



HAL
open science

Les chordomes pédiatriques : à propos d'une série de 31 cas et revue de la littérature

Kévin Beccaria

► **To cite this version:**

Kévin Beccaria. Les chordomes pédiatriques : à propos d'une série de 31 cas et revue de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-01150292

HAL Id: dumas-01150292

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01150292>

Submitted on 10 May 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2013

N°128

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Les chordomes pédiatriques
A propos d'une série de 31 cas et revue de la littérature

Présentée et soutenue publiquement
le 26 septembre 2013

Par

BECCARIA, Kévin

Né le 13 Janvier 1983 à Villeneuve-Saint-Georges (94)

Dirigée par Mme Le Professeur Puget, Stéphanie, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur George, Bernard, PU-PH Président
M. Le Professeur Carpentier, Alexandre, PU-PH Membre
M. Le Professeur Habrand, Jean-Louis, PU-PH Membre
M. Le Professeur Sainte-Rose, Christian, PU-PH Membre
Mme Le Docteur Varlet, Pascale, PH Membre
M. Le Professeur Zerah, Michel, PU-PH Membre



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

J'adresse tous mes remerciements

A Monsieur le Professeur Bernard George

Pour avoir accepté de présider ce jury. Pouvoir travailler à vos côtés au cours de mon internat a été pour moi une grande chance et une expérience extrêmement enrichissante. Vous faites référence sur ce sujet passionnant que sont les *Chordomes* et c'est pour moi un grand honneur de pouvoir terminer ces années de formation neurochirurgicale en votre présence.

A Madame le Professeur Stéphanie Puget

Pour avoir dirigé ce travail. Merci pour votre patience et votre disponibilité sans failles. Merci pour vos conseils et vos encouragements. Dix ans tout juste après avoir soutenu votre propre thèse, vous avez accepté d'encadrer la mienne. J'espère que ce travail n'est que le premier d'une grande série et qu'il marquera le début d'une longue entente et d'une belle collaboration au sein du service de neurochirurgie de Necker.

A Monsieur le Professeur Alexandre Carpentier

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Vous m'avez fait confiance, et je vous en suis extrêmement reconnaissant. J'ai beaucoup appris auprès de vous ces dernières années. De beaux projets ont été initiés et j'espère que notre collaboration se poursuivra encore longtemps pour pouvoir les mener à leur terme et en faire naître bien d'autres.

A Monsieur le Professeur Jean-Louis Habrand

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Cette belle série vous concerne directement puisque de nombreux enfants ont été traités dans votre centre de radiothérapie. Je suis ravi de pouvoir avoir votre avis d'expert sur le sujet.

A Monsieur le Professeur Christian Sainte-Rose

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury. J'ai découvert auprès de vous le beau monde de la neurochirurgie pédiatrique, et je m'y suis attaché... Vous y êtes pour beaucoup. Vous m'avez fait confiance en m'acceptant dans votre équipe. Intégrer votre service est un honneur et une chance inouïe pour moi et je ferai tout pour être à la hauteur de ce challenge.

A Madame le Docteur Pascale Varlet

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci d'avoir accepté de travailler sur le sujet avec nous. Cette thèse n'est que le début d'un beau projet commun.

A Monsieur le Professeur Michel Zerah

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour ce que vous m'avez apporté lors de mon passage à Necker. Ce fut une chance de travailler à vos côtés, et je vais avoir l'occasion de renouveler cette belle expérience. Que les années à venir soient l'occasion pour nous de partager cet amour commun pour la neurochirurgie pédiatrique.

J'adresse également tous mes remerciements

A mes parents

Cette thèse, c'est aussi le signe de votre réussite. Merci d'avoir toujours été là quand il le fallait. Merci d'avoir toujours soutenu mes projets. Merci de m'avoir toujours accompagné dans les épreuves de la vie. Ma plus grande chance en ce monde est probablement de vous avoir comme parents.

A mes frères

Qui me supportent, dans les deux sens du terme, depuis déjà trente et quinze ans...

A mes grands-parents

Qui m'ont toujours soutenu et encouragé. Tous les moments que j'ai pu passer et que je passerai encore avec vous sont d'une grande richesse. Merci à mon grand-père parti trop tôt.

A Jo

Qui a accepté les sacrifices de ces derniers mois avec beaucoup de compréhension. Merci...

A tous mes amis

Vous avez toujours accepté les sacrifices faits pour mon travail. Je vous en suis très reconnaissant. Vous êtes tous géniaux !

A mes « mentors »

Shabi et Agnès. Preuve que les urgentistes et les neurochirurgiens peuvent s'entendre, que la littérature et la science peuvent s'associer.

A des secrétaires exceptionnelles

Laurence, Aline, Adeline. Merci pour votre disponibilité et votre promptitude à récupérer un dossier archivé, un fax ou un courrier... Et merci pour votre bonne humeur et vos encouragements permanents !

A mes enseignants et professeurs

Je pense aux équipes de Jeanne d'Arc et du LPI. Cette thèse, c'est aussi un peu la vôtre.

A mes maîtres et Professeurs

Madame le Professeur Lapierre, Monsieur le Pr Cornu, Monsieur le Dr Gaillard, Soledad, Orphée, Bertrand et bien d'autres... Je vous ai croisés au cours de mon internat, vous m'avez fait confiance et j'ai beaucoup appris auprès de vous. Merci.

A toutes celles et ceux enfin qui ont fait que cet internat a été une belle expérience. La liste est bien trop longue pour pouvoir tous vous citer, mais mes remerciements sont sincères.

Liste des abréviations

ADP : adénopathies
AEG : altération de l'état général
APC : angle ponto-cérébelleux
AP : apex pétreux
AV : artère vertébrale
BAV : baisse d'acuité visuelle
Bilat : bilatéral
CGE : cobalt gray equivalent
CT : chimiothérapie
D : droit(e)
DC : décès
DLE : dérivation lombaire externe
DLI : dérivation lombaire interne
DVA : dérivation ventriculo-atriale
DVE : dérivation ventriculaire externe
DVP : dérivation ventriculo-péritonéale
FIG : fosse iliaque gauche
G : gauche
GH : growth hormone (hormone de croissance)
GyEco : Gray Equivalent Cobalt
HTIC : hypertension intracrânienne
LCS : liquide cérébro-spinal
MI : membre inférieur
MbS : membre supérieur
MS : maladie stable
NA : non applicable
NP : non précisé
NS : non significatif
RC : rémission complète
RS : rétrosigmoïdienne (voie)
RxTtt : radiothérapie
RxChir : radiochirurgie
SNC : système nerveux central
SO : sous-occipitale (voie)
STB : sclérose tubéreuse de Bourneville
TB : tronc basilaire
TBCN : tumeurs bénignes à cellules notochordales
TC : tronc cérébral
TL : translabyrinthique (voie)
TO : transorale (voie)
TS : transsphénoïdale (voie)

Sommaire

Introduction	10
Chapitre I - Généralités	13
1) Historique.....	14
2) Embryologie.....	17
3) Anatomopathologie.....	24
a) Tumeurs bénignes à cellules notochordales.....	24
b) Chordomes.....	28
4) Biologie.....	33
5) Radiologie.....	35
Chapitre II - Série de Necker-Lariboisière.....	39
1) Données épidémiologiques.....	40
2) Données cliniques.....	41
3) Prise en charge thérapeutique.....	44
a) Chirurgie.....	44
b) Radiothérapie.....	58
c) Chimiothérapie.....	60
d) Morbidité liée au traitement.....	61
4) Anatomopathologie.....	66
5) Résultats thérapeutiques.....	66
6) Facteurs pronostiques.....	74

Chapitre III - Discussion et Revue de la littérature	79
1) Données épidémiologiques	81
a) Age au diagnostic	81
b) Sex-ratio	82
2) Données anatomo-cliniques	83
a) Anatomopathologie	83
b) Symptomatologie clinique	85
3) Localisations anatomiques et dissémination métastatique	91
a) Localisations anatomiques	91
b) Dissémination métastatique	96
4) Prise en charge thérapeutique.....	100
a) Chirurgie	100
a) Radiothérapie	109
b) Chimiothérapie.....	112
c) Morbidité liée aux traitements	122
5) Survie et facteurs pronostiques	128
a) Taux de survie dans la population pédiatrique.....	128
b) Formes agressives de l'enfant jeune	130
c) Type histologique.....	134
d) Localisation anatomique	135
e) Volume tumoral	137
Conclusion.....	138
Annexes.....	142
Bibliographie.....	161

Introduction

Les chordomes sont des tumeurs dérivées de résidus de la notochorde primitive et développées le long de l'axe rachidien. Il s'agit de tumeurs rares qui représentent moins de 0.2% des tumeurs cérébrales primitives^{1,2} et moins de 5% des tumeurs osseuses primitives^{1,3,4}. Leur incidence est inférieure à 1/million d'habitants^{3,5}, avec un pic d'incidence entre la 4^{ème} et la 6^{ème} décades^{3,6,7} ; moins de 5% des chordomes surviennent dans les deux premières décades⁷⁻¹⁰, avec un sex-ratio proche de 1⁹. Contrairement à l'adulte chez qui les localisations sacrées sont majoritaires⁶, les chordomes de l'enfant sont plus fréquemment intracrâniens et localisés en région clivale⁹. Plusieurs cas de localisations extra-squelettiques ont été publiés, mais restent anecdotiques au sein de l'ensemble de la littérature sur le sujet¹¹⁻²⁶. Les chordomes se caractérisent par leur potentiel agressif local et la fréquence des récurrences. Cette capacité à récidiver est favorisée par les difficultés à effectuer une exérèse chirurgicale complète de ces tumeurs, localisées en des sites anatomiques d'accès difficile et riches en structures vasculo-nerveuses. La dissémination métastatique est possible. Son incidence varie de 8.6 à 58% en fonction des séries pédiatriques^{27,28}. En outre, il existe des formes particulièrement agressives de l'enfant jeune, dont l'évolution est souvent fulgurante.

La littérature des cas pédiatriques se limite souvent à des cas cliniques. La prise en charge thérapeutique optimale de ces tumeurs se doit d'être agressive dans le but de parvenir, à défaut d'une rémission complète, au moins à une stabilisation de la maladie. Cette prise en charge est actuellement basée sur une exérèse chirurgicale première la plus large possible suivie d'une irradiation locale, idéalement par protonthérapie. La chimiothérapie n'a pas encore sa place en tant que traitement standard, même si certains auteurs l'ont utilisée avec des résultats parfois encourageants²⁹. La stratégie thérapeutique fait donc appel à de nombreux acteurs, dont la collaboration est essentielle dans le but d'optimiser l'efficacité des traitements tout en limitant leurs effets indésirables.

Quelle est la stratégie idéale ? Jusqu'à quel point se doit-elle d'être « agressive » ? Sur quels critères est basée la collaboration entre les différents acteurs du traitement ? Quelles sont les perspectives thérapeutiques à venir ? Autant de questions essentielles auxquelles nous nous proposons d'apporter quelques éléments de réponse à travers une série clinique originale et une revue détaillée de la littérature. Nous avons dans ce travail repris les résultats d'une série de 31 patients âgés de moins de 18 ans pris en charge entre 1966 et 2012 à l'Hôpital Necker-Enfants malades et/ou à l'Hôpital Lariboisière, à Paris, pour un chordome intracrânien ou rachidien. Pour chaque patient ont été recueillies des données épidémiologiques, cliniques, radiologiques et thérapeutiques. Les résultats de cette série ont été comparés à une revue de la littérature réalisée à partir du moteur de recherche Pubmed incluant plus de 120 articles et décrivant plus de 249 cas de chordomes pédiatriques.

Le premier chapitre de notre exposé s'attachera à exposer l'historique de la description des chordomes, à rappeler quelques données fondamentales d'embryologie, d'anatomie et de biologie moléculaire, et à donner une description radiologique de ces tumeurs. Dans un deuxième chapitre, nous présenterons les résultats de la série de Necker-Lariboisière. Enfin, un troisième chapitre nous permettra de discuter ces résultats à la lumière des données de la littérature, actuelle et passée.

Chapitre I

Généralités

1) Historique

Même si le terme « chordome » n'est apparu que secondairement, les premières descriptions de ces tumeurs remontent à la fin du 19^{ème} siècle.

Luschka³⁰ (Figure 1) fut le premier à signaler en 1857 l'existence de petites tumeurs molles transparentes ressemblant à de la gelée (« jelly-like ») au sein du *clivus blumenbachii* (*dorsum sellae*).



Fig. 1 - Hubert Von Luschka (1820-1875).
Photo tirée de Tubbs et al.³¹

Virchow³² en fit la première étude histologique la même année. Il nota que ces lésions étaient constituées de cellules vésiculeuses, noyées dans une substance fondamentale homogène et transparente et supposa qu'elles étaient issues de formations cartilagineuses de la synchondrose sphéno-occipitale dont les éléments cellulaires avaient subi une transformation vésiculaire accompagnée d'un ramollissement et surtout d'un développement exagéré de la substance fondamentale. Il les nomma « *ecchondrosis spheno-occipitalis physaliphora sive prolifera* », en référence à leur aspect en microscopie (du grec *physallis* = bulle, *-phore* = contenir) et à leur origine cartilagineuse supposée. Les observations ultérieures de Hasse³³ et Zenker³⁴ furent publiées sous ce titre.

En 1858, Müller³⁵ étudia le développement du prolongement antérieur de la notochorde. Il observa que cette dernière s'étendait jusqu'à la partie inférieure de la selle turcique, et qu'elle laissait en regard de l'apophyse basilaire un nodule vestigial qui rappelait ceux connus depuis longtemps au niveau des disques intervertébraux. Il compara alors la synchondrose entre le basi-sphénoïde et le basi-occipital à un disque intervertébral, et émit l'hypothèse que les lésions décrites par Luschka et Virchow n'étaient pas des néoformations cartilagineuses, mais bien du tissu chordal. Il nota que ce nodule vestigial antérieur de la chorde pouvait persister après la naissance dans l'apophyse basilaire, alors qu'il disparaissait complètement dans les disques intervertébraux. Chez l'embryon humain, Müller montra aussi que sur tout le trajet de la chorde au sein du cartilage basilaire, il était possible d'observer de petites cavités remplies le plus souvent d'une masse ayant la structure du tissu chordal.

L'idée de Müller ne fit pourtant pas l'unanimité et il fallut attendre 1895 et les travaux de Ribbert³⁶ pour que cette hypothèse soit acceptée et que soit finalement établie l'origine notochordale de ces lésions. L'anatomopathologiste de Bonn et son élève Steiner étayèrent leur théorie par des arguments à la fois histologiques et expérimentaux. A partir de l'examen histologique de cinq cas, ils montrèrent d'une part qu'il n'existait aucune forme de transition entre les tumeurs sus-citées et les formations cartilagineuses de voisinage, et d'autre part que les lésions dégénératives observées étaient bien différentes de celles des chondromes. Ils insistèrent aussi sur le fait que ces tumeurs ne se rencontraient que sur la ligne médiane du clivus. Ils eurent par la suite l'idée de ponctionner des disques intervertébraux lombaires de lapins, entraînant ainsi l'expulsion de fragments de *nucleus pulposus*. Ils observèrent alors que le tissu expulsé montrait des phénomènes de prolifération cellulaire, et un accroissement de volume très net. Ces néoformations expérimentales se résorbaient au bout d'un an, mais leurs caractéristiques histologiques

étaient celles des ecchondroses basilaires décrites par Virchow. Ribbert renomma alors ces lésions « *ecchordosis physalifora* », et de là naquit le terme de « chordome ».

Ces premières observations de tumeurs d'origine notochordale n'étaient pour la plupart que de simples trouvailles autopsiques avec un potentiel de prolifération limité, et il faut les distinguer des véritables tumeurs agressives, évolutives, responsables de symptômes cliniques et potentiellement mortelles, que sont les chordomes. Stewart et Burrow³⁷ suggèrent en 1923 de distinguer dans la terminologie ces deux entités cliniques. Ils proposent de nommer « chordomes » les tumeurs malignes symptomatiques, et de nommer « *ecchordosis physaliphora* » les lésions clivales bénignes au potentiel de croissance limité.

Si l'on s'en tient à ces définitions, l'un des premiers cas de chordome (*cliniquement symptomatique*) fut ainsi décrit par Klebs en 1864³⁸ : il s'agissait d'une tumeur du clivus chez un homme d'âge moyen décédé après une série d'accès tétaniformes. Le même auteur décrit en 1889 le premier cas de chordome du rachis mobile, en localisation cervicale³⁹. Linck⁴⁰ décrit en 1909 un cas de chordome nasopharyngé révélé par une otite et une voussure pharyngée. Un an plus tard, Feldmann⁴¹ publie le premier cas de chordome sacro-coccygien chez une femme de 46 ans présentant une tuméfaction résistante et molle de la région sacro-périnéale évoluant depuis près de un an.

Des cas pédiatriques sont déjà rapportés à la même époque. André-Thomas⁴² et Adson⁴³ rapportent les cas d'une jeune fille de 18 ans et d'un garçon de 8 ans présentant des chordomes du clivus en 1923 et 1935 respectivement. Le premier cas de chordome sacro-coccygien chez un enfant aurait été rapporté par Argaud⁴⁴ en 1926, alors qu'en 1935 et 1940, Ellis⁴⁵ et Mixter⁴⁶ décrivent les cas d'une fillette de 8 ans et d'un garçon de 14 ans présentant des chordomes lombaire (L2-L3) et cervical (C2-C4) respectivement.

Depuis, de nombreux cas de chordomes pédiatriques ont été publiés dans la littérature internationale et on compte à ce jour plus de 250 cas de chordomes de l'enfant rapportés, toutes localisations confondues. Cependant, il s'agit majoritairement de cas cliniques et les séries pédiatriques de plus de 10 patients sont rares^{7,27,28,47,48}.

2) Embryologie

L'origine notochordale des chordomes étant établie, une bonne connaissance de l'embryologie du rachis est nécessaire pour comprendre l'origine et la physiopathologie de ces tumeurs.

Le terme « notochorde » vient du grec ancien « *noton* » (dos) et « *chordê* » (corde), littéralement « corde dorsale ». Il s'agit d'une structure tubulaire dorsale présente dans l'embryon de tous les chordés (*chordata*), du plus ancestral d'entre eux, l'Amphioxus, à l'embryon humain⁴⁹. Chez les vertébrés, qui constituent un sous-embanchement des chordés, la notochorde est remplacée au cours du développement par la colonne vertébrale et une partie de la base du crâne.

Formation de la notochorde humaine

Chez l'embryon humain, l'origine de la notochorde remonte à la troisième semaine de vie embryonnaire ; l'embryon est alors un disque ovoïde à grand axe antéro-postérieur constitué de 2 couches cellulaires : l'épiblaste et l'hypoblaste. A partir du 17^{ème} jour, des cellules épiblastiques prolifèrent et migrent vers la ligne médiane, où elles vont former un épaississement du disque embryonnaire le long de l'axe céphalo-caudal appelé « ligne primitive ». Cette dernière s'allonge progressivement à son extrémité caudale alors que sa face dorsale se creuse en forme de gouttière pour former le « sillon primitif ». A son

extrémité rostrale, un amas de cellules épiblastiques constitue la « dépression primitive » au niveau de laquelle se situe le « nœud primitif », encore appelé nœud de Hensen chez les oiseaux (Figure 2).

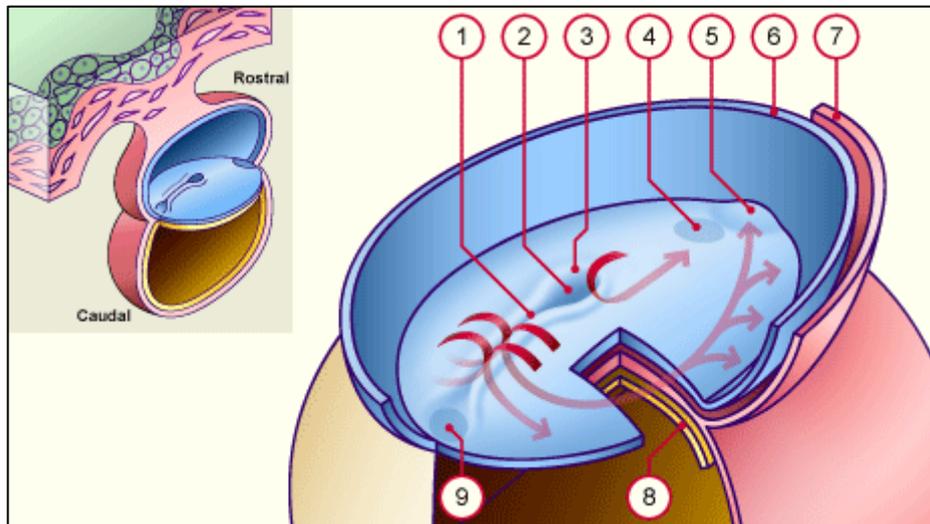


Fig. 2 – Ligne primitive – Vue dorsale. 1 : sillons primitifs, 2 : dépression primitive, 3 : nœud primitif, 4 : membrane oropharyngée, 5 : aire cardiaque, 6 : bord sectionné de l'amnios, 7 : mésoderme, 8 : endoderme, 9 : future membrane cloacale (1+2+3=ligne primitive). Tiré du site : <http://www.embryology.ch/francais/hdisqueembry/triderm01.html#formligneprim>

Débute alors le phénomène de « gastrulation » au cours duquel des cellules épiblastiques prolifèrent et s'invaginent au sein de la ligne primitive via le nœud primitif pour migrer entre les feuillets épiblastique et hypoblastique. Cette migration va aboutir à la formation des 3 feuillets dits « primordiaux » : l'ectoblaste en remplacement de l'épiblaste, l'entoblaste (ou endoderme) en remplacement de l'hypoblaste et le mésoblaste (ou mésoderme) constitué de cellules localisées entre les deux feuillets précédents.

En parallèle, des cellules issues du nœud primitif migrent crânialement sur la ligne médiane. Elles donnent naissance à la plaque préchordale, en position crâniale, et au processus notochordal (ou prolongement céphalique). Cette invagination dite « en doigt de gant » s'allonge par prolifération à son extrémité céphalique, alors que caudalement régresse la ligne primitive ; il s'agit alors d'une formation tubulaire, percée d'un canal axial central.

Par fusion avec l'entoblaste sous-jacent, le processus notochordal va devenir plaque chordale. La plaque chordale se détache ensuite de l'entoblaste qui se reconstitue en dessous d'elle, et forme un cordon plein appelé notochorde (Figures 3-6).

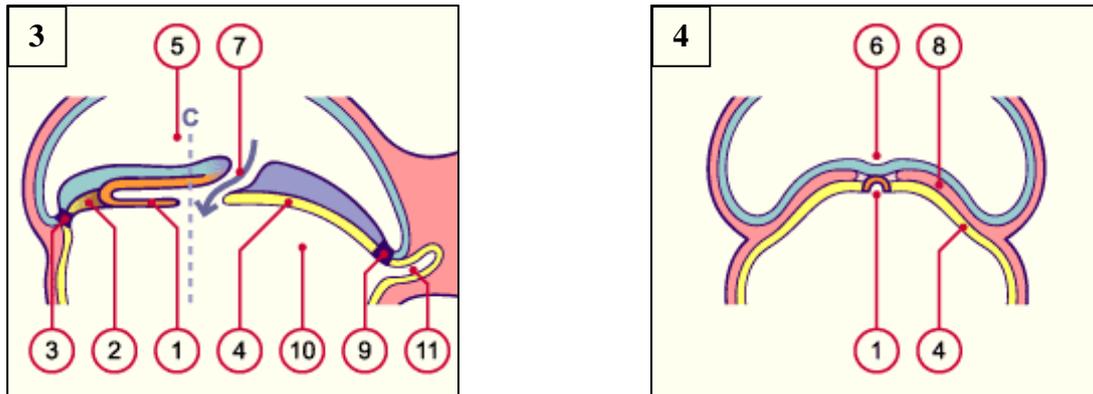


Fig. 3 et 4. Processus notochordal (23^{ème} jour) – Coupes sagittale (Fig. 3) et coronale selon l'axe C (Fig. 4). 1 : processus notochordal, 2 : plaque préchordale, 3 : membrane bucco-pharyngienne, 4 : endoblaste embryonnaire, 5 : cavité amniotique, 6 : gouttière neurale, 7 : canal neurentérique, 8 : mésoblaste embryonnaire, 9 : membrane cloacale, 10 : vésicule vitelline, 11 : allantoïde. Tiré du site : <http://www.embryology.ch/francais/hdisqueembry/triderm03.html>.

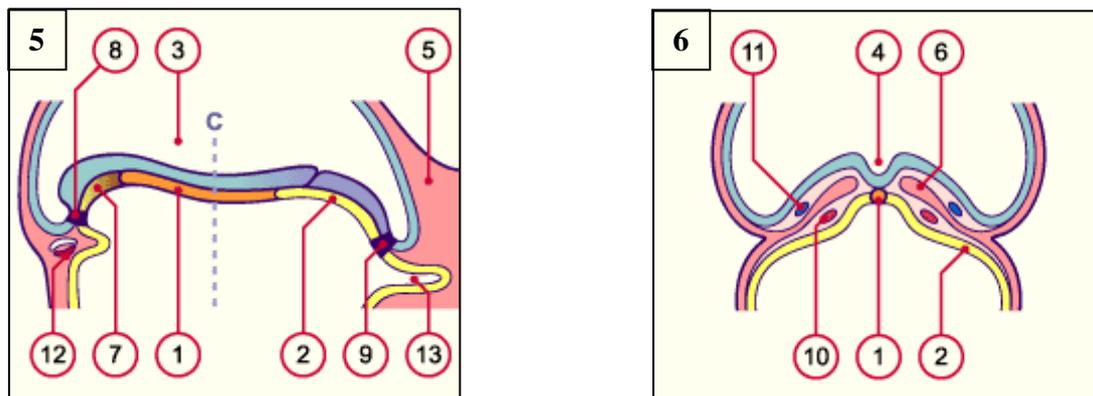


Fig. 5 et 6. Processus notochordal (25^{ème} jour) – Coupes sagittale (Fig. 5) et coronale selon l'axe C (Fig. 6). 1 : notochorde, 2 : endoblaste embryonnaire, 3 : cavité amniotique, 4 : gouttière neurale, 5 : pédicule embryonnaire, 6 : mésoblaste intraembryonnaire, 7 : plaque préchordale, 8 : membrane bucco-pharyngienne, 9 : membrane cloacale, 10 : aortes, 11 : veines ombilicales, 12 : ébauche cardiaque, 13 : allantoïde. Tiré du site : <http://www.embryology.ch/francais/hdisqueembry/triderm03.html>.

La notochorde constitue l'axe longitudinal de l'embryon et joue alors deux rôles principaux. D'une part, elle induit la différenciation de l'ectoblaste médian en plaque neurale. Les bords de celle-ci se rapprochent secondairement, formant la gouttière neurale qui une fois fermée donne le tube neural. Le tube neural est à l'origine du futur système nerveux, mais aussi de divers types cellulaires (mélanocytes, cellules à calcitonine de la thyroïde, cellules médullaires des surrénales...) via les crêtes neurales. D'autre part, la notochorde représente la tige directrice du développement du squelette axial. Sous l'influence de la notochorde, le mésoblaste para-axial se segmente en somitomères, responsables de l'organisation segmentaire du corps : c'est la métamérisation crânio-caudale. Les somitomères donnent ensuite naissance à trois types d'unités embryologiques : les sclérotomes à l'origine du squelette axial, les myotomes à l'origine de la musculature striée du cou, du tronc et des extrémités, et les dermatomes à l'origine des tissus sous-cutanés et de la peau.

La formation du squelette axial se fait par migration des sclérotomes autour de la notochorde, puis par fusion de ceux-ci deux à deux : la partie caudale du sclérotome supérieur conflue avec la partie crâniale du sclérotome inférieur pour constituer le futur corps vertébral. Crânialement, la fusion des quatre premiers sclérotomes sera à l'origine de la formation de l'os occipital ; la fusion du quatrième sclérotome occipital avec le premier sclérotome cervical sera à l'origine du ligament alaire, du ligament apical et du sommet de l'odontoïde.

A ce stade de développement, la notochorde s'insinue à travers les corps vertébraux sur toute la hauteur du futur rachis, traverse le sommet de l'odontoïde puis la partie inférieure du basi-occiput pour longer la face postérieure du pharynx primitif ; enfin, elle pénètre à nouveau le basi-occiput pour se terminer dans le corps du sphénoïde, à la face postéro-inférieure de la fosse pituitaire⁵⁰ (Figure 7). De forme tubulaire, ses extrémités rostrale et

caudale sont quant à elles plus complexes, divisées en branches avec parfois des fragments de tissu notochordal séparés de la structure principale⁵¹. Ces remaniements complexes aux extrémités de la notochorde, absents en regard du futur rachis mobile, pourraient être l'une des explications de la rareté des chordomes en cette localisation anatomique (Figures 8 et 9).

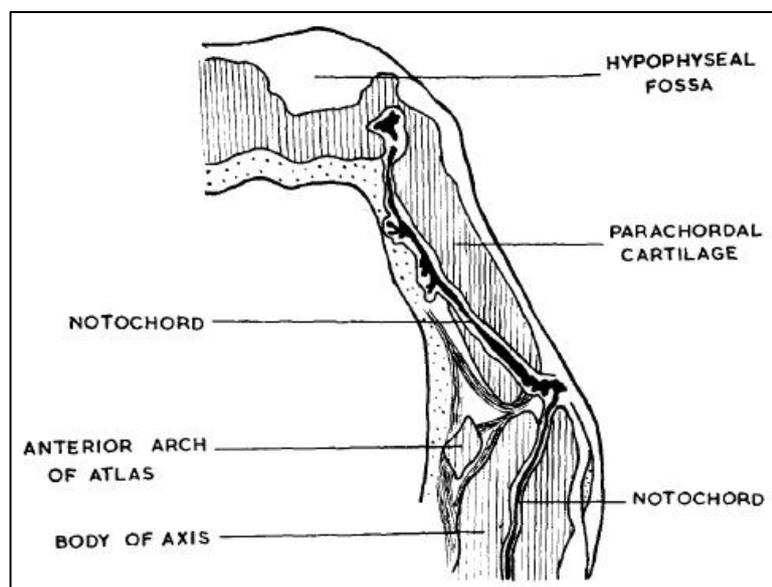


Fig. 7. Coupe sagittale à travers l'extrémité céphalique de la notochorde d'un embryon humain. La notochorde s'insinue successivement à travers le sommet de l'odontoïde, la partie inférieure du basi-occiput, la face postérieure du pharynx primitif, puis à nouveau le basi-occiput jusque dans la fosse pituitaire. Tiré de *Wright, 1967*⁵⁰.

Involution de la notochorde et formation du rachis

Au fur et à mesure de l'ossification des corps vertébraux, la notochorde va ensuite involuer et se scinder en segments qui occuperont progressivement la place des futurs disques intervertébraux⁵¹ (Figures 8 et 9).

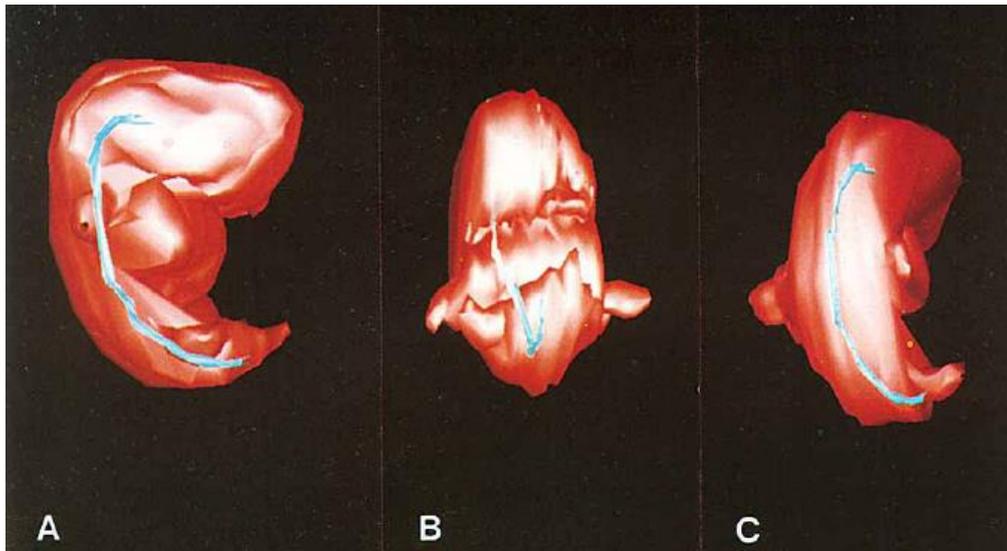


Fig. 8. Représentation tridimensionnelle de la notochorde et de la surface cutanée d'un embryon à 4-5 semaines de gestation – Vues latérale (A), de face (B) et postérieure (C). La notochorde est alors un tube plein régulier dans ses portions cervicale, thoracique et lombaire. En revanche, ce tube se divise et s'expand à ses extrémités rostrale et caudale. Tiré de Salisbury et al⁵¹.

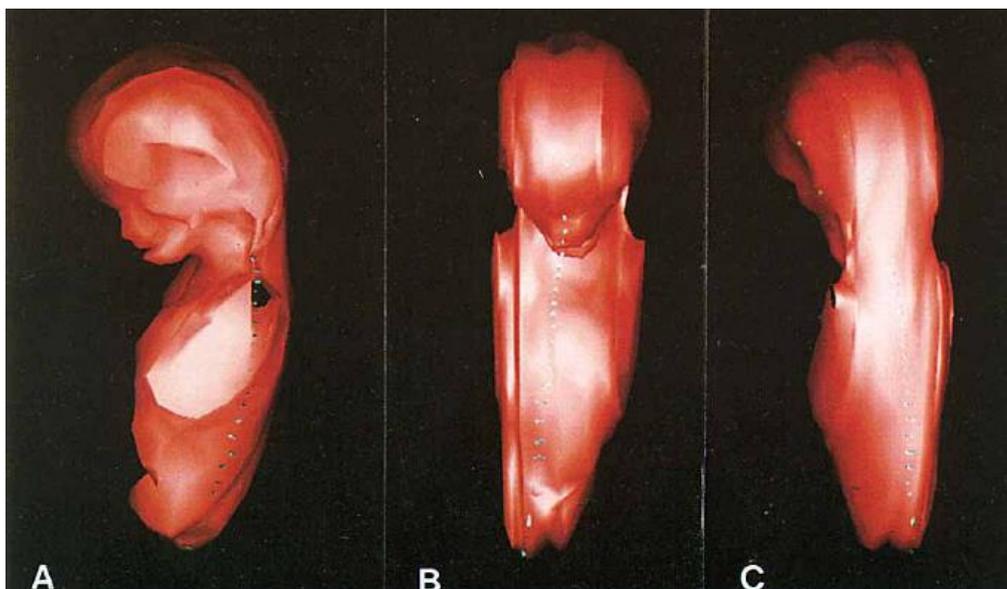


Fig. 9. Représentation tridimensionnelle de la notochorde et de la surface cutanée d'un embryon à 9 semaines de gestation – Vues latérale (A), de face (B) et postérieure (C). La notochorde se segmente en divers fragments en lieu et place des futurs disques intervertébraux. Tiré de Salisbury et al⁵¹.

Organisées en travées au sein d'un stroma myxoïde, les cellules notochordales sont alors constituées d'un cytoplasme granulaire éosinophile ; elles formeront finalement les *nuclei pulposi* des disques intervertébraux. Cette involution notochordale se fait de telle façon que le tissu notochordal n'est plus supposé être retrouvé dans les corps vertébraux au-delà de 10 semaines de gestation⁵². Dans les disques intervertébraux, le tissu notochordal semble également disparaître progressivement pour être totalement remplacé par du tissu fibrocartilagineux entre l'âge de 1 an et 3 ans⁵³. Pourtant, comme le note Horwitz, l'involution notochordale peut être bloquée en n'importe quel point de la notochorde, laissant ainsi place à des reliquats notochordaux susceptibles de subir secondairement des phénomènes d'hyperplasie⁵⁴. Des études embryologiques portant sur des embryons et fœtus humains ont en outre montré que des vestiges notochordaux peuvent persister n'importe où sur le site d'évolution de la notochorde, avec des localisations préférentielles à ses extrémités céphaliques et caudales^{54,55}.

Rôle des nuclei pulposi et des vestiges notochordaux dans la genèse des chordomes

Le nucleus pulposus, considéré par certains comme le seul reste de la notochorde, a longtemps été considéré comme le point de départ des chordomes. Déjà en 1858, Müller³⁵ avait comparé la synchondrose entre le basi-sphénoïde et le basi-occipital à un disque intervertébral pour expliquer l'origine notochordale des lésions clivales observées par Luschka³⁰ et Virchow³². Quelques années plus tard, Ribbert³⁶ réalisait son étude expérimentale sur le lapin, et montrait que des hernies de nucleus pulposus pouvaient donner naissance à de véritables tumeurs dont l'aspect histologique était semblable à celui des lésions clivales décrites par ses prédécesseurs. Cette étude fut d'ailleurs confirmée en 1952 par Congdon⁵⁶. Pourtant, l'expérience clinique prouve que les chordomes se développent quasiment toujours à partir des corps vertébraux, et ne sont jamais issus de

disques intervertébraux, en général respectés par la tumeur. De même, les chordomes se développent majoritairement aux extrémités de l'axe crânio-vertébral, au niveau du clivus et de la région sacro-coccygienne, et donc à distance des disques intervertébraux ; à l'inverse, les chordomes du rachis mobile sont rares^{6,9,57}. De plus chez l'homme, le curetage des disques intervertébraux lors de cures chirurgicales de hernies discales n'est jamais suivi de prolifération cellulaire d'origine notochordale réactionnelle. Enfin, certains auteurs ont montré que la brachyurie, facteur de croissance impliqué dans le développement de la notochorde, serait aussi un marqueur spécifique des chordomes alors même qu'elle n'est pas retrouvée dans le nucleus pulposus des disques intervertébraux⁵⁸. Ces différentes données mettent fortement en doute le lien direct entre chordomes et nucleus pulposus.

Le fait que les chordomes dérivent de cellules notochordales s'appuie sur différents arguments. Outre des localisations identiques, il existe des similitudes morphologiques entre les cellules de chordomes et la notochorde, ainsi que des caractères immunophénotypiques similaires⁵³. En fait, les chordomes se développeraient à partir de vestiges notochordaux issus d'une involution incomplète de la notochorde, et bien différents des résidus « normaux » potentiellement retrouvés dans les *nuclei pulposi*.

3) Anatomopathologie

La dernière édition de la classification OMS des tumeurs osseuses et des tissus mous (2013)⁵⁹ distingue, parmi les tumeurs d'origine notochordale, les tumeurs bénignes à cellules notochordales (TBCN) et les chordomes.

a) Tumeurs bénignes à cellules notochordales

Encore appelées restes géants de notochorde ou hamartomes notochordaux, les TBCN sont des « tumeurs bénignes présentant les caractères d'une différenciation notochordale »⁵⁹.

Les TBCN se développent essentiellement dans les os de la base du crâne, les corps vertébraux ainsi que le sacrum et le coccyx. Certains auteurs ont même décrit des cas de TBCN au sein de tissus mous⁶⁰. Dans l'étude autopsique réalisée par Yamaguchi en 2004, leur incidence a été évaluée à au moins 20% au sein d'une série de 100 cadavres d'âges variant de 7 à 82 ans. Les lésions étaient parfois multiples, et 11,5% des clivus étudiés, 5% des vertèbres cervicales, 2% des vertèbres lombaires et 12% des vertèbres sacro-coccygiennes étaient affectées par de telles lésions. Aucune vertèbre thoracique n'était concernée dans cette série⁶¹. Ces lésions peuvent dans certains cas être intra-durales dans la région rétro-clivale ; on les connaît alors sous le nom d'*Ecchordosis Physaliphora* (EP). L'incidence des EP est de l'ordre de 0.5 à 2% en fonction des séries⁵³.

Les TBCN sont en général asymptomatiques et retrouvées de manière fortuite sur des examens radiologiques tels que scanners ou IRM ; elles peuvent donner lieu à des symptômes douloureux ou des signes neurologiques lorsqu'il s'agit de lésions de grande taille (vestiges notochordaux géants, ou EP).

Macroscopiquement, les TBCN sont des lésions intra-osseuses composées d'une substance gélatineuse qui peuvent parfois occuper la totalité d'un corps vertébral (« vestiges notochordaux géants »). Dans le cas particulier des EP, les lésions sont polypoïdes et intra-durales ; elles sont attachées par un fin pédicule au dos de la selle turcique ou à la face postérieure du clivus.

En microscopie, il s'agit de tumeurs bien limitées non encapsulées constituées d'un ou plusieurs feuillets de cellules éosinophiles vacuolisées encore appelées cellules physaliphores. Ces cellules sont incluses dans une trame osseuse souvent sclérotique du fait d'une néoformation osseuse réactive, sans signe de destruction ; il n'existe pas de substance myxoïde intercellulaire, ni de nécrose. Parfois, ces tumeurs contiennent des îlots de moelle

osseuse hématopoïétique^{61,62}. Le réseau vasculaire en leur sein est pauvre ou inexistant⁶³. Les TBCN présentent deux types cellulaires principaux, plus ou moins vacuolisés. Les cellules tumorales les plus vacuolisées ont un noyau rond ou ovalaire déjeté en périphérie ; leur aspect rappelle les adipocytes matures (Figures 10 et 11). Les cellules les moins vacuolisées ont un noyau central de grande taille avec un cytoplasme éosinophile ; ce noyau, le plus souvent rond, est constitué de chromatine fine et dispersée de manière homogène⁶². Dans tous les cas, il n'existe pas d'atypies nucléaires, ni de mitoses visibles. L'immunomarquage est positif pour la vimentine, la protéine S100, l'EMA (Epithelial Membran Antigen), l'AE1/AE3 et la CAM5.2⁶¹. Les EP ont des caractéristiques morphologiques similaires aux TBCN.

