles ou sur l'IRM post-opératoire. Nous avons considéré l'utilisation de la dissection de la fissure cérébello-médullaire par la tumeur comme une voie télovelaire.

Les imageries réalisées au CHU de Lille ou dans un centre périphérique ont été analysées. Les séquences T1 natives, T2, diffusion, T1 avec injection de gadolinium et T2* (ou équivalent) ont été visualisées. La cellularité est

estimée via la moyenne de mesures en triplicat à différents endroits de la tumeur sur la séquence diffusion en cartographie ADC. Elle est exprimée en $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

3.3 La radiochirurgie GK

Un cadre stéréotaxique compatible avec l'imagerie a été fixé à la tête du patient sous anesthésie locale. Une imagerie par résonance magnétique (IRM) haute résolution est réalisée pour la localisation de la cible permettant d'obtenir des images axiales pondérées en T1 avec injection de produit de contraste de 1 à 2 mm, complétées par des images axiales pondérées en T2 de 2 à 3 mm. Les caractéristiques du traitement notamment la dosimétrie et le volume irradié ont été recueillis sur la console du Gammaknife ou dans les dossiers informatiques ou physiques tirés des archives.

4 Analyse de données

Les critères de jugement principaux sont la survie globale, la survie sans progression et les scores mRS/OMS à différents temps.

Nous avons défini comme événement de la survie globale le décès via le registre national des décès. Concernant la survie sans progression, un événement peut être le décès, une progression locale ou une récurrence.

L'influence de variables comme le sexe, la qualité de l'exérèse, le grade OMS, le volume, la réalisation d'une radiothérapie préalable, la cellularité, la localisation tumorale et son infiltration dans les différents foramina ont été étudiés lorsque les effectifs le permettent.

5 Analyse statistique

Les variables qualitatives, binaires, ou discrètes avec très peu de modalités sont exprimées en effectif et pourcentage.

Les variables quantitatives sont exprimées en médiane avec la plage (min-max).

Les survies sont étudiées avec l'estimateur de Kaplan-Meier. Les intervalles de confiance des survies à 95% (IC95) sont calculés à l'aide d'une loi normale. L'indépendance entre une variable de survie et une variable qualitative est testée à l'aide d'un test du Log Rank. Les courbes de Kaplan-Meier ont été réalisées à l'aide du logiciel GraphPad Prism 10.0.2 (San Diego, CA, USA).

Les analyses bivariées ont été réalisées avec le test du χ^2 avec le logiciel R.

Une régression linéaire a été réalisée dans le groupe chirurgie pour étudier l'association entre la cellularité tumorale et la rechute de la maladie (progression locale et récurrence à distance).

Les tests statistiques sont bilatéraux. Les p valeurs sont considérées comme significatives au seuil de 5%. Les intervalles de confiance sont calculés à 95%.

Résultats

1 Le groupe des patients surveillés

1.1 Caractéristiques cliniques et radiologiques au diagnostic du groupe surveillance

Les caractéristiques des 13 patients surveillés pour une suspicion de subépendymome sont présentées dans le tableau 1. Il existe une prédominance masculine avec 77% d'hommes et 23% de femmes. L'âge médian est de 57 ans (min = 23 ans et max = 83 ans). La découverte a été considérée comme fortuite dans 69% des cas. Les cas symptomatiques rattachés à la lésion tumorale se présentent tous par un tableau d'hydrocéphalie chronique de l'adulte (n = 4). Les symptômes rapportés lors du diagnostic sont : 15 % de céphalées, 7% de nausées ou vomissements, 7% de vertiges, 23% de troubles de la marche, 15% de troubles mnésiques, 7% des troubles urinaires. Aucun patient n'a présenté d'atteinte des nerfs crâniens, de comitialité, de déficit sensitif ou moteur ou de dysarthrie.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des 13 patients au diagnostic

Caractéristiques	n (%) ou médiane (min-max)
sexe	
homme	10 (77)
femme	3 (23)
âge	57 (26 - 83)
Découverte fortuite	9 (69)
Symptômes*	
céphalées	2 (15)
nausées/vomissements	1 (7)
vertiges	1 (7)
atteinte des paires crâniennes	0 (0)
troubles de la marche	3 (23)
troubles mnésiques	2 (15)
troubles urinaires	1 (7)
comitialité	0 (0)
déficit sensitif/moteur	0 (0)
dysarthrie	0 (0)
tableau d'hydrocéphalie chronique	4 (31)

* Les pourcentages ne totalisent pas 100 % car certains patients présentaient plus d'un symptôme

Les 13 suspicions de subépendymomes de notre étude sont en hyposignal et en isosignal T1 dans respectivement 58% et 42% des cas et en hypersignal T2 dans 100% des cas. Une prise de contraste au gadolinium en séquence T1 est constatée dans 92% des cas et celle-ci est homogène dans 36% des cas et hétérogène dans 64% des cas. La restriction de diffusion sur la cartographie ADC (*apparent diffusion coefficient*) médiane est de $1.231 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (min = 0.889 ; max = 1.809). Des calcifications sont décrites dans 60 % des cas. Il n'a pas été constaté d'œdème périlésionnel, de saignement intra tumoral ou de nécrose dans notre série. Le volume médian (en cc) est estimé à 1.71 (min = 0.22 ; max = 12.4). La lésion est majoritairement retrouvée dans le tiers inférieur du 4^e ventricule dans 85% des cas contre 15% des cas dans l'angle ponto-cérébelleux. Une dilatation ventriculaire est constatée dans 31% des cas. Les caractéristiques de la lésion sont montrées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques IRM des tumeurs des 13 patients*	
Caractéristiques	n (%) ou médiane (min-max)
T1	
hypo	7 (58)
iso	5 (42)
hyper	0 (0)
T2	
hypo	0 (0)
iso	0 (0)
hyper	12 (100)
T1 gadolinium	
présence	11 (92)
absence	1 (8)
homogène	4 (36)
hétérogène	7 (64)
restriction ADC ($10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)**	1,231 (0,889 - 1,809)
œdème périlésionnel	0 (0)
calcification	6 (60)
saignement	0 (0)
dilatation ventriculaire	4 (31)
nécrose	0 (0)
volume (cc)	1,71 (0,22 - 12,4)
localisation	
tiers inférieur du V4	11 (85)
angle ponto-cérébelleux	2 (15)
* le nombre total de patient peut varier car certaines données ne sont pas disponibles	
** moyenne de mesures en triplicat	

Un tableau d'hydrocéphalie chronique de l'adulte obstructive a mené au diagnostic de suspicion de subépendymome dans le tiers inférieur du 4^e ventricule dans 31% des cas. Aucune autre hydrocéphalie n'a été diagnostiquée au cours du suivi après le diagnostic initial. Elles ont toutes été traitées par ventriculocisternostomie endoscopique avec un délai médian de 1 mois (min = 0 ; max = 2) après le diagnostic. La régression des symptômes a été complète au décours pour tous les patients. Les résultats descriptifs de l'hydrocéphalie des patients et de leur prise en charge sont montrés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Hydrocéphalie des 13 patients surveillés	
Caractéristiques	n (%) ou médiane (min-max)
Hydrocéphalie	4 (31)
aigue	0 (0)
chronique	4 (100)
au diagnostic	4 (100)
au cours du suivi	0 (0)
Prise en charge chirurgicale	
DVP	0 (0)
VCS	4 (100)
délai avant intervention (mois)	1 (0 - 2)
Evolution des symptômes après PEC chirurgicale	
inchangé	0 (0)
régression partielle	0 (0)
régression complète	4 (100)
DVP = dérivation ventriculo-péritonéale, VCS = ventriculocisternostomie endoscopique	

Il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative en terme de volume entre les groupes de patients avec hydrocéphalie au diagnostic et sans hydrocéphalie au diagnostic ($p = 0.364$).

1.2 Evolution de la maladie des patients surveillés : survie sans progression (SSP) et survie globale (SG)

Aucun patient n'est décédé (d'après le registre national des décès consulté en septembre 2023) ou n'a présenté d'évolutivité clinique ou tumorale à l'imagerie au cours du suivi. Le suivi radiologique médian est de 54 mois (min = 0 ; max = 132) et le suivi clinique médian est de 68 mois (min = 9 ; max = 133 mois).

1.3 Evolution de l'autonomie (score mRS) et de l'état général (score OMS) des patients surveillés

L'évolution de l'autonomie avec le score mRS et de l'état général avec le score OMS au cours du temps est montré dans les figures 24 et 125. Les scores évoluent de manière très similaire et une amélioration est constatée dès le 3^e mois après le diagnostic (après la chirurgie d'hydrocéphalie) et se stabilise de manière pérenne dès 1 an.

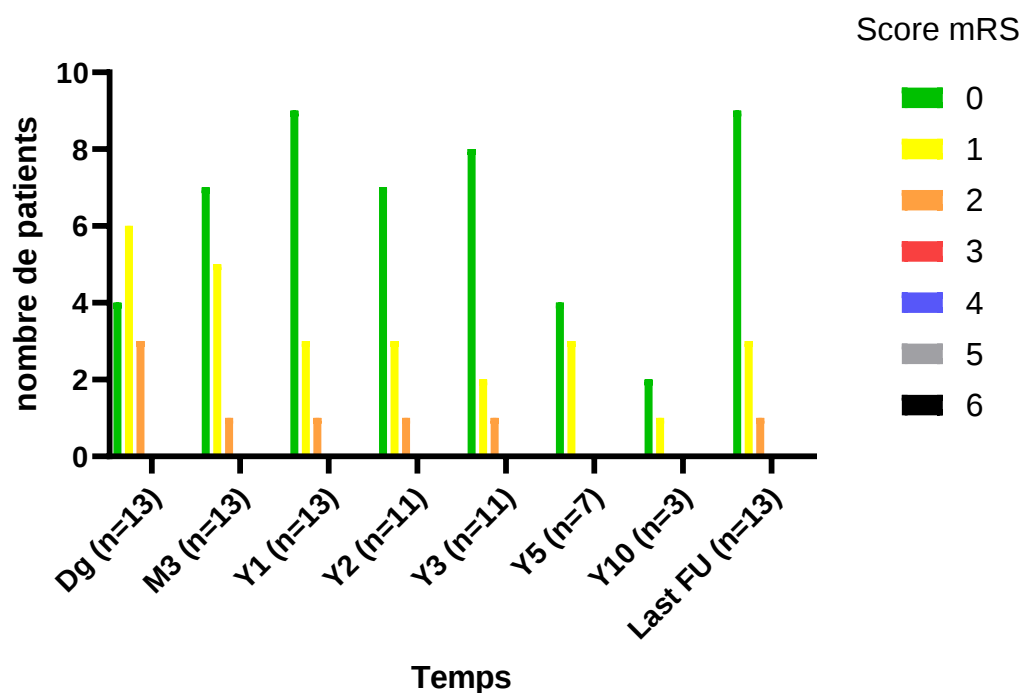


Figure 24 : Scores mRS des 13 patients surveillés au cours du temps. Dg = au diagnostic, M3 = à 3 mois ; Y1 = à 1 an, Y2 = à 2 ans, Y3 = à 3 ans, Y5 = à 5 ans, Y10 = à 10 ans et Last FU = à la dernière consultation.

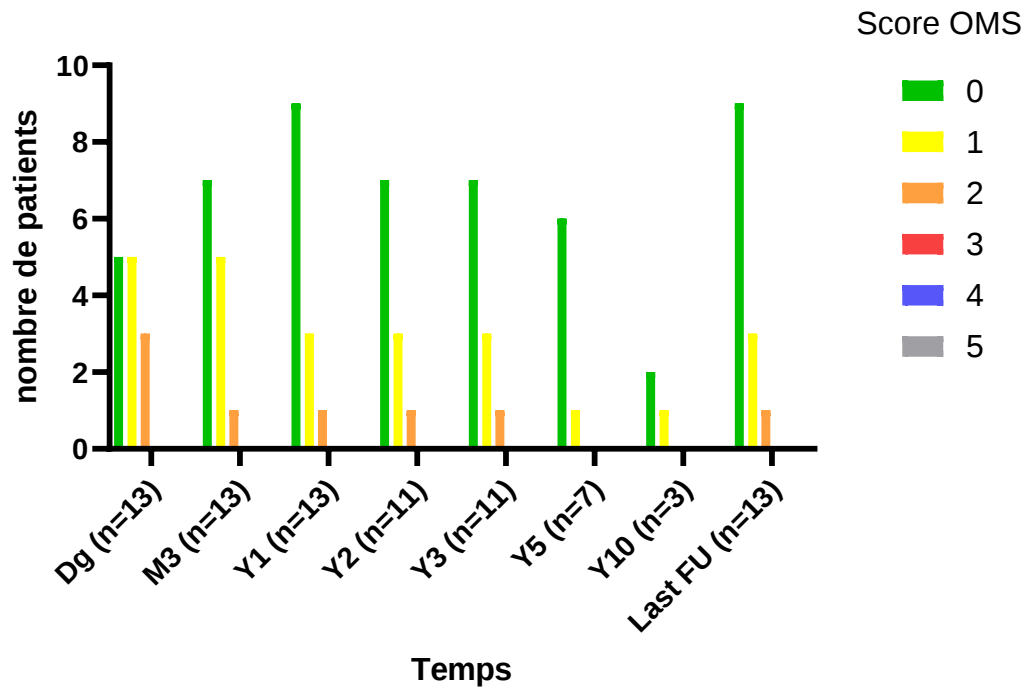


Figure 25 : Scores OMS des patients surveillés au cours du temps. Dg = au diagnostic, M3 = à 3 mois ; Y1 = à 1 an, Y2 = à 2 ans, Y3 = à 3 ans, Y5 = à 5 ans, Y10 = à 10 ans et Last FU = à la dernière consultation.

Les patients ayant présenté une hydrocéphalie chronique et qui ont donc été opérés ont des scores mRS et OMS légèrement altérés au diagnostic qui s'amélioreront au cours du suivi. La population sans hydrocéphalie garde des scores stables (figures 26 et 27).

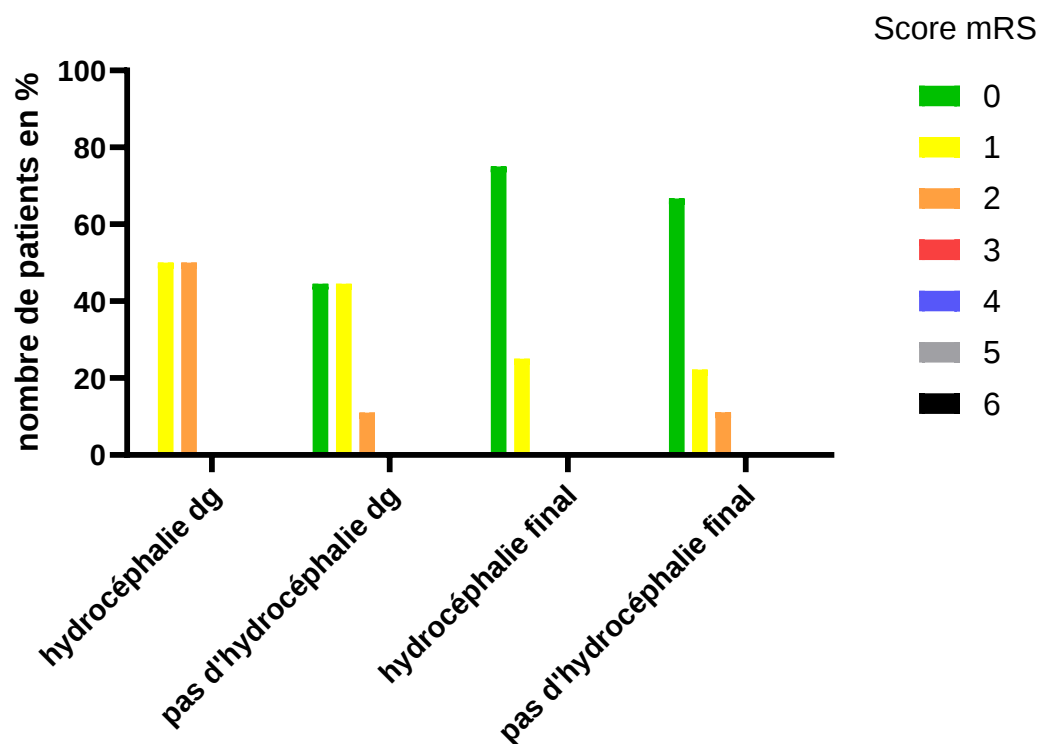


Figure 26 : Scores mRS des patients ayant présenté une hydrocéphalie chronique de l'adulte et des patients sans hydrocéphalie au diagnostic et à l'évaluation clinique finale. dg = au diagnostic, final = à la dernière consultation.

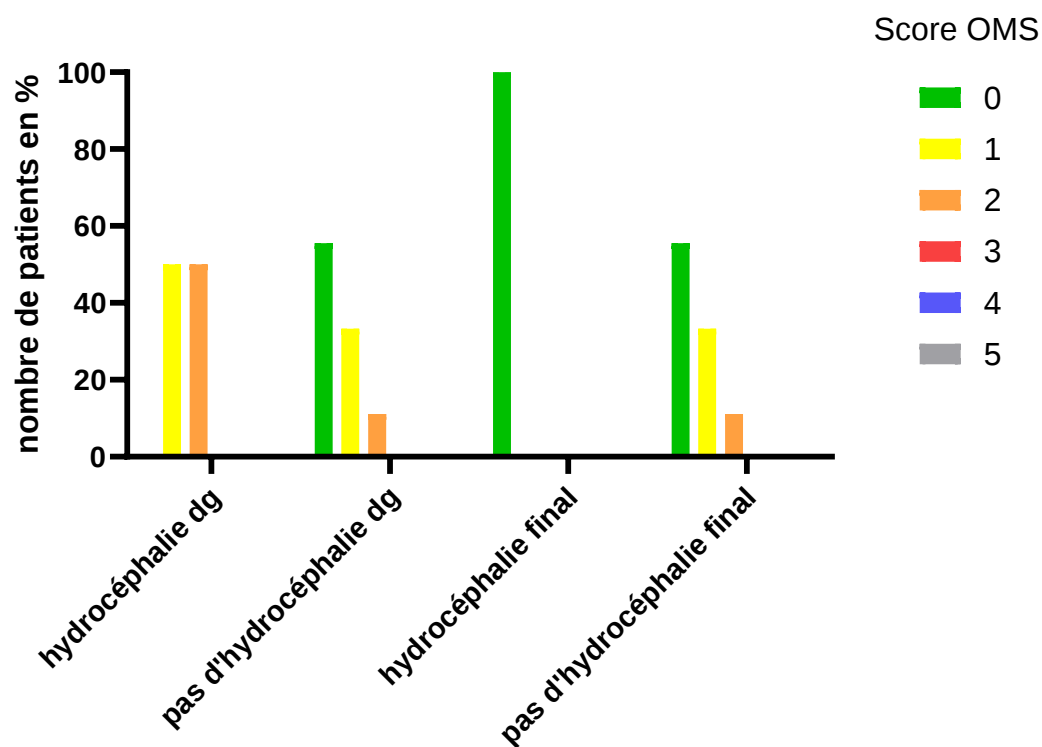


Figure 27 : Scores OMS des patients ayant présenté une hydrocéphalie chronique de l'adulte et des patients sans hydrocéphalie au diagnostic et à l'évaluation clinique finale. dg = au diagnostic, final = à la dernière consultation.

2 Le groupe des patients opérés

2.1 Caractéristiques des patients opérés

2.1.1 Cliniques et radiologiques au diagnostic

41 patients ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse pour une tumeur épépendymaire de la fosse postérieure (tableau 4). 56.1% étaient des hommes et 43.9% étaient des femmes. L'âge médian au moment de la chirurgie était de 55 ans. Il s'agissait de subépépendymomes dans 12 cas (29.2%), d'épépendymomes de grade 2 dans 27 cas (65.8%) et de grade 3 dans 2 cas (5%). La découverte est fortuite dans 6 cas (15%). Les symptômes au diagnostic sont listés dans le tableau 4. Une hydrocéphalie était présente dans 24% des cas dont 19.5% était aigue et 5% étaient chronique.

Tableau 4 : Caractéristiques cliniques au diagnostic des 41 patients opérés d'une tumeur épépendymaire de fosse postérieure	
Caractéristiques	n (%) ou médiane (min-max)
Sexe	
homme	23 (56,1)
femme	18 (43,9)
Age (années)	55 (24 - 81)
Grade OMS	
grade 1	12 (29,2)
grade 2	27 (65,8)
grade 3	2 (5)
Découverte fortuite	6 (15)
grade 1	3 (50)
grade 2	3 (50)
grade 3	0 (0)
Symptômes	
céphalées	15 (36,5)
nausées/vomissements	12 (29)
déficit moteur	3 (7)
déficit sensitif	2 (5)
surdité	1 (2,5)
troubles de déglutition	4 (10)
acouphène	1 (2,5)
troubles de l'équilibre	16 (39)
troubles oculomoteurs	2 (5)
baisse d'acuité visuelle	2 (5)
vertiges	15 (36,5)
Hydrocéphalie pré-op	10 (24)
aigue	8 (19,5)
chronique	2 (5)

OMS = Organisation Mondiale de la Santé; pré-op = pré-opératoire

Les indications pour la chirurgie d'exérèse des subépendymomes étaient : la suspicion d'épendymome dans 5 cas (42%), le caractère symptomatique dans 5 cas (42%), le risque d'hydrocéphalie dans 1 cas (8%) et n'était pas renseignée dans 1 cas (8%).

L'IRM cérébrale mettait en évidence des lésions en hyposignal T1 dans 45% des cas, en isosignal T1 dans 55% des cas, en hypersignal T2 dans 97% des cas et isosignal T2 dans 3% des cas (tableau 5). On observe un rehaussement en séquence T1 à l'injection de gadolinium dans tous les cas. Celui-ci était hétérogène dans 87% des cas et homogène dans 13% des cas. La cellularité médiane (moyennes de mesures en triplicat) est mesurée à $1.346 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ pour les subépendymomes et à $1.301 \cdot 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ pour les épendymomes. Un œdème périlésionnel est retrouvé dans 5% des cas (localisations intraparenchymateuses). Les lésions étaient retrouvées dans le 4^e ventricule (76%), l'angle ponto-cérébelleux (15%) et en position intraparenchymateuse (9%).