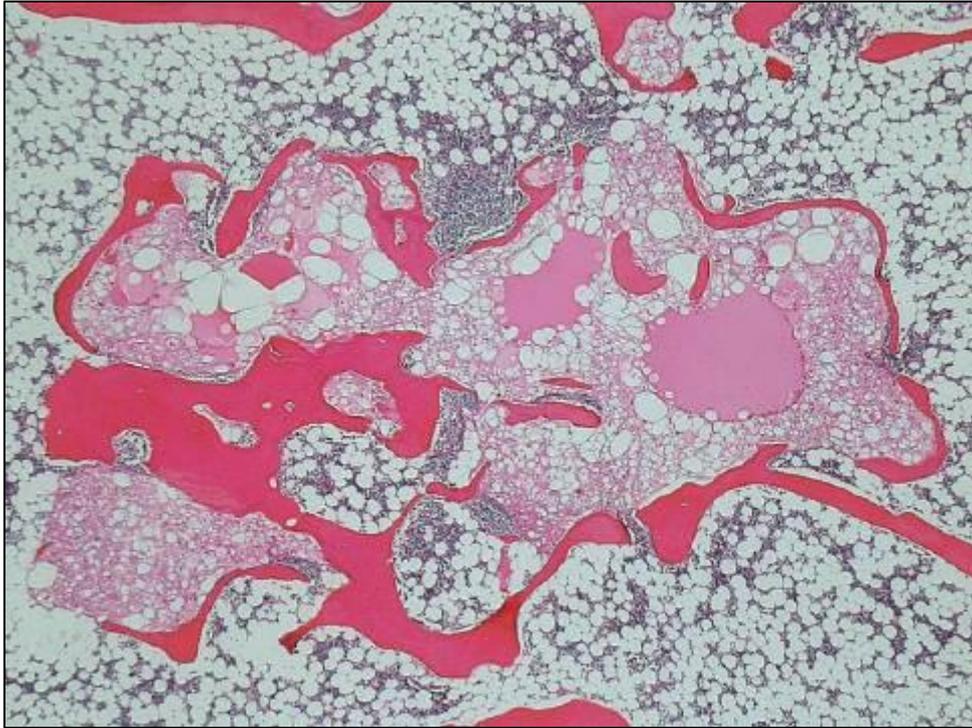


Fig. 10. Coupe histologique de TBCN intra-osseuse. On retrouve des zones bien délimitées de cellules éosinophiles vacuolisées au sein d'une matrice osseuse trabéculaire. Il existe des zones kystisées contenant du matériel éosinophile « colloid-like ». Tiré de Yamaguchi et al.⁶²

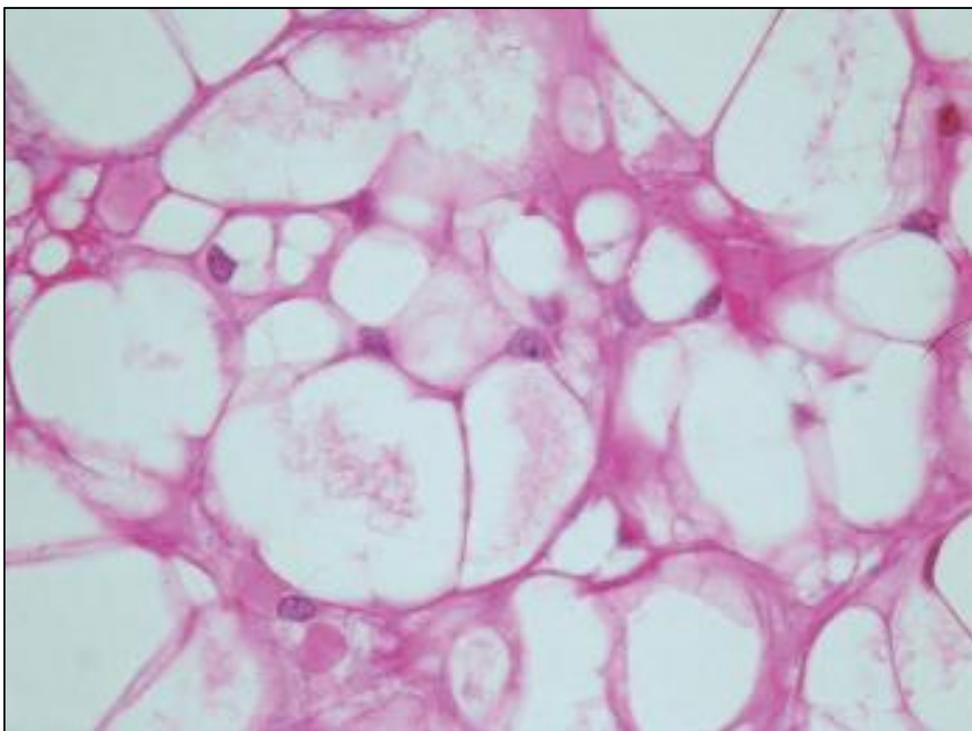


Fig. 11. Vision à fort grossissement de cellules vacuolisées de TBCN. Ces cellules ressemblent à des adipocytes avec de larges vacuoles intra-cytoplasmiques. Les noyaux sont petits, ronds et excentrés. Il n'est pas retrouvé de mitoses ; il n'y a pas de matrice intercellulaire myxoïde. Les vacuoles contiennent une petite quantité de matériel amorphe et éosinophile. Tiré de Yamaguchi et al.⁶²

L'absence d'architecture lobulaire, de travées fibreuses, de matrice myxoïde extracellulaire, de vascularisation ou de nécrose différencie ces tumeurs de leur équivalent malin, le chordome. Par contre, les TBCN pourraient être des précurseurs des chordomes. Yamaguchi a ainsi décrit le cas d'un homme de 57 ans souffrant d'une masse développée aux dépens du coccyx. Après exérèse, l'examen histologique de la tumeur a confirmé le diagnostic de chordome avec comme particularité l'existence d'un foyer de TBCN typique, directement adjacent au chordome. Deux autres foyers sacrés de TBCN ont été retrouvés. La contiguïté entre les deux foyers tumoraux coccygiens bénin (TBCN) et malin (chordome) chez un patient présentant plusieurs foyers de TBCN a mené l'auteur à supposer que les TBCN pouvaient donner naissance à de véritables tumeurs notochordales malignes⁶⁴.

b) Chordomes

Selon la définition de l'OMS⁵⁹, les chordomes sont des « tumeurs malignes présentant les caractères d'une différenciation notochordale ». La classification anatomopathologique appliquée aux chordomes de l'enfant est celle décrite pour les chordomes de l'adulte. Trois catégories de chordomes sont recensées : les chordomes classiques (« chordoma NOS », *Not Otherwise Specified*), les chordomes chondroïdes et les chordomes « dédifférenciés ».

Macroscopiquement, les chordomes sont des tumeurs bleues ou gris ardoisé le plus souvent molles et gélatineuses ; elles peuvent parfois avoir une texture chondroïde plus solide. Ce sont des tumeurs d'aspect nodulaire finement encapsulées et divisées en lobules par de fines travées fibreuses. Elles peuvent contenir des zones hémorragiques, des foyers de nécrose ou encore des kystes. Leur taille est variable et dépend surtout de la localisation de la tumeur. Alors que les chordomes sacrés peuvent devenir très volumineux et atteindre plusieurs dizaines de centimètres, l'expansion des chordomes intracrâniens est plus limitée par les structures osseuses et nerveuses de voisinage.

En microscopie, les chordomes ont une architecture caractéristique constituée de cellules arrangées en travées d'une à plusieurs cellules d'épaisseur ou en lobules plus denses au sein d'une abondante matrice extracellulaire myxoïde. Les cellules tumorales sont rondes ou polyédriques, avec un cytoplasme plus ou moins éosinophile. Certaines sont très volumineuses avec de nombreuses vacuoles intra-cytoplasmiques : ce sont les cellules physaliphores. Ces cellules ont un aspect en toile d'araignée avec de grandes vacuoles intra-cytoplasmiques séparées par de nombreuses et fines cloisons ; ces vacuoles sont remplies de mucine ou de glycogène (Figure 12). Lorsque la vacuole est unique et refoule le noyau en périphérie, la cellule physaliphore peut présenter un aspect de cellule en bague à chaton. Il faut noter que 10% environ des chordomes ne contiennent pas de cellules physaliphores ; l'abondance de ces dernières peut varier de 1 à 100% des cellules. D'autres cellules, plus petites, allongées, d'aspect étoilé seraient des précurseurs des cellules physaliphores. Les foyers de nécrose intra-tumorale sont fréquents et peuvent être très étendus. Des mitoses sont possibles mais elles sont rares, caractéristique habituelle des tumeurs à croissance lentement progressive⁵³. Les atypies et le pléomorphisme nucléaires sont présents à des degrés variables, de mitoses peu fréquentes à de véritables aspects cellulaires sarcomatoïdes. D'une manière générale, les chordomes présentent souvent un haut degré d'hétérogénéité histologique intra-tumorale⁵⁹.

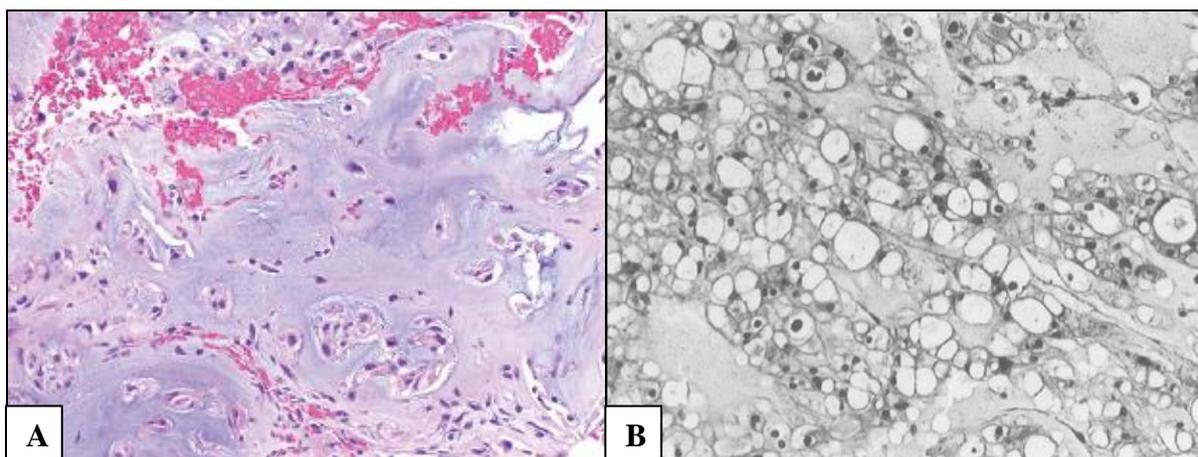


Fig. 12. A. Chordome classique avec une faible cellularité et une matrice myxoïde abondante B. Chordome classique avec cordons de cellules physaliphores au sein d'une matrice intercellulaire myxoïde moyennement abondante. Tirés de Ridenour et al.²⁸ (A) et Ishida et al.⁶⁵ (B).

Les chordomes expriment les Cytokératines (CK 8, 18 et 19 notamment), l'EMA et la protéine S100. La brachyurie (« facteur de croissance T »), facteur de croissance connu pour être impliqué dans le développement de la notochorde, est considérée comme un marqueur hautement spécifique des chordomes. Elle permettrait de distinguer les chordomes des néoplasies morphologiquement similaires telles que les chondrosarcomes, les carcinomes ou les méningiomes chordoïdes.

Les chordomes chondroïdes sont des chordomes dont la matrice extracellulaire s'apparente à la structure des tumeurs cartilagineuses hyalines⁵⁹ (Figure 13). Cette entité pathologique a été introduite en 1973 par Heffelfinger⁶ qui observa, dans sa série de 155 chordomes, 22 tumeurs contenant une composante chondroïde proche de celle décrite dans les chondrosarcomes ou les chondromes. Le stroma de ces foyers chondroïdes ressemble au cartilage hyalin avec des cellules tumorales plus ou moins vacuolisées dispersées dans des lacunes. La répartition des différentes composantes histologiques peut varier de simples foyers chondroïdes dispersés au sein d'une structure chordoïde prédominante, à une répartition égale entre composantes chordoïde et chondroïde^{6,65}.

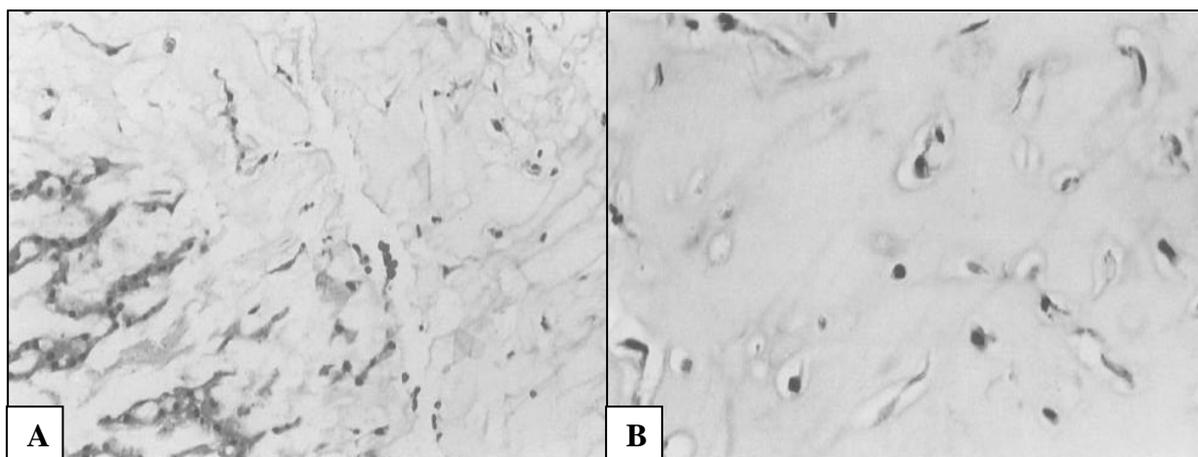
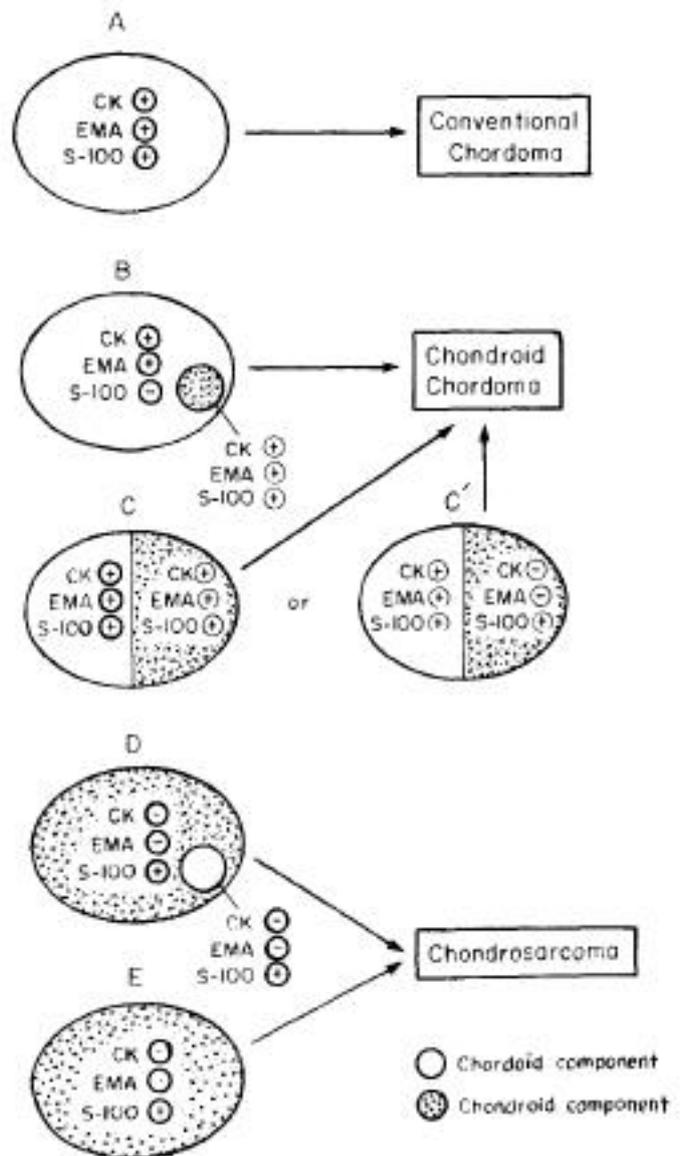


Fig. 13. A. Chordome chondroïde avec des cordons de cellules tumorales (en bas à gauche, composante chordoïde) associés à des zones de substance hyaline (en haut à droite, composante chondroïde) B. Composante chondroïde d'un chordome chondroïde à fort grossissement : cellules tumorales incrustées dans des lacunes de matrice cartilagineuse hyaline. Tiré de Ishida et al.⁶⁵

L'existence des chordomes chondroïdes a longtemps été controversée, certains auteurs considérant que les chordomes chondroïdes n'existaient pas ou étaient extrêmement rares, et correspondaient plutôt à des chondrosarcomes de bas grade⁶⁶. Il semblerait en fait que les chordomes chondroïdes soient des entités à part entière, situées à la frontière entre chordomes et chondrosarcomes. A partir d'une revue de la littérature, Ishida⁶⁵ a proposé en 1994 une répartition schématique de ces tumeurs en fonction de leur profil immunohistochimique mais aussi de la répartition des composantes chondroïdes et chordoïdes en leur sein (Figure 14). Selon lui, les chordomes classiques présentent une composante chordoïde exclusive, positive pour la protéine S100, les CK et l'EMA. Les chordomes chondroïdes se différencient des premiers par la présence en leur sein d'une composante chondroïde variant de simples foyers ponctuels à une répartition équivalente entre composantes chordoïde et chondroïde ; le marquage pour les CK et l'EMA au sein de la composante chondroïde est positif en cas de foyers ponctuels, alors qu'il peut être négatif lorsque cette composante est équivalente en volume à la composante chordoïde. Enfin, les tumeurs présentant une composante chondroïde prédominante sont considérées comme des chondrosarcomes ; elles ont toutes un profil immunohistochimique négatif pour les CK et l'EMA.

Fig. 14. Représentation schématique des combinaisons possibles entre les composantes chordoïdes et chondroïdes au sein de chordomes classiques, de chordomes chondroïdes et de chondrosarcomes de la base du crâne. Tiré de Ishida et al.⁶⁵



Enfin, les chordomes dédifférenciés sont des tumeurs mixtes présentant les caractéristiques des chordomes classiques, associées à des foyers d'ostéosarcome, ou de tumeurs indifférenciées de haut grade avec composante à cellules malignes en fuseaux (malignant spindle cells)⁵⁹.

Cependant, la distinction propre entre les diverses entités tumorales de chordomes n'est pas encore totalement éclaircie et les apports de l'immunohistochimie et de la génétique permettront probablement d'avancer dans la classification de ces différentes variantes tumorales.

4) Biologie

Les publications sur la génétique des chordomes ne sont pas très nombreuses ; elles ne sont en tout cas pas spécifiques des chordomes de l'enfant.

Les études cytogénétiques montrent que la plupart des chordomes présentent des caryotypes hypodiploïdes ou pseudodiploïdes avec de nombreux réarrangements structuraux. Les délétions chromosomiques sont plus fréquentes que les gains de matériel génétique. Les anomalies cytogénétiques les plus fréquentes seraient la monosomie 1 et le gain de matériel génétique sur le chromosome 7⁶⁷.

Il a été montré que le locus 7q33 de la brachyurie, facteur de croissance connu pour être impliqué dans le développement de la notochorde, était fréquemment amplifié au sein des cellules de chordomes. Par ailleurs, l'inactivation de ce même facteur de croissance peut bloquer la croissance de lignées cellulaires de chordomes (U-CH1) *in vitro*, prouvant son implication dans la prolifération cellulaire des chordomes⁶⁸. D'ailleurs, la duplication du gène T de la brachyurie a été mise en évidence au sein de familles touchées par des formes héréditaires de chordomes⁶⁹.

Divers récepteurs à activité tyrosine kinase sont richement exprimés et activés sur les cellules de chordomes. Le récepteur à l'EGF (Epithelial Growth Factor), porté par le locus 7p12, est activé au sein de la lignée cellulaire U-CH1 et amplifié dans des cellules de chordomes humains⁷⁰. Le récepteur β au PDGF (Platelet Derived Growth Factor) sous sa forme activée ainsi que son ligand spécifique PDGF β sont présents au sein de cellules de chordomes. Il en est de même pour le récepteur α au PDGF et le récepteur KIT dans une moindre mesure, également sous leurs formes activées^{71,72}. Tamborini a montré que les gènes de ces trois récepteurs ne présentaient pas de mutations, excluant ainsi des mutations avec

gain de fonction à l'origine de l'activation permanente de ces récepteurs à activité tyrosine kinase ; en revanche, la présence simultanée de leurs ligands propres supporte l'hypothèse d'un mécanisme d'activation par une boucle paracrine/autocrine⁷². Enfin, la même surexpression du récepteur IGF-1 R a été mise en évidence sur des chordomes humains, ainsi que ses ligands IGF1 et IGF2⁷³.

Les gènes suppresseurs de tumeurs CDKN2A et CDKN2B situés en 9p21.3 pourraient aussi être impliqués dans l'oncogenèse des chordomes. Des délétions de ces gènes ont été mises en évidence par méthode FISH et analyse pan-génomique d'échantillons de chordomes, avec une fréquence variable en fonction des localisations tumorales : de 22% dans les formes intracrâniennes⁶⁷ à 70% dans les formes sacrées⁷⁴. Le gène suppresseur de tumeur FHIT (Fragile Histidine Triad) serait également impliqué puisque l'expression de la protéine correspondante est absente ou réduite dans près de 98% des chordomes sacrés et 67% des chordomes de la base du crâne⁷⁴.

Une mutation des gènes suppresseurs de tumeurs TSC1 et TSC2 a été mise en évidence chez des patients présentant une association chordome – Sclérose Tubéreuse de Bourneville (STB). La STB est un syndrome autosomique dominant caractérisé par le développement d'hamartomes en diverses localisations, notamment cérébrales, cutanées, cardiaques, pulmonaires ou rénales. Plus de 70% des cas de STB sont diagnostiqués dans l'enfance, et l'association chordome – STB est assez spécifique de la population pédiatrique. Les enfants concernés sont plus jeunes que les patients atteints de chordomes « isolés », avec des formes sacrées plus fréquentes et un meilleur pronostic au long cours⁷⁵. Les gènes TSC1 et TSC2 étant des composants de la voie des mTOR, cette association fait suspecter une implication de cette voie de signalisation intracellulaire dans l'oncogenèse des chordomes.

Enfin, il n'a pas été mis en évidence de mutations au sein des gènes de l'EGFR (exons 18-21), KRAS, NRAS, HRAS (exons 2-3), ou BRAF (exons 11-15)⁷⁰.

5) Radiologie

L'exploration en imagerie des chordomes se fait idéalement avec le scanner et l'IRM, sans et avec injection de produit de contraste. Au-delà du fait que ces examens vont permettre de suspecter le diagnostic *a priori*, ils vont surtout permettre d'analyser les extensions de la tumeur et ses rapports avec les structures de voisinage aidant ainsi le chirurgien (choix des voies d'abord, de la technique chirurgicale) et le radiothérapeute (évaluation du champ d'irradiation, structures de voisinage) dans le déroulement de la stratégie thérapeutique.

TDM

Même si le scanner n'est pas l'examen de choix pour l'analyse du tissu tumoral, plusieurs éléments scanographiques sont caractéristiques du chordome⁷⁶. En coupes parenchymateuses, les chordomes ont un aspect plutôt hypodense ou isodense par rapport au parenchyme adjacent (Figure 15). L'aspect est souvent hétérogène du fait de l'intrication de zones tissulaires (isodenses), et de zones de nécrose ou de kystes de matériel myxoïde (hypodenses). Cette hétérogénéité se retrouve après l'injection de produit de contraste qui permet de rehausser les zones tissulaires de manière modérée alors que les zones kystiques restent hypodenses. Des calcifications sont retrouvées avec une fréquence variable au sein de la tumeur. Il s'agit en fait parfois plus de séquestres osseux issus de la destruction osseuse par le chordome que de véritables calcifications tumorales.

Le scanner en coupes osseuses millimétriques permet d'analyser avec précision l'extension de la lésion et l'envahissement osseux correspondant. Les chordomes sont des tumeurs ostéolytiques généralement bien limitées qui envahissent l'os en détruisant à la fois la

corticale et le spongieux. Cet examen trouve tout son intérêt dans l'analyse de l'extension des chordomes du clivus (envahissement du corps du sphénoïde, des apex pétreux...), mais aussi pour les chordomes rachidiens afin d'évaluer le degré d'instabilité vertébrale induit par l'envahissement tumoral.

L'angioscanner a un intérêt particulier pour les chordomes de la base du crâne et du rachis cervical puisqu'il permet d'évaluer les rapports de la tumeur avec les structures vasculaires de voisinage (carotides, artères vertébrales, tronc basilaire).

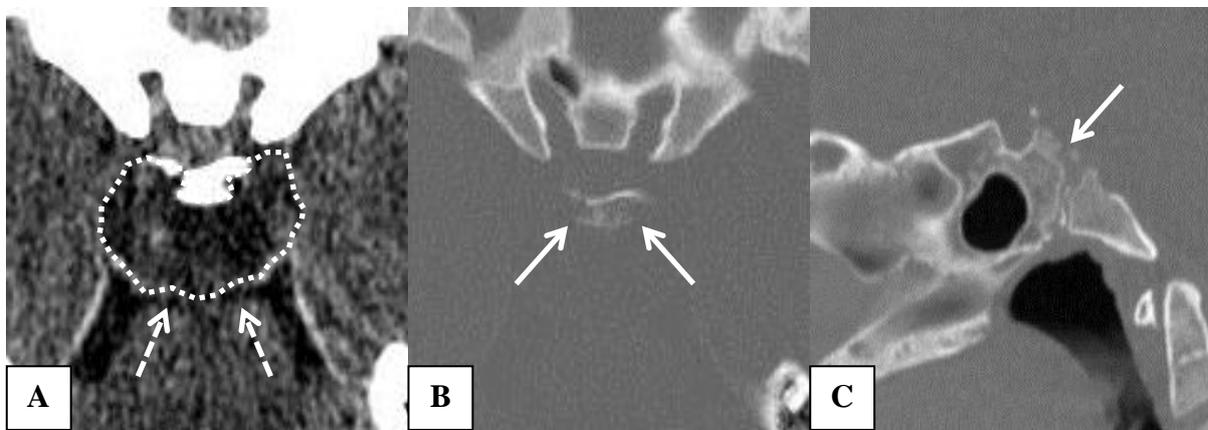


Fig. 15. Chordome du clivus en acquisition scanner A. Coupe axiale montrant la masse hypodense à la face postérieure du clivus (pointillés) et venant au contact du tronc cérébral (flèches) B. Coupe axiale en fenêtrage osseux. Aspect lytique et érodé de la partie haute du clivus et des processus clinoides postérieurs (flèches) C. Coupe sagittale en fenêtrage osseux. Aspect lytique et érodé de la corticale postérieure du sphénoïde (flèches). Cas n°16 de la série de Necker-Lariboisière.

IRM

L'IRM a une meilleure résolution pour l'analyse du tissu tumoral. Elle permet de bien appréhender l'aspect polylobulé et bien délimité de la tumeur. Une fois de plus, les rapports de cette dernière avec les structures tissulaires de voisinage peuvent également être analysés en IRM.

Le chordome se présente comme une tumeur en iso- ou en hyposignal T1 ; des hypersignaux spontanés sont parfois observés en cas de zones hémorragiques ou de kystes de

matériel mucoïde. Son aspect T2 est tout à fait caractéristique : le chordome est en hypersignal T2 franc, avec un aspect polylobulé et de multiples cloisons en hyposignal. En séquence T1 après injection de produit de contraste, le réhaussement est hétérogène : les cloisons prennent le contraste avec un aspect dit « en rayon de miel », alors que les zones de nécrose ou de contenu mucoïde restent en hypo- ou isosignal (Figure 16).

Angiographie

L'angiographie vient en complément de l'angioscanner afin d'évaluer le retentissement du chordome sur les structures vasculaires. Un test de clampage peut être réalisé en cours de procédure afin de préparer un geste chirurgical potentiellement risqué pour une structure vasculaire déterminée.

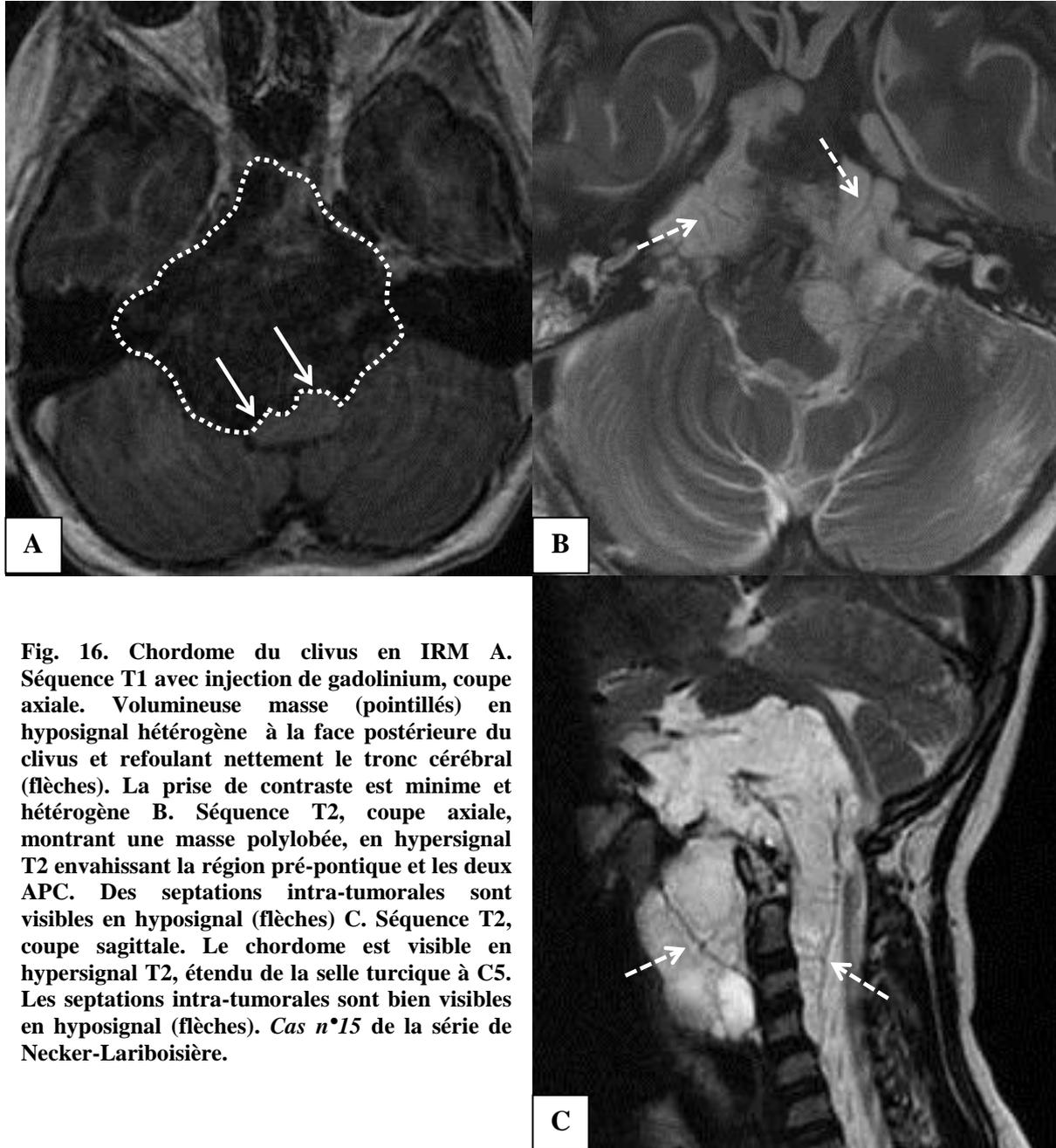


Fig. 16. Chordome du clivus en IRM A. Séquence T1 avec injection de gadolinium, coupe axiale. Volumineuse masse (pointillés) en hyposignal hétérogène à la face postérieure du clivus et refoulant nettement le tronc cérébral (flèches). La prise de contraste est minime et hétérogène B. Séquence T2, coupe axiale, montrant une masse polylobée, en hypersignal T2 envahissant la région pré-pontique et les deux APC. Des septations intra-tumorales sont visibles en hyposignal (flèches) C. Séquence T2, coupe sagittale. Le chordome est visible en hypersignal T2, étendu de la selle turcique à C5. Les septations intra-tumorales sont bien visibles en hyposignal (flèches). Cas n°15 de la série de Necker-Lariboisière.

Chapitre II

Série de Necker-Lariboisière

Une analyse rétrospective de la série de chordomes pédiatriques opérés de 1966 à 2012 à l'Hôpital Necker-Enfants Malades et à l'Hôpital Lariboisière a été réalisée. Les données cliniques, radiologiques, histologiques, les traitements et les résultats ont été revus à partir des dossiers des patients. Les analyses statistiques ont été faites avec le logiciel SPSS Version 20 ; les analyses de survie ont été faites par la technique de Kaplan-Meier et par test du Log Rank. Les différences observées étaient considérées comme significatives pour $p \leq 0.05$.

1) Données épidémiologiques

Trente-six patients ont été pris en charge à Necker et/ou Lariboisière pour un chordome entre 1966 et 2012. Cinq ont été perdus de vue, portant finalement notre série à trente et un patients. Les données cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et le statut final des patients de la série sont résumés en Annexe 1.

L'âge au diagnostic était de 3.6 à 18 ans (moyenne 11.1 ans, médiane 11.8 ans), avec une prédominance de garçons (20M/11F). L'âge moyen des garçons était de 10.6 ans alors qu'il était de 12.1ans pour les filles. La distribution des patients en fonction de leur âge est représentée sur la Figure 17.

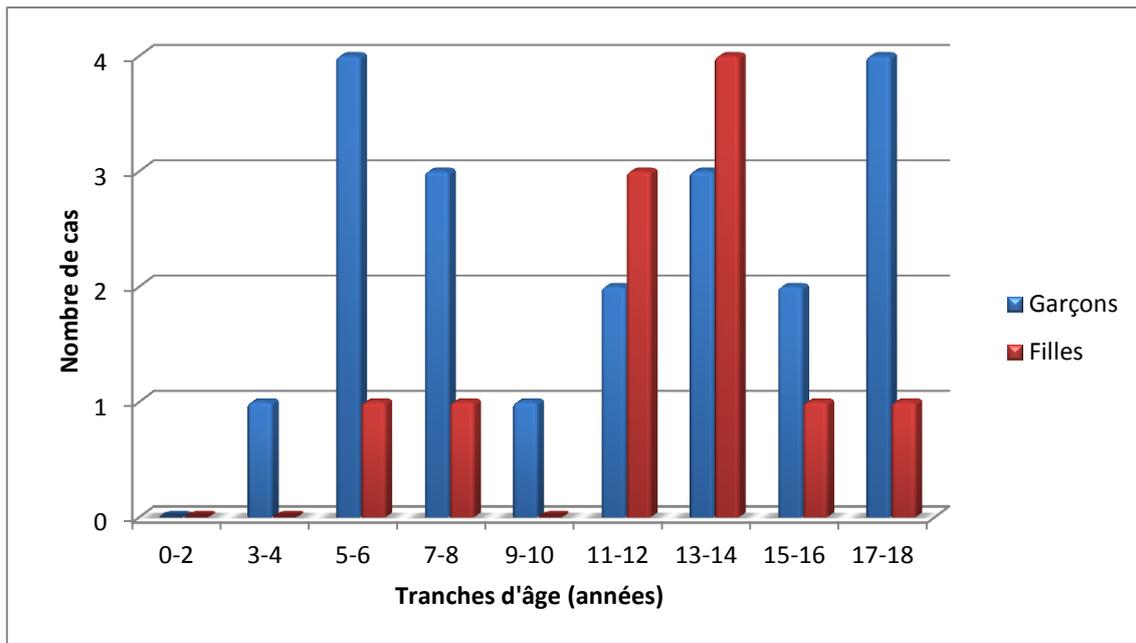


Fig. 17. Distribution des 31 patients de la série en fonction de leur âge.

Plus de la moitié (16/31) étaient des patients adressés par des centres étrangers : 5 Italiens, 2 Espagnols, 2 Algériens, 2 Anglais, 1 Marocain, 1 Sud-Africaine, 1 Chypriote, 1 Libanais et 1 Polonais.

2) Données cliniques

L'atteinte d'une ou plusieurs paires crâniennes et les douleurs rachidiennes sont les symptômes les plus fréquemment retrouvés lors du diagnostic de la maladie. Les divers signes cliniques présents au diagnostic sont résumés dans les Tableaux 1 et 2. La durée moyenne d'évolution de ces symptômes au moment du diagnostic était de 10 mois (médiane 4.5 mois). Aucun patient ne présentait de métastase au diagnostic.

Signes Cliniques	Nombre (%)
Atteinte d'au moins une paire crânienne	17 (54.8)
Douleurs Rachidiennes	11 (35.5)
Céphalées	10 (32.3)
Torticolis	7 (22.6)
Déficit moteur	7 (22.6)
Raideur Rachidienne	5 (16.1)
Radiculalgie	5 (16.1)
Paresthésies	5 (16.1)
Malaise	2 (6.5)
Syndrome cérébelleux	3 (9.7)

Tableau 1. Détail des signes cliniques observés au diagnostic de la maladie.

Paires crâniennes	Nombre (%)
Atteinte d'au moins une paire crânienne	17 (54.8)
<i>VI</i>	8 (25.8)
<i>XII</i>	6 (19.4)
<i>IX</i>	2 (6.5)
<i>X</i>	2 (6.5)
<i>III</i>	1 (3.2)
<i>V</i>	1 (3.2)
<i>XI</i>	1 (3.2)
<i>IV</i>	0 (0)
<i>VII</i>	0 (0)

Tableau 2. Détail des paires crâniennes atteintes au diagnostic de la maladie.

Les chordomes étaient localisés au niveau du clivus (n=9), étendus du clivus au rachis cervical (n=13), localisés à la charnière crânio-cervicale (n=4), situés au niveau du rachis cervical (n=4) ou de la charnière cervico-thoracique (n=1). Aucun cas de chordome sacro-coccygien n'a été pris en charge au cours de la période étudiée.

L'extension tumorale concernait 2.5 étages en moyenne le long de l'axe clivus-rachis. Les chordomes étendus du clivus au rachis cervical s'étendaient jusqu'à C2 (n=11), C3 (n=1) ou C5 (n=1). Les chordomes du rachis cervical s'étendaient de C1 à C3 (n=1), de C2 à C4 (n=2) ou de C2 à C5 (n=1). Un cas de chordome de la charnière cervico-thoracique a été inclus dans cette étude, qui s'étendait de C7 à T2 avec une coulée tumorale épidurale de C5 à T4.

3) Prise en charge thérapeutique

La chirurgie de ces tumeurs ne peut prétendre à les guérir seule. Depuis les années 1990, c'est-à-dire de l'avènement de l'IRM permettant une meilleure analyse des rapports chordome/tissu avoisinant, la stratégie de nos équipes a été d'effectuer une exérèse maximale de façon à mettre l'éventuel résidu à distance du tronc cérébral et de pouvoir ainsi délivrer une dose d'irradiation maximale.

a) Chirurgie

Exérèses chirurgicales

Au total, 82 actes chirurgicaux ont été réalisés dans cette série, comprenant 8 biopsies et 74 exérèses tumorales. Parmi les exérèses tumorales, 50 ont été réalisées sur la tumeur initiale en tant que premier traitement de la maladie, sous la forme d'exérèses tumorales en 1 temps (15 patients), en 2 temps (8 patients), en 3 temps (5 patients) ou en 4 temps (1 patient). Dix-sept exérèses ont été réalisées sur des progressions de résidus (avant ou après irradiation) à raison d'exérèses en 1 temps (9 patients) ou en 2 temps (4 patients). Deux patients ont eu à eux deux 7 chirurgies tumorales dont la répartition n'est pas connue.

En cas d'exérèses en plusieurs temps, le délai moyen entre deux temps chirurgicaux était de 90 jours ; ce délai varie dans la série de 4 jours à 404 jours. Un patient (*Cas n°15*) a eu un total de 4 temps chirurgicaux sur une même lésion sur un intervalle de temps de 455 jours (Figure 20). Les figures 18 à 20 illustrent ces cas d'exérèses chirurgicales complètes ou incomplètes en plusieurs temps.

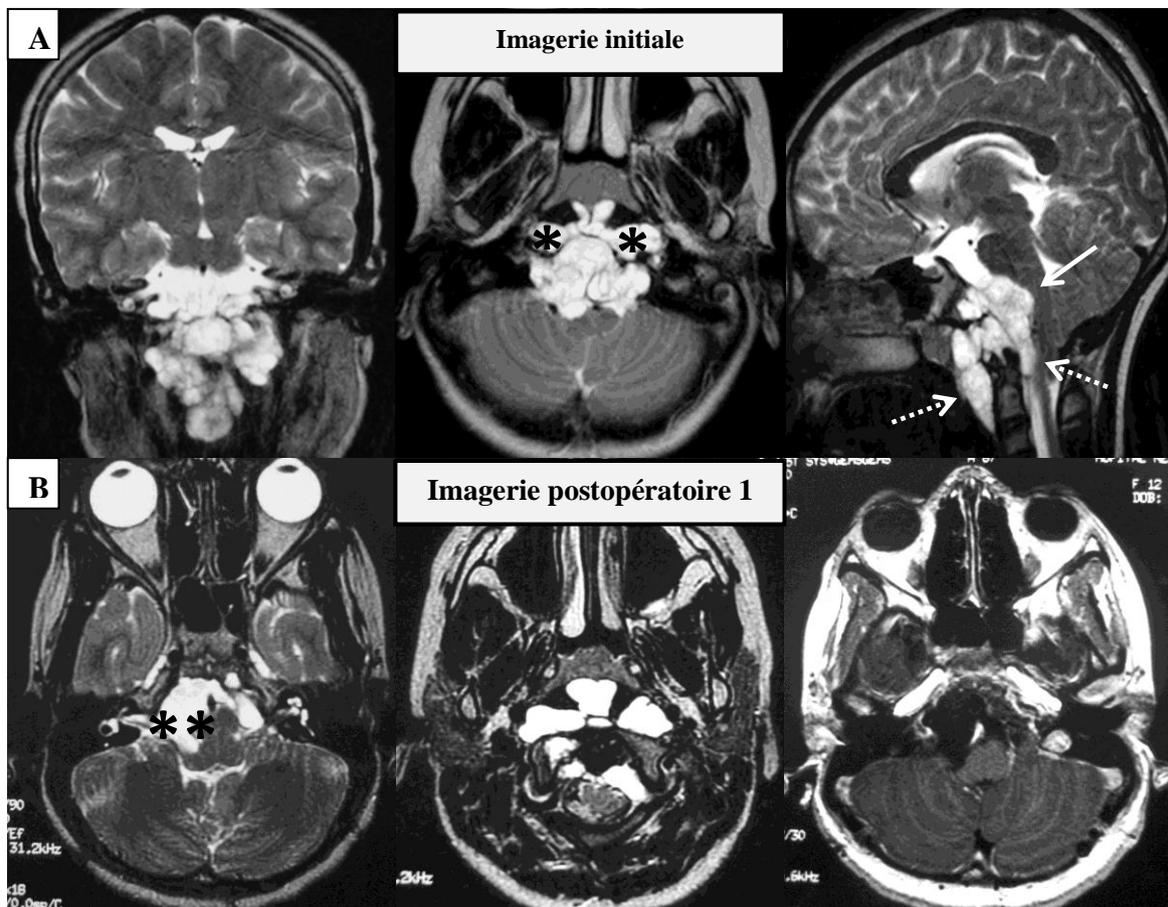


Fig. 18. Exemple d'exérèse en plusieurs temps d'un chordome du clivus étendu au rachis cervical (Cas n°7) A. Imagerie IRM pré-opératoire en séquence T2. Volumineuse lésion envahissant le clivus. Il existe des extensions postérieures avec compression du tronc cérébral (flèche pleine), latérales vers les apex pétreux (*) et les deux angles ponto-cérébelleux, et inférieures dans le foramen magnum et en pré-rachidien jusqu'en C2 (flèches pointillées) B. Imagerie postopératoire après le premier temps d'exérèse par voie sous-occipitale. On note une nette diminution du volume tumoral notamment dans l'APC droit (**); le tronc cérébral est décomprimé.

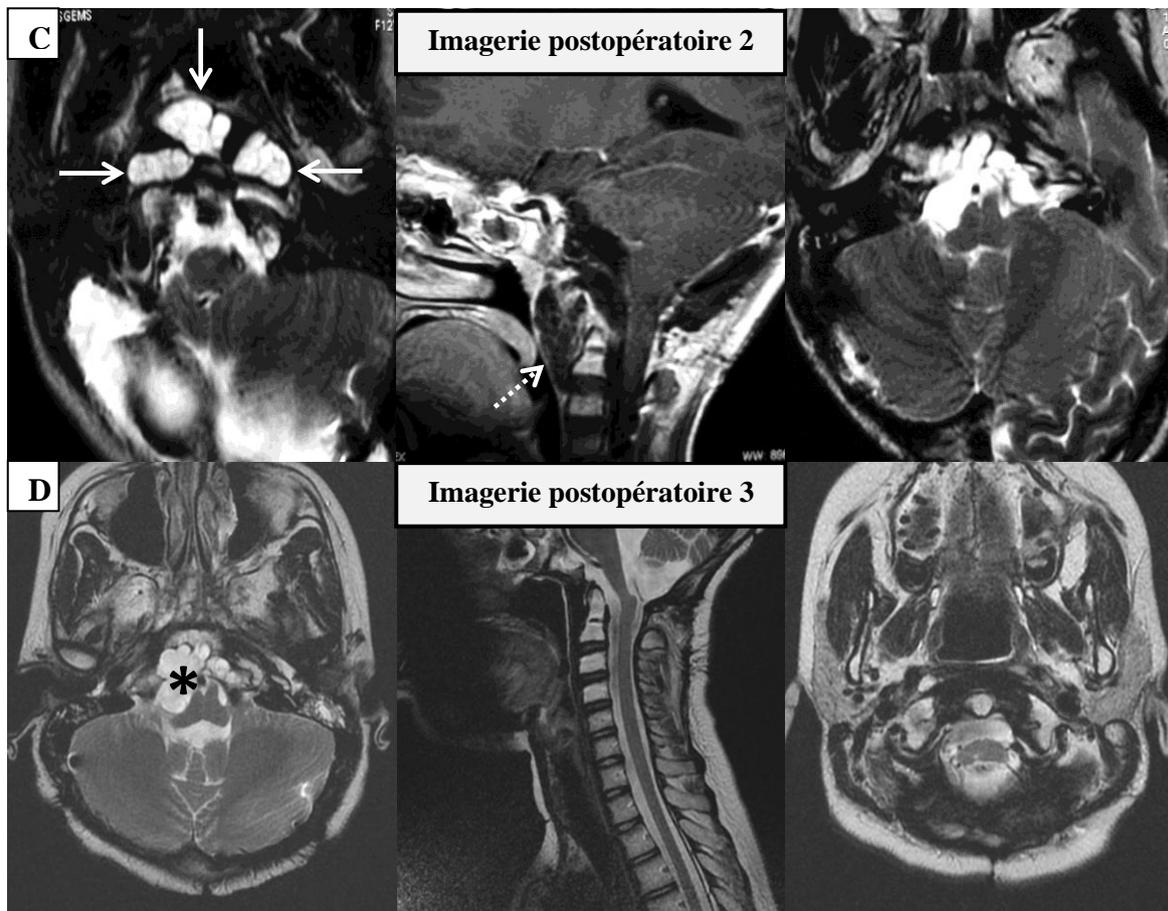


Fig. 18 - suite. Exemple d'exérèse en plusieurs temps d'un chordome du clivus étendu au rachis cervical (*Cas n°7*) C. Imagerie postopératoire après le deuxième temps d'exérèse par voie sous-occipitale. Des résidus sont présents sur le basi-sphénoïde et les 2 apex pétreux (flèches pleines) et en pré-rachidien (flèche pointillée). D. Imagerie finale après le troisième temps chirurgical par voie transorale (et avant irradiation). Un résidu est noté en pré-bulbaire, latéralisé à droite (*). On ne note plus de tumeur en pré-rachidien ou en intra-canaire.

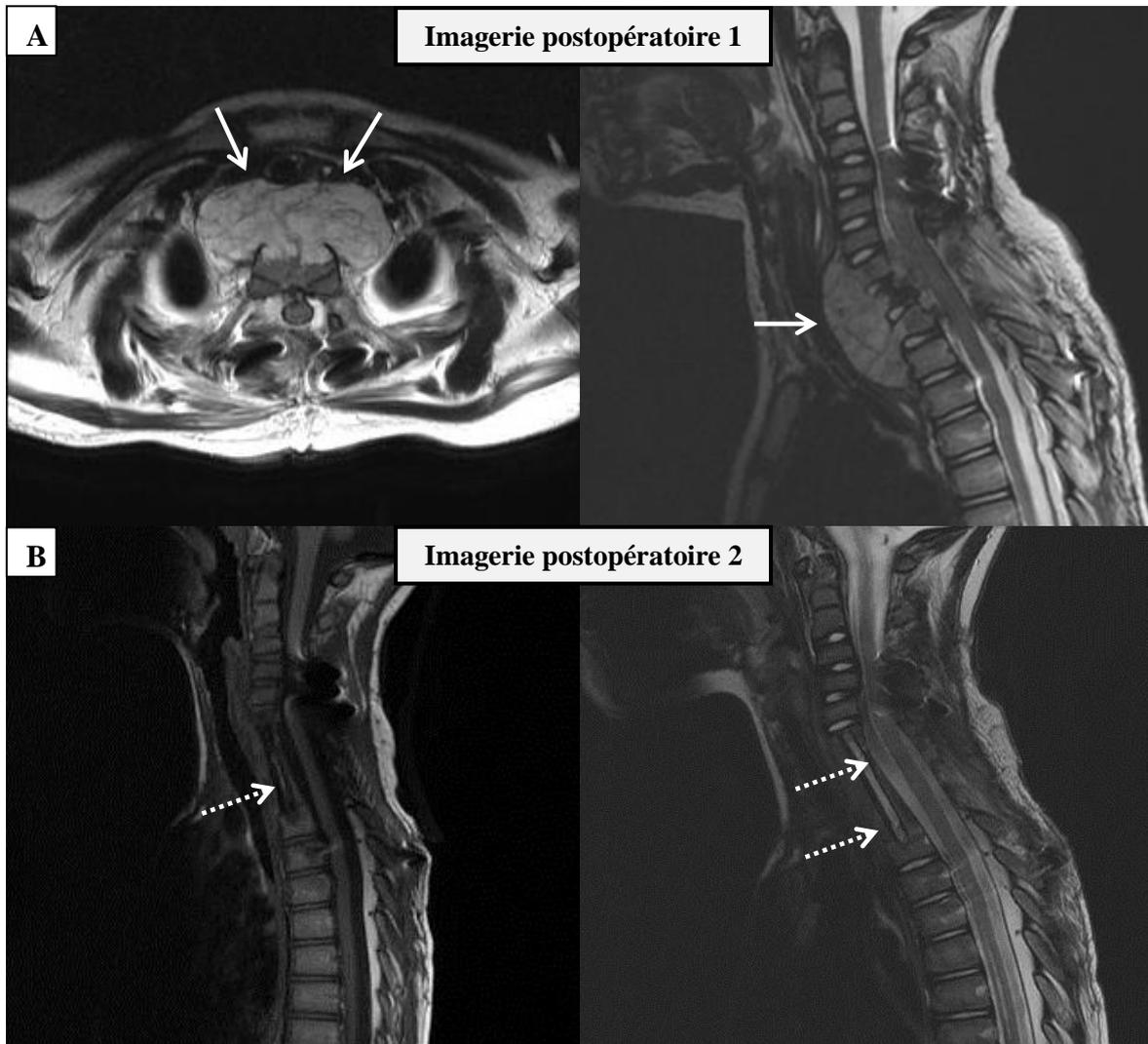


Fig. 19. Exemple d'exérèse en plusieurs temps d'un chordome de la charnière cervico-thoracique (*Cas n°17*) A. Imagerie postopératoire (IRM en séquence T2, coupes axiale et sagittale) après le premier temps d'exérèse par voie postérieure avec laminectomie et ostéosynthèse postérieure. Le contingent intra-canalair a été réséqué. Il persiste le contingent extra-rachidien antérieur (flèches pleines) B. Imagerie finale en séquences T1 et T1 (coupes sagittales) après le deuxième temps chirurgical par voie antérieure transthoracique. Absence de résidu notable ; baguettes tibiales (flèches pointillées) servant de greffon antérieur en lieu et place des corporectomies.

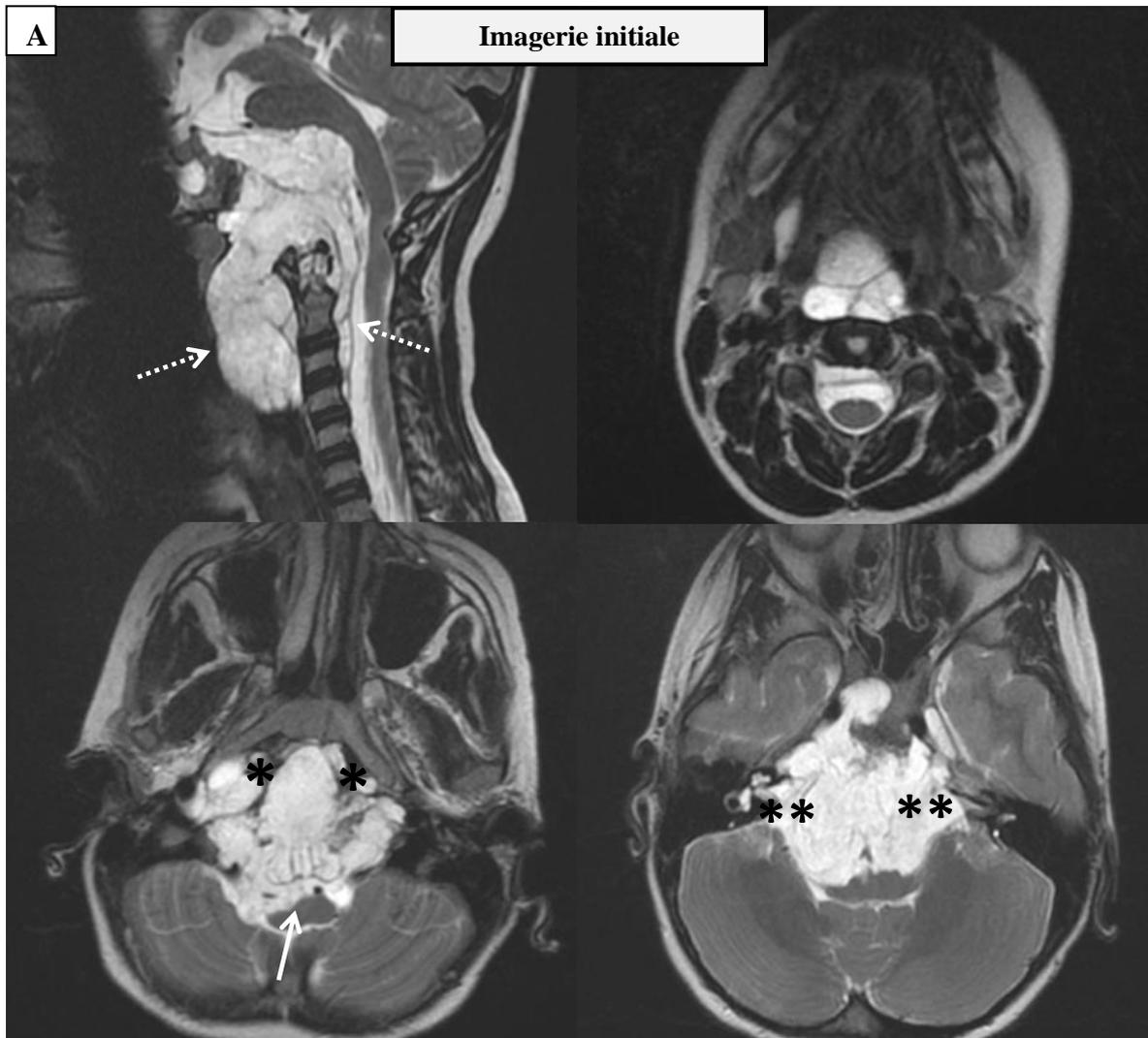


Fig. 20. Exemple d'exérèse en plusieurs temps d'un chordome du clivus étendu au rachis cervical (*Cas n°15*) A. Imagerie IRM pré-opératoire en séquence T2. Volumineuse lésion envahissant le clivus. Il existe des extensions postérieures avec compression sévère du tronc cérébral (flèche pleine), latérales vers les apex pétreux (*) et les deux angles ponto-cérébelleux (**), et inférieures dans le foramen magnum et en pré-rachidien jusqu'en C5 (flèches pointillées).

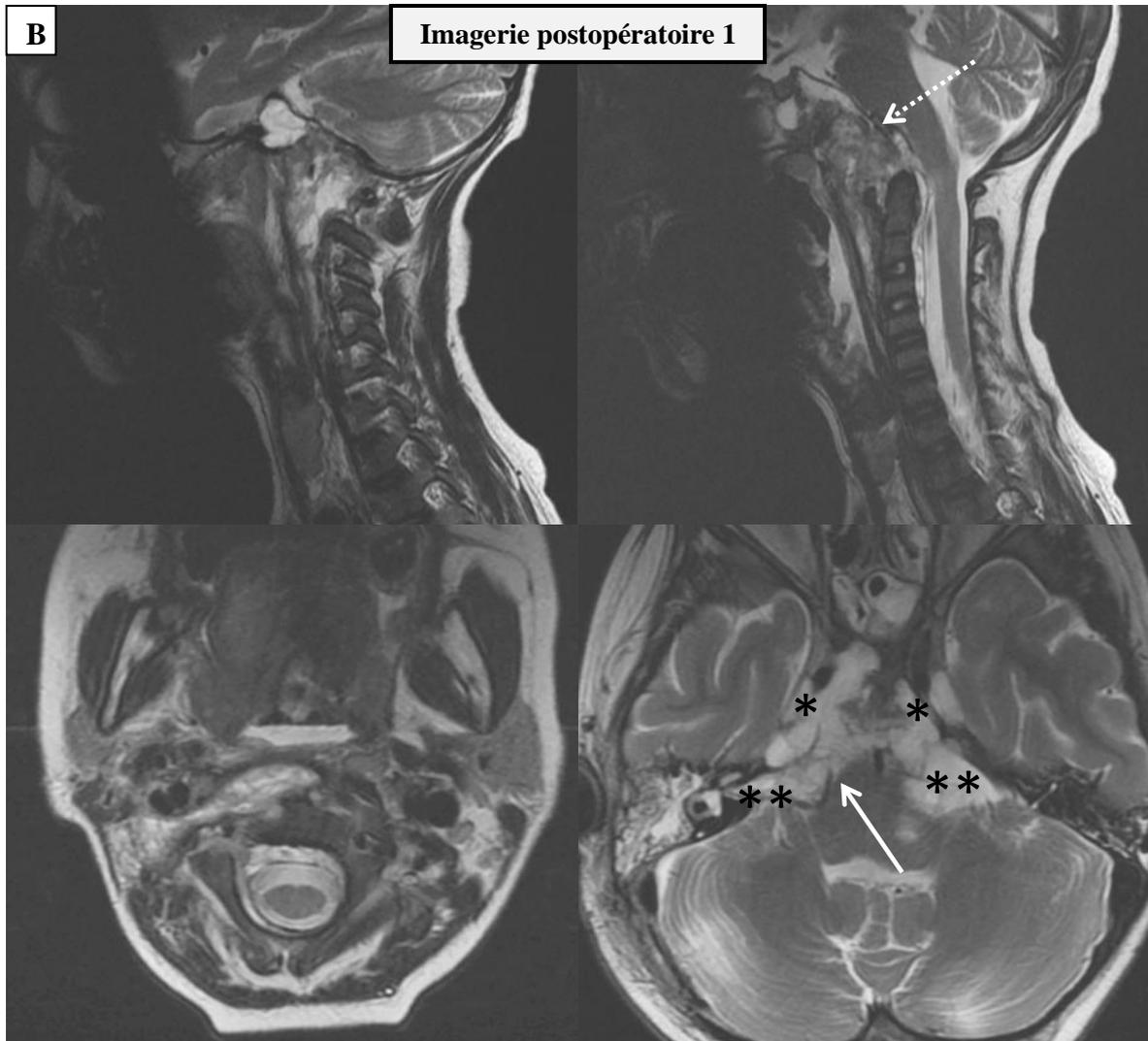


Fig. 20 - suite. Exemple d'exérèse en plusieurs temps d'un chordome du clivus étendu au rachis cervical (*Cas n°15*) B. Imagerie IRM postopératoire en séquence T2 après le premier temps d'exérèse par voies rétrosigmoïdienne et antéro-latérale droites. Nette diminution du volume tumoral avec décompression du tronc cérébral prédominant à droite (flèche pleine). Persistance d'un résidu clival (flèche pointillée) étendu aux deux apex pétreux (*) et aux deux APC (**).

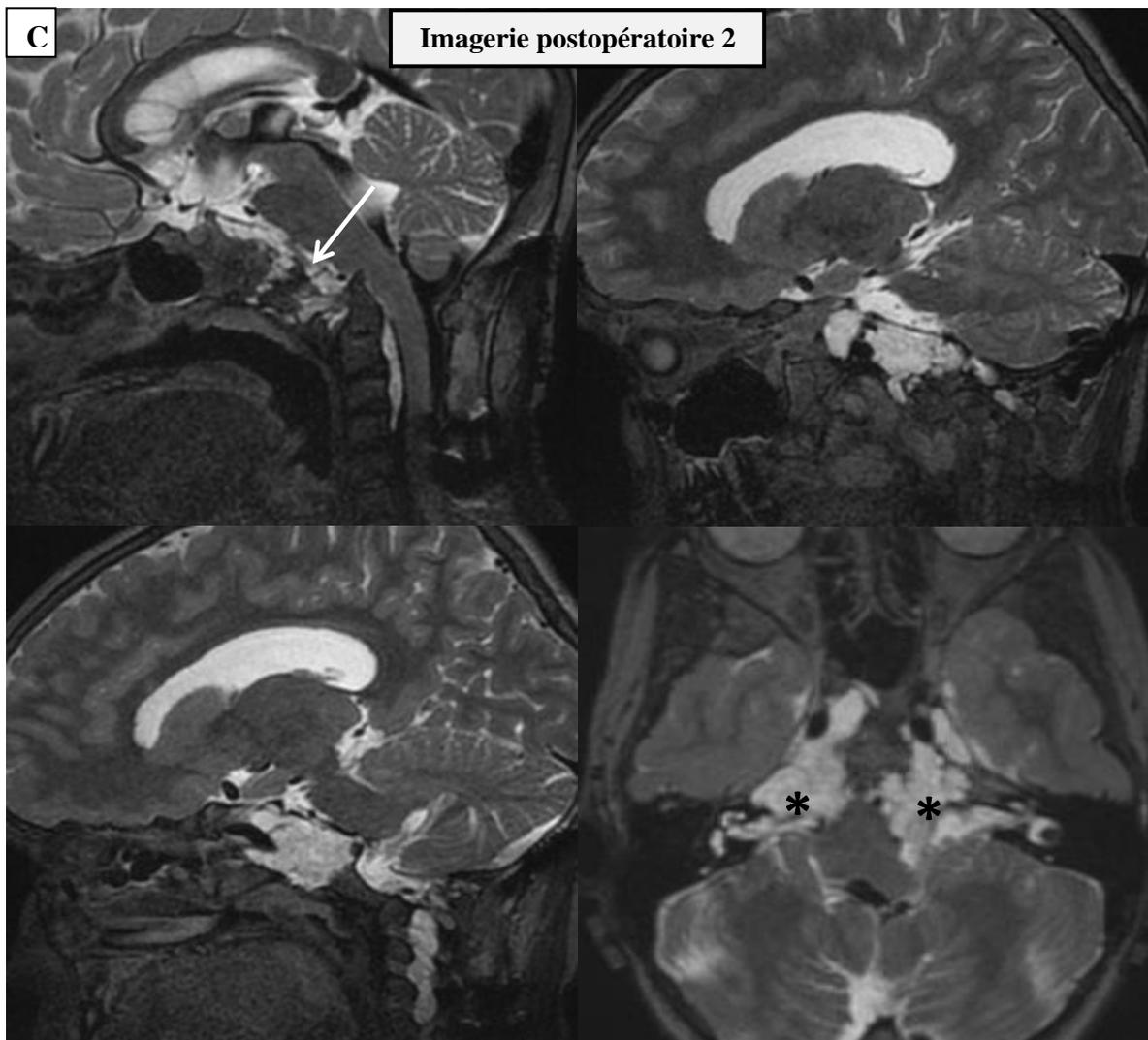


Fig. 20 - suite. Exemple d'exérèse en plusieurs temps d'un chordome du clivus étendu au rachis cervical (*Cas n°15*) C. Imagerie IRM postopératoire en séquence T2 après le deuxième temps d'exérèse par voies rétro-sigmoïdienne et antéro-latérale gauches. Persistance d'un résidu clival (flèche pointillée) étendu en arrière jusqu'aux deux APC (*).

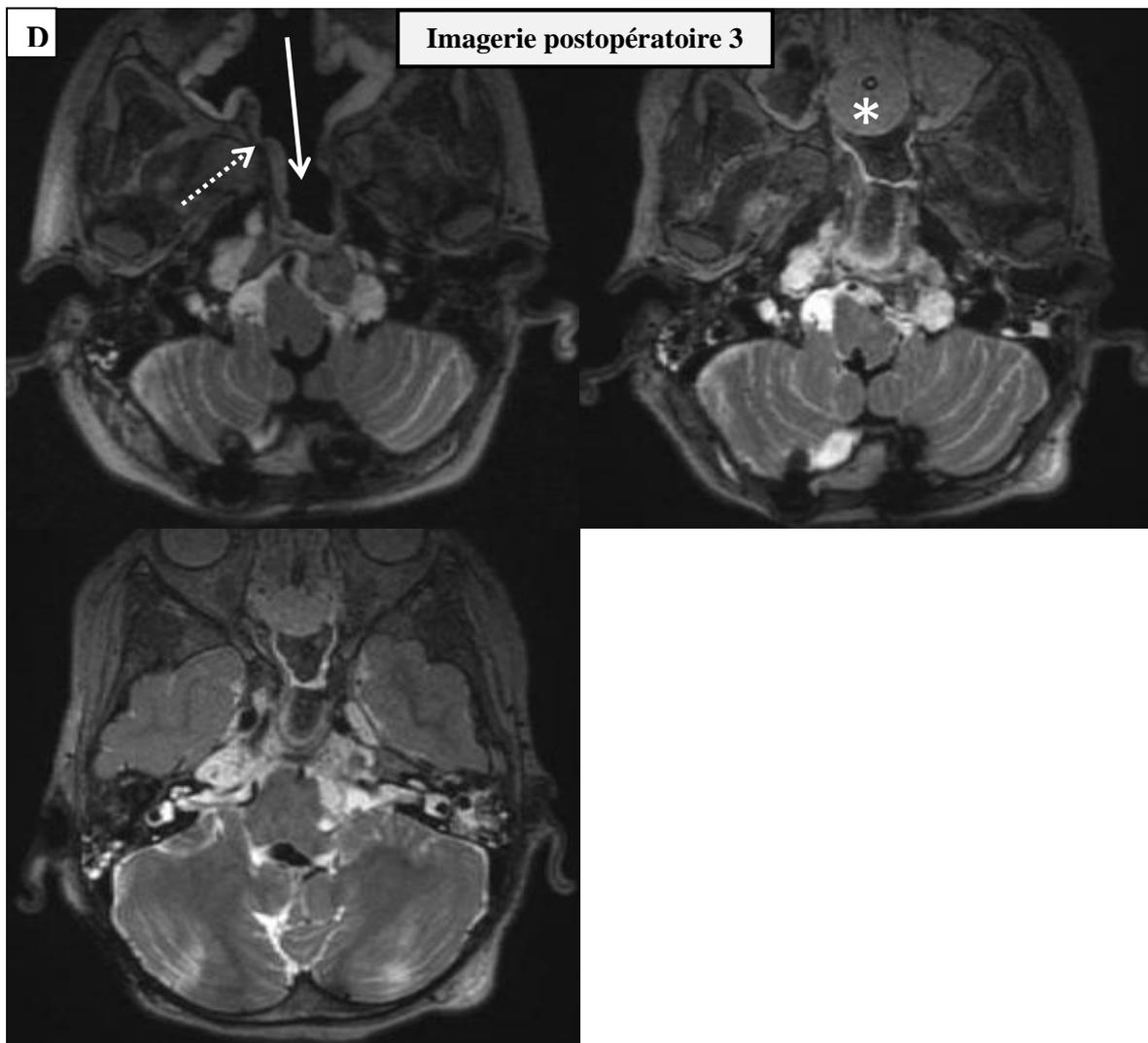


Fig. 20 - suite. Exemple d'exérèse en plusieurs temps d'un chordome du clivus étendu au rachis cervical (*Cas n°15*) D. Imagerie IRM postopératoire en séquence T2 après le troisième temps d'exérèse par voie endonasale. Nette libération du clivus et des deux APC. On note le défaut lié à la voie d'abord (flèche pleine), la sonde à ballonnet (*) en place en postopératoire immédiat pour maintien des lambeaux naso-septaux (flèche pointillée) utilisés pour assurer l'étanchéité de la fermeture.

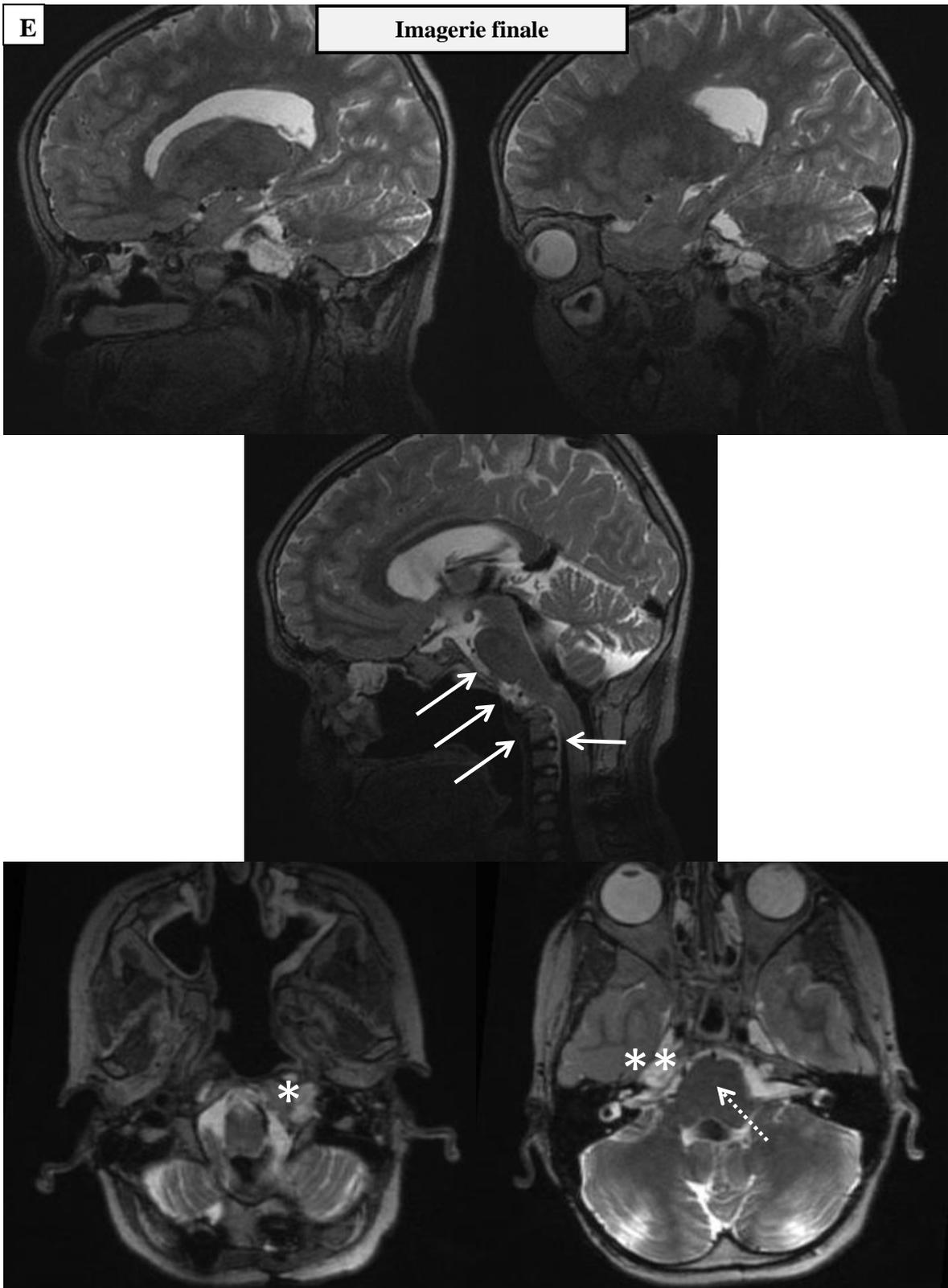


Fig. 20 - suite. Exemple d'exérèse en plusieurs temps d'un chordome du clivus étendu au rachis cervical (Cas n°15) E. Imagerie IRM postopératoire en séquence T2 après le quatrième et dernier temps d'exérèse par voies rétro-sigmoïdienne et antéro-latérale droites. Le clivus et la région pré-pontique sont totalement libérés (flèches pleines). Le tronc cérébral a repris sa place (flèche pointillée). Les contingents pré-rachidien et intra-canaux ont été réséqués totalement. Persistance de résidus para-condyliens gauche (*) et de la partie antérieure de l'APC (**).

Le caractère complet ou incomplet des exérèses chirurgicales a été évalué à partir des imageries lorsqu'elles étaient disponibles, ou à partir de compte-rendu opératoires, d'hospitalisation ou de radiologie dans les autres cas. Une exérèse complète de la tumeur a pu être réalisée d'emblée chez 3 patients, et une exérèse incomplète chez 22 patients ; dans 6 cas, le type d'exérèse n'était pas précisé. Les 3 exérèses complètes ont été réalisées en 1 temps (1 patient, rachis cervical C2-C5, *Cas n°5*), en 2 temps (1 patient, rachis cervico-thoracique C7T2, *Cas n°17*) ou en 3 temps (1 patient, clivus-C2, *Cas n°3*). Aucun des patients concernés n'a présenté de récurrence tumorale à 10 ans, 11 mois et 9 ans du diagnostic respectivement. Parmi les cas d'exérèse incomplète, 1 a montré une régression du résidu, 6 n'ont montré aucune progression du résidu, 4 sont décédés après progression, et les 11 derniers cas ont présenté une progression du résidu menant à une ou deux chirurgies avec exérèse complète (3 patients) ou incomplète (7 patients) (1 cas non précisé). Au final, 6 patients (19.4%) ont eu une exérèse complète et 20 patients (64.5%) une exérèse partielle, d'emblée ou après une phase de progression tumorale. Pour 5 patients, le statut final de l'exérèse chirurgicale n'était pas connu.

Les extensions de ces tumeurs aussi bien vers l'avant qu'en direction des angles ponto-cérébelleux ont dans la majorité des cas conduit à combiner les approches chirurgicales qui ont été multiples : transorale, transsphénoïdale, transfaciale, antéro-latérale, transcondylienne, sous-occipitale, rétro-sigmoïdienne et abords du rachis antérieurs et postérieurs. On note une augmentation de l'utilisation de l'endoscope ces dix dernières années. Les voies d'abord utilisées pour les patients de la série en fonction de la localisation et des extensions tumorales sont précisées en Annexe 2.

Une extension intra-durale du chordome a été retrouvée dans 14 cas ; 13 chordomes étaient strictement extra-duraux (4 cas non précisés).

Les quelques localisations métastatiques observées dans cette série ont aussi donné lieu à des gestes chirurgicaux. Un patient a présenté des métastases cérébelleuse, intra-durale cervicale et commissurale de la main gauche qui ont toutes été retirées chirurgicalement. Un autre patient présentant une métastase vertébrale T3 a été traité par chirurgie de décompression quelques mois après le diagnostic de la lésion.

Ostéosynthèses

Dans 12 cas, un geste de stabilisation rachidienne a dû être associé au geste oncologique. Une fixation occipito-cervicale a été réalisée chez 8 patients (Figure 21), une corporectomie avec greffon osseux autologue chez 2 patients, une ostéosynthèse postérieure chez 1 patient ; une corporectomie avec greffon osseux autologue a été associée à une ostéosynthèse postérieure chez 1 patient (Figure 22). Evidemment, il s'agissait exclusivement de localisations clivales étendues au rachis ou de localisations rachidiennes pures.

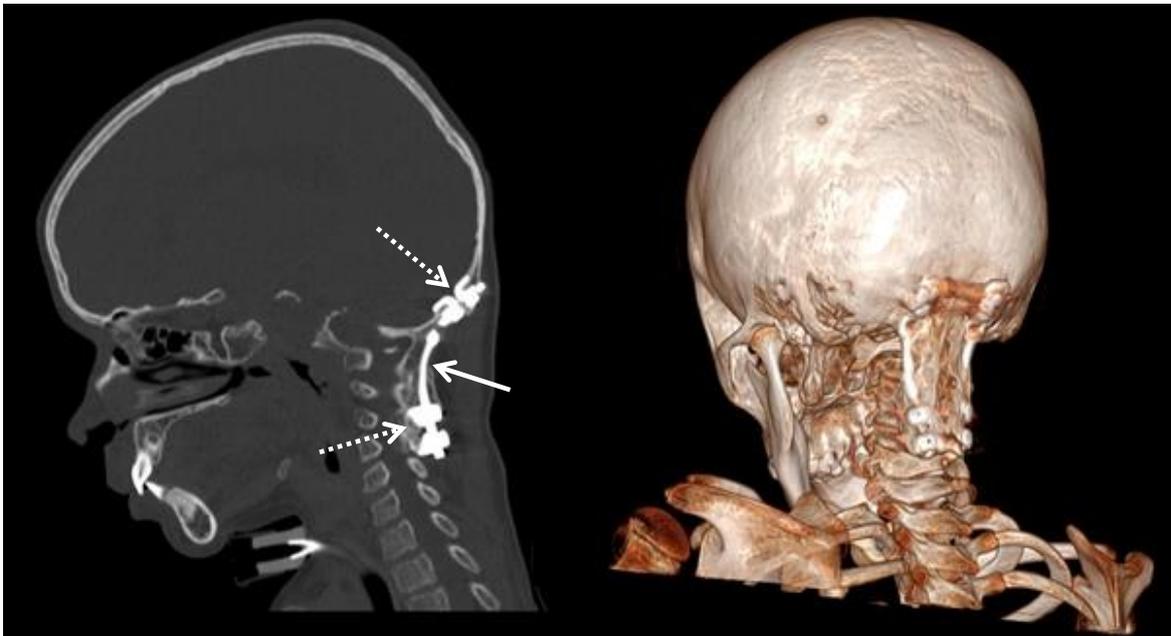


Fig. 21. Fixation occipito-cervicale chez un patient opéré d'un chordome du clivus étendu au rachis cervical (Cas n°15) A. Coupe sagittale de scanner en fenêtrage osseux. Ostéosynthèse avec 2 tiges (flèche pleine) fixées par crochets (flèches pointillées) B. Reconstruction 3D avec vue postéro-latérale gauche.

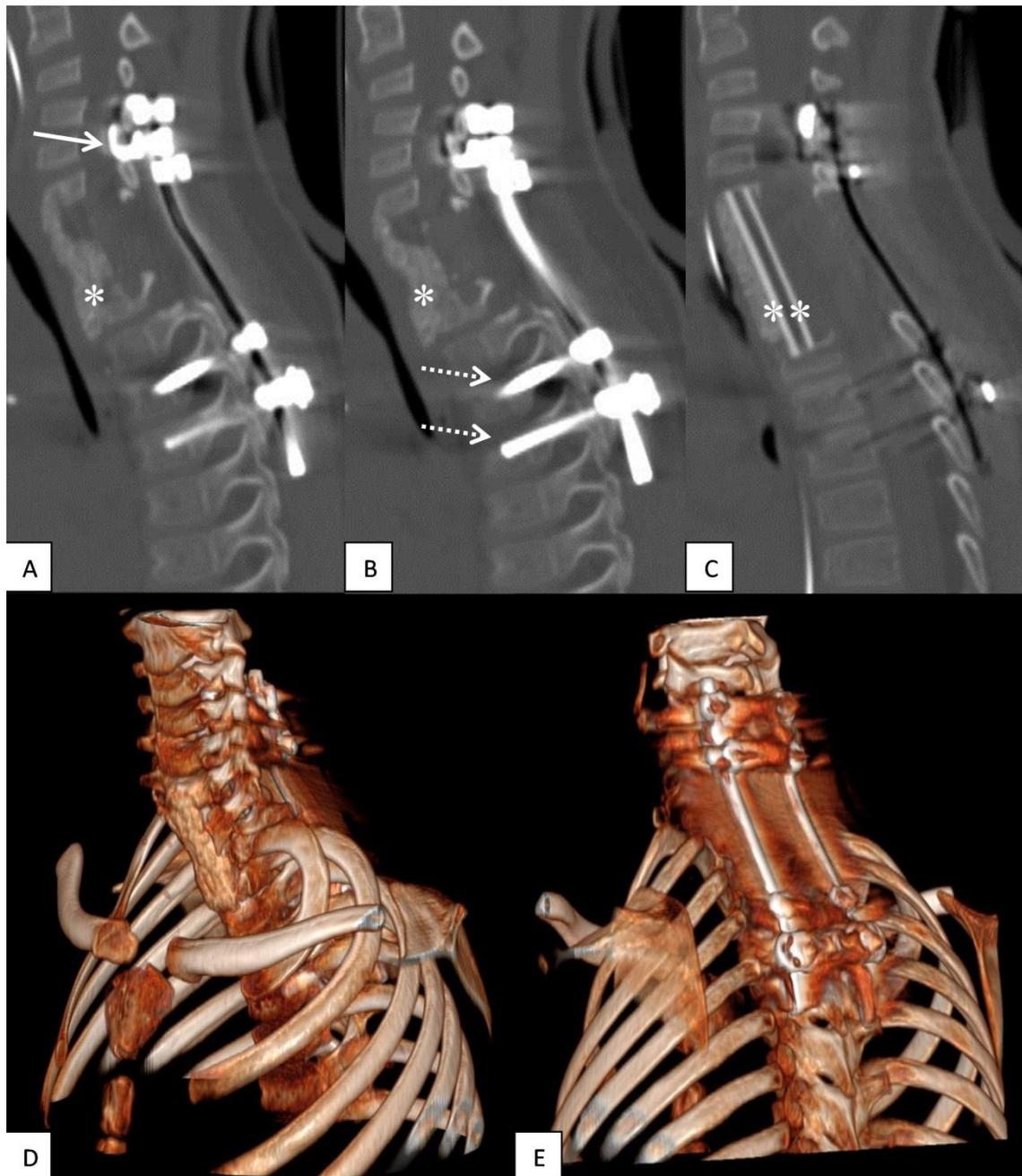


Fig. 22. Corporectomie avec greffon osseux autologue et ostéosynthèse postérieure chez un patient opéré d'un chordome de la charnière cervico-thoracique (Cas n°17) A-C. Coupes sagittales de scanner en fenêtrage osseux. Ostéosynthèse avec 2 tiges fixées par crochets sous-lamaires (flèche pleine) et vis pédiculaires (flèches pointillées). La greffe antérieure est constituée de fragments osseux libres (*) et de baguettes tibiales (**). D-E. Reconstructions 3D avec vue antéro-latérale gauche (D) et postéro-latérale gauche (E).

Les gestes d'ostéosynthèse réalisés dans notre série en fonction de la localisation du chordome et de la voie d'abord et sont résumés dans le Tableau 3.