Tableau 5 : Caractéristiques remnographiques des 41 tumeurs épémdymaires de fosse postérieure*	
Caractéristiques	n (%) ou médiane (min-max)
T1 natif	
hypo	15 (45)
iso	18 (55)
hyper	0 (0)
T2	
hypo	0 (0)
iso	1 (3)
hyper	33 (97)
T1 injecté au gadolinium	
prise de contraste	40 (100)
hétérogène	33 (87)
homogène	5 (13)
Restriction ADC (10^{-3} mm ² /s)	1,301 (0,667 - 1,967)
grade 1	1,346 (0,667 - 1,967)
grade 2-3	1,301 (0,694 - 1,803)
Volume (cc)	14,5 (1,28 - 36,01)
grade 1	13,74 (1,76 - 36,01)
grade 2-3	14,9 (1,28 - 29,79)
Calcifications	12 (43)
Saignement	5 (18)
Nécrose	1 (3)
Oedème	2 (5)
Localisation tumorale	
V4	31 (76)
APC	6 (15)
Intraparenchymateux	4 (9)
Infiltration	
V4 isolée	2 (6)
V4	25 (80)
foramen de magendie	20 (65)
récessus latéral	15 (48)
APC	9 (27)
Dissémination médullaire	1 (3)
Cavité syringomyélique	1 (3)
* 78% des IRM cérébrales initiales étaient disponibles expliquant que le total des effectifs puisse être différent de 41	
ADC = <i>Apparent Diffusion Coefficient</i> ; V4 = 4e ventricule; APC = angle pontocérébelleux	

2.1.2 Caractéristiques de l'exérèse chirurgicale

4 épémdymomes de grade 2 ont été surveillés initialement mais ont finalement été opérés devant une évolutivité tumorale. L'abord télovélaire a été majoritairement utilisé (63%). Des biopsies stéréotaxiques ont été réalisées chez 1 patient (2.5%). La craniotomie à os perdu est souvent préférée à la réalisation d'un volet (80% contre 20%) et une laminectomie de C1 a été jugée nécessaire dans 42% des cas. L'exérèse été totale dans 45% des cas, subtotale dans 30% des cas et partielle dans 25% des cas. Le socle d'insertion tumorale est dans décrit dans le plancher du 4^e ventricule dans 71% des cas, dans l'APC dans 6% des cas, dans le récessus latéral dans 16% des cas et dans le

parenchyme cérébelleux dans 6% des cas. La durée médiane de l'exérèse était de 255 minutes et la durée médiane d'hospitalisation était de 14 jours. Ces caractéristiques sont résumées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Caractéristiques chirurgicales des 41 patients opérés d'une tumeur épéndymaire de fosse postérieure	
Caractéristiques	n (%) ou médiane (min-max)
Surveillance initiale	4 (10)
grade 1	0 (0)
grade 2	4 (100)
grade 3	0 (0)
Abord chirurgical	
télovélaire	26 (63)
transvermien	6 (15)
rétro sigmoïde	2 (5)
cérébelleux	2 (5)
biopsie	1 (2,5)
inconnu	4 (10)
Craniotomie	
os perdu	32 (80)
volet	8 (20)
Laminectomie de C1	17 (42)
Qualité de l'exérèse	
totale	18 (45)
subtotale	12 (30)
partielle	10 (25)
Socle d'insertion	
plancher V4	22 (71)
APC	2 (6)
récessus latéral	5 (16)
intraparenchymateux	2 (6)
Durée de la chirurgie d'exérèse (minutes)	255 (66 - 468)
Durée d'hospitalisation (jours)	14 (1 - 191)
V4 = 4 ^e ventricule; APC = angle pontocérébelleux	

L'analyse bivariée n'a pas retrouvé d'association entre le caractère total de l'exérèse et l'âge des patients ($p =$ non significatif), le sexe ($p = 1$), le grade OMS de la lésion tumorale ($p = 0.2215$), le volume tumoral ($p =$ non significatif), la localisation du socle d'insertion tumorale ($p = 0.2442$), l'abord chirurgical utilisé ($p =$ non significatif), la durée d'intervention pour l'exérèse chirurgicale ($p =$ non significatif), la position tumorale ($p = 0.3324$) et l'envahissement tumoral dans le V4 uniquement ($p = 0.8963$), vers le foramen de Magendie ($p = 1$) et le foramen de Luschka ($p = 0.3127$).

Il n'a pas été retrouvé d'association statistiquement significative après régression linéaire entre la cellularité tumorale et le risque de rechute de la maladie.

2.1.3 Les complications chirurgicales

Les patients ont présenté des complications dans 68% des cas (tableau 7). Celles-ci étaient majeures dans 23% des cas et mineures dans 44% des cas. Une trachéotomie de sevrage ventilatoire a été nécessaire dans 6 cas (15%) des cas. Celle-ci a pu être sevrée dans 67% des cas. 2 patients décéderont rapidement après l'intervention et n'ont donc pas pu être sevrés. 1 patient gardera des troubles de déglutition modérés et 3 patients auront une récupération complète à terme. Une gastrostomie a été nécessaire dans 10% des cas. Elle a pu être sevrée dans 75% des cas (un patient est décédé des complications dans la période post-opératoire). Ainsi, les survivants à la période post-opératoire ont tous pu être sevrés de leur trachéotomie et/ou de leur gastrostomie à terme. Toutes les complications sont survenues dans la période en post-opératoire immédiate. Ces complications ne régresseront pas dans 18% des cas (les cas décédés pour la plupart), partiellement dans 39% des cas et complètement dans 43% des cas.

Tableau 7 : Complications des 41 patients opérés d'une tumeur épéndymaire de fosse postérieure	
Caractéristiques	n (%) ou médiane (min-max)
Complications	28 (68)
Clinique	
troubles de la vigilance	4 (10)
trouble de la déglutition	12 (29)
troubles respiratoires	7 (17)
paralysie faciale	4 (10)
dysarthrie	5 (12)
dysphonie	7 (17)
troubles de l'équilibre	15 (37)
diplopie	10 (24)
atteinte du VI	9 (22)
atteinte du IV	1 (2,5)
déficit moteur	4 (10)
Trachéotomie	6 (15)
sevrage	4 (67)
Gastrostomie	4 (10)
sevrage	3 (75)
Hématome du site opératoire	3 (7)
évacuation chirurgicale	0 (0)
Craniectomie décompressive	1 (2,5)
Lésions ischémiques	2 (5)
Hydrocéphalie aigue	4 (10)
DVE	4 (100)
DVP	2 (50)
Thrombo-embolique	2 (4,8)
TVP	2 (5)
TVC	1 (2,5)
EP	1 (2,5)
Infection	8 (20)
méningite	3 (7)
pneumopathie	5 (12)
cicatrice	1 (2,5)
Fuite de LCS par la cicatrice	2 (5)
PL	1 (50)
suture	1 (50)
chirurgie	0 (0)
Décès en post-opératoire	4 (10)
Gravité	
mineure	17 (44)
majeure	9 (23)
Moment de la complication	
en post-opératoire immédiat	28 (100)
à distance	0 (0)
Récupération	
aucune	5 (18)
partielle	11 (39)
complète	12 (43)

DVE = dérivation ventriculaire externe; DVP = dérivation ventriculo-péritonéale; TVP = thrombose veineuse profonde ; TVC = thrombose veineuse cérébrale; EP = embolie pulmonaire; PL = ponction lombaire.

L'analyse bivariée n'a pas retrouvé d'association entre la survenue de complications et l'âge des patients ($p =$ non significatif), le grade OMS de la lésion tumorale ($p = 0.6530$), le caractère total de l'exérèse ($p = 0.4824$), le caractère subtotal de l'exérèse ($p = 0.3144$), le caractère partiel de l'exérèse ($p = 0.337$), le volume tumoral ($p =$ non significatif), la localisation du socle d'insertion tumorale ($p =$ non significatif), l'abord chirurgical utilisé ($p = 0.8126$), la durée d'intervention pour l'exérèse chirurgicale ($p =$ non significatif), la position tumorale ($p = 0.8964$) et l'envahissement tumoral dans le V4 uniquement ($p = 0.801$), vers le foramen de Magendie ($p = 0.945$) et le foramen de Luschka ($p = 0.4526$).

Cependant, une association a été retrouvée entre la survenue de complications et le sexe féminin ($p = 0.0081$).

2.1.4 L'analyse anatomo-pathologique

Les résultats en analyse anatomo-pathologique sont montrés dans le tableau 8. Le diagnostic final était différent du diagnostic évoqué en imagerie dans 52% des cas et de l'examen extemporané (lorsque celui-ci a été réalisé) dans 33% des cas. Les caractéristiques immunohistochimiques sont similaires sauf pour le ki67 médian qui est de 2% pour les subépendymomes, de 3% pour les épendymomes de grade 2 et de 15% pour les épendymomes de grade 3. On ajoutera que 3 patients ont bénéficié d'un diagnostic en biologie moléculaire (1 PFB-EPN/grade 2 et 1 PFSE).

Tableau 8 : Analyse anatomo-pathologique des 41 patients opérés d'une tumeur épendymaire de fosse postérieure*

Caractéristiques	n (%) ou médiane (min-max)
Grade OMS	
-1	12 (29)
-2	27 (66)
-3	2 (5)
Différence avec diagnostic évoqué :	
à l'IRM cérébrale	11 (52)
à l'examen extemporané	6 (33)
Immunohistochimie grade 1	
EMA	8 (73)
GFAP	11 (100)
OLIG2	2 (50)
ki67 (%)	2 (1 - 5)
Immunohistochimie grade 2	
EMA	20 (80)
GFAP	23 (95)
OLIG2	9 (43)
ki67 (%)	3 (1 - 10)
Immunohistochimie grade 3	
EMA	2 (100)
GFAP	2 (100)
OLIG2	1 (50)
ki67 (%)	15 (10 - 20)

* le total des effectifs peut ne pas être égal à 41 patients du fait de données manquantes

OMS = organisation mondiale de la santé; EMA = epithelial membrane antigen; GFAP = glial fibrillary acidic protein; OLIG2 = Oligodendrocyte transcription factor 2.

2.2 Les traitements adjuvants

Aucun patient n'a reçu de chimiothérapie dans notre série. De la radiothérapie adjuvante a été réalisée dans 44% des épendymomes de grade 2 et pour tous les épendymomes de grade 3 (tableau 9). Ces épendymomes de grade 2 avaient une exérèse complète dans 2 cas et incomplète dans 10 cas. 7 épendymomes de grade 2 d'exérèse incomplète n'ont pas reçu d'irradiation à cause de complications postopératoires faisant préférer une surveillance.

Tableau 9 : Traitement adjuvant des 41 patients opérés d'une tumeur épendymaire de fosse postérieure

Caractéristiques	n (%) ou médiane (min-max)
Grade 1 (n = 12)	
Radiothérapie	0 (0)
craniale	0 (0)
spinale	0 (0)
Grade 2 (n = 27)	
Radiothérapie	12 (44)
craniale	12 (44)
spinale	0 (0)
Grade 3 (n = 2)	
Radiothérapie	2 (100)
craniale	2 (100)
spinale	1 (50)

2.3 Evolution de la maladie

Aucun patient ayant bénéficié d'une exérèse complète n'a présenté de progression locale dans le site opératoire. Une progression locale a été retrouvée dans les cas d'exérèse incomplète dans 8% des subépendymomes et dans 22% des épendymomes de grade 2.

Aucun subépendymome ou d'épendymome de grade 2 n'a présenté de récurrence à distance du site opératoire. Les deux épendymomes de grade 3 d'exérèse complète n'ont pas présenté de progression locale mais tous ont présenté une récurrence à distance (tableau 10).

En cas d'évolutivité tumorale, la progression du reliquat tumoral est la règle pour les tumeurs de grade 1 et 2. Dans ces cas, il n'y a pas eu de récurrence à distance du site opératoire sans progression locale associée.

Tableau 10 : Evolution de la maladie des 41 patients opérés d'une tumeur épépendymaire de fosse postérieure	
Caractéristiques	n (%) ou médiane (min-max)
Grade 1 (n = 12)	
Evolutivité (progression + récurrence à distance)	1 (8)
délai (mois)	12
Progression locale dans le site opératoire	1 (100)
délai (mois)	12
Récurrence à distance du site opératoire	0 (0)
délai (mois)	NA
Grade 2 (n = 27)	
Evolutivité (progression + récurrence à distance)	6 (22)
délai (mois)	47,5 (11 - 121)
Progression locale dans le site opératoire	6 (100)
délai (mois)	47,5 (11 - 121)
Récurrence à distance du site opératoire	0 (0)
délai (mois)	NA
Grade 3 (n = 2)	
Evolutivité (progression + récurrence à distance)	2 (100)
délai (mois)	12 (7 - 17)
Progression locale dans le site opératoire	0 (0)
délai (mois)	NA
Récurrence à distance du site opératoire	2 (100)
délai (mois)	12 (7 - 17)

Ainsi, 32 patients verront leur maladie contrôlée dès la première chirurgie d'exérèse mais neuf patients ont présenté une rechute de la maladie, c'est-à-dire une évolutivité tumorale.

Un subépendymome d'exérèse partielle présentera une évolutivité de son reliquat à 12 mois postopératoire et sera traité efficacement par radiothérapie.

Six patients opérés d'une épépendymome de grade 2 ont présenté une rechute de la maladie à chaque fois locale au niveau du site opératoire. Deux d'entre eux ont évolué après 20 et 121 mois après la chirurgie d'exérèse. Ils bénéficieront d'une radiochirurgie GK qui contrôlera la maladie (suivi post-GK de 9 et 93 mois). Une 3^e patiente était perdue de vue et a bénéficié récemment d'un contrôle par IRM dans le cadre de la réactualisation des données pour cette thèse. Le reliquat s'est montré évolutif (61 mois après la chirurgie d'exérèse) et elle va bénéficier d'un traitement par radiochirurgie GK prochainement. Un 4^e patient évoluera à 64 mois et bénéficiera d'une reprise chirurgicale qui se compliquera de troubles de la déglutition, d'une pneumopathie acquise sous ventilation mécanique, d'une hydrocéphalie nécessitant la mise en place d'une dérivation ventriculaire externe. Une radiothérapie adjuvante sera réalisée. La maladie rechutera une 2^e fois localement et le patient décèdera quelques jours après. Deux autres patients présenteront une progression locale à 11 et 34 mois postopératoire mais refuseront une nouvelle prise en charge. Ils décèderont 41 et 52 mois après l'exérèse chirurgicale.

Les 2 épendymomes de grade 3 ont bénéficié d'une nouvelle radiothérapie encéphalique pour la première rechute. Ils ont ensuite de nouveau présenté des récurrences à distance du foyer opératoire. L'un a bénéficié d'une chimiothérapie par temodal mais finira par décéder 22 mois après sa chirurgie d'exérèse. L'autre a reçu une nouvelle radiothérapie sur les nouvelles lésions ainsi qu'une chimiothérapie par temodal. La maladie évoluera une 3^e fois à distance du foyer opératoire et le patient bénéficiera d'une radiochirurgie GK. Une 4^e récurrence à distance imposera une exérèse chirurgicale dans le 3^e ventricule qui se compliquera d'une méningite. Le patient décèdera 68 mois après sa première chirurgie d'exérèse.

Les subépendymomes ont un taux de mortalité non négligeable de 4/13 (30%) avec un délai médian de 5 mois (0 – 22). Les épendymomes de grade 2 ont un taux de mortalité de 10/26 (38%) avec un délai médian de 46.5 mois (0 – 91).

2.3.1 SG et SSP selon le grade histologique OMS des patients opérés

La survie globale et la survie sans progression des lésions épendymaires selon leur grade histologique OMS sont représentés dans les figures 28 et 29. Il n'y a pas de différence significative en survie globale ($p = 0.1651$) mais il existe une différence significative en survie sans progression pour les grade III ($p = 0.0002$).

Les subépendymomes ont une SG de 88.9% à 1 an, de 76.2% à 5 ans et de 76.2% à 10 ans. La SSP est de 88.9% à 1 an, de 76.2% à 5 ans et de 76.2% à 10 ans.

Les épendymomes de grade 2 ont une SG de 92.3% à 1 an, de 79.6% à 5 ans et de 45% à 10 ans. La SSP est de 95.2% à 1 an, de 83.5% à 5 ans et de 52.2% à 10 ans.

Les épendymomes de grade 3 ont une SG de 100% à 1 an, de 50% à 5 ans et de 0% à 10 ans. La SSP est de 50% à 1 an et de 0% à 5 ans.

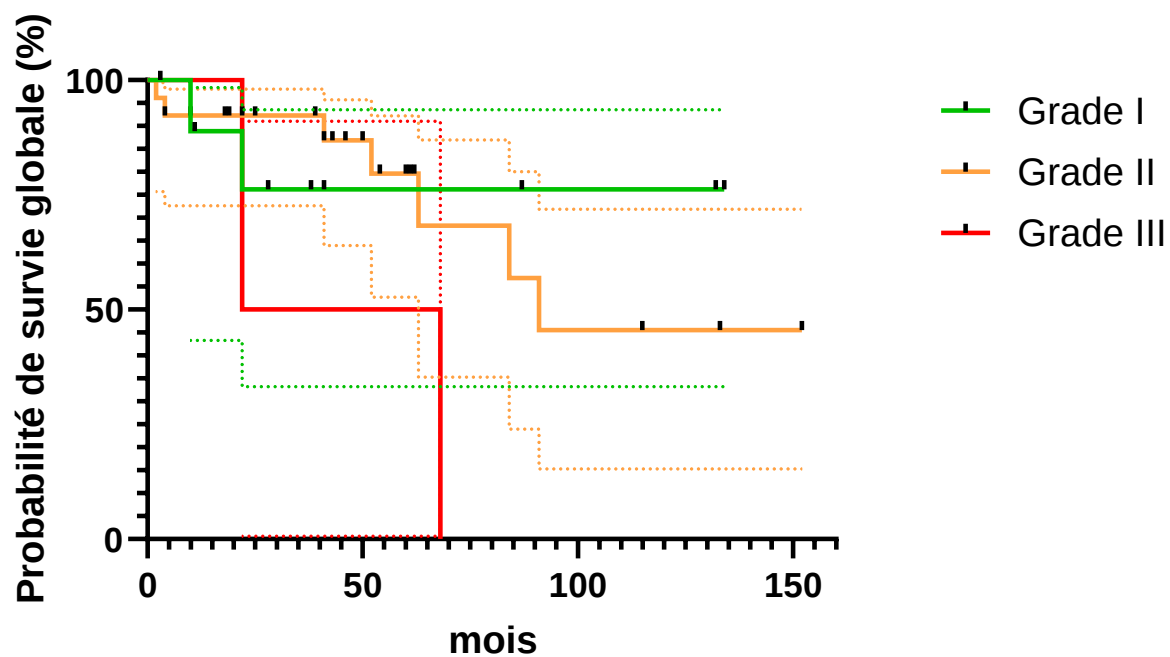


Figure 28 : Survie globale des patients opérés selon leurs grade histologique OMS ($p = 0.1651$).

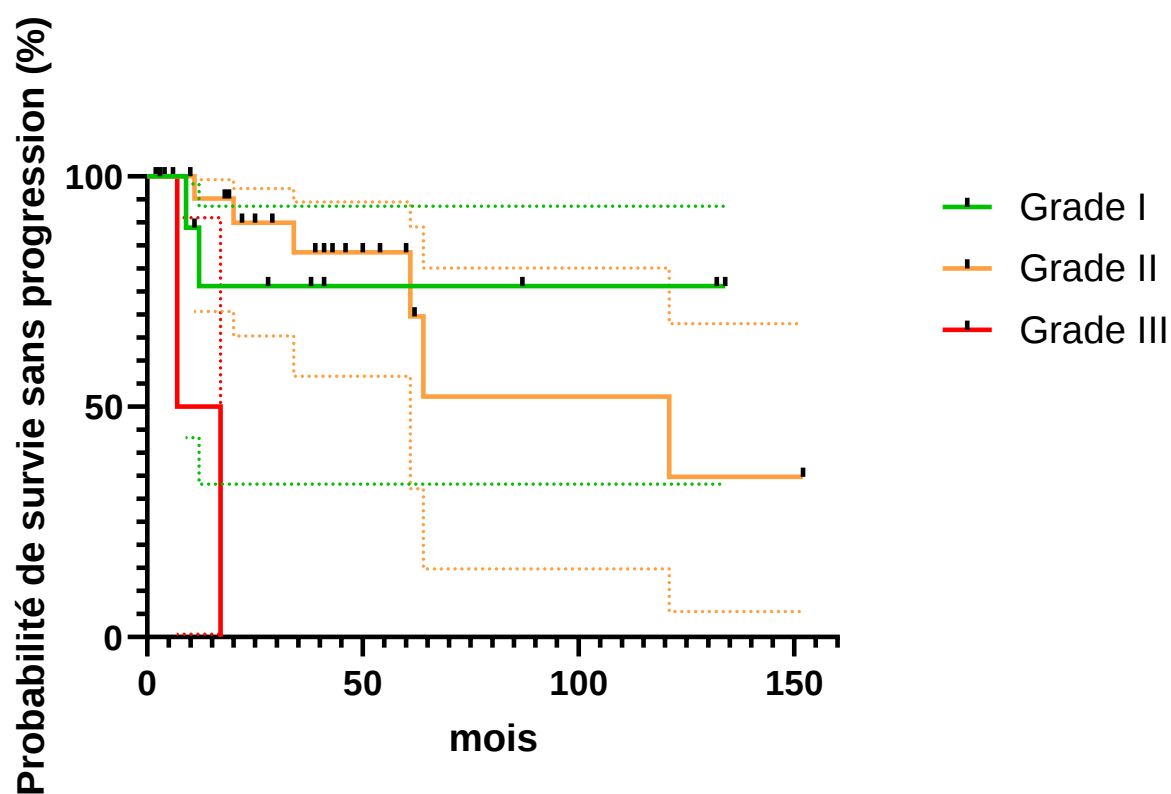


Figure 29 : Survie sans progression des patients opérés selon leurs grade histologique OMS ($p = 0.0002$).

2.3.2 SG et SSP des subépendymomes selon la qualité d'exérèse

La survie globale et la survie sans progression des subépendymomes la qualité d'exérèse sont représentés dans les figures 30 et 31. Il n'y a pas de différence significative en survie globale ($p = 0.2284$) mais il existe une différence significative en survie sans progression pour les exérèses partielles ($p = 0.0377$).

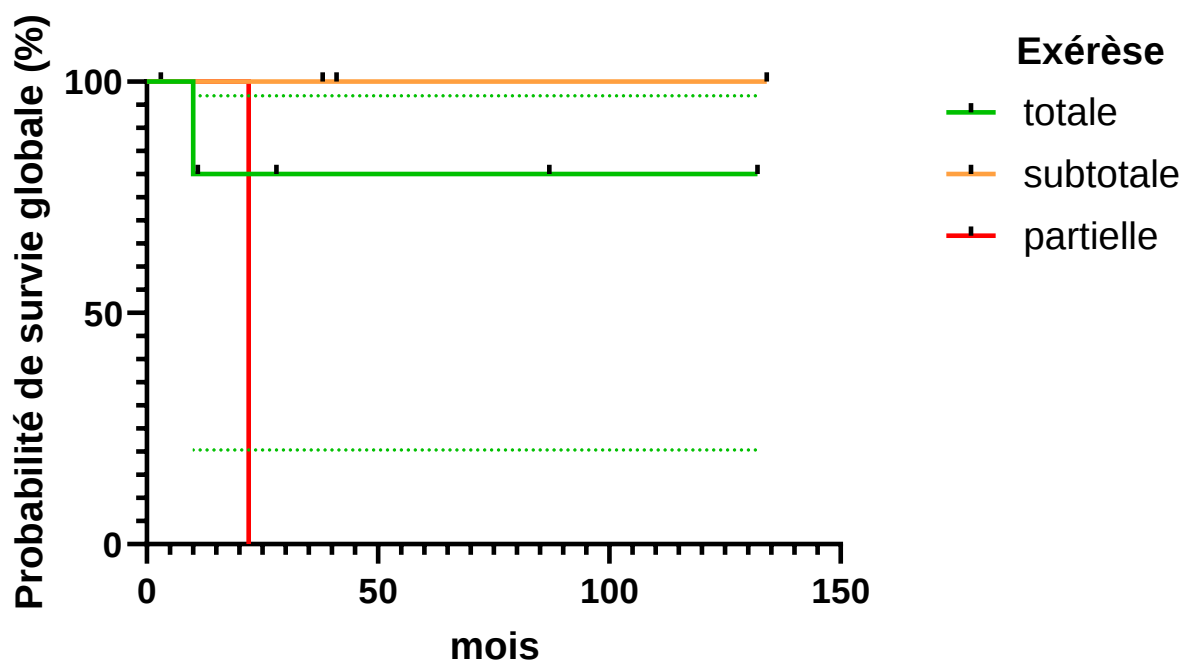


Figure 30 : Survie globale des patients opérés pour un subépendymome selon la qualité de l'exérèse ($p = 0.2284$).