Cas n°	Localisation tumorale	Voie d'abord pour l'exérèse tumorale	Type d'ostéosynthèse
5	Rachis cervical (C2C5)	Antéro-latérale G + postérieure	Corporectomie/greffe
6	Rachis cervical (C1C3)	Antérieure + postérieure	Fixation occipito-cervicale
8	Rachis cervical (C2C4)	Latérale transcondylienne, transorale, antéro-latérale G	Fixation occipito-cervicale + corporectomie/greffe
9	Clivus – Rachis	Endonasale + transorale	Fixation occipito-cervicale
11	Clivus – Rachis	Latérale transcondylienne, transorale	Fixation occipito-cervicale
12	Clivus – Rachis	Transorale transpalatine	Fixation occipito-cervicale
14	Charnière	Transorale, antéro-latérale G, postéro-latérale D	Fixation occipito-cervicale
15	Clivus – Rachis	Antéro-latérales D et G	Fixation occipito-cervicale
17	Rachis cervico-thoracique	Antérieure + postérieure	Corporectomie/greffe + ostéosynthèse postérieure
24	Clivus - Rachis	Sous-occipitale + laminectomie C1C2	Ostéosynthèse postérieure
31	Charnière	Latérale transcondylienne, transorale	Fixation occipito-cervicale

Tableau 3. Liste des gestes d'ostéosynthèse réalisés dans la série de Necker-Lariboisière en fonction des localisations tumorales et des voies d'abord chirurgicales.

Neuf patients ont dû porter un corset durant leur prise en charge. Pour 5 patients, traités pour des chordomes clivaux étendus au rachis (n=2), du rachis cervical (n=2), ou de la charnière cervico-thoracique (n=1), le port du corset venait compléter une ostéosynthèse préalable. Il s'agissait de corsets type halo-plâtre (n=1, durée de 3 mois) ou thermoformé (n=1) ; pour 3 cas le type n'est pas connu. Pour les 4 autres patients, tous traités pour des chordomes clivaux étendus au rachis, le port du corset constituait le seul traitement orthopédique (2 types non précisés, 1 corset facio-cervico-thoraco-pelvien).

Trachéostomies et gastrostomies

Sept patients ont eu une trachéostomie postopératoire et 3 enfants une gastrostomie postopératoire. Un patient (*Cas n°15*) a eu une trachéostomie avec gastrostomie en préopératoire avant toute chirurgie, et pour une durée totale de 15 mois ; il présentait une volumineuse masse clivale étendue au rachis cervical. Les trachéostomies ont concerné essentiellement des patients présentant une localisation clivale étendue au rachis (6/8) ; 1 patient avait une localisation à la charnière, 1 autre une localisation au rachis cervical. Les gastrostomies n'ont concerné que des localisations clivales étendues au rachis (4/4). Les trachéostomies et gastrostomies étaient toutes transitoires et ont été posées pour des durées variant de 7 jours à 5 mois (3 non précisées) et de 4 mois à 10 mois (2 non précisées) respectivement.

Dérivations du liquide cérébro-spinal

Un geste de dérivation du liquide cérébro-spinal (LCS) a parfois dû être réalisé. Dans l'ensemble de la série, 3 dérivations ventriculaires externes (DVE), 10 dérivations lombaires externes (DLE) et 6 dérivations internes (1 non précisée ; 3 dérivations ventriculo-péritonéales [DVP], 1 dérivation ventriculo-atriale [DVA] et 1 dérivation lombaire interne [DLI]) ont été posées.

- Une DVE a été posée préventivement après une double voie rétro-sigmoïdienne et antéro-latérale, et retirée à J10 postopératoire. Une DVE a été posée en remplacement d'une DLE obstruée, elle-même posée préventivement après une voie transorale ; elle fut retirée au bout de 13 jours. La dernière DVE a été posée préventivement au cours d'une reprise chirurgicale pour étanchéité de la base du crâne dans les suites d'une voie transclivale/transptérygoïdienne endoscopique, et retirée à J11 postopératoire.
- Les DLE ont été posées au cours de procédures par voie transorale (7/10), antéro-latérale (1/10), transclivale endoscopique (1/10) ou de fosse postérieure (1/10). Une DLE a été retirée en fin de procédure, 7 DLE ont été laissées en postopératoire pour des durées de 7 jours (n=2), 9 jours (n=1) ou non précisées (n=4). Dans 2 cas, le « devenir » de la DLE n'était pas précisé.
- Une DVP a été posée en début de prise en charge chez un enfant souffrant d'hydrocéphalie obstructive sur une volumineuse lésion clivale ; elle fut retirée dans un second temps en raison d'un abcès du cul-de-sac de Douglas. Deux DVP ont été posées chez des enfants suivis pour des chordomes clivaux étendus au rachis ; l'une d'elle a été remplacée en cours de suivi par une DVA (raison non connue). Une DLP a été posée en remplacement d'une DLE non sevrable. Une dérivation interne (type non précisé) a été posée dans les suites de l'exérèse d'un chordome de la charnière par voie transfaciale/transptéreuse.

b) Radiothérapie

La radiothérapie a été le principal traitement adjuvant de la chirurgie. Elle a été réalisée après une exérèse maximale (en un ou plusieurs temps) dans le but de mettre à distance la tumeur résiduelle des structures nobles, vasculaires ou nerveuses, et d'en limiter ainsi les effets secondaires. Tous les patients de cette série ont été irradiés, sauf 2. Parmi ces derniers,

un patient est décédé en postopératoire immédiat et n'a pas eu le temps d'être irradié, le second a présenté une évolution fulgurante du résidu tumoral menant à une décision de chimiothérapie sans irradiation. Les modalités de l'irradiation ont été diverses :

- 1 patient a été traité par tomothérapie. Un traitement par protons avait été refusé du fait de la présence de matériel d'ostéosynthèse dans le champ d'irradiation.
- 2 patients ont été traités par radiochirurgie. Un patient a reçu une radiochirurgie sur résidu tumoral (40Gy) en 2005 après exérèse incomplète d'un chordome clival dans un centre étranger, avant sa prise en charge à Lariboisière. Le second a reçu une radiochirurgie (18Gy) sur un résidu évolutif de chordome clival initialement diagnostiqué « adénome hypophysaire » dans un centre étranger ; une irradiation mixte par photons + protons a été secondairement réalisée après une nouvelle chirurgie d'exérèse incomplète et rectification du diagnostic histologique.
- 6 patients ont été traités par irradiation aux photons
- 5 patients ont été traités par irradiation aux protons
- 15 patients ont été traités par irradiation combinée aux photons + protons.

L'irradiation a concerné soit le lit tumoral après exérèse complète, soit le résidu tumoral après exérèse incomplète. La dose moyenne de rayonnement reçue par les patients a été de 65GyEco (Gray Equivalent Cobalt). La dose moyenne était de 55GyEco pour les patients irradiés avec photons seuls, de 72GyEco pour les patients irradiés par protons seuls, et de 69GyEco pour les patients irradiés par combinaison de photons et de protons.

c) Chimiothérapie

Quatre patients de cette série ont été traités par chimiothérapie au cours de l'évolution de leur maladie.

Un patient (*Cas n°8*) a reçu une chimiothérapie selon le protocole RMS 97 avant tout autre traitement devant un diagnostic initial de neurinome malin. L'amélioration clinique sans amélioration radiologique a fait revoir le diagnostic, corrigé secondairement en faveur d'un chordome. La chimiothérapie n'a pas été reprise par la suite.

Un patient (*Cas n°9*) a reçu un traitement par Gleevec[®] devant une nouvelle évolution d'un résidu de chordome clival étendu au rachis, associée à une métastase du corps de T3. Le choix de cette molécule a été motivé par l'intense expression tumorale de c-kit et du PDGFR α et β . Le patient est décédé 4 mois après le début de ce traitement.

Un patient (*Cas n°11*) a reçu une chimiothérapie au cours de l'évolution multimétastatique d'un chordome clival étendu au rachis. L'indication de chimiothérapie a été posée devant une poursuite évolutive de la maladie primitive avec nouvelle lésion métastatique cérébelleuse corticale ; une nouvelle chirurgie d'exérèse ainsi qu'une ré-irradiation avaient alors été refusées. Cinq lignes de traitement ont été proposées, comportant : Adriamycine, Gleevec[®], Nexavar[®], Holoxan[®] et Endoxan[®]. Aucune de ces molécules n'a permis de contrôler la maladie. Le patient est décédé 46 mois après le début des traitements par chimiothérapie.

Un patient (*Cas n°18*) a reçu une association d'endoxan-oncovin-adriamycine devant la suspicion première de neuroblastome ou de sarcome d'Ewing. Après avoir corrigé le diagnostic, et face à une évolution fulgurante de la maladie, la radiothérapie fut refusée et une chimiothérapie par VP16 et carboplatine fut réalisée ; le patient est décédé 4 mois après le début de ce traitement.

d) Morbidité liée au traitement

La morbidité liée au traitement dans cette série est essentiellement liée aux divers actes chirurgicaux. Les complications observées en lien avec la chirurgie étaient les suivantes :

- **infectieuses** : 3 méningites postopératoires et 2 infections du site opératoire d'évolution favorable sous traitement antibiotique adapté ont été notées dans cette série (*Cas n°2, 3, 11, 28, 31*). Un des deux patients présentant une infection du site opératoire a par ailleurs dû être opéré à deux reprises pour lavage de la cicatrice (*Cas n°11*)
- **neurologiques** : 6 patients (*Cas n°2, 5, 7, 8, 13, 20*) ont présenté une aggravation de leur symptomatologie neurologique en lien avec la chirurgie. Il s'agissait majoritairement d'atteintes des paires crâniennes (n=5) incluant les paires III, V₂, VI, X, XI, et XII, de racines cervicales (n=1), ou de syndrome de Claude Bernard-Horner (n=2). Par ailleurs, un patient (*Cas n°15*) a présenté une tétraparésie en rapport avec un état pré-syringomyélique (Figure 23). Tout est rentré dans l'ordre après ablation d'une DLE et mise en place d'une DVP. Ce même patient a bénéficié d'une chirurgie oculomotrice (recul-plissement) du fait d'une paralysie du VI droit. Enfin, une patiente (*Cas n°12*) opérée par voie transorale transpalatine d'un chordome clival étendu au rachis a été reprise en urgence au bloc opératoire à J2 du fait d'un tableau clinique brutal associant tétraparésie, troubles respiratoires et atteinte de multiples paires crâniennes ; les constatations per-opératoires ont mis en évidence une compression bulbo-médullaire par du Surgicel[®] et le greffon graisseux. La patiente n'a par la suite conservé aucune séquelle de cet épisode.
- **liées à l'écoulement du LCS** : un patient (*Cas n°3*) a développé une pseudo-méningocèle après exérèse d'un résidu de chordome en fosse postérieure, avec

nécessité de drainage par DLE puis DLP. Une rhinoliqorrhée postopératoire compliquée de méningite chez un patient (*Cas n°28*) opéré par voie transclivale – transptérygoïdienne endoscopique a nécessité deux reprises chirurgicales pour rétablissement de l'étanchéité de la base du crâne. Une fuite de LCS par la cicatrice chez un patient (*Cas n°15*) opéré par voie rétro-sigmoïdienne et antéro-latérale droite a nécessité le recours à une DLE transitoire

- **orthopédiques** : les patients ostéosynthésés présentaient tous à des degrés variables une certaine raideur cervicale
- **endocrinologiques** : six cas (*Cas n°2, 3, 7, 13, 16, 19*) de déficits endocrinologiques séquellaires ont été recensés dans notre série, dont deux cas (*Cas n°16, 19*) de panhypopituitarisme sur des lésions clivales étendues à la selle turcique et aux sinus caverneux. Pour ces deux derniers cas notamment, les parts de responsabilité de la chirurgie et de la radiothérapie sont difficiles à distinguer (Cf ci-après).



Fig. 23. IRM médullaire en coupe sagittale T2 montrant l'hypersignal intra-médullaire (flèches blanches) en rapport avec un état pré-syringomyélique chez le patient n°15 de la série de Necker-Lariboisière. La symptomatologie clinique et l'image radiologique se sont améliorées après ablation de la DLE et pose d'une DVP.

La radiothérapie a aussi été pourvoyeuse d'effets indésirables, de deux types (Tableau 4) :

- **endocrinologiques** : trois patients atteints de chordomes clivaux étendus au rachis ont gardé un déficit somatotrope isolé après irradiation par combinaison de photons + protons (*Cas n°2, 7, 13*). Un patient a gardé un déficit mixte somatotrope et thyroïdrotrope après irradiation par combinaison de photons + protons de la cavité d'exérèse d'un chordome clival étendu au rachis (*Cas n°3*). Deux patientes atteintes de chordomes clivaux ont gardé un panhypopituitarisme séquellaire après irradiation par combinaison de photons + protons (*Cas n°16, 19*). L'une d'entre elles avait déjà reçu une irradiation par radiochirurgie dans un centre étranger. Cependant, pour ces deux patientes, l'implication de la chirurgie dans le déficit séquellaire ne peut être totalement exclue. Quatre patients ont été traités par hormonothérapie substitutive (hormone de croissance [GH, growth hormone], hormones thyroïdiennes et/ou oestrogènes) et un patient n'a pas été substitué pour un déficit modéré en GH. Pour le dernier, l'information n'est pas connue.
- **auditifs** : 4 patients (*Cas n°2, 7, 13, 19*) souffraient d'hypoacousie unilatérale après irradiation par combinaison de photons + protons.

Enfin, une patiente (*Cas n°19*) a développé une nécrose de la tête fémorale suite à un traitement corticoïde à fortes doses institué au diagnostic de sa maladie.

On pourra noter qu'outre les complications liées aux traitements, la maladie est pourvoyeuse de séquelles susceptibles d'altérer la qualité de vie des patients survivants. Parmi les 20 patients survivants de cette série, 6 étaient asymptomatiques lors du dernier contrôle et 6 présentaient des symptômes uniquement iatrogènes, liés au traitement. Les 8 autres présentaient des symptômes directement imputables à l'évolution de la maladie (éventuellement associés à des séquelles iatrogènes). Les séquelles directement liées à la

maladie étaient essentiellement neurologiques, à type d'atteintes des paires crâniennes (III, V, VI, IX, X, XII) ou d'un syndrome pyramidal avec hémiparésie. Une patiente (*Cas n°19*) a également présenté une baisse d'acuité visuelle unilatérale suite à l'évolution d'un résidu tumoral (chordome du clivus étendu à la selle). Il s'agit du seul cas d'atteinte des voies visuelles de notre série.

Cependant, les patients en rémission complète ou en maladie stable au dernier contrôle ont tous repris une vie normale avec poursuite de la scolarité et intégrations sociale et professionnelle sans difficultés particulières notées. Les séquelles observées, qu'elles soient iatrogènes ou en lien avec la maladie ne constituent donc pour aucun patient de la série un handicap majeur.

Cas n°	Localisation tumorale (Extension)	Type d'irradiation	Dose de rayonnement reçue (GyEco)	Volume irradié	Complications auditives	Complications endocrinologiques
16	Clivus (Selle et sinus caverneux)	Photons + Protons	37.8 + 33.2	Cavité opératoire Reliquat rétro-carotidien droit	0	Panhypopituitarisme
19	Clivus (Selle et sinus caverneux)	Radiochirurgie + Photons + Protons	18 + 71	Cavité opératoire Région supra-sellaire	Hypoacousie unilatérale	Panhypopituitarisme
7	Clivus étendu au rachis (C2) (Rétro-pharynx)	Photons + Protons	34 + 36	Cavité opératoire Reliquat rétropharyngé	Hypoacousie unilatérale	Déficit somatotrope
13	Clivus étendu au rachis (C2) (Apex pétreux)	Photons + Protons	46 + 26	Cavité opératoire Apex pétreux D/G	Hypoacousie unilatérale	Déficit somatotrope
2	Clivus étendu au rachis (C2)	Photons + Protons	34.2 + 34.2	Cavité opératoire Rétropharynx	Hypoacousie unilatérale	Déficit somatotrope
3	Clivus étendu au rachis (C2)	Photons + Protons	34.2 + 34.2	Cavité opératoire	0	Déficits somatotrope et thyroïdienne

Tableau 4. Complications auditives et endocrinologiques rapportées dans la série de Necker-Lariboisière, en fonction de la localisation tumorale, du type, de la dose et du volume d'irradiation.

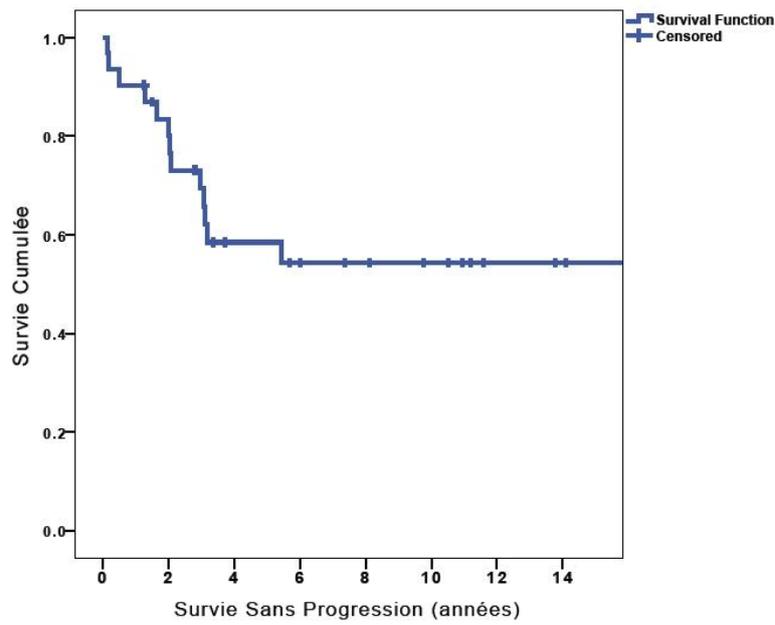
4) Anatomopathologie

Sur le plan anatomopathologique, 25 enfants avaient un chordome classique, 4 un chordome chondroïde et 2 un chordome atypique/peu différencié.

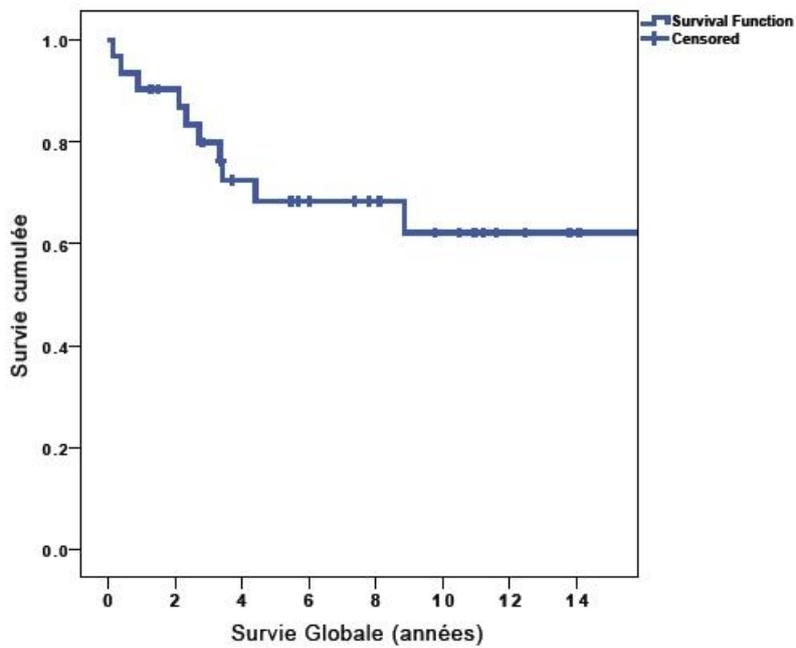
L'âge moyen des patients atteints d'un chordome classique était de 11.3 ans ; il était de 13.5 ans pour les chordomes chondroïdes et de 4 ans pour les chordomes atypiques/peu différenciés.

5) Résultats thérapeutiques

Avec un suivi médian de 5.7 ans (moyenne=6.5 ans ; min=9 jours ; max=19.9 ans), la survie globale et la survie sans progression sont respectivement de 68.4 et 58.4% à 5 ans, et de 63 et 54.3% à 15 ans (Figure 24).



A



B

Fig. 24. Survie sans progression (A) et survie globale (B) dans la série de chordomes pédiatriques de Necker-Lariboisière.

Les résultats au long cours en fonction du type d'exérèse chirurgicale sont présentés dans la figure 25.

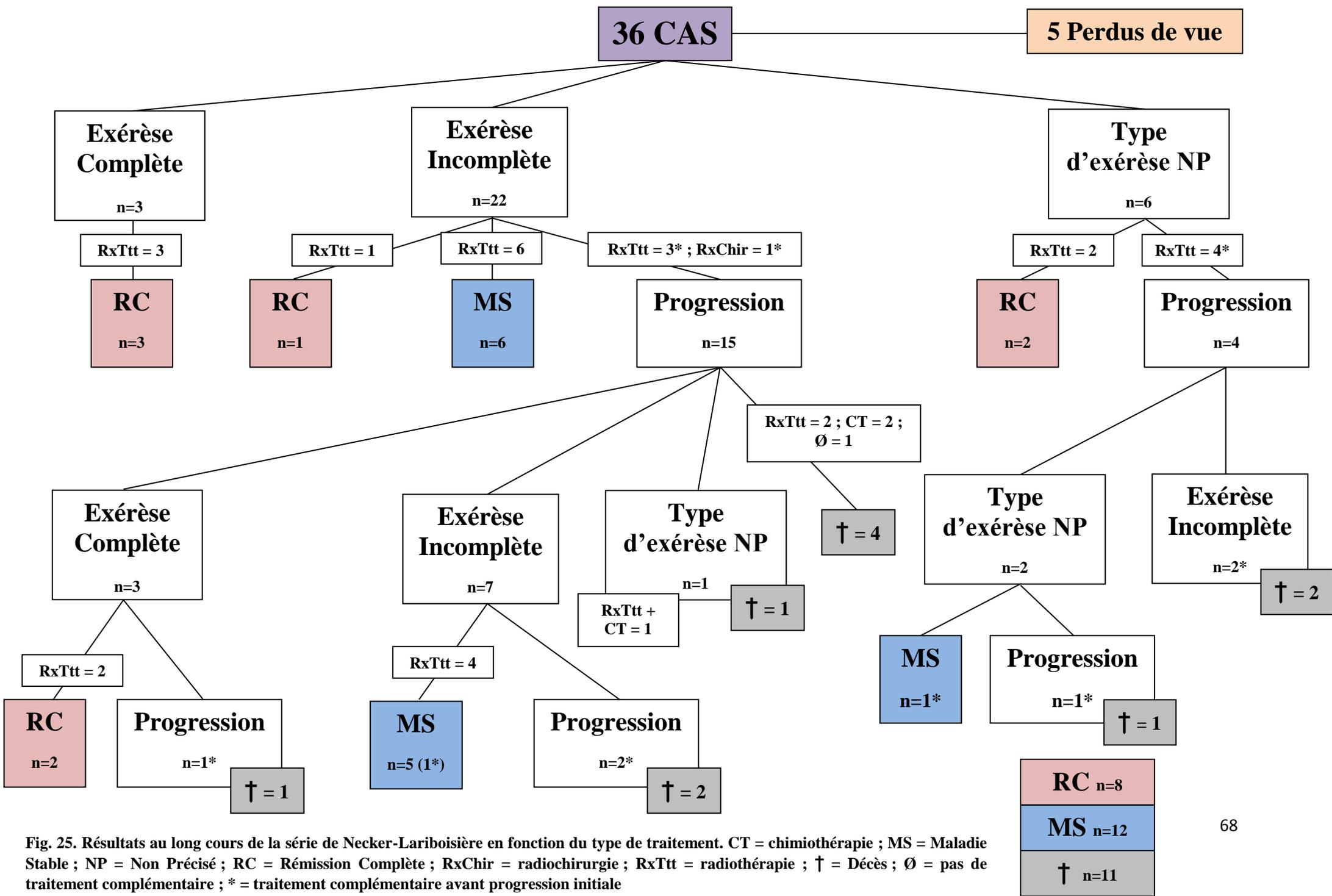


Fig. 25. Résultats au long cours de la série de Necker-Lariboisière en fonction du type de traitement. CT = chimiothérapie ; MS = Maladie Stable ; NP = Non Précisé ; RC = Rémission Complète ; RxChir = radiochirurgie ; RxTtt = radiothérapie ; † = Décès ; Ø = pas de traitement complémentaire ; * = traitement complémentaire avant progression initiale

Rémissions complètes

Huit patients (25.8%) sont en rémission complète lors du dernier contrôle, après un suivi moyen de 8.8 ans (min=0.9 ans ; max=17.5 ans).

- Trois patients (*Cas n°1, 3, 17*) ont eu une exérèse complète de leur tumeur dès la prise en charge initiale, suivie d'une irradiation (type NP n=1 ; protons n=1 ; photons + protons n=1).
- Deux patients (*Cas n°5, 30*) ont eu une exérèse incomplète de leur tumeur, suivie de progression du résidu tumoral ; une exérèse complète a alors été obtenue, suivie d'irradiation (photons n=1 ; protons n=1). Ces patients ont en commun d'avoir été adressés à Necker ou Lariboisière en seconde intention, devant la progression de la maladie.
- Une patiente (*Cas n°16*) a eu une exérèse incomplète suivie d'irradiation (protons). Après 5.3 ans de suivi, la patiente est asymptomatique, et l'imagerie de contrôle ne montre pas de résidu tumoral.
- Deux patients (*Cas n°23, 25*) ont eu une exérèse dont le statut n'est pas connu, suivie d'irradiation (photons + protons). Les patients sont asymptomatiques avec absence de résidu tumoral à l'imagerie après 11 ans et 17.5 ans de suivi.

Stabilité de la maladie

Douze patients (38.7%) présentent une stabilité de la maladie lors du dernier contrôle, après un suivi moyen de 6.9 ans (min=1.3 ans ; max=13.7 ans).

- Six patients (*Cas n°7, 10, 13, 15, 28, 29*) ont une stabilité de la maladie après une exérèse incomplète de leur tumeur, suivie d'irradiation (protons n=1 ; photons + protons n=5).

- Quatre patients (*Cas n°2, 4, 19, 24*) ont eu une exérèse incomplète sans traitement complémentaire. Après progression du résidu, une nouvelle exérèse incomplète a été réalisée, suivie d'irradiation (photons n=1 ; photons + protons n=3). Ces patients ont en commun d'avoir été initialement pris en charge dans des centres étrangers.
- Une patiente (*Cas n°26*) a aussi eu une exérèse incomplète dans un centre étranger, suivie de radiochirurgie. Après progression, une nouvelle exérèse incomplète a été réalisée à Lariboisière. Le résidu tumoral était stable 4.3 ans après le début du traitement.
- Un patient (*Cas n°22*) a eu deux exérèses dont le statut est non connu, suivies d'irradiation par photons. Le résidu est stable après 3.3 ans de suivi.

Décès

Onze patients (35.5%) sont décédés dans cette série, après une évolution de la maladie de 4.2 ans en moyenne (min=9 jours ; max=19.9 ans).

- Deux patients (*Cas n°18, 20*) sont décédés sans avoir été irradiés. Un patient est décédé en péri-opératoire. Le second patient est décédé en cours de chimiothérapie, la radiothérapie ayant été récusée du fait de l'agressivité et de la rapidité d'évolution de la tumeur. Ces deux patients avaient des chordomes atypiques peu différenciés.
- Les neuf autres patients (*Cas n°6, 8, 9, 11, 12, 14, 21, 27, 31*) sont tous décédés de progression tumorale survenue après chirurgie et irradiation complémentaire. Pour 7 patients, la progression est survenue après chirurgie et radiothérapie ; pour 1 patient, la progression est survenue après la chirurgie mais avant le traitement complémentaire par radiothérapie. Pour 1 patiente, la date de radiothérapie n'est pas connue. Parmi les patients décédés, on compte les 3 patients ayant développé des métastases au cours de l'évolution de leur maladie.

Récidives et progressions tumorales

Il n'a pas été observé dans cette série de récidive à proprement parler : aucun des patients chez qui une exérèse tumorale complète a pu être obtenue n'a présenté de récidive de la maladie.

Une progression tumorale locale a été observée chez 15 patients chez qui persistait un résidu tumoral après chirurgie +/- radiothérapie. Le délai moyen de survenue d'une progression tumorale après le dernier traitement (chirurgie ou radiothérapie) était de 570 jours (médiane=568 jours ; min=0 jours ; max=1870 jours). Chez 7 patients, la progression tumorale a eu lieu après le traitement chirurgical, en l'absence d'irradiation. Le délai moyen de survenue de la progression était alors de 453 jours ; 1 patient est décédé de la maladie. Chez 7 patients, cette progression est survenue après un traitement chirurgical associé à une irradiation adjuvante (radiochirurgie, photons et/ou protons). Le délai moyen de survenue de la progression était alors de 769 jours ; 6 patients sont décédés de la maladie. Un patient (Cas n°18) n'a pas été irradié en postopératoire du fait d'une évolution fulgurante de sa maladie (la progression tumorale a été considérée comme immédiate en postopératoire). Parmi ces 15 patients, 2 étaient en rémission complète lors du dernier contrôle (suivi moyen=8.2 ans), 5 avaient une stabilité de leur maladie (suivi moyen=7.8 ans), et 8 sont décédés (suivi moyen=3 ans).

On peut noter que les 3 patients métastatiques de cette série ont développé des métastases après traitement chirurgical et irradiation ; dans tous les cas, l'évolution métastatique était concomitante d'une évolution locale de la tumeur primitive.

A l'inverse, parmi les patients n'ayant pas présenté de progression tumorale, 6 étaient en rémission complète lors du dernier contrôle (suivi moyen=9 ans) et 6 avaient une stabilité de leur maladie (suivi moyen=6.8 ans).

Pour 3 patients (*Cas n°21, 22, 31*), les données n'ont pas permis d'évaluer le délai de progression tumorale et sa survenue par rapport aux autres traitements complémentaires. Un patient (*Cas n°20*) est décédé à J9 postopératoire, ne permettant pas d'évaluer le profil évolutif de la tumeur.

Dissémination métastatique

Trois patients de cette série ont développé des métastases au cours de l'évolution de leur maladie. Tous présentaient un chordome du clivus étendu au rachis, et il s'agissait de chordomes classiques (n=2) ou chondroïde (n=1).

- Un patient (*Cas n°9*) traité par exérèse chirurgicale incomplète et irradiation mixte (photons + protons) a développé une métastase vertébrale en T3, 24 mois après le diagnostic de sa maladie (Figure 26). Un traitement par Gleevec[®] a été initié sans efficacité, et l'évolution s'est faite vers la paraplégie. Une chirurgie de décompression médullaire a eu lieu 3 mois après le diagnostic de métastase, et le patient est décédé 1 mois après cette chirurgie.
- Un patient (*Cas n°11, chordome chondroïde*) a développé des métastases de la tente du cervelet, intra-durale C6-C7, des corps vertébraux T1 et T2, de la première commissure de la main gauche, cérébelleuse corticale, pulmonaire et médiastinales entre 35 et 67 mois après le diagnostic de la maladie. Toutes les lésions ont été opérées. Toute reprise chirurgicale et toute ré-irradiation ont été récusées lors de la poursuite évolutive de la maladie avec apparition de la lésion corticale cérébelleuse. Un traitement par chimiothérapie a alors été institué, mais qui n'a pas permis le contrôle de la maladie malgré 4 lignes de traitement. Le patient est décédé 68 mois après le diagnostic de la première métastase.

- Pour la dernière patiente (*Cas n°12*), il est plus juste de parler de greffe iatrogène à distance que de métastase. Cette patiente a en effet développé une localisation secondaire abdominale en lieu et place d'une prise de graisse 10 mois après l'exérèse par voie transorale-transpalatine d'un chordome clival étendu au rachis. Lors de l'intervention initiale, les mêmes instruments avaient été utilisés pour le geste d'exérèse tumorale et pour le prélèvement de graisse abdominale. La métastase a été opérée, mais la patiente est décédée de l'évolution de la maladie 15 mois après le diagnostic de cette métastase.

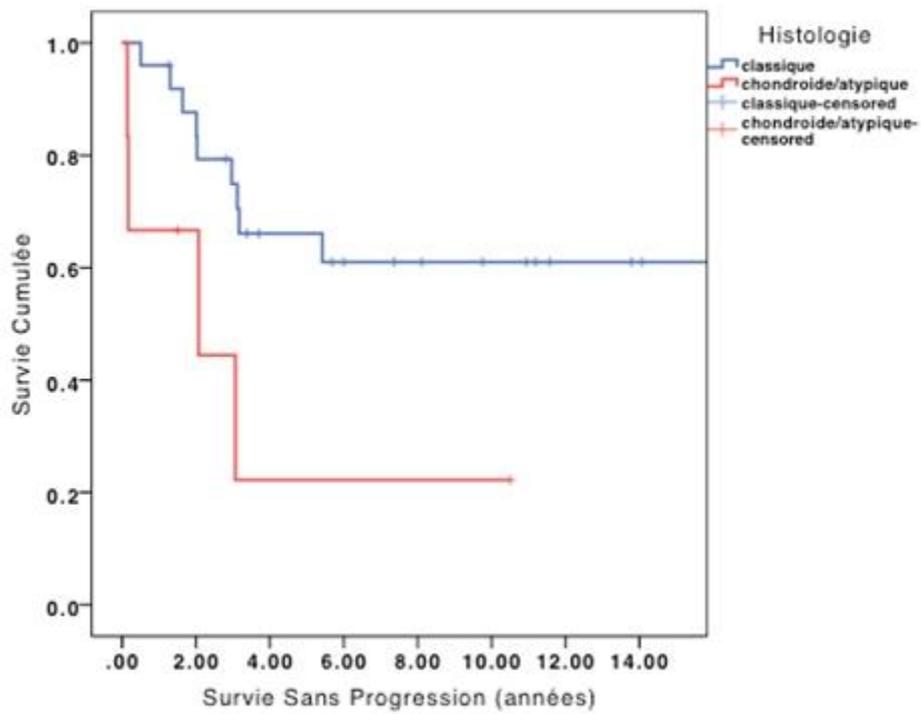
Finalement, l'incidence des métastases dans notre série est de 9.7% ; l'incidence que l'on pourrait décrire de « spontanée » si l'on exclut la greffe iatrogène est quant à elle de 6.5%. Dans tous les cas, les métastases sont apparues concomitamment à une progression de la maladie initiale.



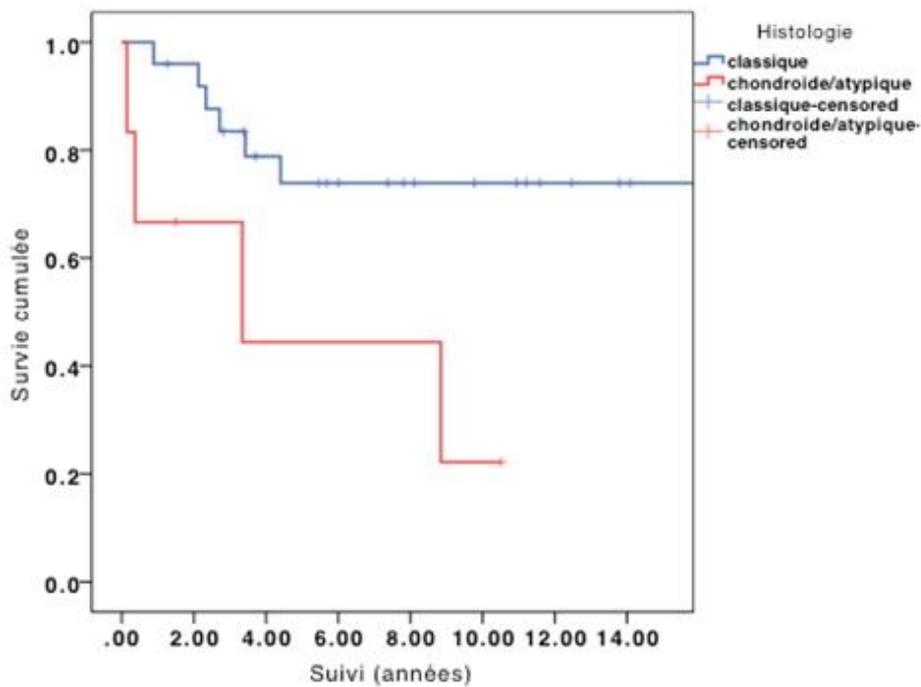
Fig. 26. IRM médullaire en coupes sagittales (A) et axiale (B) T1 sans injection de gadolinium montrant une métastase du corps vertébral de T3 (A, flèches blanches) avec envahissement pédiculaire droit (B, flèche rouge). *Cas n°11* de la série de Necker-Lariboisière.

6) Facteurs pronostiques

Il existe une relation statistiquement significative entre le type histologique et la survie sans progression ($p \leq 0.035$, log rank) et la survie globale ($p \leq 0.016$, log rank). Pour l'analyse, les formes chondroïdes et atypiques ont été regroupées et comparées aux formes classiques, en raison du faible nombre de cas. La survie sans progression à 5 ans des formes chondroïdes/atypiques et des formes classiques est de 22.2 et 61% respectivement. La survie globale à 8 ans des formes chondroïdes/atypiques et des formes classiques est de 22.2 et 73.9% respectivement (Figure 27).



A



B

Fig. 27. Survie sans progression (A) et survie globale (B) dans la série de chordomes pédiatriques de Necker-Lariboisière en fonction du type histologique (classique versus chondroïde/atypique).

L'analyse de l'influence de la localisation (clivus, clivus étendu et rachis) sur la survie globale retrouve une tendance avec un meilleur pronostic pour les clivus (survie à 8 ans de 88.9%) et un pronostic plus péjoratif pour les rachis (survie à 8 ans de 42.9%) (Figure 28). La différence est non significative probablement par le nombre limité des chordomes dans chaque groupe. Il n'y a aucune différence pour la survie sans progression.

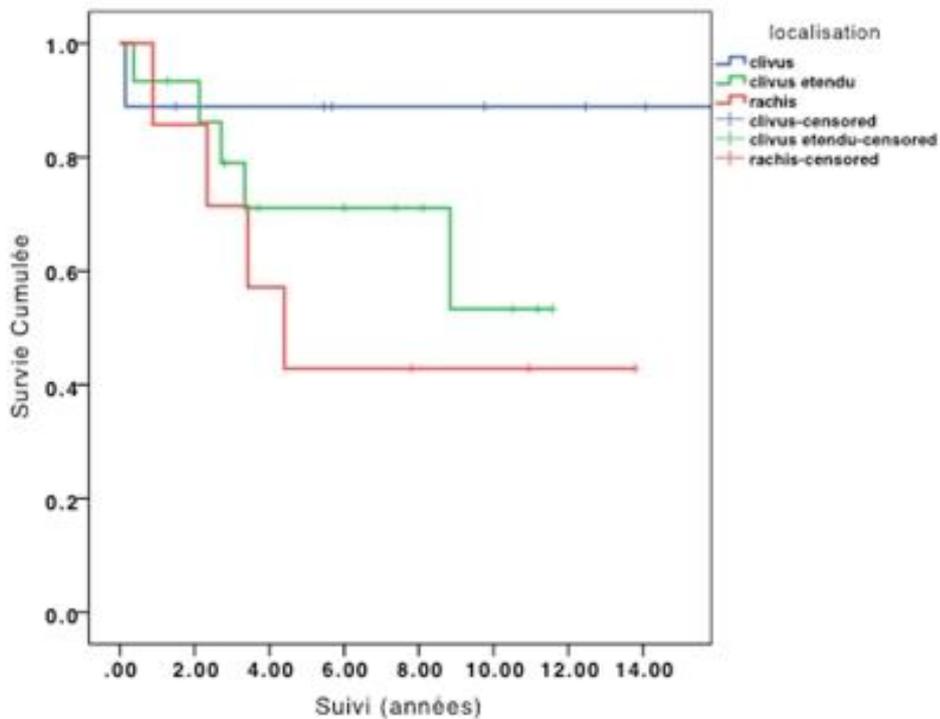
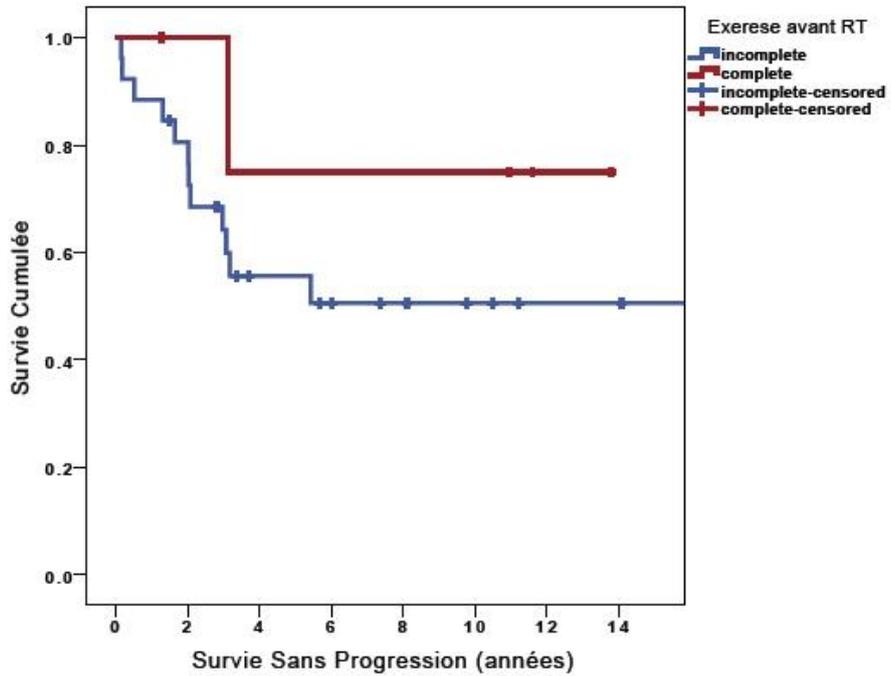
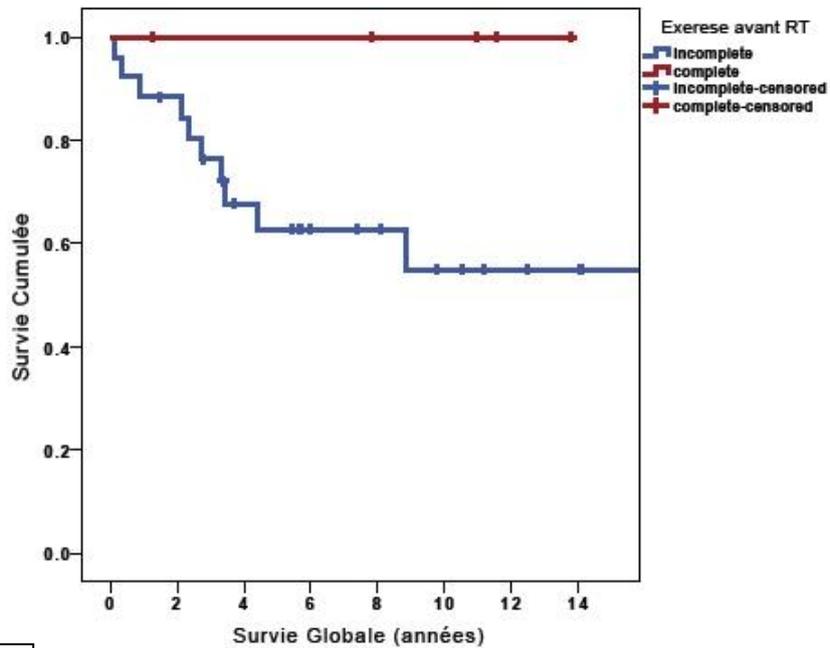


Fig. 28. Survie globale de la série de chordomes pédiatriques de Necker-Lariboisière en fonction de la localisation (log rank, p=NS).