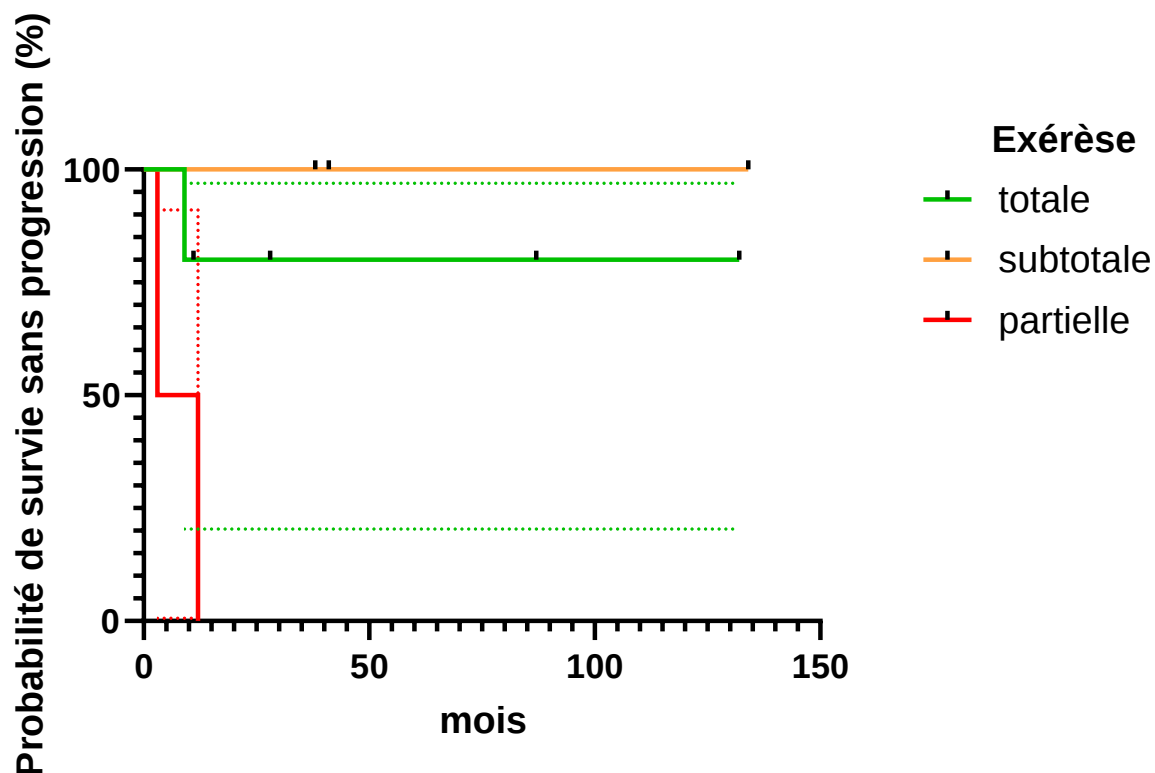


Figure 31 : Survie sans progression des patients opérés pour un subépendymome selon la qualité de l'exérèse ($p = 0.0377$).

2.3.3 SG et SSP des épendymomes de grade 2 selon la qualité d'exérèse

La survie globale et la survie sans progression des épendymomes de grade 2 selon la qualité d'exérèse sont représentés dans les figures 32 et 33. Il n'y a pas de différence significative en survie globale ($p = 0.2295$) et en survie sans progression ($p = 0.0826$).

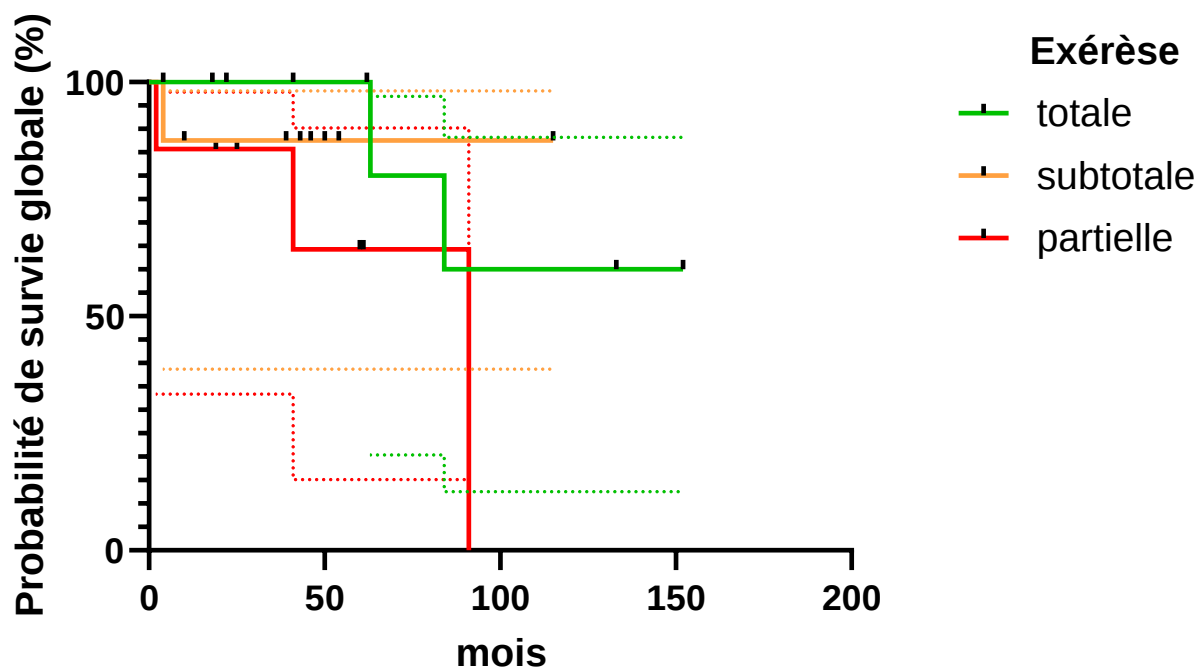


Figure 32 : Survie globale des patients opérés pour un épendymome de grade 2 selon la qualité de l'exérèse ($p = 0.2295$).

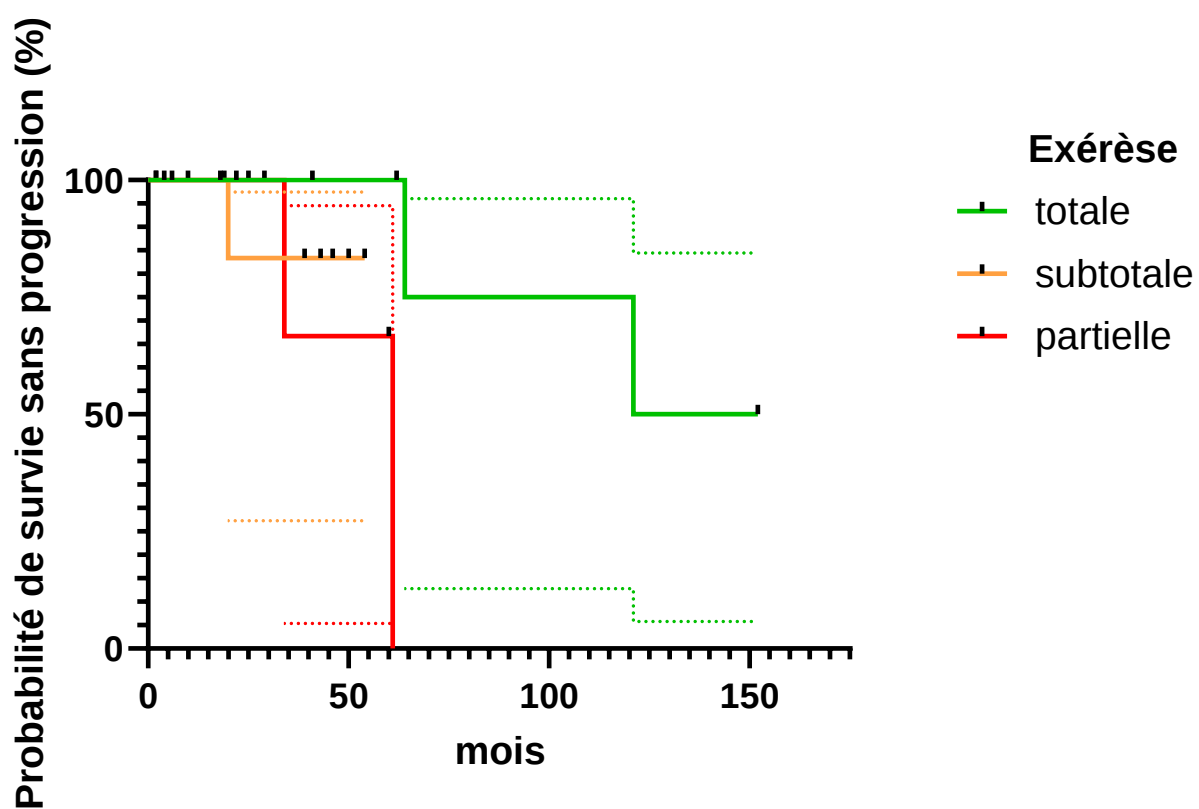


Figure 33 : Survie sans progression des patients opérés pour un épendymome de grade 2 selon la qualité de l'exérèse ($p = 0.0826$).

2.3.4 SG et SSP des épendymomes de grade 2 selon la réalisation d'une radiothérapie adjuvante

La survie globale et la survie sans progression des épendymomes de grade 2 selon la réalisation d'une radiothérapie adjuvante ou non sont représentés dans les figures 34 et 35. Il n'y a pas de différence significative en survie globale ($p = 0.3144$) et en survie sans progression ($p = 0.7253$).

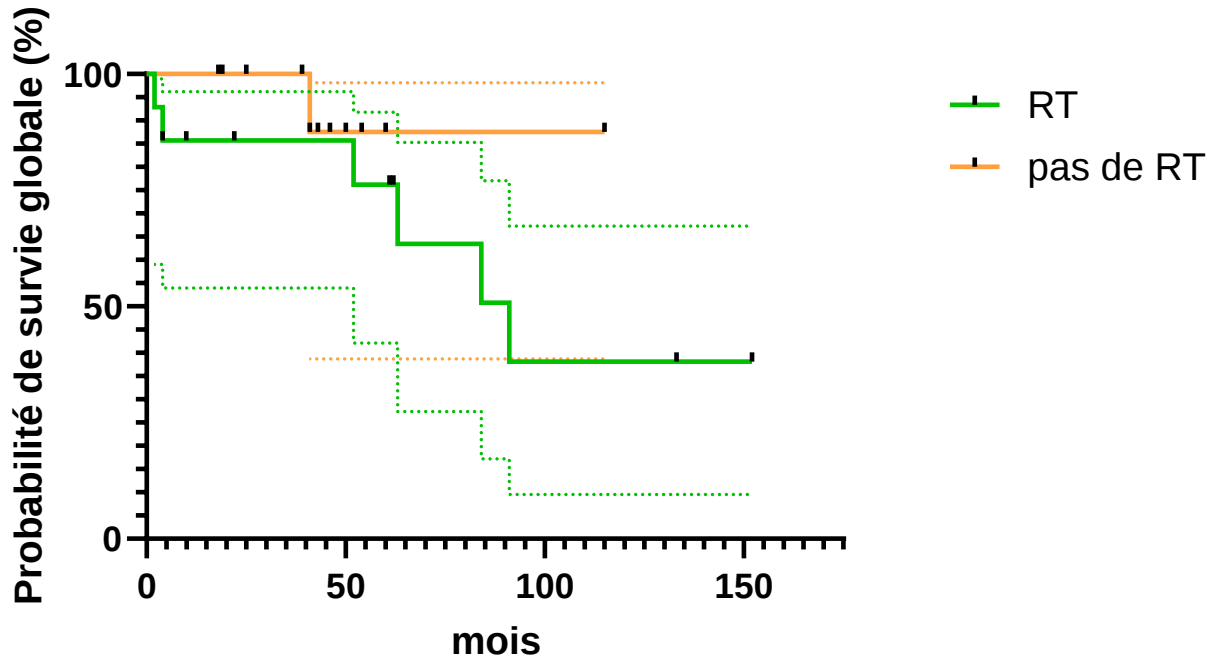


Figure 34 : Survie globale des patients opérés pour un épendymome de grade 2 selon la réalisation d'une radiothérapie adjuvante ou non ($p = 0.3144$). RT = Radiothérapie adjuvante.

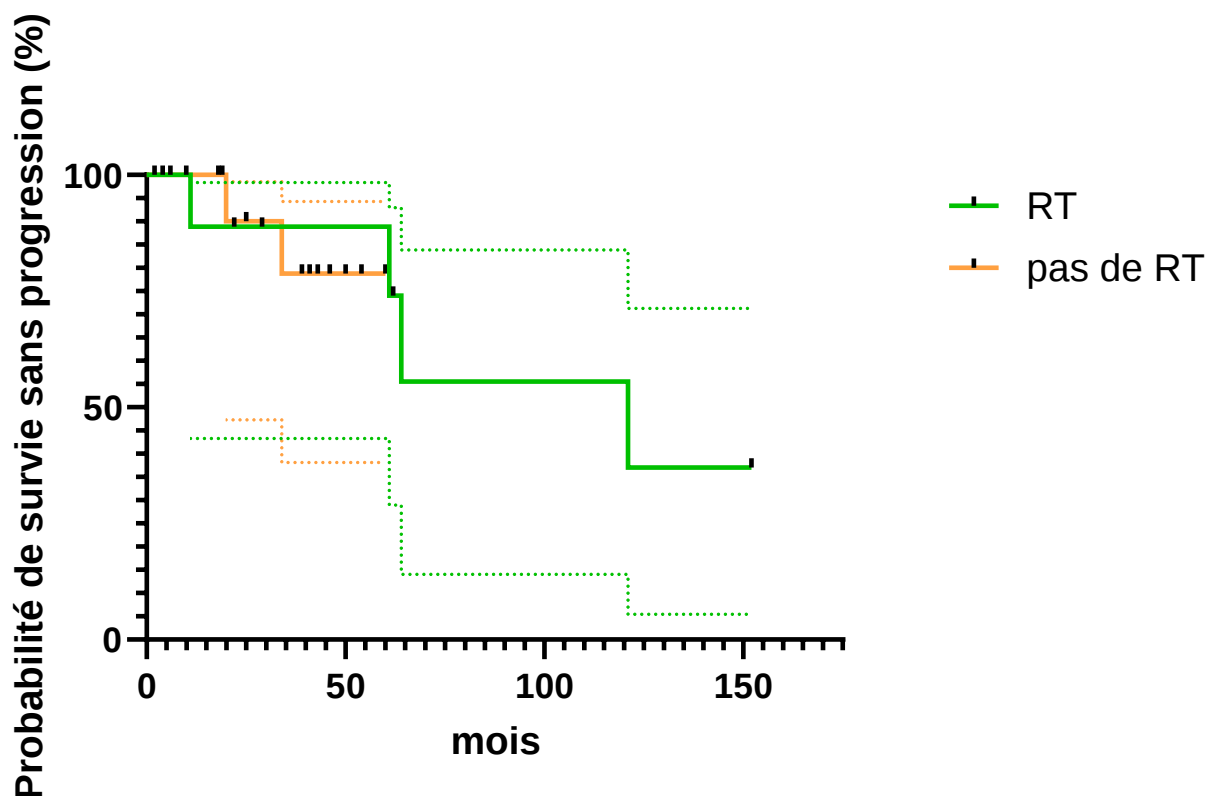


Figure 35 : Survie sans progression des patients opérés pour un épendymome de grade 2 selon la réalisation d'une radiothérapie adjuvante ou non ($p = 0.7253$). RT = Radiothérapie adjuvante.

2.3.5 SG et SSP des épendymomes de grade 2 opérés selon les scores OMS et MRS pré-opératoire

Les patients présentant des scores OMS et mRS pré-opératoires inférieurs ou égaux à 1 n'ont pas de plus mauvais pronostic que les scores supérieurs à 1 (figures 36 à 39).

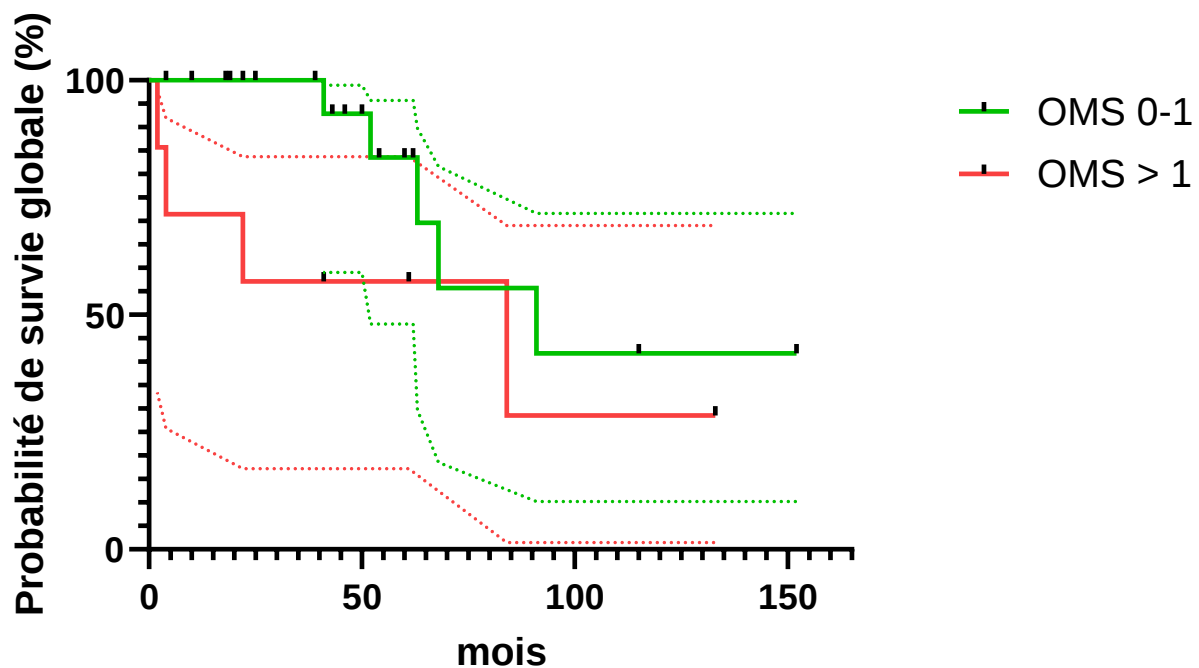


Figure 36 : Survie globale des patients opérés pour un épendymome de grade 2 selon le score OMS pré opératoire ($p = 0.1675$).

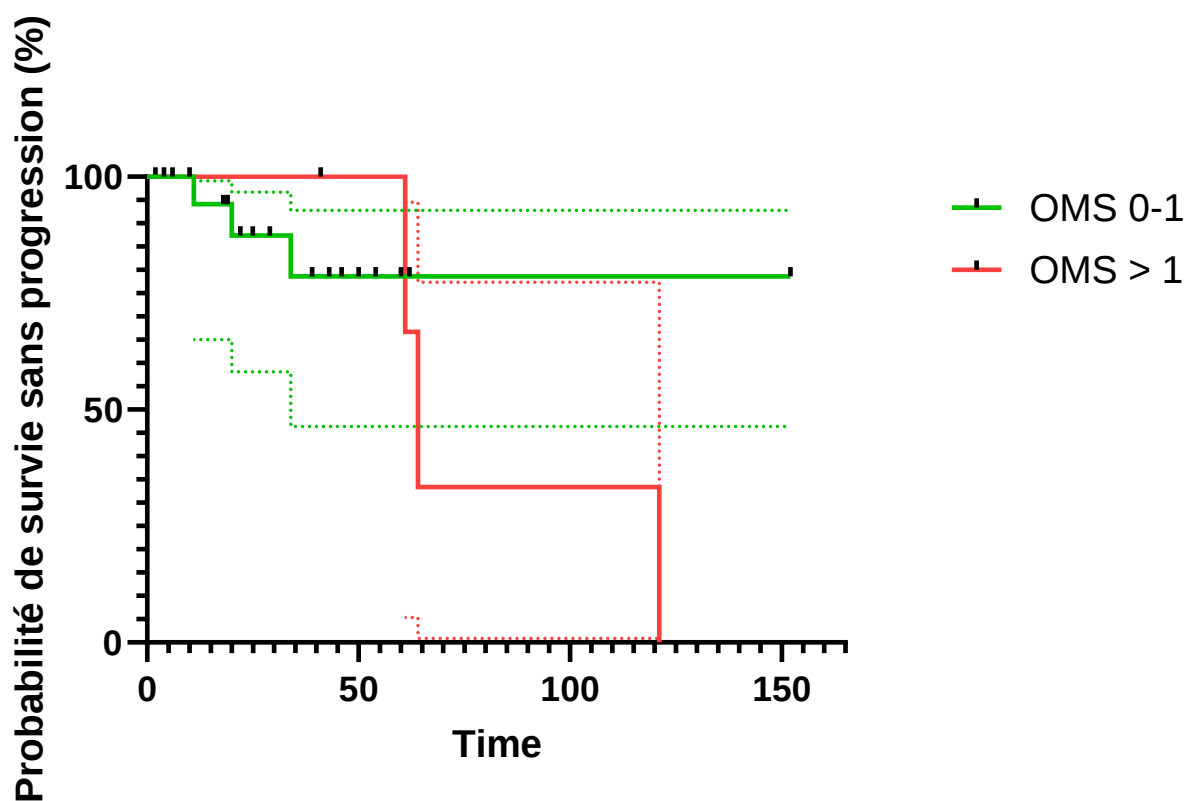


Figure 37 : Survie sans progression des patients opérés pour un épendymome de grade 2 selon le score OMS pré opératoire ($p = 0.3871$).

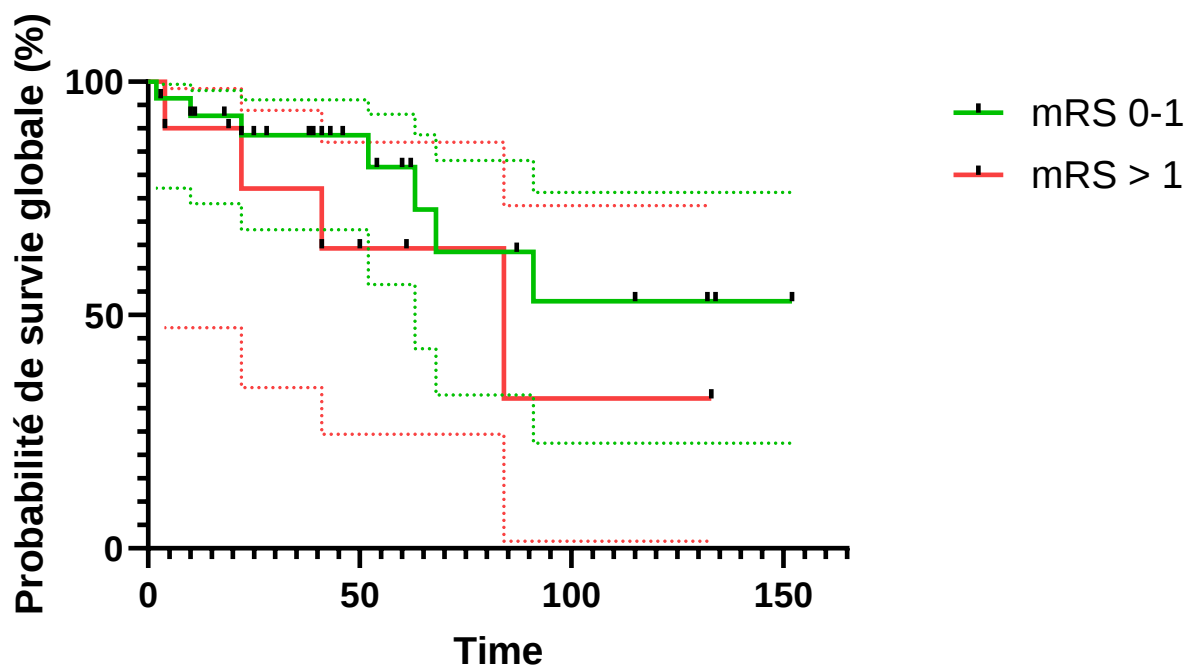


Figure 38 : Survie globale des patients opérés pour un épendymome de grade 2 selon le score mRS pré opératoire ($p = 0.2636$).