On note enfin une nette différence sur la survie globale pour les patients en exérèse complète avant radiothérapie versus ceux en exérèse incomplète (Figure 29). Cependant la différence n'est pas statistiquement significative du fait du petit nombre de patient en exérèse complète.



A



B

Fig. 29: Survie sans progression (A) et survie globale (B) de la série de chordomes pédiatriques de Necker-Lariboisière en fonction de la qualité de l'exérèse chirurgicale avant radiothérapie.

Le sexe et l'âge au diagnostic (inférieur ou supérieur à la médiane) ne sont pas des facteurs pronostiques dans cette série. L'étude de l'influence de l'âge inférieur ou supérieur à 5 ans n'est pas possible dans cette série qui ne comporte que 3 cas de moins de 5 ans.

Chapitre III

Discussion et Revue de la littérature

Les séries de chordomes pédiatriques sont rares dans la littérature, et seules deux séries rapportent plus de 15 cas. En 2006, Hoch⁴⁸ a rapporté 73 cas de chordomes de la base du crâne ; sa publication était une étude essentiellement anatomopathologique avec finalement peu de données cliniques et thérapeutiques. En 2010, Ridenour²⁸ a publié 35 cas de chordomes chez des patients âgés de moins de 35 ans ; sa série comptait 20 patients âgés de moins de 18 ans.

Avec 31 patients recensés, la série de Necker-Lariboisière est ainsi la plus grande série chirurgicale de chordomes chez des sujets de moins de 18 ans rapportée à l'heure actuelle dans la littérature. Un large éventail de données cliniques, radiologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques a pu être extrait des différents dossiers, permettant une analyse descriptive et pronostique des cas de chordomes pédiatriques pris en charge par nos équipes sur une période de 46 ans. Le caractère rétrospectif de l'étude et la prise en charge d'un nombre non négligeable de patients en collaboration avec des centres étrangers en constituent ses principales limites : pour ces deux raisons, un certain nombre de données, notamment d'imagerie, n'ont pu être colligées de manière exhaustive.

Une revue de la littérature réalisée à partir du moteur de recherche Pubmed a aussi permis de recenser près de 250 cas de chordomes pédiatriques toutes localisations confondues, dans plus de 150 articles sur le sujet. Même si les données recueillies sont très hétérogènes et parfois incomplètes, elles sont suffisamment riches pour pouvoir en dégager les caractéristiques essentielles des chordomes au sein de la population pédiatrique.

Nous allons dans les paragraphes suivants discuter les résultats de notre série à la lumière de ceux rapportés dans la littérature.

1) Données épidémiologiques

Le chordome de l'enfant est une tumeur particulièrement rare puisqu'il représente moins de 1% des tumeurs intracrâniennes dans cette tranche d'âge⁷ et moins de 5% des chordomes tous âges confondus^{1,7,77,78}. Dans notre propre expérience, seuls 36 cas de chordomes chez des sujets de 18 ans ou moins ont été répertoriés sur une période de 46 ans, confirmant la rareté de cette pathologie, et ce d'autant que 18 patients de cette série (dont 2 perdus de vue) étaient adressés par des centres étrangers.

a) Age au diagnostic

L'âge moyen au diagnostic se situe entre les deux premières décades et dépend notamment de la localisation tumorale.

L'âge moyen des patients inclus dans notre série est de 11.1 ans avec des extrêmes allant de 3.6 à 18 ans. Ces données concordent avec les données de la littérature selon lesquelles l'âge de survenue des chordomes pédiatriques se situe autour de 10 ans, le plus jeune cas décrit étant celui d'un nouveau-né avec une tumeur du clivus⁷⁹. Dans une revue de la littérature sur les chordomes pédiatriques crânio-rachidiens (<20 ans), l'âge moyen au diagnostic était de 8.2 ans (extrêmes : naissance – 19 ans)⁹. Ceci confirme l'observation faite par Coffin selon laquelle la majorité des cas de chordomes du sujet jeune surviendrait dans les 10 premières années de vie (83% des cas de leur série)²⁷. Benk rapporte quant à lui un âge moyen de 12.6 ans, moins d'un tiers des patients de sa série ayant moins de 10 ans (5/18 enfants)⁴⁷. Par ailleurs, dans sa revue des cas de chordomes pris en charge à la Mayo Clinic entre 1910 et 2006, Ridenour observe un pic d'incidence chez les sujets de moins de 25 ans situé entre 12 et 16 ans²⁸. Enfin, deux séries plus récentes de chordomes intracrâniens ont un pic d'incidence entre les deux premières décades : dans une revue de la littérature de 79 cas,

Borba retrouve un pic d'incidence à environ 10 ans (121 mois)¹⁰, alors que l'âge moyen des 73 enfants traités dans la série de Hoch est de 9.7 ans⁴⁸.

L'analyse de ces différentes séries fait ressortir une tendance : les chordomes sacro-coccygiens semblent survenir chez des sujets plus jeunes que les chordomes intracrâniens. Nous retrouvons cette tendance dans notre propre revue de la littérature, réalisée à partir de 249 cas (Annexes 3) : l'âge moyen y était de 9 ans chez 193 enfants atteints de chordomes du clivus, de 10.5 ans chez 34 enfants atteints de chordomes vertébraux (cervicaux, thoraciques ou lombaires) et de 5.6 ans chez 22 enfants atteints de chordomes sacro-coccygiens. Il est intéressant de noter que ces données s'opposent à ce qui est observé chez l'adulte, où les chordomes intracrâniens touchent des patients plus jeunes que les chordomes sacro-coccygiens^{1,3,80}.

b) Sex-ratio

Le sex-ratio dans notre série est de 2, avec une prédominance de garçons (20M/11F). Ce résultat est tout à fait original en comparaison à la littérature, même si les données sur les cas pédiatriques sont très variables d'une série à l'autre.

Chez l'adulte, il existerait une légère prédominance masculine toutes localisations confondues (60% d'hommes) ; les localisations intracrâniennes seraient plus fréquentes chez la femme alors que les localisations sacro-coccygiennes et rachidiennes seraient plus fréquentes chez l'homme^{77,81,82}. Il est plus difficile d'évaluer le sex-ratio dans la population pédiatrique car la qualité des données de la littérature à ce propos est très hétérogène.

Toutes localisations confondues, le sex-ratio M/F est de 1 dans une revue de 74 cas publiée par Sibley⁹, et de 0.7 dans la série de Ridenour²⁸. S'agissant des chordomes intracrâniens, le sex-ratio M/F est de 0.72 dans la série de 73 cas de Hoch⁴⁸, alors qu'il est de

1.17 dans la revue de la littérature faite par Borba¹⁰. Notre revue de la littérature retrouve un ratio M/F à 0.98 toutes localisations confondues. Lorsque l'on distingue les différentes localisations anatomiques, on obtient les chiffres suivants : M/F=0.96 pour les chordomes intracrâniens, M/F=1.11 pour les chordomes sacro-coccygiens et M/F=1 pour les chordomes du rachis mobile. Au vu de ces chiffres, il semblerait que les formes intracrâniennes soient un peu plus fréquentes chez les filles et que les formes sacro-coccygiennes soient plus fréquentes chez les garçons. Cependant, même si ces chiffres rappellent les données observées chez l'adulte, les différences observées ne sont pas significatives et on ne peut les considérer que comme de simples tendances.

2) Données anatomo-cliniques

Que ce soit pour les résultats anatomopathologiques ou pour les données cliniques, les résultats de notre série se rapprochent de ceux observés dans la littérature.

a) Anatomopathologie

Il est difficile d'évaluer avec précision l'incidence de chacune des formes histologiques de chordomes dans la population pédiatrique, d'une part du fait de critères diagnostiques histologiques et de modes de description variables d'une étude à l'autre, d'autre part du fait du peu de séries disponibles chez l'enfant. Il est cependant admis que **les formes classiques sont majoritaires, à l'exception des enfants les plus jeunes** qui présentent plus fréquemment des formes atypiques.

Même si certains auteurs insistent sur le fait que les chordomes de l'enfant sont caractérisés par un plus grand pléomorphisme que les chordomes de l'adulte^{27,57}, on note que dans les plus grandes séries pédiatriques, les formes « classiques » sont majoritaires : 89% dans la série de Benk⁴⁷, 58% dans les séries de Wold⁷ et Hoch⁴⁸, et 57% dans la série de

Ridenour²⁸. La revue de la littérature proposée par Borba à propos des chordomes intracrâniens des sujets de moins de 20 ans confirme cette observation puisque les formes classiques y représentent 64.6% des 79 cas décrits alors que les formes atypiques concernent 22.4% des cas, et les formes chondroïdes 13.5% des cas¹⁰.

Sur ce point, les enfants de moins de 5 ans se distinguent du reste de la population pédiatrique en présentant majoritairement des formes atypiques. Dans la revue de Borba, 35% des sujets de moins de 5 ans présentent une forme classique, et 65% une forme atypique, alors que parmi les sujets de plus de 5 ans, 78.7% présentent une forme classique, 4.2% une forme atypique et 17.1% une forme chondroïde. D'ailleurs, il est intéressant de noter que dans les séries de Wold⁷ et Benk⁴⁷, au sein desquelles l'âge moyen des sujets est respectivement de 13.6 ans et 12.7 ans, ne sont décrites que des formes classiques (58% et 89% respectivement) et chondroïdes (42% et 11% respectivement). A l'inverse, dans la série de Coffin, dans laquelle l'âge moyen des patients est de 6 ans, seules des formes atypiques à contingent sarcomatoïde sont décrites (50%, âge moyen 46 mois) en plus des formes classiques (50%, âge moyen 89 mois)²⁷.

Du fait du caractère rétrospectif et multicentrique de notre étude, les analyses anatomopathologiques ont été réalisées par différents anatomopathologistes avec le risque d'obtenir des résultats hétérogènes et non reproductibles. Pour cette raison, une relecture des lames de cette série par deux anatomopathologistes est en cours de réalisation et sera comparée aux données des chordomes de l'adulte. Malgré cela, nos premiers résultats sont tout à fait cohérents avec ceux de la littérature. Nous avons retrouvé dans notre série 80.6% de chordomes classiques, 12.9% de chordomes chondroïdes et 6.5% de chordomes atypiques/peu différenciés. Comme pour les séries de Wold⁷ et Benk⁴⁷, l'âge moyen des patients de notre série, situé en début de deuxième décennie (11.1ans), explique probablement la nette prédominance des formes classiques. La répartition des formes histologiques en fonction de

l'âge en est une preuve évidente. Les deux cas de chordomes atypiques/peu différenciés de ce travail concernent deux patients très jeunes, âgés de 4.3 et 3.6 ans ; ils représentent les deux tiers des patients de moins de 5 ans de notre série. A l'inverse, les formes classiques et chondroïdes sont plus fréquemment observées chez les adolescents, expliquant l'âge moyen significativement plus élevé pour ces deux formes histologiques (11.3 et 13.5ans respectivement).

b) Symptomatologie clinique

Chacune des localisations de chordomes chez l'enfant donne lieu à une symptomatologie clinique assez caractéristique en rapport avec l'invasion tumorale locale. Cependant, cette symptomatologie clinique reste non spécifique, et comme l'écrivait Coffin en 1993 : « *Unusual clinical presentations are the rule rather than the exception in young patients* »²⁷.

Chordomes intracrâniens

L'**atteinte des paires crâniennes** est le principal mode de révélation des chordomes de la base du crâne, présente dans environ 60% des cas^{47,57}. La **VIème paire** crânienne est la plus fréquemment concernée (55 à 72% des cas)¹⁰, probablement du fait de la proximité du VI au clivus, son point d'entrée dans le sinus caverneux se situant juste au-dessous du processus clinioïde postérieur⁸³. La fréquence des céphalées est d'au moins 40% des cas^{10,57}, éventuellement intégrées dans un syndrome d'hypertension intracrânienne (HTIC) dans 28% des cas⁵⁷. Selon les mêmes auteurs, l'atteinte des voies longues avec syndrome pyramidal est retrouvée dans 36% des cas. A ce propos, il semblerait que deux sous-groupes d'âge puissent être distingués au sein de la population pédiatrique^{10,57,79,84}.

Les enfants de moins de 5 ans présentent en effet plus fréquemment un syndrome d'hypertension intracrânienne (72%) ou une atteinte des voies longues (43%) que les enfants

plus âgés (12.5% pour chaque type de symptôme), alors que le mode de présentation le plus fréquent chez les enfants de plus de 5 ans comprend la diplopie et les céphalées isolées (55% et 42% respectivement). En 1979, Nolte décrit deux cas de chordomes de la base du crâne chez des enfants de 3 ans⁸⁴. L'un présentait initialement un torticolis, une atrophie musculaire cervicale et des membres supérieurs, un syndrome d'HTIC, une ataxie, une dysphagie et une atteinte des paires crâniennes VI, IX et XI ; le second présentait initialement un torticolis, une faiblesse musculaire des membres supérieurs et une atteinte des paires crâniennes VI et XI. Dans les deux cas, il existait une extension de la lésion clivale à travers le foramen magnum, dans le canal cervical. Probst rapporte en 1993 le cas d'un enfant de quelques jours présentant un torticolis, une hypotonie musculaire, une HTIC et une atteinte de multiples paires crâniennes (VI, VII, XI, XII) ; l'IRM mettait en évidence une lésion issue du clivus et s'étendant jusqu'au niveau de la 4^{ème} vertèbre cervicale⁷⁹. De même, Matsumoto fait état en 1989 du cas d'un enfant de 4 mois souffrant d'une longue histoire de torticolis et de tétraparésie plus récente ; l'autopsie révéla finalement une tumeur du clivus à extension extra-crânienne, refoulant et envahissant la moelle cervicale⁵⁷. Tous ces cas ont comme point commun une extension inférieure du chordome au travers du foramen magnum, dans le canal cervical. Nolte le premier avait ainsi décrit 4 types d'extension des lésions clivales (supérieure, inférieure, antérieure, postérieure), l'extension inférieure présentée par les patients suscités étant d'après lui plus fréquemment retrouvée chez les jeunes enfants⁸⁴. Matsumoto confirma secondairement cette notion : selon lui, parmi les cas de chordomes du clivus de moins de 5 ans décrits alors dans la littérature, 75% (6/8) présentaient une extension à travers le foramen magnum. Une telle évolution des chordomes clivaux chez l'enfant de moins de 5 ans pourrait ainsi expliquer chez eux l'atteinte fréquente des voies longues et des paires crâniennes inférieures, ainsi que la fréquence du torticolis.

Nous retrouvons dans notre série la nette prédominance de l'atteinte des paires crâniennes dans la symptomatologie initiale (54.8%), la VIème paire crânienne étant la paire crânienne la plus fréquemment atteinte (25.8%). Les nerfs oculo-moteurs sont d'une manière générale les plus fréquemment atteints (29%). Comme nous l'avons noté précédemment, notre série a la particularité de compter une majorité de patients atteints de chordomes de la charnière crânio-cervicale (n=17/31). La symptomatologie clinique observée en découle, avec une atteinte des paires crâniennes inférieures (XI, XII), un torticolis, et/ou un déficit moteur chez plus d'un patient sur cinq (22.6% pour chacun de ces symptômes). On remarque notamment que 2 des 3 patients âgés de moins de 5 ans dans notre série présentaient des chordomes clivaux étendus au rachis cervical et diagnostiqués devant des douleurs rachidiennes, un torticolis et une parésie du VI gauche pour l'un, un syndrome pyramidal avec parésie pour l'autre. Cette observation conforte l'idée soutenue par Matsumoto⁵⁷ selon laquelle les enfants de moins de 5 ans atteints de chordomes du clivus ont tendance à avoir des formes étendues à travers le foramen magnum ; cependant, à l'inverse, l'âge moyen des patients atteints de telles localisations dans notre série (10.9 ans) était sensiblement le même que l'âge moyen des enfants atteints d'autres localisations (11.4ans).

Chordomes sacro-coccygiens

Il n'est pas rare chez l'enfant que les chordomes sacro-coccygiens se révèlent par l'apparition rapidement progressive d'une masse sous-cutanée, éventuellement ulcérée⁸⁵⁻⁸⁷ ; en cas de développement antérieur dans l'espace pré-sacré, la tumeur peut atteindre des tailles importantes avant d'être diagnostiquée, du fait de l'espace libre dans lequel elle peut se développer. Des douleurs sont très fréquemment associées, représentant parfois le symptôme principal. Il s'agit alors de douleurs périnéales, irradiant éventuellement dans les membres inférieurs sous forme de radiculalgies^{87,88}. Les troubles digestifs et urinaires ne sont pas rares, à type de constipation ou d'incontinence anale, de troubles mictionnels ou d'incontinence

urinaire. Ils ont une origine neurologique par compression et/ou envahissement des racines de la queue de cheval, mais aussi mécanique, par compression directe des voies digestives et urinaires par la masse pré-sacrée^{85,89}. L'atteinte des racines de la queue de cheval peut aussi donner lieu à une anesthésie en selle et/ou à des troubles sensitivo-moteurs des membres inférieurs.

Chordomes du rachis mobile

Au niveau du rachis mobile, la symptomatologie prédominante dépend de l'orientation du développement de la tumeur. Dans la majorité des cas, un développement postérieur de la lésion est responsable d'une compression médullaire ou des racines de la queue de cheval et se traduira par des signes neurologiques à type de paraparésie/tétraparésie (voire paraplégie/tétraplégie), troubles de la sensibilité avec niveau sensitif, syndrome pyramidal et plus rarement des troubles vésico-sphinctériens^{27,45,77,90-92}. Le développement antérieur de la lésion peut être responsable de troubles respiratoires et/ou dysphagiques dans les cas de localisations cervicales ou thoraciques⁹³ ; Coffin rapporte même un cas de chordome thoracique développé en T12 révélé par une paraplégie et un hémithorax²⁷. D'une manière plus générale, les douleurs sont fréquentes, souvent insidieuses et d'intensité progressive. Leur étiologie est mixte : déplacement des tissus mous, destruction osseuse, compression radiculaire, augmentation de la mobilité de segments vertébraux devenus instables⁹³. La raideur et/ou la déformation rachidienne(s) est/sont également rapportée(s) par plusieurs auteurs^{27,45,94,95}.

Nous retrouvons dans notre série la variété de la symptomatologie clinique en fonction de l'extension tumorale. Un cas de chordome de la charnière cervico-thoracique (*Cas n°17*) a été diagnostiqué sur une gêne respiratoire (cornage) chez un enfant de 5.7 ans présentant une lésion étendue de C7 à T2 avec une volumineuse extension pré-rachidienne refoulant la trachée en avant (Figure 30). Deux patientes ont présenté des troubles neurologiques à type

d'hémi-parésie ou de déficit radiculaire sur des lésions à extension intra-canaulaire et/ou envahissant les foramens inter-vertébraux (Cas n°1, 5 ; Figure 31). Les deux derniers patients présentaient essentiellement des cervicalgies et radiculalgies sans symptomatologie déficitaire, respiratoire ou digestive (Cas n°6, 8).

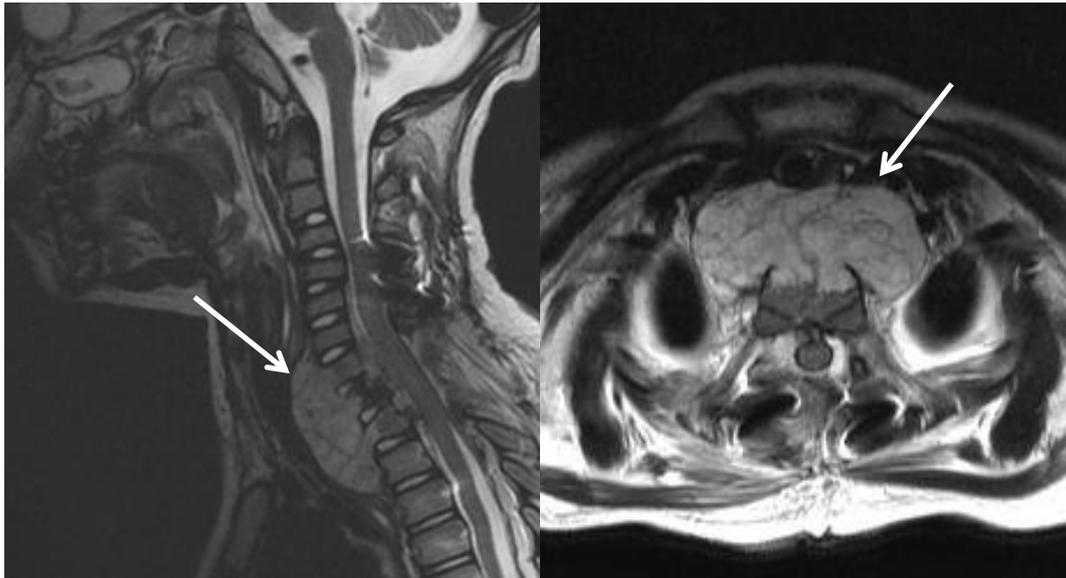


Fig. 30. Chordome de la charnière cervico-thoracique (Cas n°17) avec extension antérieure (flèches) diagnostiqué devant une symptomatologie respiratoire (cornage).

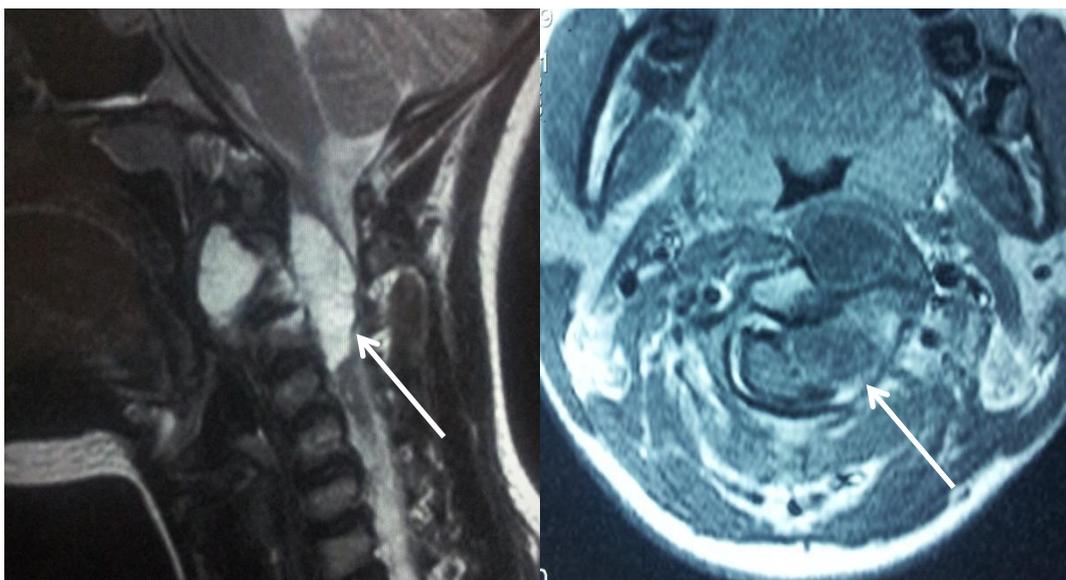


Fig. 31. Chordome rachidien cervical (Cas n°1) avec développement postérieur intra-canaulaire (flèches) diagnostiqué devant une symptomatologie neurologique (parésie du MbS gauche, radiculalgies C5C7).

Facteurs traumatiques déclenchants

Les traumatismes directs de la région sacro-coccygienne ou vertébrale seraient d'après certains auteurs un facteur favorisant le développement des chordomes rachidiens ; plusieurs cas ont ainsi été décrits d'enfants développant un chordome sacro-coccygien^{88,96,97} ou vertébral⁴⁵ dans les semaines suivant une ou plusieurs chutes avec traumatisme postérieur. Dans la série de chordomes vertébraux et sacro-coccygiens tous âges confondus de Rosenquist, 7 patients sur 16 avaient ainsi présenté un traumatisme dans les semaines précédant le diagnostic de la maladie⁹⁶. Rosenquist rapproche facilement cette observation des travaux originaux de Ribbert³⁶ : après ponction de nucleus pulposus de lapin et dépôt du tissu à la face antérieure du disque intervertébral, Ribbert avait obtenu en quelques semaines une formation tumorale dont l'histologie était celle d'un chordome. Dès lors, on peut très bien imaginer qu'un traumatisme entraînant l'expulsion de nucleus pulposus en dehors du disque intervertébral puisse être à l'origine de la formation d'un véritable chordome. Pourtant, une telle corrélation de cause à effet doit être faite avec réserves. D'une part, le traumatisme que certains considèrent comme la cause du développement tumoral peut aussi en être la conséquence, du fait d'une parésie des membres inférieurs secondaire à une infiltration et/ou une compression du système nerveux par un chordome. D'autre part, nous savons aussi par expérience que l'interrogatoire des patients a posteriori dans un contexte de diagnostic tumoral récent peut donner lieu à des souvenirs et des interprétations erronés qui seraient passés inaperçus par ailleurs. Un traumatisme rachidien à l'origine de la pathologie n'a été suspecté dans aucun cas de notre série.

3) Localisations anatomiques et dissémination métastatique

a) Localisations anatomiques

Localisations squelettiques

Notre série n'est pas le reflet des données de la littérature en ce qui concerne la répartition anatomique des chordomes.

La majorité des cas traités à Necker et Lariboisière étaient des chordomes développés aux dépens du clivus et/ou du rachis cervical ; un cas concernait la charnière cervico-thoracique. Aucun cas de chordome strictement thoracique, de chordome lombaire ou de chordome sacro-coccygien n'ont été pris en charge dans nos centres. De tels cas, rares il faut le rappeler, sont probablement orientés en première intention vers les services d'orthopédie prenant en charge la pathologie rachidienne de l'enfant. A l'inverse, la nette prédominance de chordomes incluant la charnière crânio-cervicale dans notre série (n=17) peut être expliquée, outre l'orientation neurochirurgicale que cette localisation implique, par la spécialisation de Lariboisière dans la neurochirurgie de la base du crâne, notamment dans les pathologies de la charnière crânio-cervicale. Cela explique également le grand nombre de patients étrangers (16/31) de notre série.

Les données de la littérature sont bien différentes. Les chordomes de l'enfant se distinguent clairement des chordomes de l'adulte par leur répartition anatomique. Les chordomes de l'adulte se situent principalement dans la région sacro-coccygienne, avec la répartition suivante : 50% en sacro-coccygien, 35% en sphéno-occipital et 15% sur la colonne mobile^{6,9,57,84,98}. Contrairement à ce qu'avancait Sassin, pour qui les localisations sacro-coccygiennes étaient les plus fréquentes chez l'enfant⁹⁸, les localisations intracrâniennes seraient majoritaires et la répartition anatomique serait la suivante chez les sujets de moins de

20 ans : 54% en sphéno-occipital, 23% sur la colonne mobile et 22% en sacro-coccygien⁹. Cette prédominance des localisations basi-crâniennes chez l'enfant est confirmée par d'autres auteurs : 100% (12/12) dans la série de Wold⁷, 50% (6/12) pour Coffin²⁷. Les rares localisations au rachis mobile sont essentiellement situées au niveau cervical (C2-C4), beaucoup plus rarement en lombaire ou en dorsal^{91,99}. Au vu de l'ensemble des données disponibles chez l'enfant et chez l'adulte, il semblerait donc que les localisations sacro-coccygiennes prédominent aux âges extrêmes : elles concernent à la fois les enfants les plus jeunes et les adultes les plus âgés. La figure 32 représente la répartition des localisations anatomiques de chordomes dans la littérature chez l'adulte et l'enfant, et dans la série de Necker-Lariboisière.

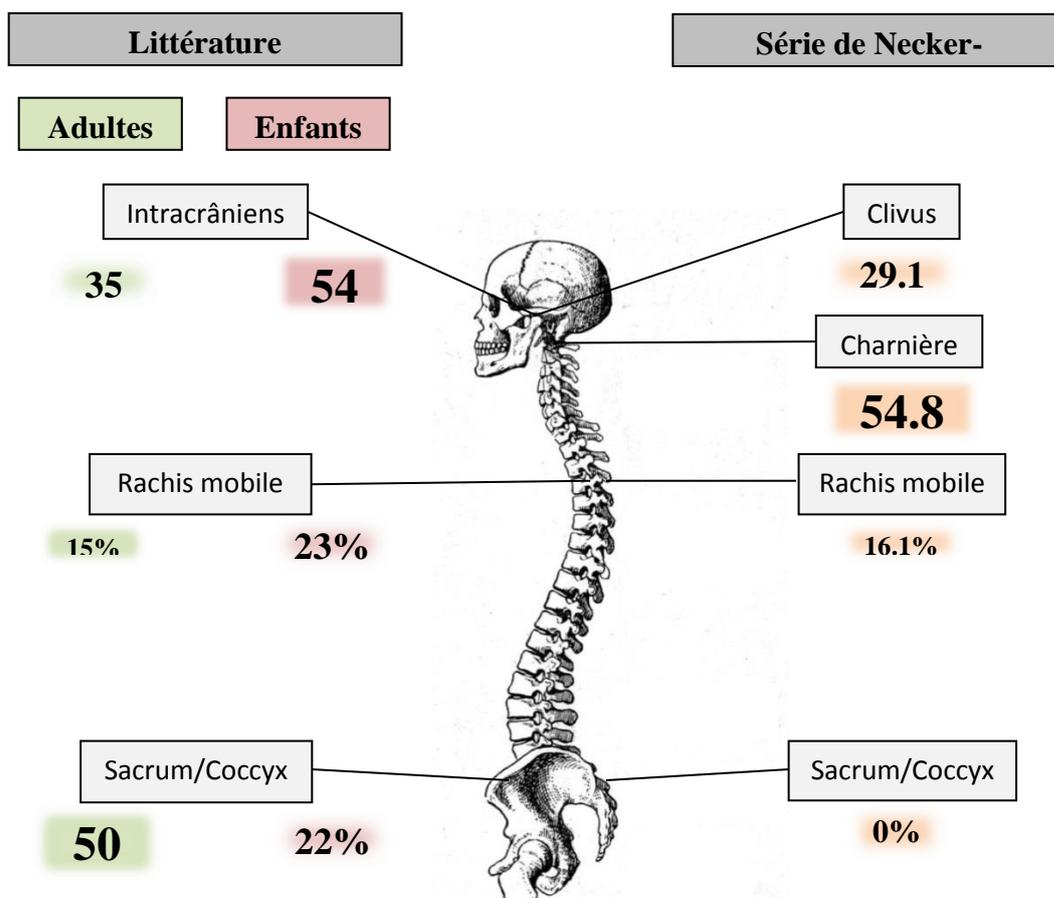


Fig. 32. Répartition des localisations anatomiques des chordomes dans la littérature chez l'adulte et l'enfant et dans la série de Necker-Lariboisière.

Localisations extra-squelettiques

Outre ces localisations squelettiques classiques, on peut noter que des localisations ectopiques extra-squelettiques de chordomes ont aussi été décrites chez l'enfant. Nous n'en avons pas observé dans notre série.

Jain a rapporté un cas de chordome de la région glutéale¹¹. Tao a rapporté un cas de chordome des sinus paranasaux chez un enfant de 15 mois, traité par exérèse chirurgicale complète avec absence de récurrence après 3 ans de recul¹². Berdal a rapporté également un cas de chordome de l'éthmoïde et du sinus maxillaire chez un enfant de 10 ans, sans envahissement sphénoïdal, traité par exérèse partielle avec absence d'évolution à 12 mois¹³. Dans sa série de chordomes de la base du crâne, Yoneoka rapporte le cas d'un garçon de 15 ans présentant un chordome de l'os temporal traité par exérèse chirurgicale partielle et radiothérapie, vivant avec un score KPS à 90% à presque 12 ans du traitement¹⁴. Il existe également 3 cas de chordomes intra-duraux publiés chez l'enfant : 1 cas de chordome cérébelleux chez une fille de 9 ans¹⁵, 1 cas de chordome pré-pontique chez 1 garçon de 9 ans¹⁶ et 1 cas de chordome de la région pinéale chez un adolescent de 18 ans¹⁷. Les 2 premiers cas ont évolué favorablement à court terme avec absence de signes de la maladie à respectivement 14 et 12 mois de l'exérèse chirurgicale complète. Le troisième cas est particulier en ce sens qu'il s'agissait d'un adolescent suivi initialement pour un germinome de la région pinéale traité par chirurgie et radiothérapie complémentaire ; 16 ans après le traitement, l'apparition d'une lésion abdominale sur le trajet d'une DVP avec récurrence de la lésion primitive en région pinéale a fait réaliser une biopsie qui a mené à corriger le diagnostic initial en faveur d'un chordome. Si le diagnostic initial était bien celui de chordome, alors ce cas illustre certes la bonne réponse tumorale au traitement associant chirurgie et radiothérapie, mais également l'évolution défavorable à long terme sous la forme d'une récurrence locale avec métastases à distance (via le LCS) et donc l'importance du suivi au long cours de ces lésions.

Enfin, un certain nombre de cas ont été publiés présentant des chordomes développés en région para-vertébrale ou para-clivale, sans envahissement osseux associé. Horton a rapporté un cas de chordome pré-sacré métastatique traité par chimiothérapie d'évolution défavorable en 2 mois¹⁸ et Bianchi un cas de chordome pré-vertébral cervical en région rétro-styloïdienne traité par exérèse complète puis radiothérapie sans signe de récurrence à 5 ans¹⁹. Jallo a publié un cas de chordome épidual C5T1 avec érosion osseuse et élargissement des foramen intervertébraux chez une enfant de 13 ans traité par exérèse partielle²⁰, et Zhou un cas de chordome C2C5 érodant les foramens intervertébraux sans envahissement osseux évident chez une enfant de 11 ans dont la maladie n'a pu être contrôlée après deux chirurgies partielles²¹. Sebag a décrit un cas de chordome lombaire en sablier sans lyse ni envahissement osseux associé²². Certains auteurs rapportent des cas de chordomes médiastinaux postérieurs : un chordome du médiastin postéro-supérieur chez une enfant de 14 ans²³ et un chordome pré-vertébral T3T4 avec érosion vertébrale antérieure chez une enfant du même âge²⁴. Deux cas de chordomes rétro-clivaux sans envahissement clival objectivé à l'imagerie ou en per-opératoire ont aussi été publiés. D'une part un enfant de 5 ans présentant un chordome situé en arrière du clivus, sans envahissement de ce dernier ; après exérèse complète et radiothérapie locale, l'enfant se portait bien 1 an après la chirurgie²⁵. D'autre part un enfant de 4 ans avec un chordome rétro-clival envahissant les foramen jugulaires et le foramen magnum, associé à des métastases vertébrale, falcorielle et pulmonaires ; l'enfant a reçu une chimiothérapie associant ifosfamide et doxorubicine, mais aucune information n'est donnée sur l'évolution ultérieure²⁶.

Le tableau 5 reprend l'ensemble des cas de chordomes extra-squelettiques pédiatriques de la littérature.

Série	Age (années)	Localisation	Traitement	Evolution	Durée de suivi
Berdal et al. ¹³	10	Ethmoïde, sinus maxillaire gauche	EC	MS	1 an
Clemons et al. ²³	14	Médiastin postéro-supérieure	NP	NP	NP
Stratt et al. ²⁴	14	Pré-vertébral T3-T4	EC	NP	NP
Jain et al. ¹¹	NP	Région glutéale	NP	NP	NP
Horton et al. ¹⁸	3.5	Pré-sacré + métastases pulmonaires	CT	Décès	2 mois
Bianchi et al. ¹⁹	NP	Pré-vertébral cervical	EC + RxTtt	RC	5 ans
Sebag et al. ²²	6.5	Extra-dural foraminal L2-L3	NP	NP	NP
Niida et al. ²⁵	5	Rétro-clival	EC + RxTtt	RC	1 an
Jallo et al. ²⁰	13	Epidural C5-T1	Exérèse incomplète	MS	3 ans
Dow et al. ¹⁵	9	Cérébelleux droit	EC	RC	1.2 ans
Tao et al. ¹²	1.25	Sinus paranasaux	EC	RC	3 ans
Kombogiorgas et al. ²⁶	4	Rétro-clival + foramens jugulaires et magnum	CT (ifosfamide + doxorubicine)	NP	NP
Chang et al. ¹⁶	9	Pré-pontique	EC	RC	1 an
Yoneoka et al. ¹⁴	15	Os temporal	Exérèse incomplète	NP	11.9 ans
Zhou et al. ²¹	11	Paravertébral C2-C5	Exérèse incomplète	MP	8 mois
Figueiredo et al. ¹⁷	18	Pinéale + métastases abdominales	EC + RxTtt	DC	17 ans

Tableau 5. Cas de chordomes pédiatriques extra-squelettiques décrits dans la littérature. DC : décédé ; EC : exérèse complète ; MS : maladie stable ; MP : maladie en progression ; NP : non précisé ; RC : rémission complète ; RxTtt : radiothérapie.

b) Dissémination métastatique

L'incidence des métastases de chordome chez l'adulte est très variable, de 10 à 48% selon les études^{3,6,77,81,100}. Une telle variabilité d'incidence est retrouvée chez l'enfant, de 8.6 à 58% en fonction des séries^{27,28}. L'incidence est plutôt basse dans notre série, de 9.7%.

Dans leurs séries de chordomes de l'enfant toutes localisations confondues, Ridenour et Coffin retrouvent respectivement 8,6% (3/35, suivi moyen de 129 mois) et 58% (7/12) de métastases cliniques^{27,28}; dans sa revue de la littérature, Sibley retrouve quant à lui 23% (17/74) de métastases cliniques chez les sujets de moins de 20 ans⁹. Dans une série ne comprenant que des chordomes clivaux et cervicaux, Benk rapporte 3 cas de chordomes métastatiques sur 18, soit 17%⁴⁷. Même si les chiffres semblent assez similaires à ceux retrouvés chez l'adulte, certains auteurs s'accordent à penser que les chordomes ont une plus grande tendance à métastaser chez l'enfant que chez l'adulte. Cela serait particulièrement vrai chez les enfants de moins de 5 ans par opposition au reste de la population pédiatrique^{10,57,101}. Matsumoto décrit le cas d'un nourrisson de 4 mois, présentant un chordome du clivus et décédé 2 mois après le diagnostic, chez qui l'autopsie a retrouvé des embolies tumorales dans les artères pulmonaires ainsi que deux localisations métastatiques surrenaliennes⁵⁷. Il reprend par ailleurs les 35 cas de chordomes d'enfants et adolescents de moins de 16 ans décrits alors dans la littérature, parmi lesquels 8 avaient moins de 5 ans. Quatre de ces 8 enfants avaient été autopsiés, et dans chaque cas (4/4), des métastases à distance avaient été retrouvées à l'autopsie : métastases pulmonaires (4/4), cardiaques (1/4) et surrenaliennes (1/4). Kaneko rapporte le cas d'une enfant de 4 ans atteinte d'un chordome du clivus et décédée 9 mois après le diagnostic ; l'autopsie a permis de mettre en évidence de multiples métastases dures, osseuses (crâne, sternum, humérus, vertèbres), pulmonaires bilatérales et hépatiques¹⁰¹. En reprenant les cas de chordomes du clivus chez les enfants de moins de 5 ans publiés dans la

littérature, les auteurs font remarquer que sur les 11 cas décrits, 7 enfants (soit 63%) avaient présenté des métastases à distance, principalement pulmonaires. Enfin Borba, dans sa revue des chordomes intracrâniens de l'enfant, évalue à 57.9% le taux de métastases dans la population de moins de 5 ans, contre seulement 8.5% chez les patients de 5 à 20 ans¹⁰.

Les chordomes sacro-coccygiens et du rachis mobile sont plus à risque de métastaser que les chordomes intracrâniens. Dans la série de Ridenour, 40% des chordomes sacrococcygiens ont développé des métastases, contre 14% des chordomes du rachis mobile et aucun chordome sphéno-occipital²⁸. Dans notre propre revue des chordomes de l'enfant, l'incidence des métastases est de 55% pour les chordomes sacro-coccygiens avec un délai moyen de survenue de 1.4 mois, alors qu'elle est de 13.2% pour les chordomes intracrâniens avec un délai moyen de survenue de 4.5 mois (Tableau 6). Dans les limites des données exploitables (données précisées dans les articles), il semble que les métastases soient plus fréquemment présentes dès le diagnostic chez les patients atteints de chordomes sacro-coccygiens, plutôt que chez les patients atteints de chordomes intracrâniens ou du rachis mobile.

Localisations	M+	M-	NP	M+ au diagnostic	M+ secondaires	Délai moyen en mois (Méd ; Min-Max)
Intracrâniens (n=194)	22 (13.2%)	145 (86.8%)	27	5 (3%)	6 (3.6%)	4.5 (1 ; 0-18)
Sacro-coccygiens (n=22)	11 (55%)	9 (45%)	2	5 (25%)	3 (15%)	1.4 (0 ; 0-6)
Rachis mobile (n=34)	10 (41.7%)	14 (58.3%)	10	1 (4.2%)	3 (12.5%)	3.3 (2 ; 0-9)

Tableau 6. Incidence et délai de survenue des métastases de chordomes chez l'enfant dans la littérature. Max : maximum ; Méd : médiane ; Min : minimum ; M+ : métastatique ; M- : non métastatique ; NP : Non Précisé.