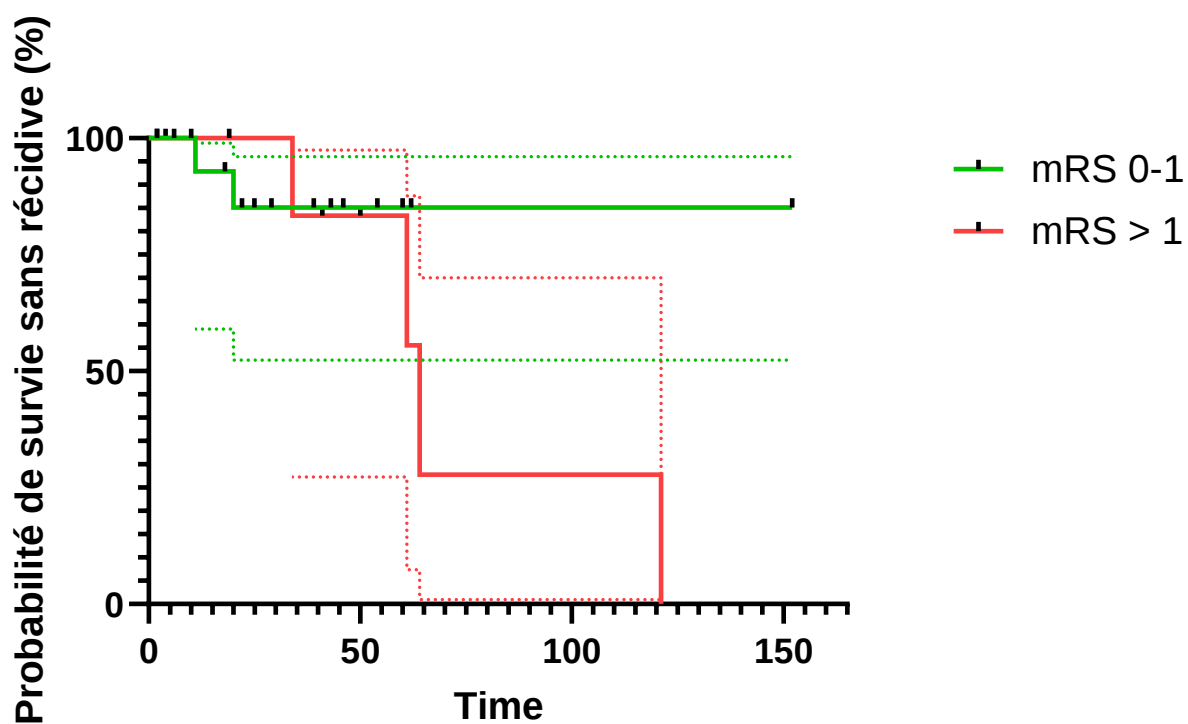


Figure 39 : Survie sans progression des patients opérés pour un épendymome de grade 2 selon le score mRS pré opératoire ($p = 0.1860$).

2.4 Evolution de l'autonomie (score mRS) et de l'état général (score OMS) des patients opérés

Les scores mRS et OMS des patients opérés sont présentés dans les figures 40 et 41. On peut observer que les patients sont souvent symptomatiques à la prise en charge. Cependant, une détérioration nette des scores mRS et OMS est observée surtout dans la période postopératoire puis s'améliore progressivement au cours du temps. Dans la période post-opératoire immédiate, seulement 58% et 66% des patients présentent respectivement un score mRS et OMS inférieur ou égal à 2. Les scores mRS et OMS lors de la dernière évaluation clinique montrent essentiellement des patients qui ont soit récupéré une autonomie et un état général acceptable inférieurs ou égale à 2 soit décédés ou dans un état grave (mais perdus de vue relativement rapidement dans le suivi, pouvant faire suspecter leur décès après cette date). Lors de la dernière évaluation clinique, 78% des patients ont un score mRS inférieur ou égale à 2 et 80% des patients ont un score OMS inférieur ou égale à 2.

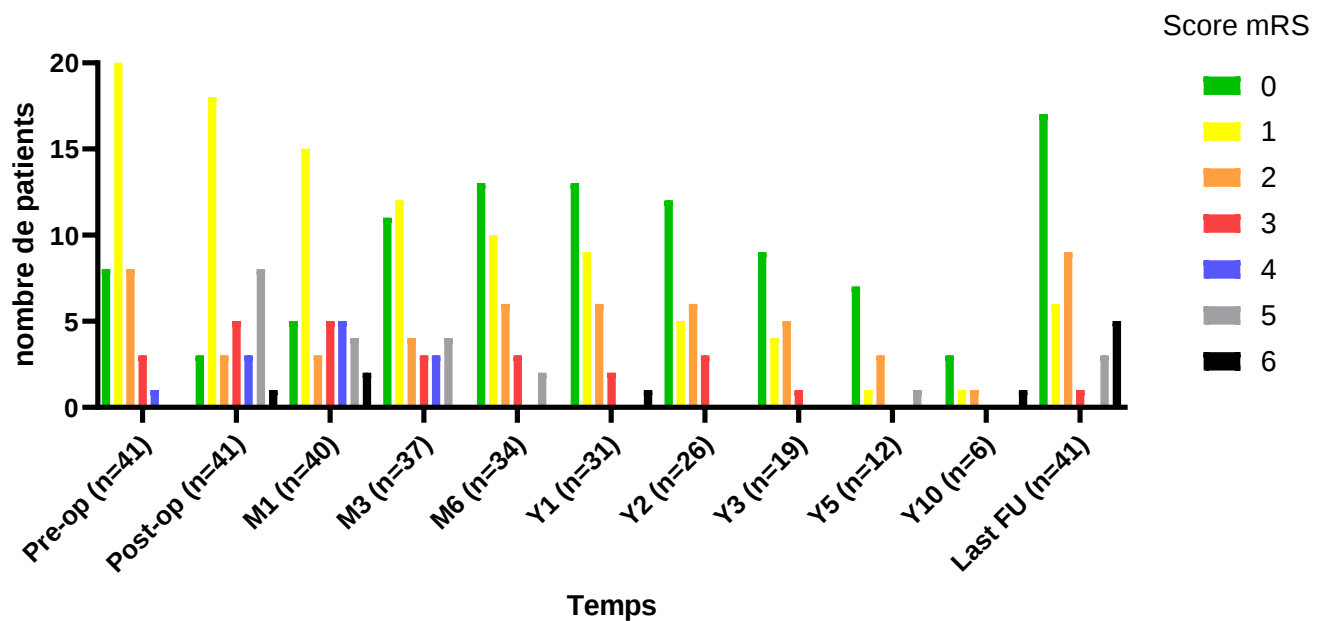


Figure 40 : Scores mRS des patients opérés pour une lésion épépendymaire de fosse postérieure au cours du temps. Pre-op = avant l'exérèse, post-op = après l'exérèse, M1 = à 1 mois, M3 = à 3 mois, M6 = à 6 mois, Y1 = à 1 an, Y2 = à 2 ans, Y3 = à 3 ans, Y5 = à 5 ans, Y10 = à 10 ans et Last FU = à la dernière évaluation clinique.

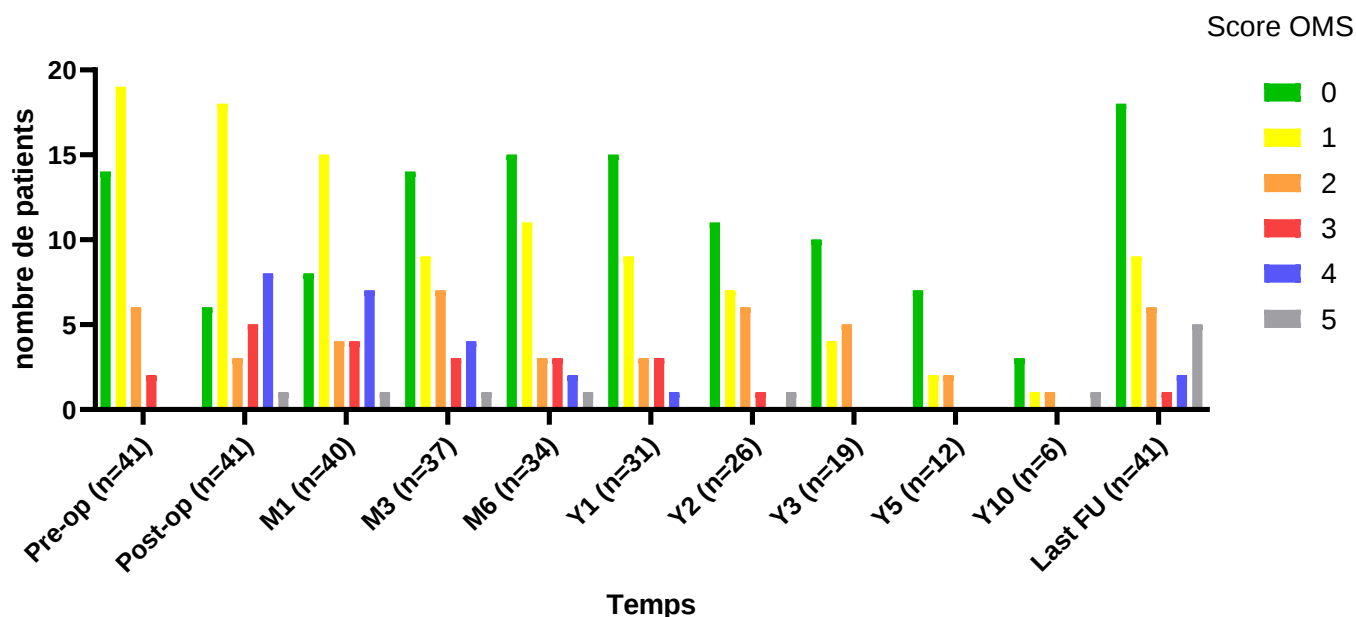


Figure 41 : Scores OMS des patients opérés pour une lésion épéndymaire de fosse postérieure au cours du temps. Pre-op = avant l'exérèse, post-op = après l'exérèse, M1 = à 1 mois, M3 = à 3 mois, M6 = à 6 mois, Y1 = à 1 an, Y2 = à 2 ans, Y3 = à 3 ans, Y5 = à 5 ans, Y10 = à 10 ans et Last FU = à la dernière évaluation clinique.

3 Radiochirurgie Gammaknife des tumeurs épéndymaires de fosse postérieure

3.1 Caractéristiques cliniques et radiologiques des patients traités par GK

Les caractéristiques des 13 patients ayant bénéficié d'une radiochirurgie gammaknife pour un subépéndymome ou un épéndymome de fosse postérieure sont présentées dans le tableau 11. Il existe une prédominance masculine avec 38% d'hommes et 62% de femmes (sexe ratio F/H = 1.6). L'âge médian au moment du traitement est de 35 ans (min = 22 ans et max = 75 ans). Parmi les tumeurs irradiées, on retrouve 8% de subépéndymome de grade I, 62% d'épéndymomes de grade II (dont 15% d'origine spinale), 15% d'épéndymomes de grade III et 15% de grade inconnu car non précisé dans les courriers à notre disposition. Les lésions ont toutes bénéficié d'une chirurgie d'exérèse préalable en fosse postérieure sauf deux (15%) qui sont des disséminations en fosse postérieure d'un épéndymome spinal. Ainsi, 57% des patients ont eu une chirurgie d'exérèse, 23% des patients en ont eu deux et 8% en ont eu trois. L'exérèse était totale dans 25% des cas, subtotalaire dans 58% des cas et de qualité inconnue dans 8% des cas. 15% des patients ont bénéficié d'une chimiothérapie préalable par Temodal et 47% ont bénéficié d'une radiothérapie en fosse postérieure préalable avec une dose reçue médiane de 54 Gy (min = 50 ; max = 59.4). Il existe une dissémination spinale pré-existante

dans 30% des cas et 23% des patients ont été opéré pour une hydrocéphalie dans 23% des cas. La radiochirurgie gammaknife est réalisé après la chirurgie avec un délai médian de 72 mois (min = 8 ; max = 124).

Tableau 11 : Caractéristiques cliniques des 13 patients lors du premier traitement par radiochirurgie Gammaknife

Caractéristiques	n (%) ou médiane (min-max)
sexe	
homme	5 (38)
femme	8 (62)
âge (années)	35 (22 - 75)
Grade OMS	
grade 1	1 (8)
grade 2	8 (62)
cérébral	6 (47)
métastase d'origine spinale	2 (15)
grade 3	2 (15)
inconnu	2 (15)
Nb de chirurgie d'exérèse en fosse postérieure pré-GK	
0 (métastases spinales)	2 (15)
1	7 (54)
2	3 (23)
3	1 (8)
Qualité de l'exérèse antérieure	
totale	3 (25)
subtotale	7 (58)
inconnu	1 (8)
Chimiothérapie temodal pré-GK	2 (15)
Radiothérapie en fosse postérieure pré-GK	6 (47)
dose (Gy)	54 (50 - 59,4)
Dissémination spinale pré-GK	4 (30)
Hydrocéphalie pré-GK	3 (23)
Délai entre exérèse et GK (mois)	72 (8 - 124)

OMS = Organisation Mondiale de la Santé, GK = radiochirurgie Gammaknife

3.2 Caractéristiques des lésions et du traitement par GK

13 patients ont été traités pour 16 lésions au total (tableau 12). Il s'agissait d'une progression d'un reliquat dans 85% des cas et d'une récurrence à distance (cas spinaux) dans 15% des cas. Le volume médian était de 0.484 cc (min = 0.207 ; max = 3.32). Dans 77% des cas, le volume était supérieur à 1.5 cc. On retrouvait ces lésions dans le 4^e ventricule (62%), l'angle ponto-cérébelleux (15%), en position intraparenchymateuse (15%) et à la face postérieure du bulbe (8%). La dose médiane délivrée à l'isodose marginale 50% est de 15 Gy (min = 11 ; max = 20) pour une couverture tumorale médiane de 94% (min = 90 ; max = 98).

Tableau 12 : Caractéristiques des lésions des 13 patients lors du traitement par radiochirurgie	
Caractéristiques	n (%) ou médiane (min-max)
Nature de la lésion	
progression d'un reliquat	11 (85)
récidive à distance (cas spinaux)	2 (15)
Nombres de cibles	
1	12 (92)
2	0 (0)
3	1 (8)
Volume (cc)	0,484 (0,207 - 3,32)
< 1,5 cc	10 (77)
> 1,5 cc	3 (23)
Localisation	
4e ventricule	8 (62)
APC	2 (15)
intraparenchymateux	2 (15)
face postérieure du bulbe	1 (8)
Dose marginale délivrée	15 (11 - 20)
Couverture de la cible	94 (90 - 98)

3.3 Evolution de la maladie des patients du groupe GK

Le suivi médian était de 49 mois (min = 0 ; max = 146). La SG médiane est de 49 mois et la SSP médiane est de 37 mois.

La SG est de 90.9% à 1 an, 80.8% à 3 ans, 80.8% à 5 ans et 64.6% à 10 ans. La SSP est de 91% à 1 an, 71,3% à 3 ans, 44,6% à 5 ans. La SG et la SSP sont représentées dans la figure 42. Des analyses de survies ont été réalisées en fonction du sexe, du volume et de la réalisation d'une radiothérapie préalable au traitement radiochirurgical sont montrées plus loin. Une analyse en fonction du grade OMS des lésions n'a pas été possible à cause du faible effectif.

Une progression locale et une récurrence à distance a été observée dans respectivement 46% et 31% des cas avec un délai médian respectif de 42.5 mois et 19 mois.

Une réduction volumétrique a été observée dans 46% des cas avec une réduction médiane en volume de 65% (min = 36 ; max = 100) dans un délai médian de 16.5 mois (min = 3 ; max = 48). La réponse au gammaknife est de grade 2 RECIST [114] initialement dans ces cas-là. Cette régression a été transitoire dans 33% des cas.

Trois patients ont bénéficié de plusieurs traitements par radiochirurgie GK. Un patient a présenté une progression de la lésion irradiée au bout de 43 mois justifiant la réalisation d'une deuxième séance de radiochirurgie permettant de contrôler la maladie pendant encore 44 mois au bout desquels elle progressera encore. Un autre progressera également et bénéficiera d'un 2^e traitement en

2018 permettant de contrôler la maladie jusqu'à aujourd'hui. Un dernier progressera de multiples fois et aura bénéficié de 3 séances de radiochirurgie de 2016 à 2019. La maladie progressera encore en 2020. Ces 3 patients sont toujours en vie à ce jour.

Aucun patient n'a présenté d'effet indésirable liée au traitement radiochirurgical.
Aucun patient n'a présenté d'hydrocéphalie après le traitement radiochirurgical.

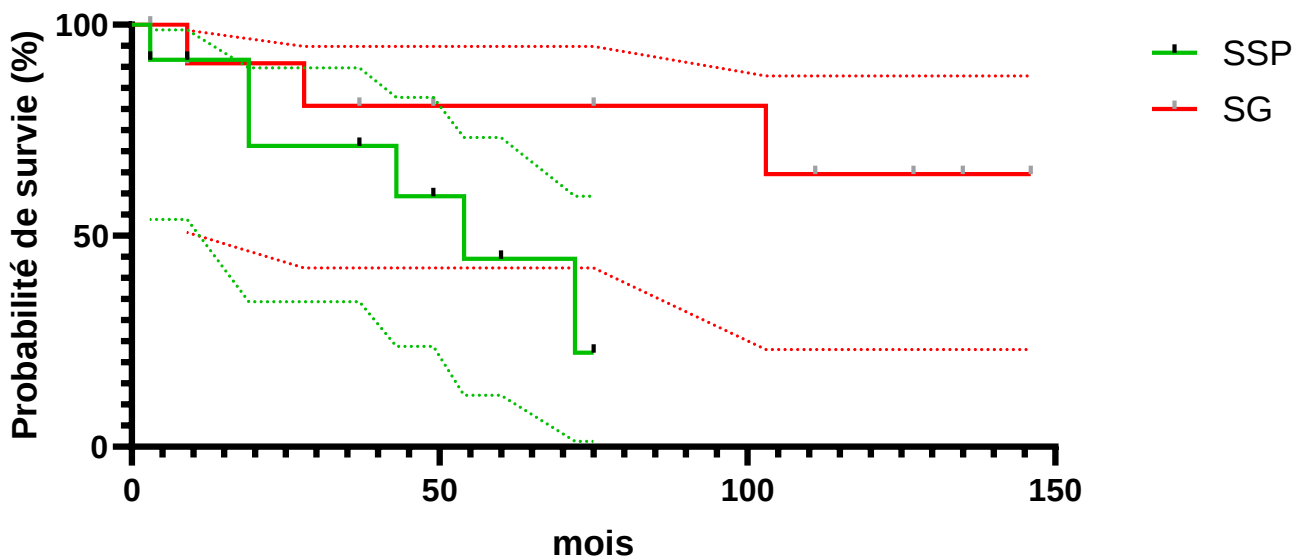


Figure 42 : Probabilités de survie globale (SG) et sans progression (SSP) des patients ayant bénéficié d'un traitement par radiochirurgie gammaknife (% avec IC 95% en pointillés). Les points noirs et gris représentent les patients censurés.

3.3.1 Selon le sexe

Le sexe n'a pas eu d'influence sur la SG ($p = 0.1591$) mais influence la survie sans progression de manière significative en défaveur des hommes ($p = 0.0343$). La SG et la SSP selon le sexe sont représentées dans les figures 43 et 44.

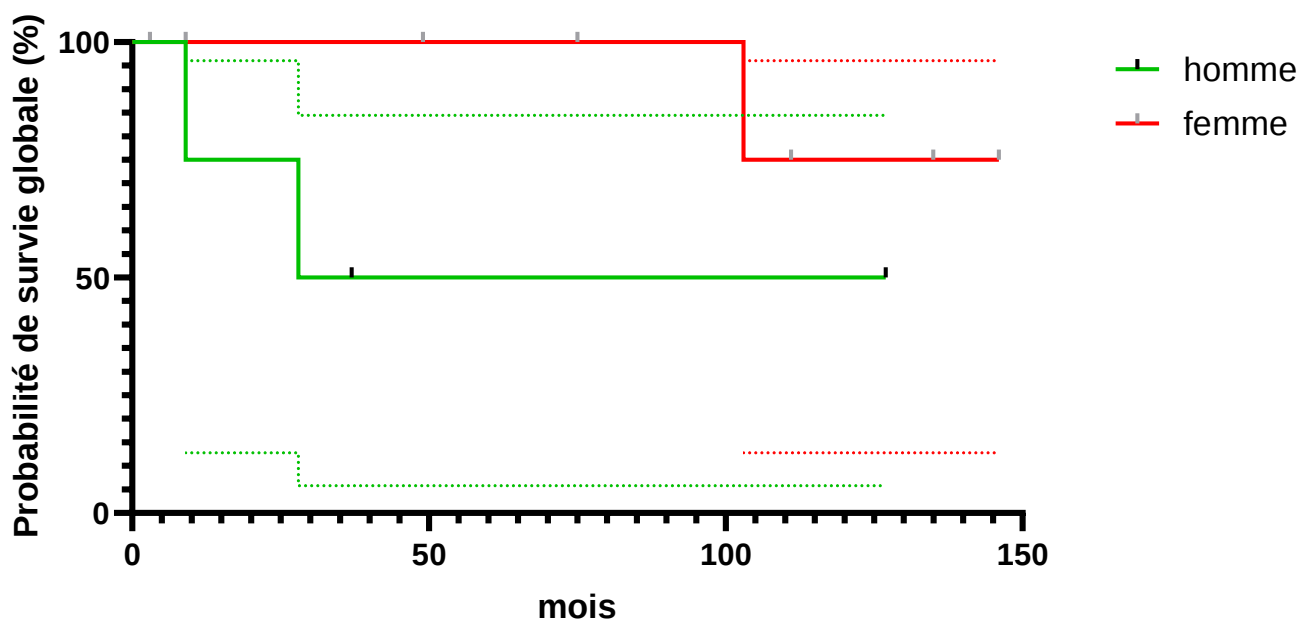


Figure 43 : Probabilités de survie globale (SG) des patients ayant bénéficié d'un traitement par radiochirurgie gammaknife en fonction du sexe (% avec IC 95% en pointillés). Les points noirs et gris représentent les patients censurés. Pas de différence significative ($p=0.1591$).