La dissémination métastatique se fait essentiellement par voie hématogène, particulièrement via les sinus durs pour les chordomes du clivus¹⁰², et les veines présacrées pour les chordomes sacro-coccygiens. Ces derniers auraient d'ailleurs une plus grande tendance à métastaser que les premiers, du fait très probablement de la richesse des plexus veineux environnants. La dissémination métastatique via le LCS a également été décrite, soit par les voies d'écoulement naturelles^{101,103} ou par le biais d'une dérivation ventriculaire¹⁷. Sen considère que le risque de greffe métastatique sur la voie d'abord est non négligeable¹⁰⁴, même si nous n'avons pas retrouvé de cas pédiatrique clairement décrit dans la littérature. Un cas similaire (*Cas n°12*) a cependant été observé dans notre série. Il s'agissait d'un enfant de 14 ans présentant un chordome s'étendant du clivus à C2. Une exérèse incomplète par voie transorale-transpalatine a initialement été réalisée nécessitant une prise de greffon graisseux abdominal pour la fermeture de la voie d'abord. Dix mois après la chirurgie, la patiente a développé une masse abdominale en lieu et place de la prise de greffe initiale. L'examen anatomopathologique de cette masse était en faveur d'un chordome. Les instruments utilisés lors de la première chirurgie ayant été les mêmes pour l'exérèse du chordome clival et pour la prise de greffon graisseux abdominal, cette lésion secondaire doit sans nul doute être considérée comme une greffe iatrogène de la tumeur clivale primitive.

Le principal site de greffe métastatique est le poumon^{9,10,27} ; lorsque des métastases sont retrouvées, rares sont les cas décrits où le poumon n'est pas concerné^{17,27,44,97,103,105,106}. Selon Borba, le poumon serait concerné dans 78.5% des cas de chordomes intracrâniens métastatiques¹⁰. Les sinus durs seraient une source non négligeable d'emboles tumorales pulmonaires chez l'enfant^{102,107}. Viennent ensuite les localisations osseuses^{101,106}, ganglionnaires (cervicales, inguinales, sus-claviculaires)^{9,27,102,106}, cutanées^{101,108}, hépatiques^{47,101,108} et de manière plus anecdotique cérébrales et médullaires¹⁰⁸, méningées^{101,103}, cardiaques^{108,109}, pleurales⁹, rénales¹⁰⁸ et surrénaliennes^{27,57}. Il n'est pas rare

que les métastases soient déjà présentes au diagnostic de la maladie ; sinon, leur développement survient en général dans les mois suivant le diagnostic, contrairement à ce que l'on voit généralement chez l'adulte. Ainsi, dans notre propre revue de la littérature, 25% des patients atteints de chordomes sacro-coccygiens sont décrits comme étant métastatiques lors du diagnostic de la maladie, contre 3% pour les chordomes intracrâniens et 4.2% pour les chordomes du rachis mobile ; lorsque les métastases sont diagnostiquées au cours de l'évolution de la maladie, elles surviennent en moyenne 1.4 mois après le diagnostic pour les chordomes sacro-coccygiens, 4.5 mois pour les chordomes intracrâniens, et 3.3 mois pour les chordomes du rachis mobile (Tableau 2). On note des extrêmes pouvant aller jusqu'à 6, 9 et 18 mois pour les chordomes sacro-coccygiens, du rachis mobile et intracrâniens respectivement. Chambers a mis en évidence une corrélation entre l'incidence des métastases et les récurrences locales⁸¹. Selon Benk, cette corrélation est applicable à la population pédiatrique ; dans leur série, 3 patients ont développé des métastases associées dans 2 cas à une récurrence locale⁴⁷.

Dans la série de Necker-Lariboisière, on compte 2 cas de métastases par dissémination hématogène, le troisième cas étant celui décrit précédemment de greffe abdominale iatrogène. L'incidence des métastases dans notre série est donc finalement peu élevée et de l'ordre de 9.7% ; l'incidence que l'on pourrait décrire de « spontanée » si l'on exclut la greffe iatrogène est alors de 6.5%. Les deux patients ayant présenté une dissémination hématogène n'avaient *a priori* pas de facteurs de risque de maladie « agressive » : ils avaient plus de 5 ans au diagnostic (12.2 et 14.5 ans), étaient traités pour des chordomes clivaux étendus au rachis, de type classique pour l'un et chondroïde pour l'autre, et tous les deux avaient été traités de manière conventionnelle par chirurgie et irradiation associant photons et protons. On note cependant que dans les deux cas la chirurgie initiale avait été incomplète. Par ailleurs, les métastases sont toutes survenues à distance de la maladie (de 24 à 67 mois) et à chaque fois

dans un contexte de progression de la tumeur primitive. Ces deux cas confirment bien l'importance d'un suivi au long cours des patients atteints de chordomes, y compris en l'absence de facteurs de mauvais pronostic initiaux, et ce d'autant plus en cas de progression de la tumeur primitive.

4) Prise en charge thérapeutique

Du fait du pronostic spontané de la maladie, la prise en charge thérapeutique des chordomes se doit d'être agressive afin de limiter essentiellement le risque de récurrence locale et de dissémination métastatique à distance. L'avènement de l'IRM, les avancées de la chirurgie et l'apport de la protonthérapie permettent désormais d'allonger considérablement la durée de vie des patients. La stratégie thérapeutique associe donc une chirurgie d'exérèse maximaliste associée à une irradiation complémentaire par protonthérapie. A l'heure actuelle, la chimiothérapie n'a pas encore sa place en pratique courante, mais elle pourrait devenir essentielle dans les années à venir. Dans tous les cas, la prise en charge est multidisciplinaire et repose sur une discussion et des échanges constants entre chirurgiens, radiothérapeutes, radiologues, oncologues et parfois ORL.

a) Chirurgie

La chirurgie est une étape essentielle de la prise en charge des chordomes. Ses objectifs sont doubles :

- réduire au maximum le volume tumoral et obtenir dans la mesure du possible une exérèse macroscopiquement complète
- éloigner un éventuel résidu tumoral des structures anatomiques saines de voisinage afin de préparer la suite du traitement.

Réduction du volume tumoral

Comme chez l'adulte, tous les auteurs s'accordent depuis longtemps sur le fait qu'une exérèse chirurgicale la plus large possible doit être réalisée en première intention^{6,7,47,110-113}. Cette attitude est désormais communément admise, même si les quelques séries pédiatriques de la littérature sont trop petites et parfois trop anciennes (manque d'imagerie) pour en dégager de vraies données statistiques.

La série de Ridenour apporte quand même des arguments en ce sens puisqu'on y retrouve une franche tendance vers une meilleure survie après exérèse complète versus exérèse incomplète. La différence observée n'est pas statistiquement significative, probablement du fait du faible nombre de patients de la série ($n=35$; $p=0.374$)²⁸. Nous observons un résultat similaire dans notre série, avec une survie globale nettement supérieure pour les patients en exérèse complète avant radiothérapie par opposition aux patients en exérèse incomplète (Figure 29). Aucun des 3 patients ayant bénéficié d'une exérèse complète avant radiothérapie n'a présenté de récurrence tumorale à 10 ans, 11 mois et 9 ans du diagnostic respectivement. Trois autres patients ont eu une exérèse complète d'un résidu en progression après radiothérapie ; deux sont encore en vie après 8 et 8.3 ans de suivi, la troisième est décédée de ce qui serait alors une récurrence de la maladie. Cependant, cette patiente avait été réopérée dans un centre étranger, et il existe de forts doutes sur le caractère complet de la dernière exérèse chirurgicale. Le faible nombre de patients en exérèse complète dans notre série ($n=3$ avant radiothérapie, $n=3$ après radiothérapie) explique probablement aussi l'absence de significativité de la différence observée.

Pendant longtemps, les localisations habituelles des chordomes ont souvent obligé les chirurgiens à se contenter d'une exérèse incomplète^{2,114} du fait de la proximité de structures nobles, nerveuses (nerfs crâniens, tronc cérébral, moelle spinale, racines sacrées) ou vasculaires (carotides, artères vertébrales, tronc basilaire). Récemment, les techniques

d'imagerie moderne, de neuronavigation, de microchirurgie et l'endoscopie ont permis aux chirurgiens d'être de plus en plus agressifs et d'obtenir de meilleures exérèses que dans le passé. Pourtant, le taux d'exérèse complète reste faible dans les principales séries pédiatriques publiées et varie de 0% à 36.4% (Tableau 7) ; il est de 19.4% dans notre série. Ces taux d'exérèse sont généralement inférieurs à ceux que l'on peut observer pour d'autres tumeurs de l'enfant envahissant également des structures nobles (épendymome de fosse postérieure, craniopharyngiome...) ^{115,116}. Les caractéristiques propres des chordomes expliquent probablement en grande partie cette différence :

- même bien limités et encapsulés, les chordomes sont des tumeurs multilobulées, capables de s'insinuer entre les structures avoisinantes, y compris nerfs et artères. De surcroît, le contact avec ces structures est souvent fait de fortes adhérences limitant les possibilités de dissection chirurgicale non traumatique
- l'envahissement osseux et les localisations au rachis et à la base du crâne limitent aussi les possibilités d'exérèse complète. D'une part, la multiplication des voies d'abord ne permet pas toujours d'avoir accès à l'ensemble des logettes tumorales ; d'autre part, les extensions tumorales de certaines tumeurs nécessiteraient des procédures trop mutilantes pour aboutir à une exérèse macroscopiquement complète
- enfin, ces tumeurs d'origine osseuse, *a priori* extra-durales, ont en fait souvent une composante intra-durale (près de la moitié des cas de notre série) et s'insinuent même parfois au sein de véritables dédoublement durs. Ces infiltrations durales peuvent s'avérer non seulement difficilement individualisables du tissu sain, mais aussi difficilement accessibles lorsque localisées à la base du crâne.

Séries	Localisation	Biopsie	Incomplète	Complète	NP
Wold et al. ⁷ (n=11)	Intracrâniens	2	3	4	2
Coffin et al. ²⁷ (n=11)	Intracrâniens	1	2	3	0
	Cervicaux	0	1	0	1
	Thoraciques	0	1	0	0
	Lombaires	0	1	0	0
Benk et al. ⁴⁷ (n=18)	Pré-sacré (tissus mous)	1	0	0	0
	Intracrâniens	0	15	0	0
Ridenour et al. ²⁸ (n=20)	Cervicaux	0	3	0	0
	Intracrâniens	1	12	1	0
	Rachis mobile	0	1	3	0
Necker- Lariboisière (n=31)	Sacro- coccygiens	1	1	0	0
	Intracrâniens	0	7	0	2
	Charnière	0	12	3	2
	Rachis mobile	0	2	3	0

Tableau 7. Type d'exérèse (Biopsie, Incomplète, Complète, NP : non précisé) en fonction de la localisation du chordome dans les principales séries pédiatriques de la littérature et la série de Necker-Lariboisière.

Afin d'aboutir à une exérèse complète, la chirurgie se déroule parfois en plusieurs temps¹¹⁷, avec souvent des voies d'abord différentes d'un geste à l'autre, s'adaptant à la fois à la localisation et à l'extension tumorales. Ainsi, notre équipe n'hésite pas à réitérer les interventions à intervalles de quelques mois chez un même patient, tant que l'exérèse tumorale peut être améliorée. Ceci explique le nombre important de procédures chirurgicales dans notre série : 82 au total pour 31 patients (2.6 en moyenne par patient). Parmi ces procédures, douze ont été nécessaires pour aboutir à une exérèse considérée comme complète chez 6 patients (1 à 3 chirurgies par patient). Ces procédures peuvent être réalisées dans des intervalles de temps très courts (le minimum est de 4j dans notre série, *Cas n°27*) ; à l'inverse, plusieurs procédures peuvent parfois s'étaler sur un intervalle de temps très long (455 jours entre la première et la quatrième procédure pour un patient, *Cas n°15*).

Une procédure chirurgicale peut reprendre une voie d'abord déjà utilisée pour compléter un geste précédent considéré comme insuffisant. Le plus souvent, les procédures sont complémentaires et multiplient les voies d'abord pour aborder la tumeur par plusieurs versants en fonction de ses extensions dans les différentes régions anatomiques ; plusieurs voies d'abord peuvent également être combinées au cours d'une même procédure chirurgicale. La plupart des voies d'abord de la base du crâne couramment utilisées chez l'adulte peuvent être appliquées à l'enfant avec peu de modifications et une bonne tolérance¹¹⁸. Les principales voies d'abord citées dans la littérature pour l'abord des chordomes intracrâniens sont les voies sous-occipitale^{7,90}, rétro-sigmoïdienne¹⁶, infra-temporale^{84,101,119}, transorale^{47,120-122} et transsphénoïdale^{7,47,123}. Pour les chordomes spinaux, l'abord peut être postérieur (laminectomie)⁴⁷, antérieur (thoracotomie, rétro-péritonéal) ou antéro-latéral⁹³, voire mixte^{92,95}. Là encore, il s'adapte à la localisation et à l'extension de la lésion. Killampalli a ainsi rapporté l'exérèse complète d'un chordome de L3 par laminectomie L2L4 et une vertébroectomie totale L3 en 2 temps, postérieur puis rétro-péritonéal⁹⁵. Huang a quant à lui rapporté l'exérèse subtotale d'un chordome T3T5 par laminectomie T4T7 puis costo-transversectomie T5⁹². Les chordomes sacro-coccygiens sont aussi abordés soit par voie postérieure, soit par voie antérieure rétro-péritonéale^{86,96} ; la discussion porte alors surtout sur l'intérêt et la possibilité de réaliser une sacrectomie totale⁸⁷.

Dans notre série, les 2 voies d'abord les plus fréquemment utilisées sont les voies sous-occipitale et antéro-latérale, dans respectivement 20.7 et 19.5% des procédures. L'abord sous-occipital de première intention permet d'aborder les chordomes du clivus et de réaliser l'exérèse du contingent le plus important ; cette voie est particulièrement adaptée à l'exérèse des extensions postérieures (au contact du TC) et latérales (APC). Une extension inférieure du chordome, vers le rachis cervical haut à travers le foramen magnum, peut être abordée par une voie antéro-latérale (ou latérale transcondylienne). Le nombre important de chordomes de la

charnière crânio-cervicale et de chordomes intracrâniens à extension cervicale (n=17) explique notamment la fréquence d'utilisation de cette voie dans notre série. Cette voie peut d'ailleurs aussi être combinée à une voie rétro-sigmoïdienne permettant un abord mixte aisé au cours d'une même procédure chirurgicale ; cela a été réalisé à 4 reprises dans notre série. En cas de lésion limitée au clivus ou de lésion à extension antérieure intra-sphénoïdale (corps, sinus, selle turcique) et/ou rétropharyngée, les voies d'abord classiquement utilisées sont les voies transsphénoïdale (endoscopique ou rhinoseptale), et transorale. Dans notre expérience, la voie transorale a été nettement moins utilisée ces dix dernières années, probablement du fait de la lourdeur des suites postopératoires (troubles respiratoires, de la déglutition) et des progrès de l'endoscopie. Nous avons plus fréquemment eu recours aux voies endonasales endoscopiques durant ces dix dernières années. Malgré les difficultés inhérentes à l'anatomie de l'enfant (étroitesse des voies nasales, faible pneumatization sphénoïdale), l'endoscopie endonasale peut tout à fait s'appliquer à la population pédiatrique, et ce en toute sécurité¹²⁴, y compris pour l'abord de la charnière crânio-cervicale¹²⁵. Depuis 2003, cette technique a été utilisée chez 5 patients sur 7 opérés de chordomes du clivus +/- étendus au rachis cervical. La morbidité liée à la technique a été nulle pour 4 patients. Le 5^{ème} patient a été opéré par voie étendue transclivale transptérygoïdienne droite d'un volumineux chordome du clivus envahissant en avant le sinus sphénoïdal et la selle, latéralement le sinus caverneux droit, les deux apex pétreux et la fosse temporale droite et venant au contact du tronc cérébral en arrière; une fuite de LCS sur un défaut de fermeture de la base du crâne a été responsable d'une méningite postopératoire et nécessité la pose d'une dérivation externe du LCS ainsi qu'une chirurgie d'étanchéité de la base du crâne (Cas n°28). La voie rhinoseptale a quant à elle été totalement abandonnée ; le cas le plus récent ayant été opéré par cette voie l'a été dans un centre étranger (Cas n°28, 2010). Il faut préciser que notre équipe utilise également l'endoscope de manière courante en fin de procédures par des voies d'abord classiques, et ce

afin de vérifier la qualité de l'exérèse chirurgicale. Les données recueillies dans cette étude ne permettent cependant pas d'en évaluer l'effet sur les résultats au long cours. En ce qui concerne les chordomes rachidiens, les voies habituellement utilisées dans notre équipe sont encore une fois la voie antéro-latérale et la voie postérieure « classique » (interépineuse, avec laminectomie) ; une voie antérieure par thoracotomie a été réalisée chez un patient en équipe mixte pour l'abord d'un chordome de la charnière cervico-thoracique (*Cas n°17*). La fixation rachidienne est parfois nécessaire en cas de destruction osseuse trop importante avec instabilité. Cela est tout particulièrement vrai dans notre série puisque parmi les 22 patients pour lesquels le rachis était impliqué par l'extension tumorale, 11 patients (50%) ont dû subir un geste complémentaire de stabilisation rachidienne à type de fixation occipito-cervicale, corporectomie + greffe et/ou ostéosynthèse postérieure. Neuf patients ont dû porter un corset durant leur prise en charge, soit en tant que seul moyen de contention rachidienne (n=4), ou en complément d'une ostéosynthèse préalable (n=5). Pour aucun d'entre eux il n'a été constaté de conséquences sur la croissance rachidienne ; seuls quelques cas de raideur rachidienne subjective ont été répertoriés. Parmi les 34 cas de chordomes du rachis mobile que nous avons recensés dans la littérature, il n'est fait office d'une fixation rachidienne que dans 3 cas^{92,93,95}, dont un cas d'exérèse totale ; le port de corset n'est pas rapporté à notre connaissance. On peut aussi citer la série de Tuite¹²⁶ de 6 patients opérés de chordomes du clivus par voie transorale : aucun n'a nécessité de geste d'ostéosynthèse ou le port d'orthèse en postopératoire. A l'inverse, un cas dramatique rappelle (s'il était nécessaire de le faire) l'importance de l'évaluation de la stabilité rachidienne chez ces jeunes patients. Proyard rapporte le cas d'un enfant de 9 ans opéré d'un chordome C1-C2 et chez qui l'évaluation de la stabilité rachidienne n'avait pas été faite ; le jeune patient est décédé quelques jours après l'intervention dans un contexte de tétraplégie brutale avec arrêt respiratoire, sur un probable effondrement vertébral postopératoire⁹⁹.

Protections des structures anatomiques de voisinage

Outre la réduction du volume tumoral, la chirurgie a pour autre objectif d'éloigner tout résidu tumoral persistant des structures anatomiques essentielles de voisinage pour délivrer une dose de radiothérapie maximale en limitant les effets secondaires de celle-ci. Effectivement, du fait de leurs localisations habituelles, les chordomes sont susceptibles de se trouver à proximité voire au contact de structures à risque telles que la moelle spinale, le tronc cérébral, les gros vaisseaux, les structures de l'oreille interne, les voies optiques ou bien l'hypophyse. Afin de préserver ces structures, le radiothérapeute se doit de limiter leur irradiation propre, la dose maximale tolérée étant de l'ordre de 55CGE en moyenne, jusqu'à 64CGE pour la face antérieure du tronc cérébral¹²⁷. A l'inverse, il se doit d'appliquer des doses adéquates et homogènes au résidu tumoral cible afin d'assurer toute l'efficacité du traitement, la dose minimale reçue par la tumeur constituant un facteur pronostique du contrôle tumoral local¹²⁷. Il lui faut donc trouver le bon équilibre entre une irradiation optimale du résidu tumoral et une irradiation minimale des structures de voisinage.

Le chirurgien joue un rôle essentiel dans la réalisation de ce compromis et la collaboration entre chirurgiens et radiothérapeutes prend alors tout son sens. Tout comme pour la réduction du volume tumoral, il est parfois nécessaire et indispensable de réitérer les gestes chirurgicaux afin d'éloigner tout résidu tumoral des structures à risque avoisinantes. Un auteur dans la littérature fait part de cet objectif dans la prise en charge des chordomes de l'enfant : Benk précise que 8 patients dans sa série ont subi un deuxième temps chirurgical afin de réduire encore le volume tumoral et de diminuer le champ d'irradiation⁴⁷. Dans notre propre série, nous citerons 2 patients qui sont l'exemple parfait de cette prise en charge multidisciplinaire. Un patient de 14 ans (*Cas n°13*) suivi pour un chordome étendu du clivus à C2 a été opéré une première fois dans un centre étranger. Une deuxième intervention chirurgicale visant à réduire encore le volume tumoral pour mettre à distance les structures de voisinage a été

réalisée à la demande des radiothérapeutes avant toute irradiation. Une patiente de 13 ans (*Cas n°10*) a quant à elle été opérée une troisième fois après exérèse partielle en deux temps d'un chordome du clivus ; l'intervention une fois de plus a été réalisée à la demande des radiothérapeutes en vue d'un traitement complémentaire par protons du fait du contact de la tumeur avec le tronc cérébral. Dans les deux cas l'irradiation a pu être réalisée à des doses efficaces (70.2 et 72GyEco). Une patiente n'a gardé aucune séquelle ; l'autre patient a quant à lui développé un déficit somatotrope et une hypoacousie unilatérale.

Afin de favoriser le maintien d'un espace de protection entre le résidu tumoral et les structures de voisinage, certains auteurs ont proposé d'interposer un greffon graisseux entre ces deux éléments¹¹³. Cependant, lorsqu'elle est réalisée, cette technique doit donner lieu à une grande prudence. En effet, il existe un risque de compression locale par le greffon et un risque non nul d'ensemencer le greffon avec des cellules tumorales et favoriser ainsi les récurrences locales et sur la voie d'abord chirurgicale¹²⁸. L'ensemencement peut aussi être réalisé sur le site de prise de greffe¹²⁸. Une patiente de notre série (*Cas n°12*) est un triste exemple de ces deux types de complications : elle a d'une part été réopérée en urgence après une voie transorale du fait d'une compression bulbo-médullaire par du Surgicel® et un greffon graisseux ; elle a d'autre part développé une métastase de son chordome 10 mois après exérèse en lieu et place de la prise de graisse abdominale.

La chirurgie, élément essentiel de la prise en charge des chordomes, doit donc s'efforcer d'assurer une exérèse aussi complète que possible de la tumeur, pour en limiter la récurrence et faciliter au mieux la réalisation secondaire d'une irradiation complémentaire. Le chirurgien doit pour cela s'adapter à la tumeur et au besoin multiplier les approches chirurgicales.

a) Radiothérapie

La radiothérapie fait partie intégrante du traitement des chordomes, et son utilité n'est plus à démontrer. C'est notamment le cas s'agissant des chordomes de l'enfant, même si peu de séries pédiatriques ont véritablement évalué son efficacité dans cette population.

Radiothérapie conventionnelle

Bien que les chordomes soient considérés comme des tumeurs relativement radorésistantes, l'utilisation de la radiothérapie conventionnelle à fortes doses permet un certain degré de contrôle tumoral et très tôt, la plupart des auteurs ont conseillé l'association d'une irradiation complémentaire à la chirurgie d'exérèse^{1,77,129,130}. Pearlman mit notamment en évidence en 1970 une relation dose-effet dans l'irradiation des chordomes : le taux de contrôle local atteignait 80% pour les patients irradiés à des doses supérieures à 80Gy, alors que ce taux chutait à 20% en cas d'irradiation à des doses comprises entre 20 et 40Gy¹³¹.

Outre les divers cas isolés décrits dans la littérature, seule la série de Wold nous donne une idée des résultats à long terme de l'irradiation conventionnelle associée à la chirurgie sur une population exclusivement pédiatrique⁷. Dans cette série, Wold rapporte un groupe de 12 patients, d'âge moyen de 13.6 ans, présentant des chordomes intracrâniens (clivaux ou de la région sellaire). Tous les patients ont été traités par chirurgie première, radicale ou partielle ; une radiothérapie conventionnelle a été associée chez 10 d'entre eux (5115 rads en moyenne, non précisé dans 4 cas). Le délai moyen de suivi était de 67 mois (1 à 252 mois). Au cours du suivi, deux patients sont décédés d'une progression de la maladie après 26 et 44 mois et deux autres patients de causes autres (pneumonie et cause non précisée). Le taux de survie dans cette série était donc proche de 75% à 5 ans ; tous les patients vivants lors du dernier contrôle avaient bénéficié d'une ou plusieurs chirurgies suivie(s) de radiothérapie. La chirurgie avait été radicale pour 4 d'entre eux, partielle pour 2 ; la qualité de l'exérèse n'était pas précisée

pour les deux derniers. Parmi les survivants, 2 patients opérés de chordomes latéro-sellaires ont eu à distance un panhypopituitarisme pour l'un, une obésité et une épilepsie séquellaire pour l'autre ; les autres patients étaient décrits comme allant « bien » ou étant « améliorés ».

A plus grande échelle, l'intérêt de l'association chirurgie et radiothérapie dans la population pédiatrique semble confirmé par Borba qui dans sa revue de la littérature des chordomes intracrâniens, affirme que l'association d'une exérèse chirurgicale, qu'elle soit incomplète ou complète, suivie d'une radiothérapie (type non précisé) offre un meilleur pronostic que l'exérèse chirurgicale seule ($p=0.00446$)¹⁰.

Protonthérapie

La radiothérapie chez l'enfant en pleine croissance a cependant ses limites, du fait des complications qu'elle peut entraîner : atteinte transitoire ou définitive de l'axe hypothalamo-hypophysaire (principalement axe somatotrope), atteinte des fonctions supérieures et troubles neurosensoriels, radionécrose cérébrale, leucoencéphalopathie nécrosante et microangiopathie minéralisante, troubles de la croissance osseuse et cartilagineuse, atteinte de la fertilité¹³². Dans ce contexte, la protonthérapie s'est imposée peu à peu comme la technique d'irradiation de référence^{133,134}. Elle permet en effet l'application de hautes doses de radiations ionisantes sur les tissus tumoraux, mais de façon plus ciblée avec une réduction d'un facteur 2 à 3 de la dose délivrée aux structures voisines saines (encéphale, hypophyse, cochlée...) ¹³⁵. Dans les séries cliniques pédiatriques les plus récentes, la protonthérapie est d'ailleurs la technique préférentiellement utilisée pour l'irradiation des patients, avec de bons résultats à long terme. Dans la série publiée par Hoch, issue entre autres du Massachusetts General Hospital, 73 enfants ont été traités pour des chordomes de la base du crâne par chirurgie première, puis irradiation complémentaire systématique par protons⁴⁸. L'âge moyen au diagnostic était de 9.7 ans (1-18 ans). Le taux de survie globale était de 81% avec un suivi moyen de 7.25 ans (1-21 ans). Les auteurs considèrent que le pronostic est donc meilleur que chez l'adulte où il varie

de 23% à 66% selon les séries^{136,137}, et est de 55% à 5 ans dans une série de patients adultes également traités au Massachusetts General Hospital¹³⁸. Ils expliquent cette différence notamment par une meilleure efficacité de la protonthérapie chez les sujets jeunes. Dans la série de Benk, 18 cas de chordomes de la base du crâne et cervicaux ont été traités par une ou deux procédures chirurgicales suivies systématiquement d'une irradiation fractionnée mixte par photons et protons, à des doses de 55.8 à 75.6 CGE (médiane 69 CGE)⁴⁷. Dans 8 cas, deux gestes chirurgicaux ont été réalisés avant irradiation afin de réduire au maximum le volume tumoral ; pour les 18 cas, l'exérèse chirurgicale était considérée comme incomplète au moment de l'irradiation. Les taux de survie globale et sans progression à 5 ans étaient tout à fait satisfaisants puisque respectivement de 68% et 63%. Les auteurs considèrent par ailleurs la morbidité de la technique acceptable ; 2 patients ont présenté un déficit en hormone de croissance nécessitant une substitution, 1 patient a développé une nécrose du lobe temporal asymptomatique aux dernières nouvelles et 3 patients une hypoacousie unilatérale.

Série de Necker-Lariboisière

Dans notre série, tous les patients ont été irradiés sauf 2 : l'un est décédé en postopératoire immédiat, le second souffrait d'une tumeur d'évolution rapide motivant le recours à une chimiothérapie d'emblée, sans irradiation complémentaire. L'utilisation courante de la protonthérapie dans notre équipe remonte au début des années 2000 : tous les patients irradiés par photons seuls l'ont été avant 2001, alors que la majorité des patients irradiés par protons (seuls ou en combinaison avec des photons) l'ont été à partir de 2000 (2 patients l'ont été en 1995 et 1999). Notre série illustre l'un des intérêts de la protonthérapie, à savoir l'application de doses de rayonnements plus fortes sans majoration des effets sur les tissus sains environnants : la dose moyenne appliquée était de 55GyEco pour les patients irradiés avec photons seuls, alors qu'elle était de 72 GyEco pour les patients irradiés par protons seuls.

Par ailleurs, nous avons observé un fait intéressant. Parmi les 14 patients ayant présenté une progression tumorale, 7 sont finalement décédés de la maladie. Parmi ces 7 patients, 6 patients ont progressé *après* irradiation, quel qu'en soit le type ; 1 seul patient a progressé *avant* irradiation. A l'inverse, parmi les 7 patients encore vivants et en rémission après progression, 6 patients ont été irradiés *après* la progression tumorale ; 1 seul patient a été irradié dans les suites de sa chirurgie, *avant* la progression. Cette observation entraîne deux réflexions :

- d'une part l'intérêt de la radiothérapie dans la prise en charge des progressions tumorales, en l'absence d'irradiation antérieure
- d'autre part, les difficultés à contrôler la maladie lorsque le traitement optimal associant chirurgie et radiothérapie a déjà été réalisé, puisque la quasi-totalité des patients évoluent alors à plus ou moins long terme vers le décès. Dans ces cas, une ré-irradiation focale (Gammaknife, Cyberknife, Novalis) pourrait-elle être discutée ?

Il ne s'agit cependant que de tendances, le faible nombre de patients inclus dans cette série ne nous ayant pas permis d'évaluer une différence statistique ; pour les mêmes raisons, nous n'avons pas pu évaluer les différences éventuelles de survies entre patients irradiés en fonction des doses et/ou du type d'irradiation.

b) Chimiothérapie

Comme chez l'adulte, l'utilisation de la chimiothérapie dans la prise en charge des chordomes pédiatriques est encore anecdotique, et on dénombre seulement une vingtaine d'enfants traités par chimiothérapie dans la littérature^{7,27,29,47,102,108,139-141}. Dans notre série, seuls quatre patients ont été traités par chimiothérapie, avec des résultats décevants, tous étant décédés dans les mois qui suivirent ce traitement.

Certains auteurs considèrent que la chimiothérapie des sarcomes peut être utilisée pour les chordomes, notamment en cas de forme histologique indifférenciée^{108,142}. La molécule la plus souvent utilisée est l'ifosfamide, en association fréquente avec l'étoposide^{29,102} ou la doxorubicine^{29,141}. Ces dernières années le Gleevec® (Imatinib mesylate), un inhibiteur spécifique de certains récepteurs à activité tyrosine kinase (notamment PDGFR α , PDGFR β et KIT), a également été utilisé chez l'adulte avec des résultats encourageants⁷¹. Quelle que soit la molécule utilisée, l'indication de traitement par chimiothérapie diffère selon les auteurs, mais est le plus souvent une option de dernière intention lorsque les traitements classiques (chirurgie et radiothérapie) ne sont pas possibles ou inefficaces.

Chimiothérapie dans les formes agressives du jeune enfant

Des enfants très jeunes ont été traités par chimiothérapie première devant des tumeurs considérées comme inopérables et métastatiques d'emblée (Tableau 8).

Brooks rapporte le cas d'un enfant de 1.5 ans présentant un chordome du clivus étendu à la région cervicale avec métastases pulmonaires, traité par radiothérapie et chimiothérapie par vincristine, dactinomycine et cyclophosphamide ; l'enfant est décédé après une phase d'amélioration clinique de 4 mois¹³⁹. Coffin rapporte le cas d'un enfant de 3.5 ans présentant un chordome sacré avec métastases pulmonaires, traité par chimiothérapie dont le type n'est pas précisé ; l'enfant est décédé 2 mois après le diagnostic²⁷. Auger rapporte le cas d'un enfant de 27 mois présentant un chordome du clivus étendu au massif facial avec métastases ganglionnaires et pulmonaires, traité par radiothérapie et chimiothérapie par ifosfamide, mesna et étoposide ; l'enfant est décédé 3 semaines après le diagnostic¹⁰². Scimeca rapporte le cas d'une enfant de 19 mois présentant un chordome du clivus avec extension cervicale et métastases multiples (poumon, crâne, diaphragme, cage thoracique, scalp, ganglions médiastinaux) traitée par plusieurs lignes de chimiothérapie. Un traitement premier par

ifosfamide et doxorubicine a permis une nette amélioration clinique de l'enfant avec franche diminution en taille de la lésion primitive qui restait cependant non résécable, et quasi disparition des métastases pulmonaires. Du fait de la toxicité cardiaque de la doxorubicine, cette première ligne a dû être modifiée, et l'enfant a été successivement traitée par vincristine, cyclophosphamide et actinomycine D, puis par cisplatine et 5fluoro-uracile. Aucune de ces associations n'a permis le contrôle de la maladie, et l'enfant est finalement décédée 9 mois après le diagnostic¹⁴¹. Enfin, Lountzis est le seul à rapporter un cas de maladie contrôlée. Il s'agit d'un enfant de 20 mois présentant un chordome du clivus étendu à C1 avec des métastases multiples (cutanées, cérébrales, médullaires, pulmonaires, cardiaques hépatiques et rénales), traité par chimiothérapie associant cisplatine, doxorubicine, VP-16, vincristine et ifosfamide pendant 9 mois, avec stabilité des lésions. Du fait de la toxicité cumulée des drogues utilisées, une seconde ligne de traitement par VP-16 oral a par la suite été suivie pendant 24 mois aboutissant à une rémission complète après 30 mois de suivi¹⁰⁸.

Dans ce type d'indication, on voit donc les effets limités de la chimiothérapie. Si elle permet parfois une amélioration clinique de l'enfant, celle-ci n'est que temporaire et l'issue est dans la quasi-totalité des cas fatales en quelques mois. Il faut cependant ajouter qu'outre l'indication de traitement de première intention, les traitements décrits ici ont été appliqués à de très jeunes enfants avec des formes métastatiques d'emblée : nous reverrons plus loin qu'il s'agit probablement d'une forme particulière de chordome de l'enfant, particulièrement agressive avec un pronostic plus sombre.

Chimiothérapie après traitement standard

Dans d'autres cas, la chimiothérapie est proposée en cas d'évolution ou de récurrence d'un chordome traité initialement par une stratégie classique.

C'est le cas pour deux patients de la série de Benk⁴⁷. Une patiente de 16 ans traitée initialement par chirurgie et radiothérapie mixte pour un chordome vertébral non chondroïde a

reçu une nouvelle irradiation sur le site primitif et une chimiothérapie complémentaire (type non précisé) pour une récurrence locale avec métastases pulmonaires ; elle est décédée 6 mois après le diagnostic de récurrence. Un patient de 17 ans a reçu la même séquence thérapeutique pour la même évolution d'un chordome du clivus non chondroïde ; il était vivant avec une réponse partielle au traitement 56 mois après le diagnostic de récurrence. Dans la série de Wold, une adolescente de 16 ans est décédée après 26 mois d'évolution d'un chordome du clivus traité par exérèse incomplète, puis radiothérapie et chimiothérapie (type non précisé)⁷. Chetty décrit dans sa série un enfant de 3 ans avec un chordome clival traité par chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie (type non précisé) qui est encore en vie après 170 mois de suivi¹⁴⁰. Coffin rapporte quant à lui le cas d'un enfant de 6 mois présentant un chordome lombaire atypique avec métastases péritonéales traité par exérèse partielle puis radiothérapie et chimiothérapie ; l'enfant est décédé à 6 mois du diagnostic²⁷.

La différence entre ces patients et les patients décrits au paragraphe précédent est évidente, puisque les survies atteignent parfois ici plusieurs années. Il est difficile de juger sur quelques cas isolés de l'apport réel de la chimiothérapie, notamment lorsqu'elle fait suite à un traitement classique associant chirurgie et radiothérapie. Cependant, les survies observées ne semblent pas rallongées par rapport à ce que l'on observe en cas de chirurgie et de radiothérapie seules, et les bénéfices apportés, s'ils existent, semblent très limités.

En revanche, la série de 6 cas de chordomes du clivus publiée par Dhall est très intéressante puisque pour cette équipe, la chimiothérapie faisait partie intégrante du traitement de première intention²⁹. En cas de résection partielle, la chimiothérapie était indiquée comme traitement adjuvant de première intention, associée à une radiothérapie en cas de chordome indifférencié. En cas d'exérèse subtotale, seule la radiothérapie était indiquée en traitement adjuvant de première intention ; une chimiothérapie était proposée en cas de récurrence évolutive. Le protocole de chimiothérapie de première ligne associait ifosfamide et étoposide.

Un adolescent de 15 ans a refusé tout traitement complémentaire après chirurgie d'exérèse partielle ; il est décédé 1.5 ans après le diagnostic. Les détails des traitements et résultats de la série sont résumés dans le Tableau 8. Les résultats sont encourageants puisque sur les 5 enfants ayant reçu un traitement complémentaire, 4 sont encore en vie avec un résidu stable lors du dernier contrôle, entre 6 et 13 ans après le diagnostic ; on note notamment que les deux enfants traités par chirurgie et chimiothérapie sans radiothérapie sont tous les deux en vie avec un résidu stable après 9 ans de recul. Dhall conclue que la chimiothérapie, notamment l'association ifosfamide-étoposide, peut être discutée comme traitement adjuvant en cas de résidu tumoral après chirurgie.

Chimiothérapie et chordomes sacro-coccygiens

La chimiothérapie a aussi été utilisée dans le traitement de chordomes sacro-coccygiens, avec des résultats peu probants. Nix a rapporté un cas de chordome sacro-coccygien chez un nouveau-né traité par exérèse chirurgicale en bloc puis chimiothérapie par vincristine, actinomycine D et cyclophosphamide ; l'enfant se portait bien à 10 mois du traitement⁸. Iwasa a quant à lui décrit 2 cas traités par chimiothérapie¹⁴³. Le premier était un enfant de 7.5 ans présentant un chordome sacré traité initialement par résection chirurgicale puis chimiothérapie par cisplatine et adriamycine ; l'évolution a cependant été défavorable avec récurrence locale et métastases à distance malgré deux reprises chirurgicales et une radiothérapie sacrée et pulmonaire. Le second cas est celui d'un enfant de 3 ans avec une tumeur sacrée opérée dans un premier temps ; une chimiothérapie associant bléomycine, cisplatine et vinblastine a permis la disparition complète de métastases pleurales diagnostiquées deux semaines après la chirurgie. L'évolution a ensuite été marquée par une récurrence locale et l'apparition de métastases thoraciques ; l'enfant a par la suite été perdu de vue. Enfin, Al-adra rapporte l'utilisation de Gleevec[®] après sacrectomie radicale S3S5 et résection abdomino-périnéale en-bloc chez un enfant de 12 ans présentant un chordome sacré

avec métastases pulmonaires d'emblée ; après une phase de stabilisation des nodules pulmonaires, une réévolution a été objectivée plusieurs mois après avec apparition d'une métastase cérébrale qui a été opérée. Le suivi au long cours n'est pas précisé⁸⁷.

Tableau 8. Cas de chordomes intracrâniens et rachidiens traités par chimiothérapie dans la littérature et dans la série de Necker-Lariboisière. DC : décès ; EC : exérèse complète ; EI : exérèse incomplète ; MP : Maladie Progressive ; MS : Maladie Stable ; M+ : métastases ; NN : nouveau-né ; NP : Non Précisé ; PDV : perdu de vue ; RC : Rémission Complète ; Rx : Radiothérapie conventionnelle.