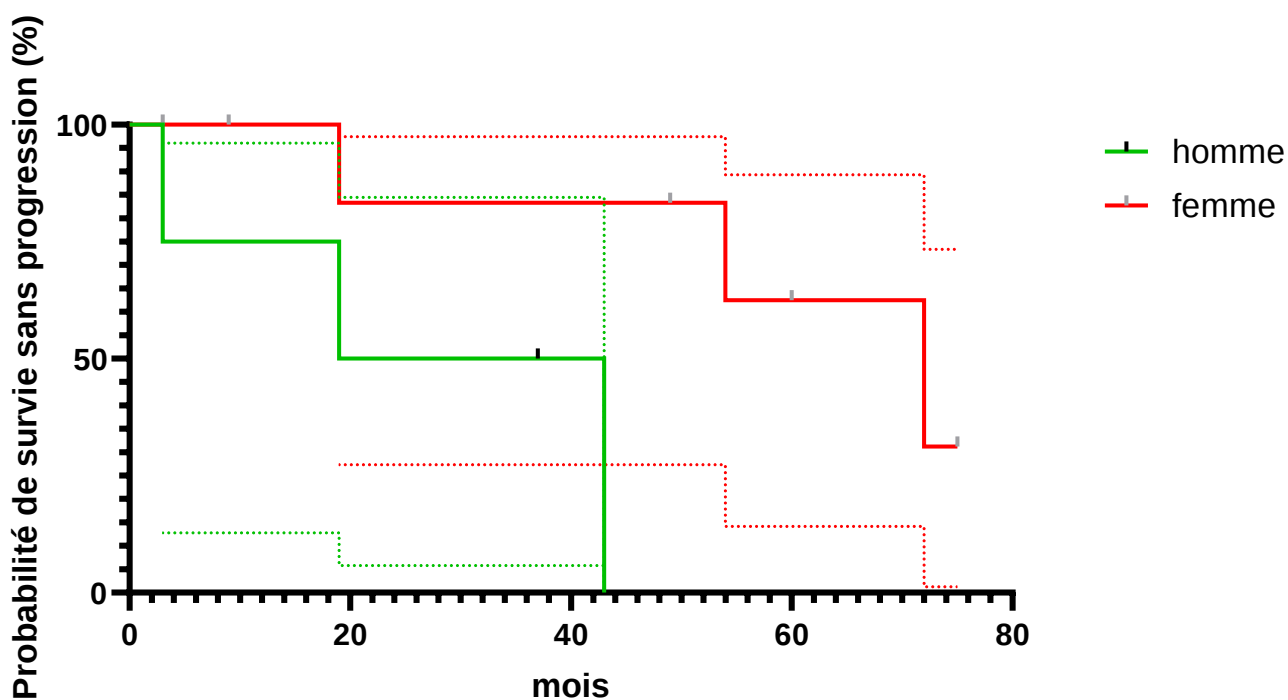


Figure 44 : Probabilités de survie sans progression (SSP) des patients ayant bénéficié d'un traitement par radiochirurgie gammaknife en fonction du sexe (% avec IC 95% en pointillés). Les points noirs et gris représentent les patients censurés. La différence est significative ($p=0.0343$).

3.3.2 Selon le volume

La taille de la lésion supérieure ou inférieure à 1.5 cc n'a pas eu d'influence sur la SG ($p = 0.0734$) mais influence la survie sans progression de manière significative en défaveur des lésions $>1.5\text{cc}$ ($p = 0.001$). La SG et la SSP selon la taille supérieure ou inférieure 1.5cc sont représentées dans les figures 45 et 46.

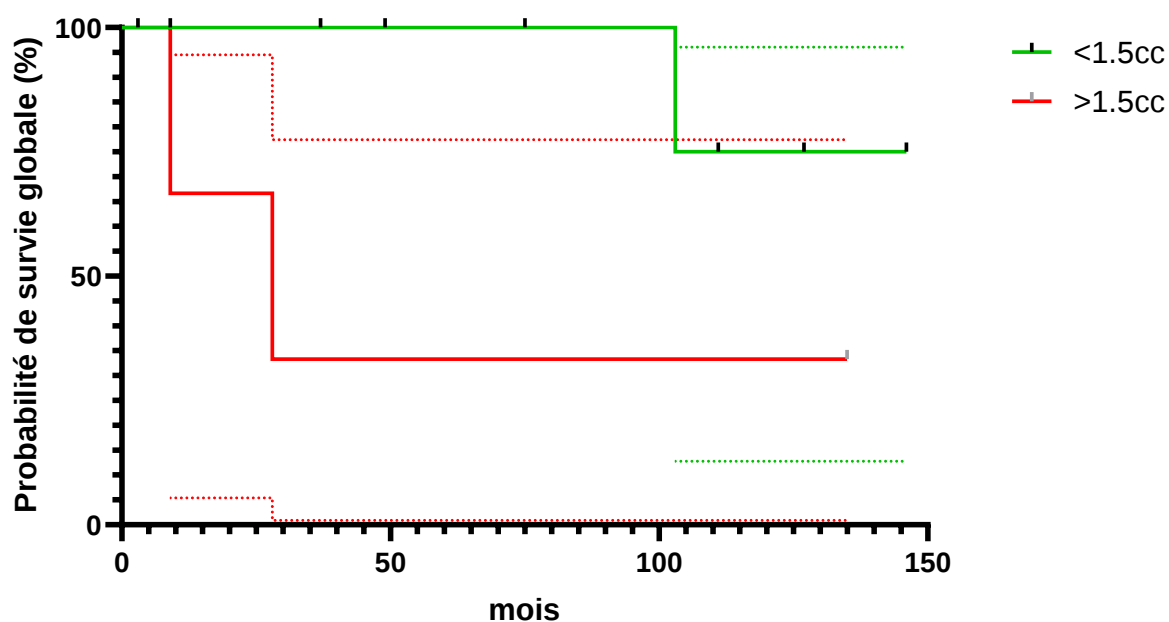


Figure 45 : Probabilités de survie globale (SG) des patients ayant bénéficié d'un traitement par radiochirurgie gammaknife en fonction du volume (% avec IC 95% en pointillés). Les points noirs et gris représentent les patients censurés. Pas de différence significative ($p = 0.0734$).

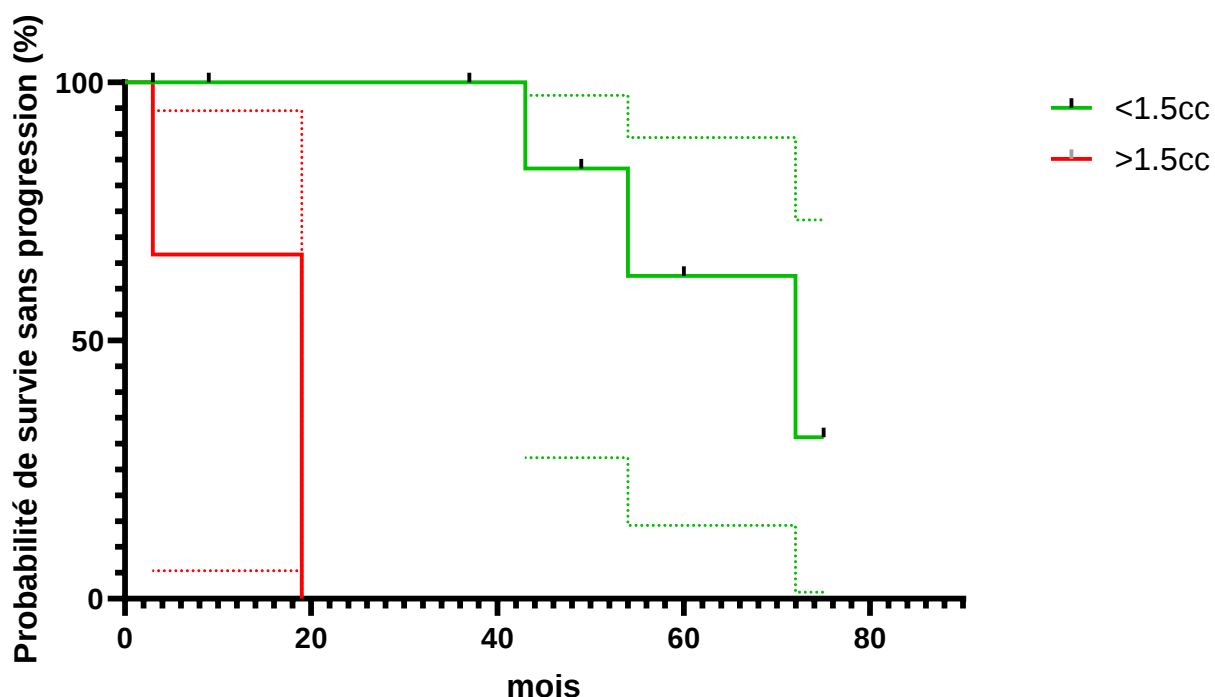


Figure 46 : Probabilités de survie sans progression (SSP) des patients ayant bénéficié d'un traitement par radiochirurgie gammaknife en fonction du volume (% avec IC 95% en pointillés). Les points noirs et gris représentent les patients censurés. La différence est significative ($p = 0.001$).

3.3.3 Selon la réalisation d'une radiothérapie préalable

La réalisation d'une radiothérapie préalable au traitement radiochirurgical n'a pas eu d'influence sur la SG ($p = 0.5605$) et sur la SSP ($p = 0.3170$). La SG et la SSP selon la réalisation d'une radiothérapie adjuvante ou non sont représentées dans les figures 47 et 48.

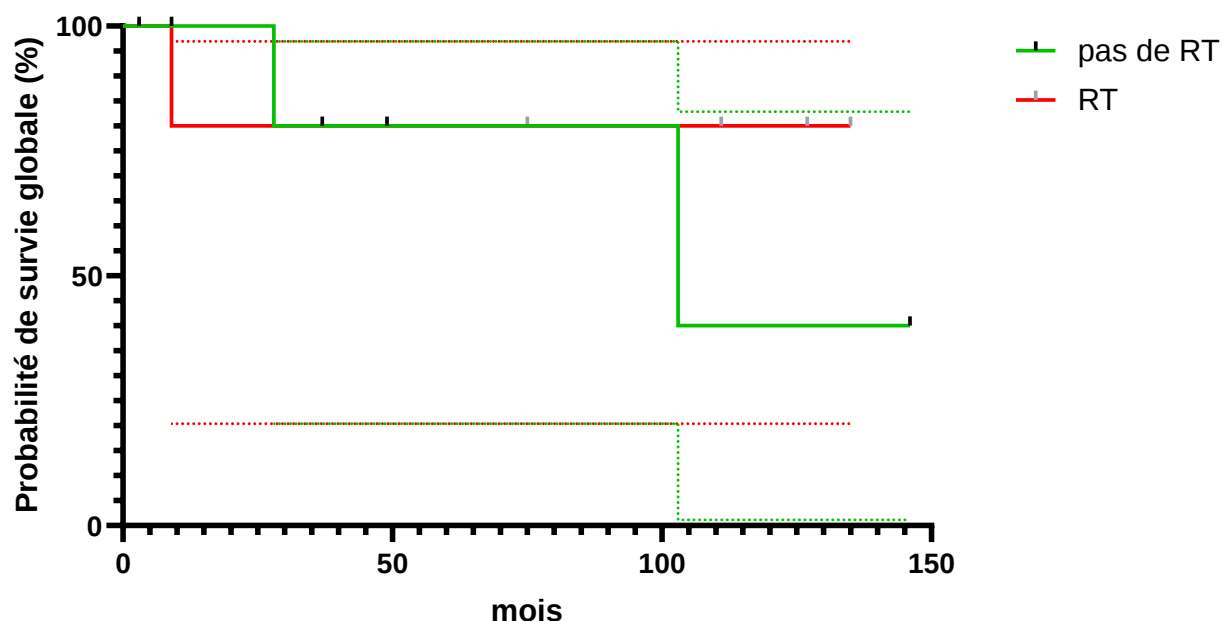


Figure 47 : Probabilités de survie globale (SG) des patients ayant bénéficié d'un traitement par radiochirurgie gammadaknife en fonction de la réalisation d'une radiothérapie préalable (% avec IC 95% en pointillés). Les points noirs et gris représentent les patients censurés. Pas de différence significative ($p=0.5605$).

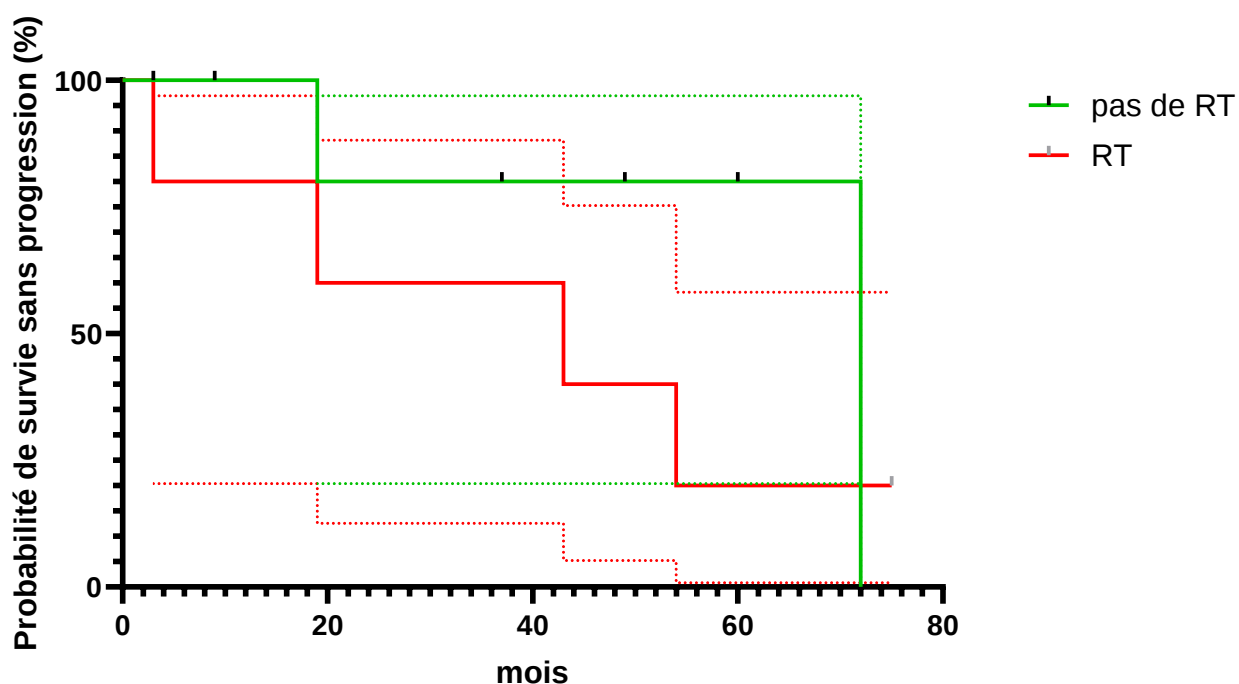


Figure 48 : Probabilités de survie sans progression (SSP) des patients ayant bénéficié d'une traitement par radiochirurgie gammadaknife en fonction de la réalisation d'une radiothérapie préalable (% avec IC 95% en pointillés). Les points noirs et gris représentent les patients censurés. Pas de différence significative ($p=0.3170$).

3.4 Evolution de l'autonomie (score mRS) et de l'état général (score OMS) des patients du groupe GK

Les scores mRS et OMS sont présentés dans les figures 49 et 50. On observe une modification de ces scores surtout à 6 mois et 1 an du traitement par radiochirurgie gammaknife.

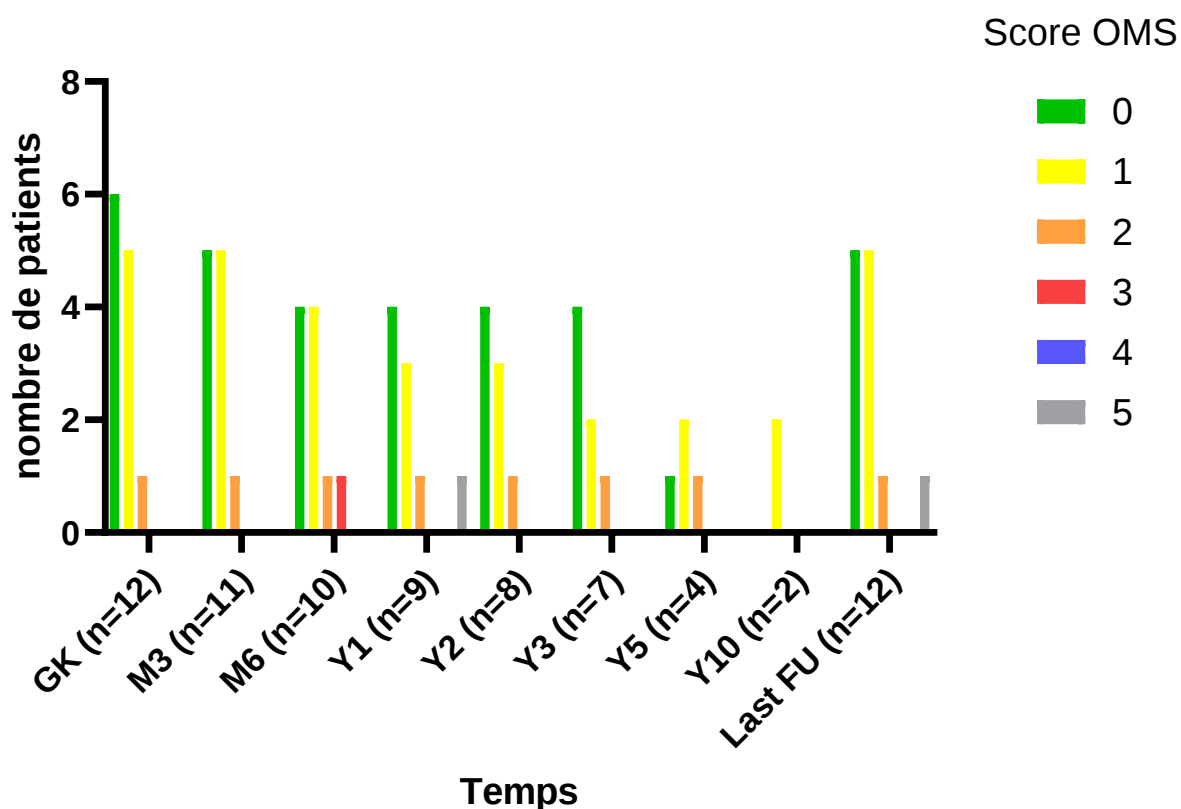


Figure 49 : Scores OMS des patients traités par radiochirurgie gammaknife (GK) au cours du temps. GK = au traitement GK, M3 = à 3 mois, M6 = à 6 mois, Y1 = à 1 an, Y2 = à 2 ans, Y3 = à 3 ans, Y5 = à 5 ans, Y10 = à 10 ans et Last FU = à la dernière consultation.

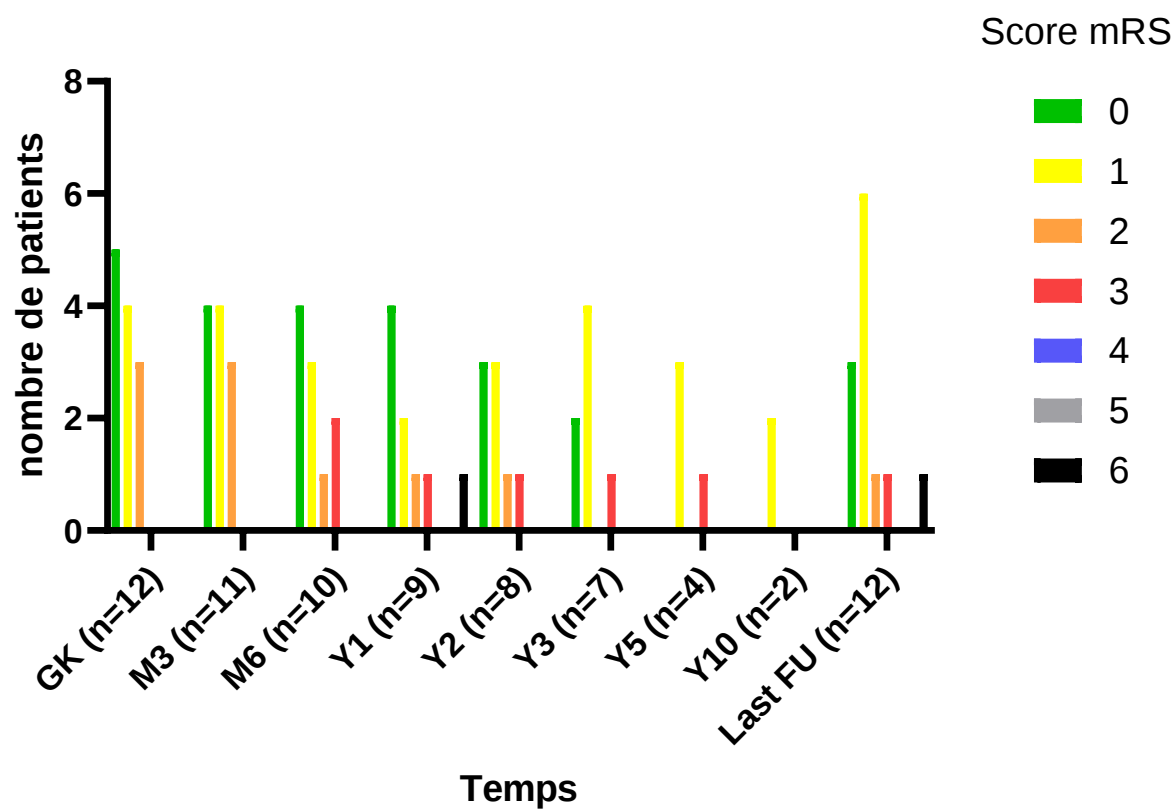


Figure 50 : Scores mRS des patients traités par radiochirurgie gammaknife (GK) au cours du temps. GK = au traitement GK, M3 = à 3 mois, M6 = à 6 mois, Y1 = à 1 an, Y2 = à 2 ans, Y3 = à 3 ans, Y5 = à 5 ans, Y10 = à 10 ans et Last FU = à la dernière consultation.

Discussion

1 Les suspicions de subépendymomes de fosse postérieure (groupe surveillance)

Nous avons suivi 13 patients pour une suspicion de subépendymome (SE) de fosse postérieure sur l'IRM cérébrale entre 2010 et 2021. Il existe une nette prédominance masculine avec 77% d'hommes et 23% de femmes, ce qui est concordant avec les données de la littérature [105,115]. La moyenne d'âge au diagnostic de 57.8 ans est plus élevée que dans les séries chirurgicales car celles-ci incluent des cas pédiatriques [105] mais est cohérente avec l'autre grande série de patients surveillés qui n'a également suivi que les adultes [115].

Les caractéristiques en imagerie ne semblent pas très spécifiques pour départager épendymomes et subépendymomes. Toutes les lésions de cette série de patients surveillés sont iso ou hypo T1, hyper T2 et prennent le contraste sauf une. Cela est concordant avec les données de la littérature [69] mais les épendymomes présentent des caractéristiques similaires [116]. Contrairement aux idées qui peuvent être reçues, les subépendymomes prennent souvent le produit de contraste mais volontiers de manière discrète. Rushing et al. retrouvait une prise de contraste dans 79% des cas [49]. Il existe peu de données disponibles sur les caractéristiques en imagerie des subépendymomes spécifiquement de fosse postérieure. Cependant, un article étudiant les caractéristiques des subépendymomes du 4^e ventricule confirmés histologiquement rapportent une prise de contraste de 83% [69]. De meilleurs critères diagnostics en imageries sont également nécessaires pour mieux différencier les subépendymomes des épendymomes.