Série	Sexe, âge (années)	Localisation	Type de chimiothérapie	Traitement associé	Evolution	Durée de suivi (mois)
Nix et al. ⁸	F, NN	Sacrum	Vincristine, Actinomycine D, Cyclophosphamide	Exérèse (NP)	RC	10
Brooks et al. ¹⁴⁴	M, 1.5	Clivus – C3 (M+)	Vincristine, Dactinomycine, Cyclophosphamide	Rx	DC	7
Occhipinti et al. ⁹¹	M, 4	T12 – L1 (M+)	Vincristine, Procarbazine	EC, Rx	DC	11
Wold et al. ⁷	F, 16	Clivus	NP	EI, Rx	DC	26
Chetty et al. ¹⁴⁰	F, 3	Clivus	NP	EI, Rx	MS	170
Coffin et al. ²⁷	M, 0.5	L3 – L4 (M+)	NP	EI, Rx	DC	6
	F, 6	T9 – T10 (M+)	NP	Rx	DC	48
Auger et al. ¹⁰²	M, 2.2	Clivus (M+)	Ifosfamide, Mesna, Etoposide	Rx	DC	0.6
Benk et al. ⁴⁷	F, 16	Rachis cervical (M+)	NP	EI, protonthérapie	DC	9
	M, 17	Clivus (M+)	NP	EI, protonthérapie	MP	73
Scimeca et al. ¹⁴¹	F, 1.6	Crânio-cervical (M+)	Ifosfamide, Doxorubicine - Cytosine arabinoside, Hydrocortisone, Méthotrexate intra-thécaux - Vincristine, Cyclophosphamide, Actinomycine D, Cisplatine, 5FU	0	DC	9

Iwasa et al. ¹⁴³	M, 3.3	Sacrum (M+)	Cisplatine, Bléomycine, Vinblastine	Exérèse (NP)	PDV	11
	M, 7.75	Sacrum (M+)	Cisplatine, Adriamycine	Exérèse (NP)	DC	7
Shinmura et al. ⁸⁹	M, 2.5	Sacrum (M+)	NP	Rx	DC	14
Lountzis et al. ¹⁰⁸	M, 1.75	Clivus – C1 (M+)	Cisplatine, Doxorubicine, VP16, Vincristine, Ifosfamide - VP16 oral	0	RC	30
Ridenour et al. ²⁸	F, 16	Sphéno-occipital	NP	EI, Rx	DC	26
	F, 16	Rachis mobile	NP	EI, Rx	PDV	126
Dhall et al. ²⁹	M, 0.9	Clivus	Ifosfamide, Etoposide	EI	MS	108
	F, 2	Clivus	Ifosfamide, Etoposide	EI, Rx	MS	156
	M, 5	Clivus	Ifosfamide, Etoposide – Gleevec®	EI	MS	72
	F, 7	Clivus	Ifosfamide, Etoposide	EI	MS	108
	M, 8	Clivus (M+)	Etoposide – Ifosfamide, Doxorubicine liposomale, Gleevec®	EI, Rx	DC	15
Al-Adra et al. ⁸⁷	M, 12	Sacrum (M+)	Gleevec®	EC, Rx	NP	NP
Necker - Lariboisière	M, 3.6	Clivus - Rachis	VP16, Carboplatine	EI	DC	4
	M, 11.3	Rachis cervical	RMS 97	0	DC	23
	M, 12.2	Clivus - Rachis (M+)	Gleevec®	EI, Rx et protonthérapie	DC	31
	M, 14.5	Clivus - Rachis (M+)	NP	EI, Rx et protonthérapie	DC	102

Apports de la chimiothérapie dans le traitement des chordomes pédiatriques

La série de Dhall²⁹ fait émettre l'hypothèse que la chimiothérapie en traitement adjuvant à la chirurgie peut probablement apporter des résultats au moins aussi bons que l'association classique chirurgie-radiothérapie. Au vu des différents cas décrits ci-dessus, le choix de l'ifosfamide en première ligne en association avec la doxorubicine ou l'étoposide semble intéressant et prometteur, puisqu'à l'exception d'un cas, tous les sujets traités par ces associations en première ligne ont montré une réponse tumorale et sont pour la plupart encore vivants au dernier contrôle. A l'inverse, pour les quelques cas de patients décédés malgré un traitement par ifosfamide, des explications à l'échec thérapeutique autres qu'une inefficacité de la chimiothérapie peuvent être données. Un patient de la série de Dhall est décédé alors qu'il avait reçu de l'ifosfamide et de la doxorubicine, mais cette association lui avait été administrée en deuxième ligne lors d'une récurrence évolutive²⁹. Le patient décrit par Scimeca a nettement répondu cliniquement et radiologiquement à l'association ifosfamide et doxorubicine ; il est décédé secondairement après modification de la chimiothérapie du fait de la toxicité cardiaque cumulative de la doxorubicine¹⁴¹. Enfin, le patient rapporté par Auger est décédé malgré l'association ifosfamide et étoposide ; outre le fait qu'il s'agissait d'une tumeur très invasive localement, il faut surtout noter que l'enfant est décédé d'une défaillance respiratoire et que de multiples embolies tumorales pulmonaires associées à des plages d'infarctus ont été retrouvées à l'autopsie¹⁰².

Basée sur les données récentes de la biologie moléculaire, l'évolution actuelle se fait vers l'utilisation des thérapies ciblées. On notera cependant que les publications concernent essentiellement l'adulte. Le Gleevec[®] (Imatinib) a déjà été utilisé dans des séries adultes et de manière ponctuelle chez des enfants (dont un enfant de notre série). Cet inhibiteur des tyrosines kinases a une spécificité pour les domaines kinases des récepteurs PDGFR α , PDGFR β et KIT qui sont surexprimés à la surface des cellules de chordomes^{71,72} ; des

améliorations symptomatiques et des modifications radiologiques ont pu être observées chez l'adulte sous Gleevec^{®71}. Il pourrait de même être associé à des inhibiteurs de la voie des mTOR (sirolimus) en cas de formes résistantes de chordomes¹⁴⁵. A partir du même raisonnement, il a aussi été montré une réponse clinique partielle d'un chordome sacré métastatique à l'association cetuximab/gefitinib, inhibiteurs des récepteurs à l'EGF¹⁴⁶. Ces observations demandent bien sûr à être confirmées sur de larges cohortes et avec un recul suffisant. A l'exception du Gleevec[®], ces différentes molécules n'ont pas encore fait l'objet d'études chez l'enfant, mais leur utilisation dans les chordomes pédiatriques pourra probablement se discuter à l'avenir, en se basant sur des études de génomique.

Série de Necker-lariboisière

Dans notre série, 4 enfants ont été traités par chimiothérapie, avec des indications différentes selon les cas. Un enfant de 3.6 ans a été traité par chimiothérapie directement après chirurgie d'exérèse incomplète, en l'absence d'irradiation. L'indication a été motivée par une évolution fulgurante du résidu tumoral d'un « chordome atypique dédifférencié en dégénérescence maligne ». Une association de VP16 et de Carboplatine n'a pas permis de contrôler la maladie et l'enfant est décédé 3 mois plus tard. Le Gleevec[®] a été utilisé pour traiter une progression de résidu tumoral avec métastase vertébrale chez un jeune patient de 14 ans, sans efficacité puisque le patient est décédé 4 mois plus tard. Un patient a été traité par un protocole RMS97 avant tout autre traitement devant une suspicion de neurinome malin, sans efficacité radiologique. Notre dernier patient a été traité par 5 lignes de chimiothérapie (dont du Gleevec[®]) devant l'évolution locale et métastatique d'un chordome chondroïde ; il est décédé 1 an après le début de ce traitement.

Dans notre série, la chimiothérapie n'a permis le contrôle de la maladie dans aucun de ces 4 cas. Cependant, à la lumière des données de la littérature, on peut noter que :

- aucun de nos patients n'a reçu l'association ifosfamide-étoposide ou ifosfamide-doxorubicine qui semble donner des résultats intéressants dans le traitement des chordomes
- aucun patient n'a reçu de chimiothérapie en conditions « optimales », c'est-à-dire en traitement adjuvant de première intention associé à la chirurgie et/ou la radiothérapie. Un enfant a été traité de première intention mais devant une tumeur atypique d'évolution fulgurante. Deux autres enfants ont reçu leur traitement lors d'une progression locale et métastatique de la maladie. La dernière enfant a reçu la chimiothérapie avant tout autre traitement devant une errance diagnostique.

Au vu des données de la littérature, la place de la chimiothérapie en première intention dans le traitement des chordomes de l'enfant doit probablement être discutée. Les données récentes de la biologie moléculaire ont déjà permis d'ouvrir la voie vers des thérapies ciblées visant à inhiber les voies d'activation de la croissance cellulaire ; l'utilisation du Gleevec® en est un exemple⁷¹, mais elle n'a été faite que chez l'adulte. La poursuite des investigations en ce sens pourrait permettre de développer encore ces pistes de travail et d'aboutir à terme à un traitement efficace de première ligne.

c) Morbidité liée aux traitements

Données de la littérature

La morbidité des traitements impliqués dans la prise en charge des chordomes de l'enfant est exceptionnellement abordée dans les différentes publications. A notre connaissance, seules

trois séries font état de complications des traitements ; par ailleurs, des descriptions ponctuelles de complications sont décrites dans différents cas cliniques.

Dans la série de Wold⁷, deux patients gardent des séquelles à distance du traitement. L'un garde un hypopituitarisme alors que l'autre est obèse et épileptique ; les deux patients ont été traités pour des chordomes parasellaires par radiothérapie conventionnelle et chirurgie. Il n'est pas précisé dans l'article quelle est l'implication de la chirurgie et/ou de la radiothérapie dans ces séquelles.

Benk⁴⁷ est un peu plus précis à ce sujet. Dans sa série, 14% des patients ont développé un déficit somatotrope nécessitant une substitution. Par ailleurs, 3 patients ont souffert d'hypoacousie iatrogène après le traitement de chordomes clivaux à extension latérale et 1 patient a développé une nécrose temporale après le traitement d'un chordome étendu à la fosse temporale. Un patient a développé une fibrose du muscle temporal après réalisation d'une voie transmandibulaire, faisant suspecter le rôle de la chirurgie dans cette complication.

Dhall aborde clairement le sujet de la morbidité chirurgicale et met en balance l'importance d'une résection chirurgicale optimale et la morbidité qui peut en découler sans toutefois donner de recommandations du fait du petit nombre de cas de sa série. Il oppose cependant les 2 patients de sa série ayant eu une exérèse subtotale avec des séquelles post-chirurgicales lourdes (dépendance ventilatoire et trachéostomies, atteintes de paires crâniennes, tétraplégie et hémiparésie, troubles de la déglutition et gastrostomie) et les 4 patients ayant eu une exérèse partielle sans séquelle neurologique notable. On note aussi dans sa série un cas d'hypoacousie, un cas d'hypoplasie dentaire et un cas de leucémie myéloïde aigüe sans précisions : ces « complications » seraient-elles les conséquences de la chimiothérapie ou de la radiothérapie ?

De manière plus anecdotique, mais pourtant fort intéressante, Borba annonce que plus d'un tiers (37%) des patients âgés de 5 à 20 ans dans sa revue et décédés lors du dernier

contrôle sont décédés en période péri-opératoire¹⁰ : cela porterait à environ 12.8% le taux de mortalité péri-opératoire dans sa revue (37% parmi 34.5% de décès). Aucune précision n'est donnée sur ce chiffre. Paradoxalement, cette donnée ne concerne pas la catégorie d'enfants présentant les formes les plus agressives de chordomes, à savoir ceux âgés de moins de 5 ans. Pour cette catégorie d'âge, aucune information n'est donnée à ce sujet.

Des complications variées sont décrites dans des cas cliniques. On peut citer un décès après survenue brutale d'une tétraplégie avec arrêt respiratoire chez un enfant de 9 ans opéré d'un chordome C1-C2 sans geste de stabilisation rachidienne⁹⁹. Une paraparésie séquellaire secondaire à un hématome épidual postopératoire a été décrit chez une enfant de 7 ans opérée d'un chordome de L3⁹⁵. Une aggravation neurologique franche après exérèse d'un chordome sacro-coccygien a été rapportée chez une fille de 12 ans : non déficitaire en pré-opératoire, l'enfant a présenté de lourds troubles vésico-sphinctériens en postopératoire (rétention urinaire, incontinence fécale)⁸⁶. Un cas d'infection de cicatrice⁸ avec ulcération et un cas de méningite¹⁰ postopératoires ont été recensés. Un AVC ischémique a été décrit chez un enfant de 3 ans opéré par voie sous-frontale d'un chordome clival ; les auteurs émettent l'hypothèse d'une rotation exagérée et prolongée de la tête en per-opératoire¹⁰⁴. Une épilepsie séquellaire est décrite chez un adolescent de 16 ans opéré par voie sous-occipito-temporale droite d'un chordome du clivus¹⁴⁷. Tuite rapporte enfin un cas de déhiscence du palais mou et 1 cas de fuite de LCS parmi 6 enfants opérés par voie transorale d'un chordome du clivus, sans autre précision sur les suites¹²⁶.

En dehors du cas de leucémie décrit ci-dessus (Dhall et al.²⁹), aucun cas de néoplasie secondaire n'est décrit dans la littérature. Le recul finalement court vis-à-vis des patients atteints de chordomes en serait-ce l'explication, ou doit-on l'expliquer par l'absence de rapport par les auteurs concernés ? Aucun cas d'atteinte des voies visuelles n'a non plus été déploré.

Le faible taux de complications et d'aggravations neurologiques rapportées dans la littérature est en soi assez surprenant au vu du nombre de cas rapportés (près de 250) et quand on sait les difficultés thérapeutiques que posent les chordomes, pour la chirurgie comme pour la radiothérapie. Plusieurs hypothèses peuvent être émises pour expliquer cela. Dans un certain nombre de cas décrits, les enfants ont déjà une symptomatologie pré-opératoire riche qui au pire reste stable en postopératoire. Pour beaucoup, on peut supposer que les auteurs n'ont pas pris de risques chirurgicaux insensés du fait de l'impossibilité de toute façon d'aboutir à une exérèse complète. Dans les quelques séries publiées, il semble enfin que les auteurs se focalisent en priorité sur la survie des patients, et sur les particularités anatomo-cliniques de cette pathologie chez l'enfant, sans s'intéresser outre mesure aux conséquences des traitements réalisés.

Série de Necker-Lariboisière

La chirurgie est un élément essentiel de la prise en charge des chordomes. Cependant, et même si ses complications ne sont pas abordées dans les différentes séries de chordomes pédiatriques, sa morbidité n'est pas nulle et se doit d'être connue afin d'être anticipée.

Dans notre série, 13 patients (41.9%) ont été concernés par des complications directement liées à la chirurgie. La principale morbidité en lien avec la chirurgie est l'aggravation postopératoire de symptômes neurologiques, essentiellement sous la forme d'atteintes des paires crâniennes, de racines nerveuses cervicales ou de l'apparition d'un syndrome de Claude Bernard-Horner. Cela est directement lié au caractère invasif des chordomes et à leurs localisations, et constitue une des limites de la chirurgie qui doit en permanence trouver le bon compromis entre exérèse optimale et préservation des structures nerveuses essentielles. Trois patients ont eu des complications en lien avec le LCS, à savoir une pseudo-méningocèle dans les suites d'une voie sous-occipitale et deux fuites de LCS dans les suites d'une voie rétrosgmoïdienne (fuite par la cicatrice) et d'une voie transclivale endoscopique étendue

(rhinoliquorrhée). Cette morbidité liée au LCS explique notamment le nombre non négligeable de drains (n=12) utilisés préventivement au cours des différentes procédures chirurgicales de notre série. Cinq patients ont développé des infections postopératoires, à type d'infections du site opératoire (n=2) ou de méningites (n=3), portant à 16.1% le taux d'infections postopératoires dans notre série. Enfin, on notera qu'un patient est décédé de complications pulmonaires avec possibles séquelles d'HTIC à J9 d'une chirurgie d'exérèse ; il avait été opéré d'un chordome du clivus indifférencié.

La localisation particulière des chordomes de la base du crâne et de la charnière crânio-cervicale, ainsi que leur caractère invasif, expliquent l'atteinte fréquente des paires crâniennes inférieures. On compte ainsi dans notre série 6.5% d'atteinte des paires crâniennes IX et X et 19.4% d'atteinte de la paire crânienne XII. Ces paires crâniennes étant impliquées dans les phénomènes de déglutition, la suppléance alimentaire et la protection des voies aériennes deviennent des problèmes essentiels dans la prise en charge des enfants atteints de chordomes de la base du crâne. La conséquence directe est le recours à la gastrostomie et/ou à la trachéostomie : dans notre série, 7 patients ont eu une trachéostomie et 3 patients une gastrostomie en postopératoire. Dans tous les cas, ces stomies ont été transitoires et laissées en place au maximum quelques mois (5 mois pour les trachéostomies, 10 mois pour les gastrostomies). Un cas est particulier et illustre très bien la stratégie thérapeutique suivie par notre équipe dans cette pathologie (*Cas n°15*). Il s'agit du cas d'un enfant de 8 ans pris en charge pour une volumineuse lésion clivale étendue au rachis jusqu'en C5. Malgré l'absence de troubles patents de la déglutition, mais en prévision de multiples temps chirurgicaux d'exérèse, une gastrostomie et une trachéostomie ont été placées en pré-opératoire. Elles ont été laissées en place pour une durée de 15 mois, correspondant au temps nécessaire à la réalisation des 4 temps chirurgicaux d'exérèse (incomplète) de la tumeur par des voies rétro-sigmoïdiennes et cervicales antéro-latérales bilatérales, et endonasale endoscopique. A

l'issue du traitement, l'enfant a pu être sevré sans problème. Il n'a pas été déploré de complication en lien avec d'éventuels troubles de la déglutition durant sa prise en charge. Dans la littérature, seul Dhall rapporte le recours à une trachéostomie et à une gastrostomie pour deux enfants traités pour des chordomes du clivus ; dans les deux cas, les stomies ont été laissées définitivement²⁹.

La morbidité de la radiothérapie dans notre série a été représentée par des troubles endocriniens et auditifs. Six patients (19.6%) souffraient lors du dernier contrôle de troubles endocriniens à type de panhypopituitarisme (n=2), de déficit somatotrope (n=3) ou de déficit mixte somatotrope et thyroïdienne (n=1). Les patients souffrant de troubles endocriniens ont tous été traités pour des tumeurs envahissant le clivus et donc situées à proximité de l'hypophyse. Les deux patientes présentant un panhypopituitarisme présentaient un chordome envahissant la selle turcique et étendu aux sinus caverneux. De par cette localisation, en l'absence d'imagerie complète pour ces patientes, et en l'absence de bilan endocrinien postopératoire avant irradiation, il est difficile d'affirmer que la radiothérapie est seule responsable du déficit. Une part voire tout le déficit est peut-être en lien avec le(s) geste(s) chirurgical(aux). Parmi les patients ayant gardé une hypoacousie séquellaire, 2 avaient initialement une volumineuse lésion envahissant clairement les angles ponto-cérébelleux, plaçant le champ d'irradiation à proximité des structures de l'oreille interne. Les 2 autres patients avaient une lésion remontant en pré-pontique pour l'un, et une lésion clivale étendue à la selle et aux sinus caverneux pour l'autre (imagerie non disponible).

Enfin, un seul cas de décès en période péri-opératoire est à déplorer dans notre série portant à 3.2% la morbidité péri-opératoire. Cette valeur est nettement inférieure à l'unique donnée retrouvée à ce sujet dans la littérature, et qui serait d'environ 12.8% selon les chiffres avancés par Borba¹⁰.

La morbidité liée aux traitements n'est donc pas nulle, mais elle reste limitée. Par ailleurs, la plupart des séquelles définitives peuvent donner lieu à des prises en charge spécifiques, permettant de maintenir une qualité de vie satisfaisante (substitution de déficit hormonal, chirurgie de déficit oculomoteur...). Etant donné le pronostic vital à long terme des chordomes, le recours à des traitements « agressifs » tels que des chirurgies multiples et la radiothérapie semble donc tout à fait justifié.

5) Survie et facteurs pronostiques

Avec les moyens thérapeutiques actuels, les taux de survie des enfants atteints de chordomes atteignent des valeurs tout à fait honorables ; ils semblent en tout cas globalement meilleurs que ceux observés chez l'adulte. Cependant, ces données sont à nuancer en fonction de divers facteurs. En particulier, on observe des formes particulièrement agressives de chordomes touchant les enfants de moins de 5 ans.

a) Taux de survie dans la population pédiatrique

Avec un suivi moyen de 6.5 ans, la survie globale et la survie sans progression à 15 ans sont respectivement de 63 et 54.3% dans notre série. Ces données sont proches de celles des principales séries pédiatriques de la littérature au sein desquelles les taux de survie globale varient de 56.8 à 81% (Tableau 9).

Série	Nombre de cas	Suivi moyen en mois (min-max)	Survie sans progression (%)	Survie globale (%)
Benk et al. ⁴⁷	18	72 (19-120)	63 (5ans)	68 (5ans)
Borba et al. ¹⁰	79 (revue)	39 (1-300)	-	56,8
Hoch et al. ⁴⁸	73	90 (12-252)	-	81
Ridenour et al. ²⁸	35	129 (1-501)	-	63
Necker – Lariboisière	31	78 (0,3-239)	54,3 (15ans)	63

Tableau 9. Taux de survies sans progression et globale selon la durée de suivi dans les principales séries de la littérature et dans la série de Necker-Lariboisière.

Si l'on compare les survies des enfants traités dans la littérature avant et après 1990, on retrouve une différence statistiquement significative pour la survie globale, les cas récents ayant un meilleur pronostic (Figure 33) : outre l'amélioration des outils chirurgicaux (microscope opératoire...), cette date correspond aussi à l'avènement puis au développement de l'imagerie IRM, élément essentiel de l'analyse pré- et postopératoire des caractéristiques tumorales.

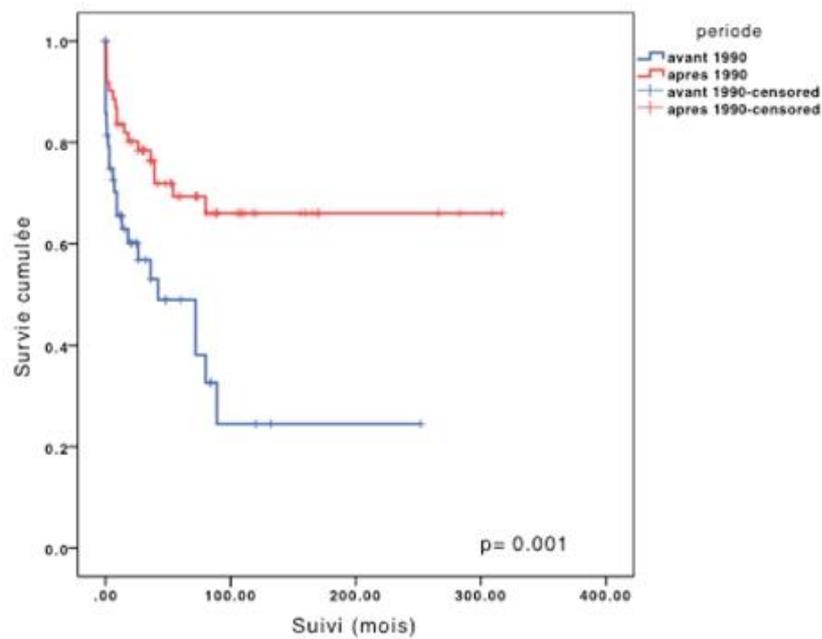


Fig. 33. Survie globale des patients atteints de chordomes décrits dans la littérature, en fonction de la date de prise en charge (avant ou après 1990).

La courbe de Kaplan-Meier représentant la survie globale des patients de notre série est sensiblement comparable à celles obtenues à partir de l'analyse de la littérature (Figure 34).

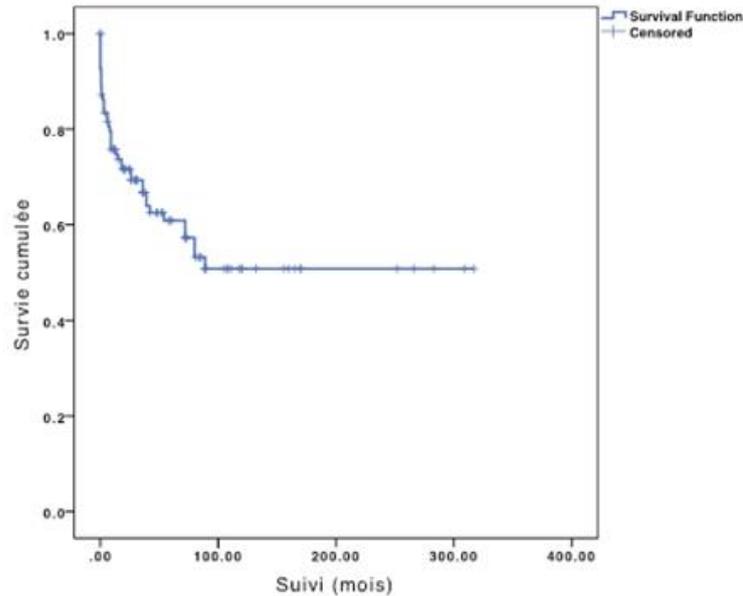


Fig. 34. Survie globale des patients de la série de chordomes pédiatriques de Necker-Lariboisière, exprimée en mois.

Ces résultats observés dans la population pédiatrique sont globalement meilleurs que ceux observés dans la population adulte au sein de laquelle les taux de survie varient de 23 à 66%^{136,137}. A titre d'exemple, le taux de survie globale dans la série pédiatrique du Massachusetts General Hospital est de 81% après un suivi moyen de 7.25 ans, alors que ce taux n'est que de 55% à 5 ans dans la série d'adultes traités dans le même établissement⁴⁸. Cependant, ces résultats doivent être nuancés en fonction de divers facteurs influençant la survie au long cours.

b) Formes agressives de l'enfant jeune

Le premier facteur pronostique reconnu des chordomes chez l'enfant est l'âge, et il ressort des données de la littérature que l'évolution est plus péjorative chez les très jeunes enfants, notamment avant l'âge de 5 ans^{10,27,57,101,133,148} ; la revue des chordomes intracrâniens réalisée par Borba est tout à fait claire à ce sujet¹⁰. En fait, au-delà de l'âge en tant que tel, les enfants

de moins de 5 ans sont susceptibles de développer des formes particulièrement agressives de chordomes, dont les caractéristiques ne sont qu'une association de facteurs de mauvais pronostic. Les particularités de ces tumeurs, sont les suivantes :

- contrairement au reste de la population pédiatrique, il s'agit en majorité de localisations sacro-coccygiennes. Dans notre revue de la littérature, 6% des enfants de plus de 5 ans présentent des formes sacro-coccygiennes de chordomes ; ce chiffre s'élève à 25.4% pour les enfants de moins de 5 ans. De même, nous avons recensé 68.2% d'enfants de moins de 5 ans parmi les cas de chordomes sacro-coccygiens, contre respectivement 29.5% et 23.5% parmi les cas de chordomes intracrâniens et du rachis mobile
- les formes histologiques atypiques sont prédominantes ; ce critère est probablement le facteur pronostique le plus important. La revue de Borba met bien en évidence ce fait : 35% des sujets de moins de 5 ans présentent une forme classique, et 65% une forme atypique, alors que parmi les sujets de plus de 5 ans, 78.7% présentent une forme classique, 4.2% une forme atypique et 17.1% une forme chondroïde¹⁰. De même, comme nous l'avons vu précédemment, la proportion des formes atypiques dans les différentes séries publiées dépend notamment de l'âge moyen des patients dans ces séries (Cf Chapitre III, Paragraphe 2, « Données anatomo-cliniques »)^{7,27,47,48} ; en particulier, dans la série de Hoch, l'âge moyen des patients de moins de 18 ans ayant des formes atypiques de chordomes est de 4.8 ans⁴⁸. Dans notre propre revue, les formes atypiques représentent respectivement 33.3%, 6.7% et 25% des chordomes intracrâniens, sacro-coccygiens et du rachis mobile des enfants de moins de 5 ans ; ces chiffres sont respectivement de 7.1%, 42.9% et 8% pour les chordomes intracrâniens, sacro-coccygiens et du rachis mobile des enfants de plus de 5 ans. La faible proportion de formes atypiques observées pour les chordomes sacro-coccygiens des enfants de

moins de 5 ans est très probablement biaisée par un nombre non négligeable d'histologies non précisées pour ces patients (46.7%).

- la dissémination métastatique est plus fréquente. Borba évalue à 57.9% le taux de métastases dans la population de moins de 5 ans, contre seulement 8.5% chez les patients de 5 à 20 ans. Dans notre revue, 45.8% des enfants de moins de 5 ans ont une forme métastatique de la maladie contre 11.1% des enfants de plus de 5 ans.
- enfin, la survie globale de ces enfants est nettement plus faible que celle des enfants de plus de 5 ans. En dehors de quelques cas, la plupart des enfants de moins de 5 ans décèdent dans les 18 mois qui suivent le diagnostic malgré les traitements par chirurgie, radiothérapie et/ou chimiothérapie^{9,27,57,84,98,101,102,104,106,109,139,141}. Borba confirme cette observation pour les chordomes intracrâniens : le taux de survie globale est de 31.5% pour les patients de moins de 5 ans après un suivi moyen de 25.5 mois, alors qu'il est de 65.5% pour les patients de plus de 5 ans après un suivi moyen de 44.2 mois¹⁰. Dans notre revue, 54.2% des enfants de moins de 5 ans sont décédés après un suivi moyen de 30.1 mois contre seulement 33.9% des enfants de plus de 5 ans après un suivi moyen de 55.4 mois.

Les différences observées entre enfants de moins et de plus de 5 ans d'après les données de notre revue de la littérature sont résumées dans la Figure 35.

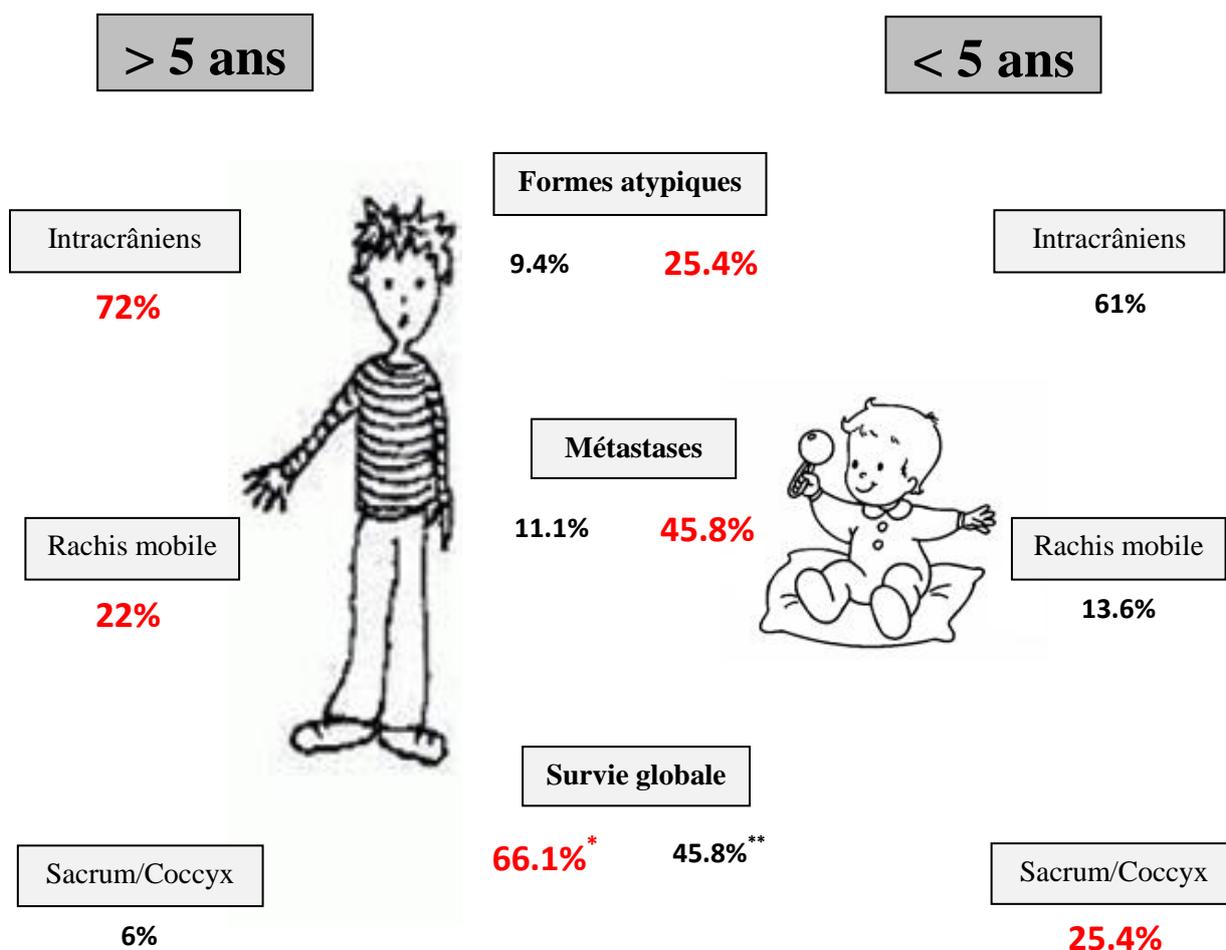


Fig. 35. Principales différences anatomo-cliniques et pronostiques entre enfants de plus et de moins de 5 ans selon les données de notre revue de la littérature. * : après un suivi moyen de 55.4 mois ; ** : après un suivi moyen de 30.1 mois.

Les deux seuls enfants de moins de 5 ans inclus dans la série de Necker-Lariboisière (Cas n°18 et 20, 3.6 et 4.3 ans) ont également présenté une évolution rapidement péjorative de leur maladie. L'un présentait une volumineuse lésion étendue à l'oropharynx en avant, refoulant le tronc cérébral en arrière et envahissant les deux apex pétreux latéralement ; le patient est décédé à J9 de l'exérèse incomplète de sa lésion, de complications générales et notamment pulmonaires. Le second a présenté une évolution fulgurante d'une lésion clivale étendue au rachis ; la progression rapide du résidu après exérèse incomplète a fait contre-indiquer la radiothérapie et orienté le traitement vers la chimiothérapie. Le contrôle tumoral n'a pu être obtenu et le patient est décédé après 4 mois d'évolution de la maladie. Contrairement à la majorité des enfants de cette tranche d'âge, il s'agissait donc dans les 2 cas de localisations

clivales, et aucun n'a développé de métastases (dans les limites des examens complémentaires réalisés). Par contre, tous les deux avaient des formes histologiques atypiques de chordomes.

c) Type histologique

Le type histologique est probablement le facteur pronostique principal influençant l'espérance de vie des enfants de moins de 5 ans. Cette observation peut en fait s'appliquer à toute la population pédiatrique.

Dans la série de Ridenour²⁸, le taux de mortalité des formes atypiques et dédifférenciées est de 67%, contre 27% en moyenne pour les formes conventionnelles et chondroïdes. Dans la série de Hoch⁴⁸, les taux de mortalité des formes conventionnelles, chondroïdes et faiblement différenciées étaient respectivement de 14%, 18% et 83% pour un suivi moyen de 7.25 ans. Dans la série de Coffin²⁷, les 6 patients présentant des formes atypiques de chordomes sont décédés au cours du suivi, entre 3 semaines et 6 mois après le diagnostic (délai non précisé pour 2 cas) ; 4/6 ont présenté des métastases au cours de l'évolution de leur maladie. Parmi les enfants avec des formes classiques, 2 étaient encore en vie lors du dernier contrôle, l'un à 3 ans du diagnostic sans signe de maladie évolutive, l'autre à 1 an, en récurrence ; quatre patients étaient décédés, à des délais de 4.5 ans, 4 ans, 2 mois (1 cas non précisé). Nous observons de tels résultats dans notre série, puisqu'il existe une différence significative entre les taux de survie globale et de survie sans progression ($p \leq 0.016$ et $p \leq 0.035$ respectivement, log rank) en fonction du type histologique : la survie des enfants ayant des formes classiques est significativement plus longue que celle des enfants ayant des formes atypiques ou chondroïdes. Il ne nous a pas été possible, du fait de la petite taille de la série, de distinguer les formes atypiques et chondroïdes.

Dans la littérature, les formes chondroïdes ne sont pas décrites comme étant de meilleur pronostic que les formes classiques (ou conventionnelles)^{6,7,149}. Ainsi, le type histologique

n'est pas un facteur pronostique dans la série de 18 patients de Benk⁴⁷ qui ne comprenait que des formes conventionnelles et chondroïdes. De même dans la série de Ridenour, le taux de mortalité des formes conventionnelles est significativement moins élevé que pour les autres formes (20% pour les conventionnels, 33% pour les chondroïdes) et la durée de survie est significativement plus élevée pour les formes conventionnelles (119 mois contre 26 pour les formes chondroïdes)²⁸.

Même si les atypies cellulaires sont plus fréquentes au sein des formes atypiques et indifférenciées, elles ne constituent pas en soi un facteur pronostique à elles seules ; les mitoses et les zones de nécrose ne constituent pas non plus un facteur pronostique pour les chordomes de l'enfant²⁸. Le Ki67 est un facteur pronostique débattu dans les publications sur les chordomes de l'adulte^{150,151} ; Ridenour a montré qu'il n'était pas un facteur pronostique au sein de la population pédiatrique²⁸.

d) Localisation anatomique

La localisation primitive du chordome semble chez l'enfant être un élément pronostique. Dans notre série, il ne s'agit que d'une tendance : le pronostic serait meilleur pour les patients avec chordomes du clivus et à l'inverse péjoratif pour les patients avec chordomes du rachis. L'analyse de la littérature donne des résultats plus tranchés, confirmant que les localisations intracrâniennes sont de meilleur pronostic que les localisations du rachis mobile, elles-mêmes de meilleur pronostic que les localisations sacro-coccygiennes.

Benk a publié une série de 18 chordomes intracrâniens et cervicaux⁴⁷. Dans la limite du nombre de patients décrits, les localisations cervicales (n=3) étaient de moins bon pronostic que les localisations intracrâniennes (n=15). En effet, 2/3 patients avec chordomes cervicaux étaient décédés à l'issue du suivi, l'un à 6 mois du diagnostic avec une récurrence locale et des métastases pulmonaires, l'autre à 7 mois du diagnostic avec des métastases pulmonaires,

hépatiques et osseuses. Le troisième patient était vivant à 100 mois de recul. A l'inverse, seuls 2/15 patients avec localisations intracrâniennes sont décédés au cours du suivi, tous les deux à 39 mois du diagnostic du fait d'une progression tumorale locale. Par ailleurs, dans la série de Ridenour, les 3 cas de métastases observées l'ont été chez des patients atteints de chordomes du rachis mobile (n=1, 1/7 soit 14% dans cette localisation), ou de chordomes sacro-coccygiens (n=2, 2/5 soit 40% dans cette localisation) ; aucune métastase n'a été observée chez les patients atteints de chordomes sphéno-occipitaux²⁸. D'un point de vue histologique, les localisations rachidiennes étaient aussi plus agressives que les localisations intracrâniennes : 100% des chordomes sacro-coccygiens étaient atypiques (5/5), 29% des chordomes du rachis mobile étaient dits dédifférenciés (2/7 contre 5/7 conventionnels) et parmi les chordomes sphéno-occipitaux, 22% étaient dédifférenciés ou atypiques (1/23 dédifférencié et 4/23 atypiques, contre 3/23 chondroïdes et 15/23 conventionnels). Cela se traduisait par une mortalité variable selon les localisations : 35% (8/23) en sphéno-occipital après un délai moyen de 68 mois, 14% (1/7) pour le rachis mobile après un délai moyen de 40 mois (avec 2/7 perdus de vue), et 80% (4/5) en sacro-coccygien après un délai moyen de 76 mois (et 1/5 perdu de vue). Enfin, nous pouvons citer pour exemple la série de Coffin au sein de laquelle 6 enfants étaient atteints de chordomes extra-crâniens²⁷ : 1 cas de chordome lombaire décédé à 6 mois du diagnostic avec des métastases péritonéales, 1 cas de chordome pré-sacré décédé à 2 mois avec des métastases pulmonaires, 2 cas de chordomes thoraciques décédés à 4 ans sans métastases pour l'un, et avec des métastases multiples sans précision du délai de survie pour l'autre, et 2 cas de chordomes cervicaux décédés avec des métastases, sans précision du délai de survie²⁷. A l'inverse, parmi les localisations intracrâniennes, 2 enfants étaient encore en vie à 3 ans et 1 an, les autres étant décédés à 3 semaines et 3 mois avec des métastases pour les uns, et à 6 mois et 4.5 ans du diagnostic sans métastases pour les autres.

Notre revue de la littérature confirme ces données : les taux de survie sont de 64.5%, 45.5% et 50% après des suivis moyens de 54.8 mois, 14.6 mois et 37.1 mois pour les localisations intracrâniennes, sacro-coccygiennes et du rachis mobile respectivement.

e) Volume tumoral

Le volume tumoral n'est pas considéré comme un facteur pronostique pour les chordomes pédiatriques. Benk ne retrouve pas de différence significative en termes de pronostic en fonction du volume tumoral initial⁴⁷. En fait, au-delà du volume tumoral, il s'agit surtout de l'extension tumorale et de ses rapports aux structures anatomiques de voisinage qui constituent véritablement l'enjeu pronostique. D'une part, les rapports de la lésion avec ces structures vont modifier la qualité de l'exérèse chirurgicale et ainsi indirectement jouer sur le pronostic au long cours. De même, comme nous l'avons déjà dit précédemment, l'éloignement de la tumeur vis-à-vis des structures nobles vasculaires et nerveuses est un critère essentiel pour la réalisation de l'irradiation complémentaire afin de ne pas léser les tissus sains et limiter les effets secondaires du traitement.

Conclusion

Les chordomes sont des tumeurs malignes rares de l'enfant touchant la base du crâne et le rachis. Elles sont caractérisées par un fort potentiel de récurrence tumorale locale qui fait toute la gravité de la maladie. Le pronostic est généralement meilleur que chez l'adulte même s'il existe au sein de la population pédiatrique des formes tout particulièrement agressives, souvent de forme histologique atypique, volontiers métastatiques, qui touchent surtout les enfants de moins de 5 ans et d'évolution rapidement péjorative.

On note des progrès majeurs dans la prise en charge de ces tumeurs depuis les années 1990, l'analyse de la survie des cas pédiatriques de la littérature montrant une différence statistiquement significative de celle-ci avant et après 1990 (32.6 versus 66% respectivement, $p=0.001$ [log rank]).

Avec 31 cas recensés, notre série est la plus grande série chirurgicale pédiatrique de la littérature. Les taux de survie sans progression et de survie globale sont de 54.3 et 63% à 15 ans, concordants avec les quelques autres séries pédiatriques déjà publiées. Les résultats obtenus l'ont été grâce à une meilleure approche dans le traitement des chordomes avec une stratégie thérapeutique basée sur une discussion multidisciplinaire faisant intervenir chirurgiens, radiothérapeutes, radiologues, oncologues et parfois ORL. Cette stratégie comporte l'association d'une chirurgie la plus complète possible, qui doit au minimum mettre à distance l'éventuelle tumeur résiduelle des structures vasculo-nerveuses de la base et/ou de la moelle spinale, puis d'une radiothérapie, idéalement aux protons.