On rappelle que les SE supra et infratentoriels ne sont plus classés ensemble dans la classification OMS 2021 des tumeurs du système nerveux central. En effet, certains auteurs rapportent un pronostic défavorable chez les SE infratentoriels [27]. C'est dans ce contexte qu'a été identifié un sous-groupe de SE de fosse postérieure présentant une mutation du promoteur TERT et/ou une perte de chromosome 6 avec une survie sans progression significativement plus courte [63]. Cela explique que les SE soient individualisés dans des groupes différents selon leurs localisations supra ou infratentorielles dans la nouvelle classification OMS 2021. Il est possible aussi que les SE infratentoriels ne soient pas exactement identiques à ceux en supratentoriels. Une hypothèse pourrait être que la prise de contraste soit plus fréquente en situation infratentoriel. Une étude comparant les imageries des deux localisations pour vérifier cette hypothèse serait intéressante.

Aucune suspicion de subépendymome ne présente d'œdème périlésionnel. Cela est cohérent avec la littérature bien quelques articles rapporte un œdème périlésionnel pour les subépendymomes supra tentorielles et intraparenchymateux [117,118].

Les 31% de patients symptomatiques ont tous été découverts par des symptômes d'hydrocéphalie chronique de l'adulte. Aucun cas d'hydrocéphalie aigue n'a été retrouvé dans le groupe surveillance (à noter que 2 patients

opérés d'un subépendymome diagnostiqués par une hydrocéphalie aiguë ont été opérés pour une chirurgie d'exérèse par la suite). Tous les patients avec une hydrocéphalie chronique ont été traités avec par ventriculocisternostomie endoscopique du fait de leurs caractères obstructifs. Ces patients présentaient des scores mRS et OMS légèrement altérés à 1 ou 2 au diagnostic qui se sont tous améliorés à un score mRS et OMS à 0 ou 1 dès 1 an après leur intervention chirurgicale par VCS. Ces scores resteront par la suite stables. Aucun patient n'a présenté d'hydrocéphalie de novo ou de récurrence par la suite. Les patients ayant des scores mRS et OMS altérés (différents de 0) à la dernière consultation sont pour la majorité des patients qui n'ont pas eu d'hydrocéphalie mais qui ont pour antécédents une sclérose en plaque, un accident vasculaire cérébral, un canal lombaire étroit et des troubles somatoformes. Nous n'avons pas retrouvé d'articles dans la littérature évaluant les scores mRS et OMS de ces patients surveillés.

La découverte de ces subépendymomes par une hydrocéphalie questionne sur leur évolutivité car à chaque fois elle a été provoquée par un mécanisme obstructif (expliquant le traitement par VCS et non pas par DVP) et n'est pas communicante comme on peut l'observer parfois dans les neurinomes de l'acoustique. Dans ce dernier cas, la principale cause avancée est une protéinorachie élevée venant perturber la résorption du LCS [119].

Aucun patient n'a montré de dégradation clinique une fois l'hydrocéphalie chronique traitée ou d'évolutivité tumorale. La plus grande série de subépendymomes surveillés que nous ayons trouvés comportent 23 lésions supratentorielles et infratentorielles [115]. De la même manière, aucune de ces lésions n'a évolué.

L'apparition d'une hydrocéphalie obstructive sous-entend une évolutivité volumétrique qui n'est pas observée au cours du suivi de ces patients. Il est possible que la croissance soit si lente que le suivi radiologique, dont la médiane est ici de 54 mois, n'est pas suffisant pour le mettre en évidence. Cette hypothèse est compatible avec le fait qu'il est très rare de diagnostiquer un subépendymome dans la population pédiatrique et que le pic d'incidence, souvent de manière fortuite, se trouve entre 40 et 84 ans [43]. La lésion a pu ainsi se développer sur plusieurs voire des dizaines d'années. Une autre hypothèse est celle de la possibilité d'une phase dormante pour certains subépendymomes suivis d'une croissance lente pouvant devenir symptomatique [120].

On notera qu'aucun subépendymome du groupe chirurgie n'a été surveillé en première intention.

Les séries de la littérature rapportent la réalisation d'une exérèse chirurgicale pour les subépendymomes (supra et infratentoriels) symptomatiques bien que dans 80-88% des cas elle soit à cause d'une hydrocéphalie [48,49,118,121]. À la lumière de ces résultats, sans preuve d'évolutivité, il semble approprié de recommander une abstention chirurgicale pour l'exérèse de ces lésions lorsqu'elles se trouvent en fosse postérieure, même dans le cas où elles se manifestent par une hydrocéphalie chronique chez l'adulte puisqu'une fois traitée le patient récupère son autonomie et son état général antérieur de manière pérenne. L'absence d'évolutivité clinique et tumorale de ces lésions de

fosse postérieure questionne sur la durée voire la nécessité d'un suivi remnographique et clinique par un neurochirurgien au long cours.

Nous avons identifié dans la littérature 4 cas de mort subite chez les subépendymomes de fosse postérieure diagnostiqués à l'autopsie : un cas de subépendymome du 4^e ventricule en 1986, 1987 et 2008 [122–124], un cas en 2002 au contact de la moelle allongée dans le cadre d'une méningiomatose avec un diagnostic peu clair entre épendymome et subépendymome [125]. Aucun de ces patients n'était connu et surveillé pour un subépendymome du 4^e ventricule.

Du fait de potentielles complications graves, notre expérience est en faveur de la surveillance en première intention des suspicions de subépendymomes de fosse postérieure non évolutifs, même s'ils sont découvert de manière symptomatique par une hydrocéphalie chronique de l'adulte.

La limitation principale de ce groupe est l'absence d'analyse anatomo-pathologique. Un diagnostic différentiel peut être les papillomes du plexus choroïde [126]. Devant l'absence d'évolutivité des lésions de cette série, il ne semble pas raisonnable de confirmer le diagnostic par une intervention chirurgicale.

2 Les subépendymomes de fosse postérieure opérés

Les subépendymomes étant des tumeurs rares, notre série de 38 subépendymomes cumulés (13 surveillés, 12 opérés et 13 ayant reçu une radiochirurgie GK) est une série importante de la littérature.

Dans notre série, bien que 77% des patients opérés pour un subépendymome ont un score OMS = à 1 en post-opératoire immédiat et de 0 ou 1 lors de la dernière évaluation clinique, 23% (n=3) décéderont des suites des complications de leurs opérations (1 en post-opératoire immédiat, deux à distance avec un score OMS = 4 après la chirurgie). Une méta-analyse sur 890 patients porteurs de subépendymomes rapporte un taux de mortalité de 3.4% [105]. La différence en termes de taux de mortalité est expliquée au moins en partie par le nombre réduit de patients (n = 13) inclus dans notre série. Un seul patient (7%) progressera 12 mois après l'exérèse partielle de son subépendymome et sera traité par radiothérapie.

Un patient bénéficiera d'une trachéotomie et d'une gastrostomie mais décèdera 10 mois après son intervention. Un autre patient présentera des troubles de déglutition qui régresseront au cours du temps. Les patients qui survivent à leur intervention ont gardé des scores OMS et mRS à 0 ou 1 tout au long du suivi.

Les taux de mortalité pour l'exérèse des subépendymomes s'améliorent grâce aux progrès techniques avec dans les années 70 à 90 des taux allant de 23.5% à 33% [48,49,127] contre 0 à 15% plus récemment [26,127,128]. Malgré cela, aux vues du risque de décès constatée dans notre série et le faible taux d'évolutivité chez les subépendymomes surveillés et opérés une surveillance doit être envisagée si le patient n'est pas symptomatique (hors hydrocéphalie chronique). On notera que 5 patients ont été opérés pour suspicion d'épendymome sur l'IRM cérébrale soulignant l'intérêt d'améliorer les outils

diagnostics pour éventuellement éviter d'opérer ces lésions. Une étude rapporte une série de 43 cas de subépendymomes qui avaient initialement un autre diagnostic dans 79.1% cas (épendymome dans 18.6% des cas) [26].

Ces lésions en fosse postérieure sont classiquement retrouvées dans le tiers inférieur du 4^e ventricule mais aussi dans l'angle ponto-cérébelleux dans quelques très rares cas. 6 cas sont rapportés dans la littérature [129]. Notre série de patients surveillés et opérés comptent respectivement 2 et 6 cas de subépendymomes de l'angle ponto-cérébelleux. Ce qui est probablement la plus grande série de la littérature.

Les subépendymomes sont classiquement considérés comme des tumeurs bénignes néanmoins nos données nous conduisent à être prudents vis-à-vis de ces lésions. Dans notre étude, le groupe surveillance a révélé que 4/13 patients (31%) ont été découverts de manière symptomatique par un tableau d'hydrocéphalie chronique. Dans le groupe chirurgie, 2 cas ont été découverts par hydrocéphalie aiguë et 1 cas par hydrocéphalie chronique. Dans ce même groupe, 4/13 patients (30%) décéderont dans les suites de leur chirurgie avec un délai médian de 5 mois (min = 0 ; max = 22). Les patients décèdent des complications de la chirurgie d'exérèse et non pas de l'évolution tumorale. Ces données poussent à recommander au minimum une surveillance régulière de ces patients ayant le potentiel de devenir symptomatique parfois sur un mode aigu et d'être prudent dans l'indication d'exérèse et dans l'exérèse elle-même de ces tumeurs puisque la mortalité est significative dans ces tumeurs à faible potentiel évolutif.

3 Chirurgie des épendymomes de fosse postérieure

Notre série comprend 29 épendymomes opérés (27 grade 2 et 2 grades 3).

Notre série d'épendymome de grade 2 ont une SG de 79.6% à 5 ans et une SSP de 83.5% à 5 ans ce qui semble cohérent avec les données de la littérature. Une étude multicentrique décrivait pour les épendymomes de fosse postérieure une SG à 5 ans de 85% et une SSP à 5 ans de 78% mais incluaient les grade 2 et 3 [112]. Une étude française étudiant les épendymomes intracrâniens de l'adulte qui comprend un sous-groupe d'épendymome de grade 2 infratentoriels montre une SG de 79.5% à 5 ans et une SSP de 63.7% à 5 ans [32].

La radiothérapie adjuvante dans les épendymomes intracrâniens est controversée. Une étude française a montré une meilleure survie globale et survie sans progression chez les épendymomes de grade 2 avec une résection incomplète (supra et infratentoriels) lorsqu'ils reçoivent une radiothérapie adjuvante [32]. Une autre étude ne retrouvait pas de différence statistique pour la SG que ce soit pour les épendymomes de grade 2 ou 3 avec ou sans résection complète mais incluait également les épendymomes supra et infratentoriels. Il n'y a pas de différence significative dans notre étude entre les patients irradiés et ceux non irradiés pour un épendymome de fosse postérieure de grade 2. Il faut noter que dans notre étude, 20% des patients avec un épendymome de grade 2 ayant reçu de la radiothérapie avaient eu une exérèse complète. Certains auteurs rapportent également réaliser une radiothérapie

même après une exérèse complète dans l'idée que les traitements de sauvetage en cas de récurrence sont peu efficaces. Néanmoins les recommandations officielles de l'EANO proposent la radiothérapie adjuvante en cas d'épendymome de grade 3 et d'épendymome de grade 2 avec exérèse incomplète [103]. Nos résultats négatifs pour la radiothérapie peuvent être liés au nombre plus faible de patients inclus.

Le faible nombre d'épendymomes de grade 3 ($n = 2$) rend l'analyse de la SG et SSP délicate. Les deux épendymomes de grade 3 ont tous récidivé à distance mais pas localement malgré une exérèse complète et une radiothérapie adjuvante. Cela suggère une agressivité importante de ce grade et de cette localisation déjà décrite dans la littérature [112].

Il a été rapporté que l'exérèse complète des épendymomes infratentoriels était plus difficile à obtenir qu'en supratentoriel (42.1% et 72.6% respectivement) [71]. L'envahissement du plancher du 4^e ventricule et des forams de Luschka sont une limitation. L'engainement des nerfs crâniens et des structures vasculaires peuvent également limiter la résecabilité de la lésion. En analyse bivariée, il n'a pas été retrouvé d'association statistiquement significative entre l'exérèse complète et l'âge, le sexe, le grade OMS de la tumeur, le volume tumoral, la localisation du socle d'insertion, l'abord utilisé, la durée de l'intervention, la position de la tumeur et l'envahissement dans les différentes structures (forams de Magendie et Luschka). Ces résultats négatifs peuvent être liés au faible effectif de notre série.

Dans notre étude, la qualité de l'exérèse n'a pas montré de différence statistiquement significative pour la SG ($p = 0.2295$) et la SSP ($p = 0.0826$). Néanmoins, à partir de 5 ans le pronostic semble être mauvais pour l'exérèse partielle. Cela souligne l'intérêt d'une exérèse la plus maximale possible sans pour autant qu'il soit nécessaire d'être nécessairement exhaustif sur socle d'insertion qui se trouve fréquemment sur le plancher du 4^e ventricule. En effet, le pronostic de l'exérèse subtotale laissant un reliquat au niveau du socle n'est pas différent de celui de l'exérèse totale dans notre étude pour les épendymomes de grade 2.

Un score OMS pré opératoire inférieur ou égal à 1 n'a pas influencé statistiquement sur la SG et SSP des patients. A notre connaissance, une seule autre étude a évalué ce paramètre via le score de Karnofsky (KPS) et concluait à une association statistique avec la SG [32]. Il existe une corrélation entre les scores KPS et OMS (par exemple, OMS 1 = KPS 80). La différence est possiblement liée à l'effectif plus grand de cette étude ($n = 114$) et à l'inclusion des cas supratentoriels. Nous avons également étudié le score mRS de la même manière qui n'a également pas montré de différence significative pour la SG et SSP. Cependant, l'allure de la courbe pour la SSP pour les scores OMS et mRS supérieur à 1 semble montrer une survie moins bonne pour ces patients. Cela peut suggérer que les patients avec un score OMS et mRS pré opératoire altéré > 1 ont des épendymomes de grade 2 plus agressifs ayant tendance à progresser.

Dans la période post-opératoire immédiate, seulement 58% et 66% des patients présentent respectivement un score mRS et OMS inférieur ou égal à 2. Lors de

la dernière évaluation clinique, 78% des patients ont un score mRS inférieur ou égale à 2 et 80% des patients ont un score OMS inférieur ou égale à 2. Soixante-huit pourcent des patients opérés ont présenté des complications qui sont toutes survenues dans la période post-opératoire immédiate. Cela explique les scores OMS et mRS altérés à cette période. Dans 23% des cas, les complications ont été jugées majeures (décès, trachéotomie, gastrostomie, troubles de la vigilance, syndrome de détresse respiratoire aigüe, méningite hydrocéphalie aigüe, ischémie, ...). Les patients ayant des complications majeures en cumulent souvent plusieurs. Au cours du suivi, une régression des symptômes a été observé dans la plupart des cas (ceux n'ayant pas récupéré sont en fait décédés rapidement après l'intervention).

Tous les survivants ayant bénéficié d'une trachéotomie ou d'une gastrostomie ont pu être sevré à terme. Cela témoigne du potentiel de récupération de ces patients même lorsque les complications sont majeures.

L'analyse bivariée n'a pas retrouvé d'association statistiquement significative entre la survenue de complications et l'âge des patients, le grade OMS de la lésion tumorale, la qualité de l'exérèse (totale, subtotale et partielle), le volume tumoral, la localisation du socle d'insertion tumorale, l'abord chirurgical utilisé, la durée d'intervention pour l'exérèse chirurgicale, la position tumorale et l'envahissement tumoral dans le V4 uniquement, vers le foramen de Magendie ou le foramen de Luschka. Concernant l'abord chirurgical, celui-ci était majoritairement réalisé par voie télovélaire puisque la tumeur est souvent bien visible à travers la fissure cérébello-médullaire. Certains rapports pédiatriques retrouvaient que l'abord télovélaire était associé à moins de complications que la voie transvermienne [87]. D'autres études pédiatriques ne rapportent pas de différence [86] mais l'approche télovélaire est généralement préférée car elle passe par les voies naturelles. Une étude similaire dans la population adulte avec plus de puissance (éventuellement en élargissant les indications) serait intéressante.

De manière intrigante, une association significative a été retrouvée entre la survenue de complications et le sexe féminin ($p = 0.0081$). Cela peut néanmoins être lié à l'inflation du risque α .

On notera que le diagnostic avant analyse définitive anatomo-pathologique n'est pas aisé puisque l'IRM cérébrale évoque un diagnostic erroné dans 52% des cas dans notre étude. L'examen extemporané ne sera pas juste dans 33% des cas. Le problème diagnostique a déjà été décrit dans la littérature. Une étude a même montré que sur 167 tumeurs initialement étiquetées comme des épendymomes de grade 2 ont un diagnostic final qui est révisé dans 36.5% des cas après relecture [32]. Les avancées en diagnostic grâce à la biologie moléculaire permettront d'en améliorer la précision. Des sous-groupes d'épendymomes et de subépendymomes sont maintenant bien identifiés selon la topographie. En fosse postérieure, les épendymomes sont maintenant divisés en groupe A et B présentant des pronostics différents [25]. Dans notre série chez les adultes, seuls 3 patients ont bénéficié d'une analyse en biologie moléculaire (2 subépendymomes et 1 épendymome du groupe B). Lorsque ces analyses seront réalisées en routine dans notre centre, de nouvelles études portant sur le devenir de ces patients seront intéressantes. Notre étude reste

bien d'actualité malgré ces avancées puisque les recommandations de l'EANO restent basées sur les grades OMS 1, 2 ou 3 pour le moment [103].

La prise en charge des patients présentant des rechutes de la maladie est intéressante. Un patient a été repris chirurgicalement pour un reliquat évolutif en fosse postérieure avec des complications importantes sans pouvoir contrôler la maladie malgré une radiothérapie adjuvante. La reprise chirurgicale des récidives en fosse postérieure de l'adulte semble être à risque de complications contrairement aux cas pédiatriques. Une série Lilloise du Pr. Vinchon en 2005 montrait un faible taux de morbidité chez les enfants opérés pour une récidive d'épendymome (supra et infratentoriels) [130]. Il y encourageait la reprise chirurgicale pour les épendymomes récidivants pédiatriques. Les recommandations de l'EANO [103] rapporte un meilleur pronostic pour la réintervention chirurgicale des récidives d'épendymome mais se base sur des séries pédiatriques [131]. Nous n'avons pas retrouvé d'article traitant de la chirurgie de récidive des épendymomes de fosse postérieure de l'adulte. Cela pourrait être un sujet intéressant à étudier à la vue de la possible morbidité dans la population adulte bien que difficile à réaliser à la vue du faible nombre de cas. Le traitement par radiochirurgie GK semble efficace pour deux reliquats d'épendymomes de grade 2 progressant localement sans effets indésirables. Cela souligne le potentiel de ce traitement dans cette indication qui sera discuté plus loin.

Deux patients présentant une évolutivité de leurs épendymomes de grade 2 ont refusé une nouvelle prise en charge. Cette attitude a abouti au décès de ces patients en lien avec l'évolution tumorale. Cela souligne l'intérêt d'une prise en charge.

Les épendymomes de grade 3 évolueront progressivement vers le décès à travers de multiples récidives à distance du site opératoire malgré de multiples traitements par radiothérapie et chimiothérapie. Ainsi, les épendymomes de grade 3 ont paru plus agressifs que les grade 2 de l'OMS (jusqu'à 4 rechutes).

4 Gammaknife des tumeurs épendymaires de fosse postérieure

La radiochirurgie GK n'est pas un traitement de première intention puisque l'exérèse complète est considérée comme l'un des facteurs pronostiques les plus importants. C'est pourquoi, dans notre étude, la radiochirurgie a été utilisée comme traitement complémentaire ou de sauvetage en cas de progression de la maladie. Cette attitude est concordante avec les stratégies retrouvées dans la littérature [106–108,132]. Ainsi, tous nos patients ont eu au moins une chirurgie d'exérèse au préalable en fosse postérieure (sauf les deux cas de dissémination d'origine spinale) avec parfois de la radiothérapie complémentaire. Ainsi, cette population est différente du groupe chirurgie qui n'avaient jamais reçu de traitement auparavant.

Au CHU de Lille, 13 patients adultes ont bénéficié d'un traitement par radiochirurgie GK pour une tumeur épendymaire en fosse postérieure.

La SG médiane est de 49 mois et la SSP médiane est de 37 mois. Stafford et al. [106] rapportait une SG médiane de 40.8 mois et une SSP médiane de 18 mois mais incluait les cas pédiatriques et supratentoriels. La survie globale et sans progression de notre série semble relativement satisfaisante compte-tenu de la sélection de patients récidivants par définition.

On rappelle que dans notre série :

- La SG est de 90.9% à 1 an, 80.8% à 3 ans, 80.8% à 5 ans et 64.6% à 10 ans.
- La SSP est de 91% à 1 an, 71,3% à 3 ans, 44,6% à 5 ans.

Kano et al. [133] rapportait une SG de 60% à 1 an, 36% à 3 ans et 32% à 5 ans ainsi qu'une SSP de 82% à 1 an, 46% à 3 ans et 46% à 5 ans. L'irradiation délivrée a été identique avec une dose médiane de 15 Gy. Cependant, les volumes traités étaient largement supérieurs avec un volume médian de 3.6cc (min = 0.1 ; max = 36.8) contre un volume médian de 0.484 cc (min = 0.207 ; max = 3.32) dans notre étude. Il existait une proportion importante de cas pédiatriques dans leur étude avec un âge médian de 22.8 ans (min = 2.9 ; max = 71.1) contre 35 ans (min = 22 ; max = 75) dans notre série. La sélection des patients sur le volume semble ainsi être un critère crucial.

De plus, Kano et al. avaient montré que les épémdymomes d'un volume inférieur à 5 cc étaient associés à une meilleure survie sans progression [133]. Les volumes des tumeurs traitées dans notre institution sont tous inférieurs à ce seuil puisque le maximum est de 3.32 cc, témoignant d'une sélection rigoureuse des cas traités en évitant les tumeurs de grande taille. Une autre étude plus petite montrait un contrôle local meilleur pour des volumes inférieurs à 2.5 cc et une tendance non significative à une meilleure survie globale pour des volumes inférieurs à 1.5 cc [107]. Dans notre expérience, un volume inférieur à 1.5 cc est associé de manière significative à une meilleure survie sans progression.

Bien que l'incidence de l'épendymome soit généralement considérée comme à peu près égale chez les hommes et les femmes [1,28,134], en fosse postérieure il semble exister une prédominance masculine [4]. Cependant, les patients de notre étude ayant reçu un traitement par radiochirurgie gammaknife sont majoritairement des femmes avec un sexe ratio F/H = 1.6. Rodriguez et al. [135] ont constaté que le sexe masculin était significativement associé à une moins bonne survie des patients. Dans l'étude actuelle, nous pouvons émettre l'hypothèse que davantage de patientes (qui proviennent de plusieurs centres) ont été éligibles pour une radiochirurgie Gammaknife car elles ont présenté une meilleure réponse initiale à la chirurgie conventionnelle et à la radiothérapie. De manière très intéressante, la SSP selon le sexe dans notre étude est statistiquement meilleure pour les femmes ($p = 0.0343$), rejoignant l'hypothèse que les femmes aient une meilleure survie [135].

Les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie ont reçu entre 50 et 59.4 Gy ce qui est optimal pour améliorer le contrôle de la maladie [136], bien que les données proviennent surtout d'études pédiatriques. Nous n'avons pas trouvé d'étude analysant la réalisation préalable d'une radiothérapie avant la réalisation d'une radiochirurgie dans les épémdymomes de fosse postérieure de l'adulte. D'après notre expérience, il ne semble pas y avoir d'influence de la radiothérapie sur la SG et la SSP.

Le degré de résection chirurgicale a été démontré comme influençant la survie et le contrôle de la tumeur [134,135,137,138]. Les patients ayant subi une radiochirurgie GK présentaient des tumeurs récidivantes localement ou à distance après résection chirurgicale, parfois multiples, associées parfois à de la radiothérapie et rarement à de la chimiothérapie par Temodal. Dans la série actuelle, 3 patients (25 %) ont eu une résection complète, tandis que 7 patients (58%) ont eu une résection subtotale ou partielle. Dans cette étude, comme dans la littérature [133], une résection chirurgicale totale préalable n'a pas été associée à une progression locale ou à un taux de récurrence à distance (données non montrées). Cela est controversé car d'autres articles retrouvent l'inverse [139].

Stauder et al [107] ont rapporté 26 patients atteints d'épendymome avec 49 tumeurs traitées par radiochirurgie Gammaknife. Ils ont constaté que l'épendymome de grade 2 était significativement associé à une meilleure survie globale et à une survie sans progression. Cage et al. [140] ont rapporté dans leur revue systématique des séries pédiatriques d'épendymome que l'épendymome de grade 2 était significativement associé à une meilleure survie globale et à une survie sans progression. Dans cette étude, le grade OMS de la tumeur n'a pas pu être étudié du fait du manque d'effectif et du grade parfois inconnu.

Très peu de publications sont disponibles sur la radiochirurgie et le subépendymome. Un cas de subépendymome récidivant a été traité avec succès par SRS chez un homme de 19 ans (21). Dans notre étude, 1 seul subépendymome en fosse postérieure dans le 4^e ventricule a bénéficié d'une radiochirurgie gammaknife. Il s'agissait d'un reliquat d'une exérèse subtotale qui nécessitera un deuxième traitement par GK sur une récurrence à distance à la partie latérale du pont. La maladie est contrôlée avec suivi total de 37 mois.

Cage et al. [140] ont rapporté que l'emplacement supratentorial de la tumeur était significativement associé à une meilleure survie globale et sans progression. Kano et al. [133] ont précédemment rapporté que l'épendymome de grade 2 supratentorial était significativement associé à une meilleure survie sans progression. Notre série isolant spécifiquement les lésions de fosse postérieure de l'adulte semble bien pertinente. On rappelle que les épendymomes et subépendymomes sont maintenant classés en fonction de leur profil moléculaire et de leur localisation dans la classification OMS 2021 des tumeurs du système nerveux central, bien que les recommandations de traitement reposent toujours sur le système de gradation 1, 2 ou 3. Lorsque les données seront disponibles, une étude du traitement radiochirurgical en fonction de la biologie moléculaire devrait apporter des informations intéressantes permettant de mettre en place des stratégies sur mesure.

Nous rapportons l'état général avec le score OMS et l'état fonctionnel avec le score mRS au cours du temps. Nous n'avons pas retrouvé de données similaires pour le traitement radiochirurgical et les tumeurs épendymaires. On remarque que les scores évoluent surtout à cause de l'évolution de la maladie.

Certaines études rapportent entre 7.7% et 10% d'effets indésirables liées à l'irradiation par radiochirurgie [132,133]. Celles-ci ont été traitées efficacement par corticostéroïdes oraux. Nous n'avons pas retrouvé d'effet indésirable du traitement par radiochirurgie GK (que les patients aient reçu une radiothérapie

conventionnelle préalable ou non). Cette différence peut s'expliquer par la différence de population en termes d'âge, de localisation, de volume tumoral mais aussi par la dose délivrée.

Dans notre étude, la dose médiane est de 15 Gy (min = 11; max = 20). Certains auteurs rapportent utiliser des doses de l'ordre de 18 à 20 Gy chez l'adulte et l'enfant au niveau encéphalique (n = 30) et au niveau spinal (n = 10) [141]. Trois patients ont présenté des effets indésirables liés aux radiations au niveau encéphalique dans des localisations déjà irradiées. Ils étaient âgés de moins de 10 ans et les lésions avaient un volume > 1.5cc. L'ensemble de ces données questionne sur la dose optimale à utiliser.

La radiochirurgie gammaknife n'a pas provoqué d'hydrocéphalie dans notre étude comme on peut l'observer parfois dans les neurinomes de l'acoustique [142]. De manière intéressante, certains auteurs ont rapporté le traitement d'hydrocéphalies obstructives par radiochirurgie gammaknife seule dans certaines conditions dans le cadre de tumeurs cérébrales avec une réduction rapide du volume tumoral prévisible [143]. Cela pourrait avoir un intérêt pour les cas où une solution chirurgicale ne peut être envisagée.

Trois patients ont bénéficié de multiples séances de radiochirurgie GK permettant de contrôler la maladie pendant plusieurs années. Ils n'ont pas présenté d'effets indésirables liés à cette technique. Une étude rapporte que la répétition de séance de radiochirurgie dans les épendymomes récidivants est une stratégie efficace [139]. Le taux de complications était de 3/12 (25%) pour des lésions cérébelleuses. Deux des lésions étaient des progressions locales de la précédente irradiation. Les symptômes étaient l'apparition d'un syndrome cérébelleux, une atteinte des voies longues et des troubles cognitifs. La réalisation de multiples traitements par radiochirurgie GK en fonction de l'évolution de la maladie semble être une stratégie efficace avec une morbidité acceptable.

Notre expérience montre des résultats favorables en termes d'efficacité et de sécurité de la radiochirurgie GK chez des patients sélectionnés dans les tumeurs épendymaires de fosse postérieure de l'adulte récidivantes.

5 Limitations

Cette étude est limitée par le caractère rétrospectif du recueil. De ce fait, certaines données ont été manquantes. Les scores mRS et OMS ont été estimés à travers les données disponibles dans les courriers. Cela a pu être source de biais dans l'évaluation de l'état général et l'autonomie des patients. Bien que nous ayons fait de notre mieux via les différents registres des patients pourraient nous avoir échappé lors de l'identification des cas à inclure s'ils n'ont pas été répertoriés. Certains cas chirurgicaux après 2021 ont pu être manquants car les données obtenues via l'équipe INCLUDE n'étaient pas encore disponibles après cette date. Les tumeurs épendymaires de fosse postérieure de l'adulte sont rares, expliquant le nombre relativement faible de cas inclus. Ainsi, le nombre de patient est une possible limitation de notre étude. Néanmoins, en comparaison avec les séries de la littérature, la taille de notre série semble importante.

6 Perspectives

Nous avons vu les différentes modalités de prise en charge des tumeurs épendymaires de fosse postérieure et leurs résultats. Des études similaires pourraient être réalisées au niveau supratentoriels et spinal de l'adulte puisque ces localisations ont des pronostics différents. Lorsque la biologie moléculaire sera faite en routine, l'analyse des patients en fonction de ce paramètre sera intéressante à réaliser. Un travail collaboratif multicentrique pourrait être une solution pour renforcer la puissance de cette étude.

Conclusion

La surveillance par IRM des suspicions de subépendymomes de fosse postérieure n'a pas mis en évidence d'évolutivité tumorale même dans les cas symptomatiques se présentant par hydrocéphalie chronique.

Les complications de la chirurgie des tumeurs épendymaires de fosse postérieure peuvent être graves. Chez les survivants, les symptômes régressent le plus souvent au moins partiellement. Tous les patients ont été sevrés de la trachéotomie et de la gastrostomie à terme.

La radiochirurgie gammaknife est une option à envisager pour les tumeurs épendymaires de fosse postérieure en cas d'évolutivité tumorale (progression locale ou récidive) de petit volume.

Références

- [1] Villano JL, Parker CK, Dolecek TA. Descriptive epidemiology of ependymal tumours in the United States. *Br J Cancer* 2013;108:2367–71. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.221>.
- [2] Reni M, Gatta G, Mazza E, Vecht C. Ependymoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;63:81–9. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2007.03.004>.
- [3] McGuire CS, Sainani KL, Fisher PG. Incidence patterns for ependymoma: a surveillance, epidemiology, and end results study. *J Neurosurg* 2009;110:725–9. <https://doi.org/10.3171/2008.9.JNS08117>.
- [4] Thompson YY, Ramaswamy V, Diamandis P, Daniels C, Taylor MD. Posterior fossa ependymoma: current insights. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 2015;31:1699–706. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2823-2>.
- [5] Chamberlain MC. Ependymomas. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2003;3:193–9. <https://doi.org/10.1007/s11910-003-0078-x>.
- [6] Guyotat J, Signorelli F, Desme S, Frappaz D, Madarassy G, Montange MF, et al. Intracranial ependymomas in adult patients: analyses of prognostic factors. *J Neurooncol* 2002;60:255–68. <https://doi.org/10.1023/a:1021136029072>.
- [7] Amirian ES, Armstrong TS, Aldape KD, Gilbert MR, Scheurer ME. Predictors of Survival Among Pediatric and Adult Ependymoma Cases: A Study Using Surveillance, Epidemiology, and End Results Data from 1973–2007. *Neuroepidemiology* 2012;39:116–24. <https://doi.org/10.1159/000339320>.
- [8] Takano T, Akahira J, Moriya T, Murakami T, Tanaka M, Goto M, et al. Primary ependymoma of the ovary: a case report and literature review. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc* 2005;15:1138–41. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2005.00187.x>.
- [9] Stolnicu S, Furtado A, Sanches A, Nicolae A, Preda O, Hincu M, et al. Ovarian ependymomas of extra-axial type or central immunophenotypes. *Hum Pathol* 2011;42:403–8. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2010.07.017>.
- [10] Idowu MO, Rosenblum MK, Wei X-J, Edgar MA, Soslow RA. Ependymomas of the Central Nervous System and Adult Extra-axial Ependymomas are Morphologically and Immunohistochemically Distinct—A Comparative Study With Assessment of Ovarian Carcinomas for Expression of Glial Fibrillary Acidic Protein. *Am J Surg Pathol* 2008;32:710–8. <https://doi.org/10.1097/PAS.0b013e318159a2b4>.
- [11] Jin B, Jiang J, Peng H. Ovarian ependymoma presenting in pregnancy: a case report and literature review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020;20:704. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03408-7>.
- [12] Bell DA, Woodruff JM, Scully RE. Ependymoma of the broad ligament. A report of two cases. *Am J Surg Pathol* 1984;8:203–9. <https://doi.org/10.1097/00000478-198403000-00006>.

- [13] Maeda S, Takahashi S, Koike K, Sato M. Primary Ependymoma in the Posterior Mediastinum. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011;17:494–7. <https://doi.org/10.5761/atcs.cr.10.01615>.
- [14] Wilson RW, Moran CA. Primary ependymoma of the mediastinum: a clinicopathologic study of three cases. *Ann Diagn Pathol* 1998;2:293–300. [https://doi.org/10.1016/s1092-9134\(98\)80021-x](https://doi.org/10.1016/s1092-9134(98)80021-x).
- [15] Ye W, Zhou J, Xu Y, Lu B, Li Z. Primary mediastinal ependymoma. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e17686. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017686>.
- [16] Chakraborti S, Kini H, Pai KG, Upadhyaya V. Sacrococcygeal myxopapillary ependymoma with anaplastic ependymoma component in an infant. *J Pediatr Neurosci* 2012;7:218–20. <https://doi.org/10.4103/1817-1745.106485>.
- [17] Planas S, Cruz O, Bejarano M, Albert A, Rovira C, Bombi JA. Extra-axial sacral soft tissue giant cell ependymoma affecting a child: Case report and review of the literature. *Neuropathol Off J Jpn Soc Neuropathol* 2021;41:139–45. <https://doi.org/10.1111/neup.12713>.
- [18] Domínguez-Malagón HR, Sevilla-Lizcano DB, Lino-Silva LS. Giant-cell ependymoma: Presentation of a case of the sacral region and literature review. *Ultrastruct Pathol* 2017;41:296–300. <https://doi.org/10.1080/01913123.2017.1327910>.
- [19] Liu Y, Peng Y, Wang X, Guo Z, Xiang C, Wan W, et al. Pediatric Extraspinal Subcutaneous Sacrococcygeal Myxopapillary Ependymoma: Case Report and Minireview. *Am J Dermatopathol* 2021;43:e273–6. <https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000002043>.
- [20] Wang S, Zong W, Li Y, Wang B, Ke C, Guo D. Pituitary Ependymoma: A Case Report and Review of the Literature. *World Neurosurg* 2018;110:43–54. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.10.134>.
- [21] Peltier J, Lejeune J-P, Nicot B, Capel C, Baroncini M, Fichten A, et al. Les subépendymomes (astrocytomes subépendymaires) du ventricule latéral. Analyse de notre série et revue de la littérature. *Neurochirurgie* 2011;57:210–4. <https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2011.09.018>.
- [22] Vaquero J, Herrero J, Cabezudo JM, Leunda G. Symptomatic subependymomas of the lateral ventricles. *Acta Neurochir (Wien)* 1980;53:99–105. <https://doi.org/10.1007/BF02074525>.
- [23] Nishio S, Morioka T, Mihara F, Fukui M. Subependymoma of the lateral ventricles. *Neurosurg Rev* 2000;23:98–103. <https://doi.org/10.1007/pl00021701>.
- [24] Koutourousiou M, Georgakoulis N, Kontogeorgos G, Seretis A. Subependymomas of the lateral ventricle: Tumor recurrence correlated with increased Ki-67 labeling index. *Neurol India* 2009;57:191. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.51293>.
- [25] Figarella-Branger D, Appay R, Metais A, Tauziède-Espariat A, Colin C, Rousseau A, et al. [The 2021 WHO classification of tumours of the central nervous system]. *Ann Pathol* 2022;42:367–82. <https://doi.org/10.1016/j.annpat.2021.11.005>.

- [26] Bi Z, Ren X, Zhang J, Jia W. Clinical, radiological, and pathological features in 43 cases of intracranial subependymoma. *J Neurosurg* 2015;122:49–60. <https://doi.org/10.3171/2014.9.JNS14155>.
- [27] Pajtler KW, Witt H, Sill M, Jones DTW, Hovestadt V, Kratochwil F, et al. Molecular Classification of Ependymal Tumors across All CNS Compartments, Histopathological Grades, and Age Groups. *Cancer Cell* 2015;27:728–43. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.04.002>.
- [28] Metellus P, Barrie M, Figarella-Branger D, Chinot O, Giorgi R, Gouvernet J, et al. Multicentric French study on adult intracranial ependymomas: prognostic factors analysis and therapeutic considerations from a cohort of 152 patients. *Brain J Neurol* 2007;130:1338–49. <https://doi.org/10.1093/brain/awm046>.
- [29] Mortazavi MM, Adeeb N, Griessenauer CJ, Sheikh H, Shahidi S, Tubbs RI, et al. The ventricular system of the brain: a comprehensive review of its history, anatomy, histology, embryology, and surgical considerations. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 2014;30:19–35. <https://doi.org/10.1007/s00381-013-2321-3>.
- [30] Lejeune J-P. Les épendymomes intracraniens : à propos de 86 observations n.d.
- [31] Fukuda H, Evins AI, Iwasaki K, Hattori I, Murao K, Kurosaki Y, et al. The role of alternative anastomosis sites in occipital artery–posterior inferior cerebellar artery bypass in the absence of the caudal loop using the far-lateral approach. *J Neurosurg* 2017;126:634–44. <https://doi.org/10.3171/2015.11.JNS151385>.
- [32] Metellus P, Guyotat J, Chinot O, Durand A, Barrie M, Giorgi R, et al. Adult intracranial WHO grade II ependymomas: long-term outcome and prognostic factor analysis in a series of 114 patients. *Neuro-Oncol* 2010;12:976–84. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noq047>.
- [33] Ziyal IM, Sekhar LN, Salas E. Subtonsillar-transcerebellomedullary approach to lesions involving the fourth ventricle, the cerebellomedullary fissure and the lateral brainstem. *Br J Neurosurg* 1999;13:276–84. <https://doi.org/10.1080/02688699943682>.
- [34] Shimoji K, Miyajima M, Karagiozov K, Yatomi K, Matsushima T, Arai H. Surgical considerations in fourth ventricular ependymoma with the transcerebellomedullary fissure approach in focus. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 2009;25:1221–8. <https://doi.org/10.1007/s00381-009-0835-5>.
- [35] Guyotat J, Metellus P, Giorgi R, Barrie M, Jouvett A, Fevre-Montange M, et al. Infratentorial ependymomas: prognostic factors and outcome analysis in a multi-center retrospective series of 106 adult patients. *Acta Neurochir (Wien)* 2009;151:947–60. <https://doi.org/10.1007/s00701-009-0417-z>.
- [36] Korshunov A, Golanov A, Sycheva R, Timirgazy V. The histologic grade is a main prognostic factor for patients with intracranial ependymomas treated in the microneurosurgical era: an analysis of 258 patients. *Cancer* 2004;100:1230–7. <https://doi.org/10.1002/cncr.20075>.

- [37] Reni M, Brandes AA, Vavassori V, Cavallo G, Casagrande F, Vastola F, et al. A multicenter study of the prognosis and treatment of adult brain ependymal tumors. *Cancer* 2004;100:1221–9. <https://doi.org/10.1002/cncr.20074>.
- [38] Paulino AC, Wen B-C, Buatti JM, Hussey DH, Zhen WK, Mayr NA, et al. Intracranial ependymomas: an analysis of prognostic factors and patterns of failure. *Am J Clin Oncol* 2002;25:117–22. <https://doi.org/10.1097/00000421-200204000-00003>.
- [39] Korshunov A, Neben K, Wrobel G, Tews B, Benner A, Hahn M, et al. Gene expression patterns in ependymomas correlate with tumor location, grade, and patient age. *Am J Pathol* 2003;163:1721–7. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)63530-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)63530-4).
- [40] Ikezaki K, Matsushima T, Inoue T, Yokoyama N, Kaneko Y, Fukui M. Correlation of microanatomical localization with postoperative survival in posterior fossa ependymomas. *Neurosurgery* 1993;32:38–44. <https://doi.org/10.1227/00006123-199301000-00006>.
- [41] Marks JE, Adler SJ. A comparative study of ependymomas by site of origin. *Int J Radiat Oncol* 1982;8:37–43. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(82\)90382-0](https://doi.org/10.1016/0360-3016(82)90382-0).
- [42] Lim S-C, Jang S-J. Myxopapillary ependymoma of the fourth ventricle. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;108:211–4. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.12.010>.
- [43] Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro-Oncol* 2021;23:1231–51. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noab106>.
- [44] Taylor MD, Poppleton H, Fuller C, Su X, Liu Y, Jensen P, et al. Radial glia cells are candidate stem cells of ependymoma. *Cancer Cell* 2005;8:323–35. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2005.09.001>.
- [45] Centeno RS, Lee AA, Winter J, Barba D. Supratentorial ependymomas. Neuroimaging and clinicopathological correlation. *J Neurosurg* 1986;64:209–15. <https://doi.org/10.3171/jns.1986.64.2.0209>.
- [46] Svien HJ, Mabon RF, Kernohan JW, Craig WM. Ependymoma of the brain; pathologic aspects. *Neurology* 1953;3:1–15. <https://doi.org/10.1212/wnl.3.1.01>.
- [47] O'Donnell K, Tsui A, Drummond K, Gaillard F. Intraparenchymal infratentorial ependymoma. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas* 2016;24:158–9. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.08.022>.
- [48] Scheithauer BW. Symptomatic subependymoma. Report of 21 cases with review of the literature. *J Neurosurg* 1978;49:689–96. <https://doi.org/10.3171/jns.1978.49.5.0689>.
- [49] Rushing EJ, Cooper PB, Quezado M, Begnami M, Crespo A, Smirniotopoulos JG, et al. Subependymoma revisited: clinicopathological evaluation of 83 cases. *J Neurooncol* 2007;85:297–305. <https://doi.org/10.1007/s11060-007-9411-6>.
- [50] Gavankar C, Grant RA, Fulbright R. Mixed Tumor with Subependymoma and Ependymoma Features: A Case Report and Review of the Literature. *J Neurol Neurosci* 2015;06. <https://doi.org/10.21767/2171-6625.100026>.

- [51] Arvanitis LD, Gattuso P, Nag S. A 40-Year-Old Male with An Intraventricular Tumor. *Brain Pathol* 2013;23:359–60. <https://doi.org/10.1111/bpa.12054>.
- [52] Tiwari N, Powell SZ, Takei H. Recurrent subependymoma of fourth ventricle with unusual atypical histological features: A case report. *Pathol Int* 2015;65:438–42. <https://doi.org/10.1111/pin.12316>.
- [53] Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl)* 2007;114:97–109. <https://doi.org/10.1007/s00401-007-0243-4>.
- [54] Du J, Wang J, Cui Y, Zhang C, Li G, Fang J, et al. Clinicopathologic study of endolymphatic sac tumor (ELST) and differential diagnosis of papillary tumors located at the cerebellopontine angle. *Neuropathol Off J Jpn Soc Neuropathol* 2015;35:410–20. <https://doi.org/10.1111/neup.12200>.
- [55] Ellison DW, Kocak M, Figarella-Branger D, Felice G, Catherine G, Pietsch T, et al. Histopathological grading of pediatric ependymoma: reproducibility and clinical relevance in European trial cohorts. *J Negat Results Biomed* 2011;10:7. <https://doi.org/10.1186/1477-5751-10-7>.
- [56] Godfraind C. Classification and controversies in pathology of ependymomas. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 2009;25:1185–93. <https://doi.org/10.1007/s00381-008-0804-4>.
- [57] Parker M, Mohankumar KM, Punchihewa C, Weinlich R, Dalton JD, Li Y, et al. C11orf95-RELA fusions drive oncogenic NF-κB signalling in ependymoma. *Nature* 2014;506:451–5. <https://doi.org/10.1038/nature13109>.
- [58] Johnson RA, Wright KD, Poppleton H, Mohankumar KM, Finkelstein D, Pounds SB, et al. Cross-species genomics matches driver mutations and cell compartments to model ependymoma. *Nature* 2010;466:632–6. <https://doi.org/10.1038/nature09173>.
- [59] Palm T, Figarella-Branger D, Chapon F, Lacroix C, Gray F, Scaravilli F, et al. Expression profiling of ependymomas unravels localization and tumor grade-specific tumorigenesis. *Cancer* 2009;115:3955–68. <https://doi.org/10.1002/cncr.24476>.
- [60] Modena P, Lualdi E, Facchinetti F, Veltman J, Reid JF, Minardi S, et al. Identification of tumor-specific molecular signatures in intracranial ependymoma and association with clinical characteristics. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2006;24:5223–33. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.3701>.
- [61] Rousseau E, Ruchoux M-M, Scaravilli F, Chapon F, Vinchon M, De Smet C, et al. CDKN2A, CDKN2B and p14ARF are frequently and differentially methylated in ependymal tumours. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003;29:574–83. <https://doi.org/10.1046/j.0305-1846.2003.00505.x>.
- [62] Mack SC, Witt H, Piro RM, Gu L, Zuyderduyn S, Stütz AM, et al. Epigenomic alterations define lethal CIMP-positive ependymomas of infancy. *Nature* 2014;506:445–50. <https://doi.org/10.1038/nature13108>.
- [63] Thomas C, Thierfelder F, Träger M, Soschinski P, Mütther M, Edelmann D, et al. TERT promoter mutation and chromosome 6 loss define a high-risk subtype of ependymoma evolving from posterior fossa subependymoma. *Acta*

- Neuropathol (Berl) 2021;141:959–70. <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02300-8>.
- [64] Acquaye AA, Vera E, Gilbert MR, Armstrong TS. Clinical presentation and outcomes for adult ependymoma patients. *Cancer* 2017;123:494–501. <https://doi.org/10.1002/cncr.30355>.
- [65] Smith AB, Smirniotopoulos JG, Horkanyne-Szakaly I. From the Radiologic Pathology Archives: Intraventricular Neoplasms: Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 2013;33:21–43. <https://doi.org/10.1148/rg.331125192>.
- [66] Yuh EL, Barkovich AJ, Gupta N. Imaging of ependymomas: MRI and CT. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 2009;25:1203–13. <https://doi.org/10.1007/s00381-009-0878-7>.
- [67] Rumboldt Z, Camacho DLA, Lake D, Welsh CT, Castillo M. Apparent diffusion coefficients for differentiation of cerebellar tumors in children. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27:1362–9.
- [68] Uematsu Y, Hirano A, Llena JF. [Electron microscopic observations of blood vessels in ependymoma]. *No Shinkei Geka* 1988;16:1235–42.
- [69] Haider AS, El Ahmadi TY, Haider M, Hatanpaa KJ, Pinho MC, Mickey BE, et al. Imaging characteristics of 4th ventricle subependymoma. *Neuroradiology* 2022;64:1795–800. <https://doi.org/10.1007/s00234-022-02944-7>.
- [70] Vitanovics D, Bálint K, Hanzély Z, Banczerowski P, Afra D. Ependymoma in adults: surgery, reoperation and radiotherapy for survival. *Pathol Oncol Res POR* 2010;16:93–9. <https://doi.org/10.1007/s12253-009-9194-5>.
- [71] Sayegh ET, Aranda D, Kim JM, Oh T, Parsa AT, Oh MC. Prognosis by tumor location in adults with intracranial ependymomas. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas* 2014;21:2096–101. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2014.05.011>.
- [72] Gilbert MR, Ruda R, Soffietti R. Ependymomas in adults. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10:240–7. <https://doi.org/10.1007/s11910-010-0109-3>.
- [73] Fourth Ventricle Approaches n.d. <https://www.neurosurgicalatlas.com/volumes/operative-neuroanatomy/infratentorial-operative-anatomy/surgical-approaches-to-iv-ventricleanatomical-study> (accessed January 9, 2023).
- [74] Hergé. *Les aventures de Tinin, Le Lotus Bleu*. "Didi à dit..." Editions Casterman. 1946.
- [75] Deshmukh VR, Figueiredo EG, Deshmukh P, Crawford NR, Preul MC, Spetzler RF. Quantification and comparison of telovelar and transvermian approaches to the fourth ventricle. *Neurosurgery* 2006;58:ONS-202-206; discussion ONS-206-207. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000207373.26614.BF>.
- [76] Matsushima T, Fukui M, Inoue T, Natori Y, Baba T, Fujii K. Microsurgical and magnetic resonance imaging anatomy of the cerebello-medullary fissure and its application during fourth ventricle surgery. *Neurosurgery* 1992;30:325–30. <https://doi.org/10.1227/00006123-199203000-00003>.

- [77] Rhoton AL. Cerebellum and fourth ventricle. *Neurosurgery* 2000;47:S7-27. <https://doi.org/10.1097/00006123-200009001-00007>.
- [78] Mussi AC, Rhoton AL. Telovelar approach to the fourth ventricle: microsurgical anatomy. *J Neurosurg* 2000;92:812–23. <https://doi.org/10.3171/jns.2000.92.5.0812>.
- [79] Telovelar Approach n.d. <https://www.neurosurgicalatlas.com/volumes/cranial-approaches/telovelar-approach> (accessed January 9, 2023).
- [80] Figarella-Branger D, Civatte M, Bouvier-Labit C, Gouvernet J, Gambarelli D, Gentet JC, et al. Prognostic factors in intracranial ependymomas in children. *J Neurosurg* 2000;93:605–13. <https://doi.org/10.3171/jns.2000.93.4.0605>.
- [81] Shirane R, Kumabe T, Yoshida Y, Su CC, Jokura H, Umezawa K, et al. Surgical treatment of posterior fossa tumors via the occipital transtentorial approach: evaluation of operative safety and results in 14 patients with anterosuperior cerebellar tumors. *J Neurosurg* 2001;94:927–35. <https://doi.org/10.3171/jns.2001.94.6.0927>.
- [82] Ezer H, Banerjee AD, Bollam P, Guthikonda B, Nanda A. The superior transvelar approach to the fourth ventricle and brainstem. *J Neurol Surg Part B Skull Base* 2012;73:175–82. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1311755>.
- [83] Han S, Wang Z, Wang Y, Wu A. Transcerebellomedullary fissure approach to lesions of the fourth ventricle: less is more? *Acta Neurochir (Wien)* 2013;155:1011–6. <https://doi.org/10.1007/s00701-013-1689-x>.
- [84] Liu R, Kasper EM. Bilateral telovelar approach: A safe route revisited for resections of various large fourth ventricle tumors. *Surg Neurol Int* 2014;5:16. <https://doi.org/10.4103/2152-7806.126081>.
- [85] Tomasello F, Conti A, Angileri FF, Cardali S. Telo-velar approach to fourth-ventricle tumours: how I do it. *Acta Neurochir (Wien)* 2015;157:607–10. <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2358-z>.
- [86] Kamal H. Retractable Transvermian versus Telovelar Approach for Excision of Pediatric Fourth Ventricular Tumors : Surgical Technique , Clinical Outcome and Cerebellar Mutism, 2015.
- [87] Ferguson SD, Levine NB, Suki D, Tsung AJ, Lang FF, Sawaya R, et al. The surgical treatment of tumors of the fourth ventricle: a single-institution experience. *J Neurosurg* 2018;128:339–51. <https://doi.org/10.3171/2016.11.JNS161167>.
- [88] Tayebi Meybodi A, Lawton MT, Tabani H, Benet A. Tonsillobiventral fissure approach to the lateral recess of the fourth ventricle. *J Neurosurg* 2017;127:768–74. <https://doi.org/10.3171/2016.8.JNS16855>.
- [89] Graffeo CS, Peris-Celda M, Perry A, Carlstrom LP, Driscoll CLW, Link MJ. Anatomical Step-by-Step Dissection of Complex Skull Base Approaches for Trainees: Surgical Anatomy of the Retrosigmoid Approach. *J Neurol Surg Part B Skull Base* 2021;82:321–32. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1700513>.
- [90] Mariën P, De Smet HJ, Wijgerde E, Verhoeven J, Crols R, De Deyn PP. Posterior fossa syndrome in adults: a new case and comprehensive survey of the literature. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 2013;49:284–300. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2011.06.018>.

- [91] Manzano-Lopez Gonzalez D, Conesa Bertran G, Lafuente Baraza J. Unusual case of posterior fossa syndrome and bilateral hypertrophic olivary degeneration after surgical removal of a large fourth ventricle ependymoma in an adult. *Acta Neurochir (Wien)* 2015;157:1271–3. <https://doi.org/10.1007/s00701-015-2442-4>.
- [92] Van Calenbergh F, Van de Laar A, Plets C, Goffin J, Casaer P. Transient cerebellar mutism after posterior fossa surgery in children. *Neurosurgery* 1995;37:894–8. <https://doi.org/10.1227/00006123-199511000-00007>.
- [93] Ghali MGZ. Telovelar surgical approach. *Neurosurg Rev* 2021;44:61–76. <https://doi.org/10.1007/s10143-019-01190-5>.
- [94] Raimondi AJ, Tomita T. Hydrocephalus and infratentorial tumors. Incidence, clinical picture, and treatment. *J Neurosurg* 1981;55:174–82. <https://doi.org/10.3171/jns.1981.55.2.0174>.
- [95] Culley DJ, Berger MS, Shaw D, Geyer R. An analysis of factors determining the need for ventriculoperitoneal shunts after posterior fossa tumor surgery in children. *Neurosurgery* 1994;34:402–7; discussion 407–408. <https://doi.org/10.1227/00006123-199403000-00003>.
- [96] McCormick WF, Ugajin K. Fatal hemorrhage into a medulloblastoma. Case report. *J Neurosurg* 1967;26:78–81. <https://doi.org/10.3171/jns.1967.26.1part1.0078>.
- [97] Epstein F, Murali R. Pediatric posterior fossa tumors: hazards of the “preoperative” shunt. *Neurosurgery* 1978;3:348–50. <https://doi.org/10.1227/00006123-197811000-00003>.
- [98] Cuneo RA, Caronna JJ, Pitts L, Townsend J, Winestock DP. Upward Transtentorial Herniation: Seven Cases and a Literature Review. *Arch Neurol* 1979;36:618–23. <https://doi.org/10.1001/archneur.1979.00500460052006>.
- [99] Smyth MD, Horn BN, Russo C, Berger MS. Intracranial ependymomas of childhood: current management strategies. *Pediatr Neurosurg* 2000;33:138–50. <https://doi.org/10.1159/000028995>.
- [100] Teo C, Nakaji P, Symons P, Tobias V, Cohn R, Smee R. Ependymoma. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 2003;19:270–85. <https://doi.org/10.1007/s00381-003-0753-x>.
- [101] Zaheer SN, Wood M. Experiences with the telovelar approach to fourth ventricular tumors in children. *Pediatr Neurosurg* 2010;46:340–3. <https://doi.org/10.1159/000321539>.
- [102] Mansur DB, Perry A, Rajaram V, Michalski JM, Park TS, Leonard JR, et al. Postoperative radiation therapy for grade II and III intracranial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:387–91. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2004.06.002>.
- [103] Rudà R, Reifenberger G, Frappaz D, Pfister SM, Laprie A, Santarius T, et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of ependymal tumors. *Neuro-Oncol* 2018;20:445–56. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox166>.
- [104] Nuño M, Yu JJ, Varshneya K, Alexander J, Mukherjee D, Black KL, et al. Treatment and survival of supratentorial and posterior fossa ependymomas in

- adults. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas* 2016;28:24–30. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.11.014>.
- [105] Kweh BTS, Rosenfeld JV, Hunn M, Tee JW. Tumor characteristics and surgical outcomes of intracranial subependymomas: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2022;136:736–48. <https://doi.org/10.3171/2021.2.JNS204052>.
- [106] Stafford SL, Pollock BE, Foote RL, Gorman DA, Nelson DF, Schomberg PJ. Stereotactic radiosurgery for recurrent ependymoma. *Cancer* 2000;88:870–5.
- [107] Stauder MC, Ni Laack N, Ahmed KA, Link MJ, Schomberg PJ, Pollock BE. Stereotactic radiosurgery for patients with recurrent intracranial ependymomas. *J Neurooncol* 2012;108:507–12. <https://doi.org/10.1007/s11060-012-0851-2>.
- [108] Ecker RD, Pollock BE. Recurrent subependymoma treated with radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 2004;82:58–60. <https://doi.org/10.1159/000076662>.
- [109] Ramaswamy V, Hielscher T, Mack SC, Lassaletta A, Lin T, Pajtler KW, et al. Therapeutic Impact of Cytoreductive Surgery and Irradiation of Posterior Fossa Ependymoma in the Molecular Era: A Retrospective Multicohort Analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016;34:2468–77. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.65.7825>.
- [110] Godfraind C, Kaczmarek JM, Kocak M, Dalton J, Wright KD, Sanford RA, et al. Distinct disease-risk groups in pediatric supratentorial and posterior fossa ependymomas. *Acta Neuropathol (Berl)* 2012;124:247–57. <https://doi.org/10.1007/s00401-012-0981-9>.
- [111] Dyer S, Prebble E, Davison V, Davies P, Ramani P, Ellison D, et al. Genomic imbalances in pediatric intracranial ependymomas define clinically relevant groups. *Am J Pathol* 2002;161:2133–41. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64491-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64491-4).
- [112] Vera-Bolanos E, Aldape K, Yuan Y, Wu J, Wani K, Necesito-Reyes MJ, et al. Clinical course and progression-free survival of adult intracranial and spinal ependymoma patients. *Neuro-Oncol* 2015;17:440–7. <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou162>.
- [113] Archer TC, Pomeroy SL. Posterior fossa ependymomas: a tale of two subtypes. *Cancer Cell* 2011;20:133–4. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.08.003>.
- [114] Padhani AR, Ollivier L. The RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria: implications for diagnostic radiologists. *Br J Radiol* 2001;74:983–6. <https://doi.org/10.1259/bjr.74.887.740983>.
- [115] Kammerer S, Mueller-Eschner M, Lauer A, Luger A-L, Quick-Weller J, Franz K, et al. Subependymomas - Characteristics of a “Leave me Alone” Lesion. *ROFO Fortschr Geb Röntgenstr Nuklearmed* 2018;190:955–66. <https://doi.org/10.1055/a-0576-1028>.
- [116] Maksoud YA, Hahn YS, Engelhard HH. Intracranial ependymoma. *Neurosurg Focus* 2002;13:e4. <https://doi.org/10.3171/foc.2002.13.3.5>.
- [117] Furie DM, Provenzale JM. Supratentorial ependymomas and subependymomas: CT and MR appearance. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19:518–26. <https://doi.org/10.1097/00004728-199507000-00002>.

- [118] Ragel BT, Osborn AG, Whang K, Townsend JJ, Jensen RL, Couldwell WT. Subependymomas: an analysis of clinical and imaging features. *Neurosurgery* 2006;58:881–90; discussion 881-890. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000209928.04532.09>.
- [119] Al Hinai Q, Zeitouni A, Sirhan D, Sinclair D, Melancon D, Richardson J, et al. Communicating hydrocephalus and vestibular schwannomas: etiology, treatment, and long-term follow-up. *J Neurol Surg Part B Skull Base* 2013;74:68–74. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1333621>.
- [120] Maiuri F, Gangemi M, Iaconetta G, Signorelli F, Del Basso De Caro M. Symptomatic subependymomas of the lateral ventricles. Report of eight cases. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99:17–22. [https://doi.org/10.1016/s0303-8467\(96\)00554-9](https://doi.org/10.1016/s0303-8467(96)00554-9).
- [121] Kandenwein JA, Bostroem A, Feuss M, Pietsch T, Simon M. Surgical management of intracranial subependymomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2011;153:1469–75. <https://doi.org/10.1007/s00701-011-1007-4>.
- [122] Mørk SJ, Morild I, Giertsen JC. Subependymoma and unexpected death. *Forensic Sci Int* 1986;30:275–80. [https://doi.org/10.1016/0379-0738\(86\)90135-0](https://doi.org/10.1016/0379-0738(86)90135-0).
- [123] Barbería Marcalain E, Borondo Alcázar JC, Canós Villena JC, Arimany Mansó J. [Sudden death to fourth ventricular subependymoma]. *Neurol Barc Spain* 2008;23:608–9.
- [124] Schwarz KO, Perper JA, Rozin L. Sudden, unexpected death due to fourth ventricular subependymoma. *Am J Forensic Med Pathol* 1987;8:153–7. <https://doi.org/10.1097/00000433-198708020-00014>.
- [125] Ortiz-Reyes R, Dragovic L, Eriksson A. Sudden unexpected death resulting from previously nonsymptomatic subependymoma. *Am J Forensic Med Pathol* 2002;23:63–7. <https://doi.org/10.1097/00000433-200203000-00014>.
- [126] Joseph JJ, M Das J. Choroid Plexus Papilloma. *StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023*.
- [127] Jain A, Amin AG, Jain P, Burger P, Jallo GI, Lim M, et al. Subependymoma: clinical features and surgical outcomes. *Neurol Res* 2012;34:677–84. <https://doi.org/10.1179/1743132812Y.00000000064>.
- [128] Vitanovics D, Áfra D, Nagy G, Hanzely Z, Turányi E, Banczerowski P. Symptomatic subependymomas of the ventricles. Review of twenty consecutive cases. *Ideggyogyaszati Szle* 2014;67:415–9.
- [129] Laghaei Farimani P, Fatehi M, Chaharyn BM, Akagami R. Large Subependymoma Inferior to the Cerebellopontine Angle With Significant Obstructive Hydrocephalus: A Case Report on an Extremely Rare Tumor. *Cureus* 2021;13:e18686. <https://doi.org/10.7759/cureus.18686>.
- [130] Vinchon M, Leblond P, Noudel R, Dhellemmes P. Intracranial ependymomas in childhood: recurrence, reoperation, and outcome. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg* 2005;21:221–6. <https://doi.org/10.1007/s00381-004-1070-8>.

- [131] Merchant TE, Boop FA, Kun LE, Sanford RA. A retrospective study of surgery and reirradiation for recurrent ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71:87–97. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2007.09.037>.
- [132] Kano H, Yang H, Kondziolka D, Niranjan A, Arai Y, Flickinger JC, et al. Stereotactic radiosurgery for pediatric recurrent intracranial ependymomas. *J Neurosurg Pediatr* 2010;6:417–23. <https://doi.org/10.3171/2010.8.PEDS10252>.
- [133] Kano H, Niranjan A, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Outcome predictors for intracranial ependymoma radiosurgery. *Neurosurgery* 2009;64:279–87; discussion 287–288. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000338257.16220.F7>.
- [134] Rousseau P, Habrand JL, Sarrazin D, Kalifa C, Terrier-Lacombe MJ, Rekacewicz C, et al. Treatment of intracranial ependymomas of children: review of a 15-year experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:381–6. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(94\)90061-2](https://doi.org/10.1016/0360-3016(94)90061-2).
- [135] Rodríguez D, Cheung MC, Housri N, Quinones-Hinojosa A, Camphausen K, Koniaris LG. Outcomes of Malignant CNS Ependymomas: An Examination of 2408 Cases Through the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Database (1973–2005). *J Surg Res* 2009;156:340–51. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2009.04.024>.
- [136] Healey EA, Barnes PD, Kupsky WJ, Scott RM, Sallan SE, Black PM, et al. The prognostic significance of postoperative residual tumor in ependymoma. *Neurosurgery* 1991;28:666–71; discussion 671–672. <https://doi.org/10.1097/00006123-199105000-00005>.
- [137] Pollack IF, Gerszten PC, Martinez AJ, Lo KH, Shultz B, Albright AL, et al. Intracranial ependymomas of childhood: long-term outcome and prognostic factors. *Neurosurgery* 1995;37:655–66; discussion 666–667. <https://doi.org/10.1227/00006123-199510000-00008>.
- [138] Lyons MK, Kelly PJ. Posterior fossa ependymomas: report of 30 cases and review of the literature. *Neurosurgery* 1991;28:659–64; discussion 664–665.
- [139] Lin Y-Y, Wu H-M, Yang H-C, Chen C-J, Lin C-J, Chen Y-W, et al. Repeated gamma knife radiosurgery enables longer tumor control in cases of highly-recurrent intracranial ependymoma. *J Neurooncol* 2020;148:363–72. <https://doi.org/10.1007/s11060-020-03531-7>.
- [140] Cage TA, Clark AJ, Aranda D, Gupta N, Sun PP, Parsa AT, et al. A systematic review of treatment outcomes in pediatric patients with intracranial ependymomas. *J Neurosurg Pediatr* 2013;11:673–81. <https://doi.org/10.3171/2013.2.PEDS12345>.
- [141] Shi S, Jin MC, Koenig J, Gibbs IC, Soltys SG, Chang SD, et al. Stereotactic Radiosurgery for Pediatric and Adult Intracranial and Spinal Ependymomas. *Stereotact Funct Neurosurg* 2019;97:189–94. <https://doi.org/10.1159/000502653>.
- [142] Møller P, Myrseth E, Pedersen PH, Larsen JL, Krakenes J, Moen G. Acoustic neuroma--treatment modalities. Surgery, gamma-knife or observation? *Acta Oto-Laryngol Suppl* 2000;543:34–7.

- [143] Moreira A, Rodezno A, Santos D, Telles A, Ramirez J, Lovo EE. Upfront Radiosurgery for Treatment of Symptomatic Obstructive Hydrocephalus due to Brain Tumors. *Cureus* 2022;14:e29129. <https://doi.org/10.7759/cureus.29129>.

AUTEUR : Nom : LU

Prénom : Huyen, Niem, Tuong

Date de Soutenance : 20/10/2023

Titre de la Thèse : Etude monocentrique rétrospective sur la prise en charge des tumeurs épépendymaires de fosse postérieure chez les adultes au CHU de Lille et leur devenir radio-clinique

Thèse - Médecine - Lille 2023

DES + FST ou option : Neurochirurgie

Mots-clés : subépendymome, épépendymome, fosse postérieure, adulte, gammaknife, surveillance, chirurgie, 4^e ventricule, télovélaire

Résumé :

La littérature scientifique sur les tumeurs épépendymaires de la fosse postérieure chez l'enfant est abondante, mais les données concernant les adultes sont nettement moins nombreuses. En raison du pronostic particulièrement délicat de cette localisation à haut risque fonctionnel, cette étude se concentre sur les épépendymomes et les subépendymomes de la fosse postérieure chez l'adulte.

L'objectif de ce manuscrit est de décrire rétrospectivement la prise en charge des patients adultes atteints de ces tumeurs entre 2010 et 2023 au Centre Hospitalier Universitaire de Lille. L'étude se penche sur l'évolution fonctionnelle des patients, mesurée par les scores mRS (Modified Rankin Scale) et OMS (Organisation Mondiale de la Santé), ainsi que sur le contrôle tumoral, évalué par la survie globale et la survie sans progression.

L'étude est divisée en trois volets distincts : les patients non opérés surveillés par imagerie, les patients ayant subi une intervention chirurgicale, et ceux ayant bénéficié d'une radiochirurgie Gammaknife.

Tous les patients adultes âgés de 18 ans et plus, pris en charge pour un épépendymome ou un subépendymome de fosse postérieure au CHU de Lille entre 2010 et 2023, ont été inclus rétrospectivement dans l'étude. Les modalités de prise en charge comprenaient la surveillance, la chirurgie d'exérèse, et la radiochirurgie Gammaknife.

Au total, 67 patients ont été inclus dans l'étude : 13 patients surveillés, 41 patients opérés, et 13 patients ayant bénéficié d'une radiochirurgie Gammaknife.

Les résultats montrent que la surveillance par IRM des suspicions de subépendymomes de fosse postérieure n'a révélé aucune évolutivité tumorale, même en cas de présentation clinique par hydrocéphalie chronique. En ce qui concerne les patients opérés, les complications chirurgicales des tumeurs épépendymaires de fosse postérieure peuvent être graves, mais chez les survivants, les symptômes régressent généralement au moins partiellement. La radiochirurgie Gammaknife apparaît comme une option efficace pour les tumeurs de petite taille de la fosse postérieure en cas d'évolutivité tumorale. Aucun patient n'a présenté d'effets indésirables liés aux radiations dans notre expérience.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Professeur Nicolas REYNS

Assesseurs : Madame le Docteur Apolline MONFILLIETTE-DJELAD

Monsieur le Docteur Quentin VANNOD-MICHEL

Directeur : Monsieur le Professeur Rabih ABOUKAIS