Les facteurs de meilleur pronostic retrouvés dans la littérature sont l'exérèse tumorale complète (tendance dans notre série sans atteindre le seuil de significativité), le type histologique classique ($p=0.016$ dans notre série), l'irradiation et la localisation au clivus (tendance dans notre série). Afin d'obtenir une exérèse la plus complète possible, il est très souvent nécessaire de multiplier les procédures chirurgicales et d'associer les voies d'abord

en les adaptant aux diverses extensions de la tumeur. Les progrès réalisés en imagerie IRM et le développement de l'endoscopie ont participé à l'amélioration des conditions opératoires. Pourtant la localisation de ces tumeurs, leur caractère infiltrant et invasif, la présence de logettes osseuses multiples, leur contact aux structures anatomiques de voisinage rendent la chirurgie particulièrement difficile. En effet, le taux d'exérèse complète reste faible (19.4% dans notre série, 0 à 34% dans la littérature). Le recours à une trachéostomie et/ou une gastrostomie peut s'avérer parfois nécessaire, en principe transitoire, afin de prévenir les complications liées à ces gestes multiples et souvent agressifs. La protonthérapie est devenue le traitement adjuvant de référence des chordomes, et permet d'améliorer le contrôle local par une irradiation ciblée à hautes doses. L'utilisation de la chimiothérapie est anecdotique dans la littérature et dans notre série ; des résultats récents semblent cependant encourageants.

Malgré les difficultés inhérentes au traitement de ces tumeurs, 25.8% et 37.8% des patients de notre série sont respectivement en rémission complète ou en maladie stable aux dernières nouvelles. Les séquelles au long cours, quand elles existent, ont généralement été accessibles à un traitement spécifique (hormonothérapie substitutive, chirurgie oculomotrice...), et la majorité des patients survivants a pu poursuivre une scolarité normale puis un parcours social et professionnel sans difficultés particulières.

La chirurgie et la radiothérapie restent donc les piliers du traitement des chordomes, leur défi permanent étant d'être les plus agressives possibles tout en limitant les séquelles iatrogènes. Pour améliorer encore le pronostic de ces patients, 3 pistes semblent prometteuses :

- la qualité des exérèses chirurgicales est encore trop souvent décevante, y compris par des chirurgiens expérimentés : dans ce contexte, quel peut être l'apport de l'IRM per-opératoire ?

- les données récentes de la biologie moléculaire des tumeurs cérébrales ouvrent de nouvelles perspectives avec le développement des thérapies ciblées : la chimiothérapie pourrait-elle avoir une place en tant que traitement de première ligne de ces tumeurs ?
- enfin, les récurrences étant quasi-inévitables et les moyens thérapeutiques actuels limités lorsqu'elles surviennent, quelle peut être la place d'une ré-irradiation locale focalisée dans leur prise en charge (Gammaknife, Cyberknife, Novalis) ?

Autant de questions auxquelles nous nous devons de répondre dans les années futures.

Annexes

Annexe 1. Données cliniques, anatomopathologiques, thérapeutiques et statut final des 31 patients de la série de Necker-Lariboisière.

Cas	Age (années)	Sexe	Localisation	Symptomatologie initiale	Histologie	Nombre de chirurgies d'exérèse	Chirurgies à plusieurs temps	RT (dose, CGE)	Chimiothérapie	Métastases (traitement)	Séquelles	Statut final	Suivi
1	13.8	F	C2 - C4	Cervicalgies, parésie MbS G, radiculalgies C5C6C7 G, torticolis	Chordome classique	1	0	Protons (74)	0	0	Paresthésies MbS G	RC	10 ans 3 mois
2	4.2	M	Clivus - C2	Troubles de l'équilibre et de la marche	Chordome classique	3	1 à 2 tps (complète)	Photons (34,2) + protons (34,2)	0	0	Raideur cervicale, hypoesthésie V2, XI D, hypoacousie G, déficit somatotrope	MS	10 ans 10 mois
3	5.2	M	Clivus - C2	Boiterie, torticolis douloureux, parésie MI et MBS	Chordome chondroïde	3	1 à 3 tps (complète)	Photons (34,2) + protons (34,2)	0	0	Hémi-parésie G, déficits somatotrope et thyroïdote	RC	9 ans 2 mois
4	8.4	M	Clivus - C2	Raideur cervicale, AEG, voix nasillarde	Chordome classique	3	1 à 2 tps (incomplète)	Photons (34,2) + protons (34,2)	0	0	Raideur cervicale, XII D, asymétrie voile du palais	MS	3 ans 7 mois
5	10.5	F	C2 - C5	Hémi-parésie G	Chordome classique	2	0	Protons (74)	0	0	CBH G	RC	8 ans 4 mois
6	11.5	M	C1 - C3	Céphalées, torticolis, radiculalgie	Chordome classique	3	1 à 2 tps (NP)	Photons (NP)	0	0	0	DC	0 ans 10 mois
7	11.8	F	Clivus - C2	Céphalées, malaises (insuffisance vertébro-basilaire?)	Chordome classique	3	1 à 3 tps (incomplète)	Photons (34) + Protons (36)	0	0	X D, XII G, retard de croissance, hypoacousie	MS	6 ans 11 mois

8	11.3	M	C2 - C4	Cervicalgies	Chordome classique	2	1 à 2 tps (NP)	Photons (39,6) + protons (27)	RMS97	0	Racines C2C3 G, XII et XI G, CBH G	DC	1 an 11 mois
9	12.2	M	Clivus - C2	Cervicalgies, XII G, voussure du palais	Chordome classique	2	0	Photons (39,5) + protons (28,8)	Gleevec®	T3 (Gleevec®)	Tétraplégie	DC	2 ans 7 mois
10	13.1	F	Clivus	Céphalées	Chordome classique	3	1 à 3 tps (incomplète)	Photons (34,2) + Protons (36)	0	0	V1 G	MS	9 ans 6 mois
11	14.5	M	Clivus - C2	Cervicalgies, raideur cervicale, céphalées	Chordome chondroïde	2	1 à 2 tps (incomplète)	Photons (34,2) + protons (36)	Adriamycine, Gleevec®, Nexavar®, Holoxan®, Endoxan®	Tente du cervelet - Extra-durale C7, vertèbres T1-T2 - 1ère commissure main G - Corticale cérébelleuse - Pulmonaire D - Médiastinales (Chirurgies et CT)	Raideur cervicale, XII D	DC	8 ans 6 mois
12	14	F	Clivus - C2	Troubles de déglutition, dysphonie, diplopie (VI, IX, X, XII G), parésie MbS G	Chordome classique	2	0	Photons (55 clivus + 50 C1C2)	0	FIG (Chirurgie)	NP	DC	2 ans
13	14.1	M	Clivus - C2	HTIC	Chordome classique	2	1 à 2 tps (incomplète)	Photons (46) + Protons (26)	0	0	VI bilatéral, X D, XII D, déficit somatotrope, hypoacousie G	MS	7 ans 2 mois
14	16.1	M	C0 - C1	Torticolis douloureux, XII D	Chordome chondroïde	4	1 à 2 tps (incomplète)	Photons (45) + protons (26)	0	0	XII D	DC	3 ans 3 mois
15	8	M	Clivus - C5	Rhinolalie, ronchopathie	Chordome classique	4	1 à 4 tps (incomplète)	Tomothérapie (NP)	0	0	VI D, raideur cervicale	MS	2 ans 5 mois

16	10,5	F	Clivus	Céphalées, VI G	Chordome classique	1	0	Protons (68)	0	0	Panhypopituitarisme substitué	RC	5 ans 4 mois
17	5.7	M	C7 - T2	Cornage, ADP cervicales	Chordome classique	2	1 à 2 tps (complète)	Protons (NP)	0	0	0	RC	0 ans 11 mois
18	3.6	M	Clivus - C2	Torticolis douloureux, VI G	Chordome atypique	1	0	NA	Endoxan [®] , oncovin, adriamycine - VP16, carboplatine	0	NP	DC	0 ans 4 mois
19	13.9	F	Clivus	Céphalées, III Dt	Chordome classique	2	0	Radiochirurgie (18) + Photons (37,8) + protons (33,2)	0	0	BAV G, panhypopituitarisme, hypoacousie D, sinusite chronique, nécrose tête fémorale	MS	11 ans 10 mois
20	4.3	M	Clivus	VI bilatéral	Chordome peu différencié	1	0	NA	0	0	III D	DC	0 ans 0 mois
21	7.7	M	Clivus	Torticolis douloureux, céphalées, syndromes cérébelleux et pyramidal, déficit moteur, troubles sphinctériens (NP)	Chordome classique	3	NP	Photons (50)	0	0	NP	DC	19 ans 11 mois
22	7.1	M	Clivus - C3	Cervicalgies et raideur cervicale	Chordome classique	4	NP	Photons (55,8)	0	0	IX, X G	MS	3 ans 3 mois
23	13.3	M	Clivus	Diplopie (NP)	Chordome classique	1	NP	Photons (40) + Protons (20)	0	0	0	RC	17 ans 6 mois
24	12.4	M	Clivus - C2	HTIC avec atrophie optique, syndromes pyramidal et cérébelleux, déficit moteur (NP)	Chordome classique	3	1 à 2 tps (incomplète)	Photons (55)	0	0	XII D	MS	5 ans 8 mois

25	5.4	F	Clivus - C2	Douleurs (NP), nerf crânien (NP)	Chordome classique	3	1 à 2 tps (incomplète)	Photons (34) + Protons (34)	0	0	NP	RC	11 ans
26	8	F	Clivus	Céphalées, VI	Chordome classique	2	0	Radiochirurgie (40)	0	0	Paralysie oculo-motrice	MS	5 ans 4 mois
27	16.8	M	Charnière	VI, XII G	Chordome classique	4	1 à 2 tps (incomplète)	Photons (NP) + protons (NP)	0	0	0	DC	4 ans 2 mois
28	18	M	Clivus	V2, VI D	Chordome chondroïde	2	1 à 2 tps (incomplète)	Photons (36) + protons (36)	0	0	0	MS	1 an 4 mois
29	17.8	M	Clivus	Diplopie (VI D)	Chordome classique	1	0	Protons (45) + photons (22)	0	0	0	MS	13 ans 8 mois
30	15	F	Charnière	XII D, hémiparésie G	Chordome classique	2	0	Photons (60)	0	0	Nerfs mixtes, déficit moteur	RC	8 ans
31	17	F	Charnière	VI, IX, X, XI, XII G, cervicalgies, masse rétro-auriculaire G, hypoesthésie C2	Chordome classique	3	1 à 3 tps (incomplète)	NP	0	0	Paralysie oculo-motrice, nerfs mixtes, déficit moteur, troubles sphinctériens	DC	3 ans 1 mois

Annexe 3-1. Revue de la littérature des chordomes intracrâniens pédiatriques.

Auteur	Age	Sexe	Métastases	Délai dg - méta (mois)	Biopsie	Chirurgie d'exérèse		Anapath	RxTtt	Protons	CT	Type de CT	Suivi (mois)	Décès
						Voie d'abord	Type							
Andre-Thomas 1923 ⁴²	18	F	NP	NP	0	SO	Partielle	Classique	0	0	0	NA	0	1
Adson 1935 ⁴³	8	M	NP	NP	NP	NP	NP	NP	1	0	0	NA	0,7	1
Schneegans 1938 ¹⁰⁹	0,2	M	Poumons, cœur	NP	0	0	0	Chordome malin	0	0	0	0	3	1
Wood 1950 ¹⁵²	13	F	0	NA	0	NP	NP	NP	0	0	0	0	36	1
	11	M	0	NA	0	0	0	NP	1	0	0	0	48	0
Congdon 1952 ⁹⁰	13	M	0	NA	0	SO	Partielle	Atypique	0	0	0	0	0	1
	16	F	NP	NP	0	SO + laminectomie	Partielle	Classique	0	0	0	0	0	1
	17	F	NP	NP	0	NP	Partielle	Classique	0	0	0	0	0	1
Dahlin 1952 ¹	8	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Schisano 1962 ¹⁴⁷	16	M	0	NA	0	Pariéto-occipitale	Partielle	Classique	1	0	0	NA	15	0
Rougerie 1967 ¹⁵³	13	M	0	NA	0	Rhinoseptale	Partielle	Classique	0	0	0	0	6	0
Sassin 1967 ⁹⁸	2,5	M	Poumons (autopsie)	18	1	0	0	Atypique	1	0	0	0	18	1
Arana 1968 ¹²⁰	8	F	0	NA	0	TO	NP	Classique	0	0	0	NA	26	0
Pearlman 1970 ¹³¹	15	M	NP	NP	0	NP	Partielle	Classique	1	0	0	0	42	1
Bartal 1970 ¹⁵⁴	1,5	M	0	NA	1	Laminectomie C1-C3 + transclivale + transcervicale	Partielle	Classique	0	0	0	0	NP	0

Heffelfinger 1973 ⁶	8	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Schechter 1974 ¹⁵⁵	8	F	NP	NP	0	SO	NP	Classique	1	0	0	0	20	0
Becker 1975 ¹⁵⁶	1	M	0	NA	0	Fronto-temporale	Partielle	Classique	1	0	0	0	25	0
Kerr 1975 ¹⁵⁷	3	F	0	NA	1	NP	Complète	Classique	0	0	0	0	12	0
Harwood-Nash 1976 ¹⁵⁸	4	M	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Plese 1978 ¹⁰³	6,5	F	LCS	NP	0	NP	Partielle	NP	0	0	0	NA	0	1
Nolte 1979 ⁸⁴	3	M	Poumons	9	0	NP	Partielle	Atypique	1	0	0	NA	9	1
	4	F	0	NA	1	Infra-temporale, pétresectomie subtotale	Partielle	Classique	0	0	0	NA	12	0
Chambers 1979 ⁸¹	5	M	0	NA	0	NP	NP	NP	0	0	0	NA	72	1
Brooks 1981 ¹⁴⁴	1,5	M	Poumons (autopsie)	7	1	0	0	Classique	1	0	1	Vincristine, dactinomycine, cyclophosphamide	7	1
Cummings 1983 ¹⁵⁹	2	M	0	NA	0	NP	Partielle	Classique	1	1	0	NA	120	0
	11	M	0	NA	1	0	0	Classique	0	1	0	NA	89	1
Nakamura 1983 ¹⁰⁶	4	F	0	NA	0	NP	Partielle	Atypique	0	0	0	NA	0	1
	1,75	M	Poumons, ADP cervicales	NP	0	NP	NP	Atypique	1	0	0	NA	9	1
	11	M	Os	NP	0	NP	NP	Atypique	1	0	0	NA	72	1
	0,8	M	0	NA	0	NP	NP	Classique	0	0	0	NA	4	0
Wold 1983 ⁷	8	M	0	NA	0	SO	Partielle	Classique	1	0	0	NA	1	1
	8	M	0	NA	0	SO	Partielle	Classique	1	0	0	NA	1	0
	8	F	0	NA	0	SO	NP	Classique	1	0	0	NA	84	0
	17	F	0	NA	0	NP	NP	Chondroïde	1	0	0	NA	252	0

	18	M	0	NA	1	0	0	Classique	1	0	0	NA	84	0
	15	F	0	NA	1	0	0	Classique	1	0	0	NA	80	1
	11	F	0	NA	0	NP	Complète	Classique	1	0	0	NA	132	0
	16	F	0	NA	0	SO	Partielle	Chondroïde	1	0	1	NP	26	1
	15	F	0	NA	0	TS	Complète	Classique	1	0	0	NA	60	0
	10	M	0	NA	0	TS	Complète	Chondroïde	1	0	0	NA	24	0
	18	M	0	NA	0	NP	Complète	Chondroïde	1	0	0	NA	21	0
Mills 1984 ¹⁶⁰	15	F	0	NA	0	SO	NP	Classique	1	0	0	NA	48	0
Raffel 1985 ¹⁶¹	9	M	0	NA	0	NP	Partielle	NP	1	0	0	NA	13	1
Amendola 1986 ¹¹⁰	11	M	NP	NP	0	NP	Partielle	NP	0	0	0	NA	0	1
Fink 1987 ¹⁶²	9,5	F	0	NA	1	TO	Partielle	Classique	1	0	0	NA	36	0
Handa 1987 ¹²¹	9	M	0	NA	0	TO, transpharyngée + rétro-mastoïde	Partielle	Classique	1	0	0	NA	12	0
Schroeder 1987 ¹⁶³	4,5	F	NP	NP	1	0	0	Classique	0	0	0	NA	NP	NP
Sibley 1987 ⁹	2,5	F	Poumons, plèvre, ADP cervicales	0	1	0	0	Atypique	0	0	0	NA	3	1
Azzarelli 1988 ¹⁶⁴	4	F	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	32	0
Sen 1989 ¹⁰⁴	3	M	Poumons	NP	0	Sous-frontale (2), Transthmoïdale (1), sous-temporale (2), infra-temporale (1), rétromastoïdienne (1)	Complète	Chondroïde	1	0	0	NA	6	1

Matsumoto 1989 ⁵⁷	0,3	M	Poumons, surrénales	NP	0	NP	NP	Atypique	0	0	0	NA	2	1
	11	F	NP	NP	0	NP	Partielle	Classique	0	0	0	NA	NP	NP
Nagib 1990 ¹²²	5	F	0	NA	0	TO, labiomandibulaire	Totale	Chondroïde	1	0	0	NA	36	0
Chetty 1991 ¹⁴⁰	3	F	0	NA	0	NP	Partielle	Classique	1	0	1	NP	170	0
Oppenheim 1991 ¹⁶⁵	11	M	0	NA	0	Ptérieure	Partielle	Classique	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Kaneko 1991 ¹⁰¹	4	F	Peau, méninges, crâne, poumons, foie, sternum, humérus, vertèbres	9	0	Transpétreuse, transtentorielle	Partielle	Atypique	0	0	0	NA	9	1
Inagaki 1992 ¹¹⁹	3,5	M	0	NA	0	Transpétreuse, transtentorielle	Partielle	Classique	1	1	0	NA	30	0
Lalwani 1992 ¹⁶⁶	11	F	NP	NP	0	Transsphénoéthmoïdale	Subtotale	Classique	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Yadav 1992 ¹⁴⁸	6	F	NP	NP	0	Temporale	Partielle	Classique	0	0	0	NA	0,7	1
Coffin 1993 ²⁷	5,5	F	0	NA	0	NP	Totale	Classique	0	0	0	NA	36	0
	7	F	0	NA	0	NP	Totale	Classique	0	0	0	NA	54	1
	0,1	M	Poumons, surrénales	NP	0	NP	Partielle	Atypique	0	0	0	NA	0,75	1
	2,5	F	Poumons, ADP	0	1	0	0	Atypique	0	0	0	NA	3	1
	2	M	0	NA	0	NP	Partielle	Atypique	0	0	0	NA	6	1
Probst 1993 ⁷⁹	0	F	0	NA	0	NP	Partielle	Classique	0	0	0	NA	NP	NP
Schamschula 1993 ¹²³	12	M	0	NA	0	TS	Partielle	Classique	1	0	0	NA	NP	NP

Auger 1994 ¹⁰²	2,2	M	ADP sus-claviculaires, poumons	0	1	0	0	Classique	1	0	1	Ifosfamide, mesna, étoposide	0,6	1
Kaufman 1995 ¹⁶⁷	9	M	0	NA	0	SO, TL	Partielle	Chondroïde	1	1	0	NA	9	0
Benk 1995 ⁴⁷	7	M	0	NA	0	Transnasale ou TO	Partielle	Classique	0	1	0	NA	72	0
	13	M	0	NA	0		Partielle	Classique	0	1	0	NA	21	0
	7	M	0	NA	0		Partielle	Classique	0	1	0	NA	120	0
	13	F	0	NA	0		Partielle	Classique	0	1	0	NA	48	0
	11	F	0	NA	0		Partielle	Classique	0	1	0	NA	19	0
	17	M	Poumons	2	0		Partielle	Classique	0	1	1	NP	73	0
	9	M	0	NA	0		Partielle	Classique	0	1	0	NA	81	0
	13	F	0	NA	0		Partielle	Classique	0	1	0	NA	39	1
	16	M	0	NA	0		Partielle	Classique	0	1	0	NA	73	0
	15	F	0	NA	0		Partielle	Classique	0	1	0	NA	29	0
	16	F	0	NA	0		Partielle	Chondroïde	0	1	0	NA	118	0
	4	F	0	NA	0		Partielle	Classique	0	1	0	NA	52	0
	8	F	0	NA	0		Partielle	Chondroïde	0	1	0	NA	39	1
	11	F	0	NA	0		Partielle	Classique	0	1	0	NA	31	0
17	F	0	NA	0	Partielle	Classique	0	1	0	NA	89	0		
Borba 1996 ¹⁰	8	M	NP	NP	1	Transcervicale, transtemporale	Complète	Classique	1	0	0	NA	16	NP
	8	F	NP	NP	0	Open-door bilateral maxillotomy	Complète	Classique	0	1	0	NA	18	NP

Scimeca 1996 ¹⁴¹	1,6	F	Poumons, crâne, diaphragme, thorax, scalp, ADP médiastinales	0	1	0	0	Classique	0	0	1	Ifosfamide + Doxorubicine ; Cytosine arabinoside + Hydrocortisone + Méthotrexate intrathécaux ; Vincristine + Cyclophosphamide + Actinomycine D ; Cisplatine + 5FU	9	1
Tuite 1996 ¹²⁶	9	M	NP	NP	1	TO	Totale	Classique	NP	NP	NP	NP	38	0
	13	F	NP	NP	0	Transtemporale + TO	Totale	Classique	NP	NP	NP	NP	8	1
	8	M	NP	NP	0	TO	Totale	Classique	NP	NP	NP	NP	26	0
	10	M	NP	NP	0	Transtemporale + TO	Totale	Classique	NP	NP	NP	NP	36	0
	14	M	NP	NP	0	TO	Totale	Classique	NP	NP	NP	NP	36	1
	17	F	NP	NP	0	TO	Totale	Classique	NP	NP	NP	NP	42	0
Soo 2001 ⁸²	13	M	NP	NP	1	NP	Subtotale	Classique	0	0	0	0	60	0
Hoch 2006 ⁴⁸	9,7	31M 42F	Poumon, ADP	NP	1	NP	Complète ou partielle	42 (58%) conventionnels - 17 (23%) chondroïdes - 8 (11%) cellulaires - 6 (8%) peu différenciés	0	1	0	0	87	1 (14 patients)

Lountzis 2006 ¹⁰⁸	1,75	M	Peau, SNC (encéphale, moelle épinière), poumons, cœur, foie, reins	0	1	0	0	Classique	0	0	1	Cisplatine + Doxorubicine + VP16 + Vincristine + Ifosfamide puis VP16 oral	30	0
Yoneoka 2008 ¹⁴	5	M	NP	NP	0	NP	Partielle	Classique	1	0	0	NA	170	0
	6	M	NP	NP	0	NP	Partielle	Classique	1 (GKS)	0	0	NA	86	0
Chang 2008 ¹⁶	9	M	0	NA	0	RS bilatérale	Complète	Classique	0	0	0	NA	12	0
Ridenour 2010 ²⁸	8	F	0	NA	0	NP	Partielle	Classique	1	0	0	NA	283	0
	8	F	0	NA	0	NP	Partielle	Classique	1	0	0	NA	105	0
	9	F	0	NA	0	NP	Partielle	Classique	1	0	0	NA	160	0
	11	F	0	NA	0	NP	Partielle	Classique	1	0	0	NA	317	0
	15	F	0	NA	1	NP	Biopsie	Classique	1	0	0	NA	80	1
	15	F	0	NA	0	NP	Partielle	Classique	1	0	0	NA	266	0
	17	F	0	NA	0	NP	Partielle	Classique	0	1	0	NA	111	0
	18	M	0	NA	0	NP	Partielle	Classique	1	0	0	NA	89	0
	10	M	0	NA	0	NP	Totale	Chondroïde	1	0	0	NA	309	0
	15	F	0	NA	0	NP	Partielle	Chondroïde	1	0	0	NA	89	0
	16	F	0	NA	0	NP	Partielle	Chondroïde	1	0	1	NP	26	1
	8	M	0	NA	0	NP	Partielle	Atypique	1	0	0	NA	1	1
	16	M	0	NA	0	NP	Partielle	Atypique	0	1	0	NA	58	0
	18	M	0	NA	0	NP	Partielle	Atypique	0	0	0	NA	165	0
Dhall 2011 ²⁹	2	F	0	NA	0	NP	Subtotale	Classique	1	0	1	Ifosfamide + Etoposide	156	0
	0,9	M	0	NA	0	NP	Partielle	Classique	0	0	1	Ifosfamide + Etoposide	108	0
	7	F	0	NA	0	NP	Partielle	Classique	0	0	1	Ifosfamide + Etoposide	108	0

	15	M	0	NA	0	NP	Subtotale	Classique	0	0	0	NA	18	1
	5	M	0	NA	0	NP	Partielle	Dédifférencié	0	1	1	Ifosfamide + Etoposide, Gleevec®	72	0
	8	M	Moelle spinale	NP	0	NP	Partielle	Dédifférencié	1	0	1	Etoposide puis Ifosfamide + Doxorubicine liposomale, Gleevec®	15	1
Al-Rahawan 2012 ¹⁶⁸	0,3	F	0	NA	1	0	0	Classique	0	0	1	Vincristine, Doxorubicine, Cyclophosphamide et Ifosfamide, Etoposide	53	0

Annexe 3-2. Revue de la littérature des chordomes sacro-coccygiens pédiatriques.

Auteur	Age	Sexe	Métastases	Délai dg - méta (mois)	Délai dg - méta (mois)	Biopsie	Chirurgie d'exérèse		Anapath	RxTtt	Protons	CT	Type de CT	Suivi (mois)	Décès
							Voie d'abord	Type							
Argaud 1926 ⁴⁴	1,2	F	Foie	0	0	1	NP	NP	NP	0	0	0	NA	82	1
Montgomery 1933 ¹⁶⁹	3	F	Poumons	0	0	NP	0	0	NP	0	0	0	NA	0,3	1
	0,3	NP	0	NA	NA	NP	NP	NP	NP	0	0	0	NA	NP	1
	1,8	NP	0	NA	NA	NP	NP	NP	NP	1	1	0	NA	NP	0
Rosenquist 1959 ⁹⁶	4	M	Poumons, ADP inguinales et régionales, surrénales, vertèbres	NP	NP	1	Postérieure	Partielle	Classique	1	0	0	NA	16	1
Worthy 1965 ¹⁰⁵	5	F	Foie	NP	NP	0	NP	Partielle	NP	1	0	0	NA	24	1
Richards 1973 ⁸⁵	1	M	0	NA	NA	1	0	0	Classique	1	0	0	NA	3	1
	3	F	0	NA	NA	1	NP	Partielle	Classique	1	0	0	NA	2	1
Dutton 1975 ¹⁷⁰	0	M	0	NA	NA	0	NP	NP	Classique	0	0	0	NA	0,6	0
Prignitz 1975 ¹⁷¹	3	F	Poumons, ADP inguinaux	NP	NP	1	0	0	NP	0	0	0	NA	5	1
Garofalo 1976 ⁹⁷	1,6	M	ADP inguinales, foie	0	0	1	0	0	Classique	0	0	0	NA	0,2	1
Nix 1978 ⁸	0	F	0	NA	NA	0	NP	NP	Classique	0	0	1	Vincristine, actinomycine D, cyclophosphamide	10	0
Azzarelli 1988 ¹⁶⁴	2	NP	NP	NP	NP	1	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Kozlowski 1990 ⁸⁸	12	F	Poumons, os	6	6	NP	NP	NP	Classique	1	NP	NP	NP	NP	NP

Cable 1997 ⁸⁶	12	F	0	NA	NA	1	Antérieure (incision de Phannenstiel) + Postérieure	NP	Classique	0	0	0	NA	6	0
Iwasa 1998 ¹⁴³	7,75	M	Poumons (peau, cœur, poumons, œsophage, foie, reins, surrénales, thyroïde, vertèbres)	5	5 (7, autopsie)	0	NP	NP	Atypique	1	0	1	Cisplatine Adriamycine	7	1
	3,3	M	Plèvre, cage thoracique	0,5	0,5 (4)	1	NP	NP	Atypique	0	0	1	Cisplatine, bléomycine, vinblastine	NP	NP
Soo 2001 ⁸²	18	M	0	NP	NP	1	NP	Totale	Classique	1	0	0	NA	6	0
Shinmura 2003 ⁸⁹	2,5	M	Poumons (vertèbres, ADP rétropéritonéales et médiastinales, foie)	0	0 (14)	1	0	0	Classique	1	0	1	NP	14	1
Ridenour 2010 ²⁸	13	F	0	NA	NA	0	NP	Partielle	Atypique	0	0	0	NA	45	1
	16	M	NP	NP	NP	1	NP	Biopsie	Atypique	1	0	0	NA	13	NP
Al-Adra 2011 ⁸⁷	12	M	Poumons (SNC)	0	0 (32)	1	Sacrectomie radicale S3S5 + résection abdomino- périnéale en- bloc	Totale	Classique	NP	NP	1	Imatinib Mesylate	NP	NP

Annexe 3-3. Revue de la littérature des chordomes pédiatriques du rachis mobile.

Auteur	Age	Sexe	Localisation	Métastases	Délai diagnostic - métastases (mois)	Biopsie	Chirurgie d'exérèse		Anapath	RxTtt	Protons	CT	Type de CT	Suivi (mois)	Décès
							Voie d'abord	Type							
Ellis 1935 ⁴⁵	8	F	L2L3	0	NA	0	Laminectomie	Totale	EP ?	NP	NP	NP	NP	12	NP
Mixter 1940 ⁴⁶	14	M	C2C4	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	48	NP
Congdon 1952 ⁹⁰	18	F	NP	0	NA	0	NP	Partielle	Classique	0	0	0	NA	13	1
Sennet 1953 ¹⁷²	15	M	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	180	NP
Gignoux 1963 ¹⁷³	16	F	C3C4	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	12	NP
Windeyer 1959 ⁹⁴	8	F	C5	NP	NP	1	0	0	Classique	1	0	0	NA	7	1
	16	F	Lombaire	0	NA	NP	Laminectomie	NP	Classique	NP	NP	NP	NP	72	0
Brouet 1961 ¹⁷⁴	3	M	Thoracique	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	17	0
Proyard 1965 ⁹⁹	9	M	C1C2	0	NA	1	Antéro-latérale	Partielle	Classique	0	0	0	NA	0,75	1
Higinbotham 1967 ⁷⁷	3	F	T5	Poumons	NP	0	Laminectomie	Partielle	Classique	1	0	0	NA	10	1
Chebysheva 1976 ¹⁷⁵	14	M	C2C3	NP	NP	NP	NP	NP	NP	1	NP	NP	NP	NP	NP
Sundaresan 1979 ¹⁷⁶	2,5	M	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP	NP
Occhipinti 1981 ⁹¹	4	M	T12-L1	Poumons	9	NP	NP	Totale	Classique	1	0	1	Vincristine, procarbazine	11	1
Amendola 1986 ¹¹⁰	7	F	NP	NP	NP	0	NP	Partielle	Classique	0	0	0	NA	7,5	1
Ahrendt 1992 ¹⁷⁷	9	M	T3	0	NA	0	Thoracotomie postéro-latérale	Totale	Classique	1	0	0	NA	56	0
Coffin 1993 ²⁷	17	F	C6C7	Os, poumons	NP	0	NP	Partielle	Atypique	0	0	0	NA	NP	1
	2,5	M	C7-T1	ADP cervicales	NP	0	NP	NP	Classique	0	0	0	NA	NP	1

	6	F	T9-T10	ADP axillaires, poumons, SNC	NP	0	0	0	Classique	1	0	1	NP	48	1
	0,9	F	T12	0	NA	0	NP	Partielle	Atypique	0	0	0	NA	NP	1
	0,5	M	L3L4	Péritoine	NP	0	NP	Partielle	Atypique	1	0	1	NP	6	1
Benk 1995 ⁴⁷	17	F	Cervical	Poumons, foie, os	2	0	Laminectomie ou voie antérieure	Partielle	Classique	0	1	0	NA	8	1
	18	M	Cervical	0	NA	0		Partielle	Classique	0	1	0	NA	100	0
	16	F	Cervical	Poumons	2	0		Partielle	Classique	0	1	1	NP	9	1
Soo 2001 ⁸²	16	M	T4	NP	NP	1	NP	NP	Classique	0	0	0	NA	20	1
Huang 2003 ⁹²	2	M	T3-T5	Plèvre (Poumons, SNC, os)	0 (4)	0	Laminectomie + costo-transversectomie T5	Subtotale	Classique	1	0	0	NA	4	1
Killampali 2006 ⁹⁵	7	F	L3	0	NA	1	Laminectomie + vertébrorectomie totale L3 en 2 temps (postérieure et rétro-péritonéale)	Totale	Classique	0	0	0	NA	8	0
Choi 2010 ⁹³	10	M	C2C4	NP	NP	0	Voie antérieure + hémilaminectomie	Partielle	Classique	1	0	0	NA	12	0
	7	M	C2C4	0	NA	0	Laminectomie + Voie antérieure	Partielle	Classique	0	1	0	NA	NP	0
Ridenour 2010 ²⁸	13	F	NP	0	NA	0	NP	Totale	Classique	0	0	0	NA	98	0
	16	M	NP	0	NA	0	NP	Totale	Classique	0	0	0	NA	70	0
	16	F	NP	0	NA	0	NP	Partielle	Classique	1	0	1	NP	126	NP
	16	M	NP	Plèvre	NP	0	NP	Totale	Dédifférencié	1	0	0	NA	40	1
Wang 2012 ¹⁷⁸	17	F	C2C3	0	NA	0	Voies antérieure et postérieure	Partielle	Classique	1	0	0	NA	6	1
Hart 2012 ¹⁷⁹	13	F	C2C4	0	NA	NP	NP	NP	Classique	NP	NP	NP	NP	NP	NP

Bibliographie

1. Dahlin DC, MacCarty CS. Chordoma. *Cancer*. 1952;5(6):1170–1178.
2. Krayenbühl H, Yasargil M. *Progr Neurol Surg*. 1975;6:380-434.
3. Eriksson B, Gunterberg B, Kindblom LG. Chordoma. A clinicopathologic and prognostic study of a Swedish national series. *Acta Orthop Scand*. 1981;52(1):49–58.
4. Mirra JM, Picci. *Bone tumors: clinical, radiologic, and pathologic correlations. vol. 1*. Philadelphia; London: Lea & Febiger; 1989.
5. McMaster ML, Goldstein AM, Bromley CM, Ishibe N, Parry DM. Chordoma: incidence and survival patterns in the United States, 1973-1995. *Cancer Causes Control CCC*. 2001;12(1):1–11.
6. Heffelfinger MJ, Dahlin DC, MacCarty CS, Beabout JW. Chordomas and cartilaginous tumors at the skull base. *Cancer*. 1973;32(2):410–420.
7. Wold LE, Laws ER Jr. Cranial chordomas in children and young adults. *J Neurosurg*. 1983;59(6):1043–1047.
8. Nix WL, Steuber CP, Hawkins EP, Stenback WA, Pokorny WJ, Fernbach DJ. Sacrococcygeal chordoma in a neonate with multiple anomalies. *J Pediatr*. 1978;93(6):995–998.
9. Sibley RK, Day DL, Dehner LP, Trueworthy RC. Metastasizing chordoma in early childhood: a pathological and immunohistochemical study with review of the literature. *Pediatr Pathol Affil Int Paediatr Pathol Assoc*. 1987;7(3):287–301.
10. Borba LA, Al-Mefty O, Mrak RE, Suen J. Cranial chordomas in children and adolescents. *J Neurosurg*. 1996;84(4):584–591.
11. Jain SP, Agrawal PK, Jain S, Pandey UC, Samuel KC, Sinha N. Chordoma presenting in the gluteal region in the child. Report of a rare case. *Indian J Cancer*. 1981;18(2):160–162.
12. Tao Z-Z, Chen S-M, Liu J-F, Huang X-L, Zhou L. Paranasal sinuses chordoma in pediatric patient: a case report and literature review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2005;69(10):1415–1418.
13. Berdal P, Myhre E. Cranial Chordomas Involving the paranasal sinuses. *J Laryngol Otol*. 1964;78:906–919.
14. Yoneoka Y, Tsumanuma I, Fukuda M, et al. Cranial base chordoma--long term outcome and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 2008;150(8):773–778; discussion 778.
15. Dow GR, Robson DK, Jaspan T, Punt JAG. Intradural cerebellar chordoma in a child: a case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2003;19(3):188–191.
16. Chang SW, Gore PA, Nakaji P, Rekate HL. Juvenile intradural chordoma: case report. *Neurosurgery*. 2008;62(2):E525–526; discussion E527.

17. Figueiredo EG, Tavares WM, Welling L, Rosemberg S, Teixeira MJ. Ectopic pineal chordoma. *Surg Neurol Int.* 2011;2:145.
18. Horton KM, Levey MS, Owl-Smith FA, Azizkhan RG, Schiebler ML. Metastasizing chordoma in early childhood: report of a case at 1.5 T. *Magn Reson Imaging.* 1989;7(6):689–691.
19. Bianchi PM, Marsella P, Masi R, et al. Cervical chordoma in childhood: clinical statistical contribution. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1989;18(1):39–45.
20. Jallo J, Nathan D, Bierbrauer K, Farber E. Chordoma: a case report. *Surg Neurol.* 1997;48(1):46–48.
21. Zhou H, Liu Z, Liu C, et al. Cervical chordoma in childhood without typical vertebral bony destruction: case report and review of the literature. *Spine.* 2009;34(14):E493–497.
22. Sebag G, Dubois J, Beniaminovitz A, Lelouch-Tubiana A, Brunelle F. Extrasosseous spinal chordoma: radiographic appearance. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1993;14(1):205–207.
23. Clemons RL, Blank RH, Hutcheson JB, Ruffolo EH. Chordoma presenting as a posterior mediastinal mass. A choristoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1972;63(6):922–924.
24. Stratt B, Steiner RM. The radiologic findings in posterior mediastinal chordoma. *Skeletal Radiol.* 1980;5(3):171–173.
25. Niida H, Tanaka R, Tamura T, Takeuchi S. Clival chordoma in early childhood without bone involvement. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 1994;10(8):533–535.
26. Kombogiorgas D, St George EJ, Chapman S, English M, Solanki GA. Infantile clivus chordoma without clivus involvement: case report and review of the literature. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 2006;22(10):1369–1374.
27. Coffin CM, Swanson PE, Wick MR, Dehner LP. Chordoma in childhood and adolescence. A clinicopathologic analysis of 12 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 1993;117(9):927–933.
28. Ridenour RV 3rd, Ahrens WA, Folpe AL, Miller DV. Clinical and histopathologic features of chordomas in children and young adults. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc.* 2010;13(1):9–17.
29. Dhall G, Traverso M, Finlay JL, Shane L, Gonzalez-Gomez I, Jubran R. The role of chemotherapy in pediatric clival chordomas. *J Neurooncol.* 2011;103(3):657–662.
30. Luschka PH. Ueber gallertartige Auswüchse am Clivus Blumenbachii. *Arch Für Pathol Anat Physiol Für Klin Med.* 1857;11(1):8–12.
31. Tubbs RS, Vahedi P, Loukas M, Shoja MM, Cohen-Gadol AA. Hubert von Luschka (1820-1875): his life, discoveries, and contributions to our understanding of the nervous system. *J Neurosurg.* 2011;114(1):268–272.

32. Virchow R. *Untersuchungen über die Entwicklung des Schädelgrundes*. Berlin; 1857.
33. Hasse H. Ein neuer Fall von Schleimgeschwulst am Clivus. *Arch Für Pathol Anat Physiol Für Klin Med*. 1857;11(4):395–395.
34. Zenker PFA. Ueber die Gallertgeschwülste des Clivus Blumenbachii (Ecchondrosis prolifera, Virchow). *Arch Für Pathol Anat Physiol Für Klin Med*. 1857;12(1):108–110.
35. Müller H. *Zeitschrift für Ration Medicin*. 1858;2,262.
36. Ribbert H. Ueber die experimentelle Erzeugung einer Ecchondrosis physalifora. *Verh Kongr Inn Med*. 1895;13:455.
37. Stewart MJ, Burrow J le F. Ecchordosis physaliphora speno-occipitalis. *J Neurol Psychopathol*. 1923;4(15):218–220.
38. Klebs D. Ein Fall von Ecchondrosis speno-occipitalis amyacea. *Arch Für Pathol Anat Physiol Für Klin Med*. 1864;31(3):396–399.
39. Klebs D. *Handbuch der allgemeinen Pathologie*. 1889.
40. Linck A. Chordoma Malignum. Ein Beitrag zur Kenntnis des Geschwülste an der Schädelbasis. *Zieglers Beiträge*. 1909;46:573.
41. Feldmann. Chordoma ossis sacri. *Zieglers Beiträge*. 1910;43:630.
42. André-Thomas. Chordome de la région sphéno-basilaire. *Rev Neurol*. 1923;I:300–304.
43. Adson A, Kernohan J, Woltman H. Cranial and cervical chordomas. *Arch Neurol Psychiatry*. 1935;33:241–61.
44. Argaud R, Lestrade A. Sur la précocité de certains chordomes sacrococcygiens. 1926;95:375–377.
45. Ellis V. Notochordal tumor of cauda equina in a child of 8 years. 1935;23:25–30.
46. Mixter C, Mixter W. Surgical management of sacrococcygeal and vertebral chordoma. *Archs Surg*. 1940;41:408–421.
47. Benk V, Liebsch NJ, Munzenrider JE, Efird J, McManus P, Suit H. Base of skull and cervical spine chordomas in children treated by high-dose irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31(3):577–581.
48. Hoch BL, Nielsen GP, Liebsch NJ, Rosenberg AE. Base of skull chordomas in children and adolescents: a clinicopathologic study of 73 cases. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(7):811–818.
49. Harvey W, Dawson E. Chordoma. *Edinb Med J*. 1941;48(2):713–735.
50. Wright D. Nasopharyngeal and cervical chordoma--some aspects of their development and treatment. *J Laryngol Otol*. 1967;81(12):1337–1355.

51. Salisbury JR, Deverell MH, Cookson MJ, Whimster WF. Three-dimensional reconstruction of human embryonic notochords: Clue to the pathogenesis of chordoma. *J Pathol.* 1993;171(1):59–62.
52. Kyriakos M. Benign notochordal lesions of the axial skeleton: a review and current appraisal. *Skeletal Radiol.* 2011;40(9):1141–1152.
53. Salisbury JR. The pathology of the human notochord. *J Pathol.* 1993;171(4):253–255.
54. Horwitz T. *The human notochord a study of its development and regression, variations, and pathologic derivative, chordoma.* Indianapolis: Horwitz; 1977.
55. Horwitz T. Chordal ectopia and its possible relation to chordoma. *Arch Pathol.* 1941;31:354–62.
56. Congdon C. Proliferative lesions resembling chordoma following puncture of the nucleus pulposus in rabbits. *J Natl Cancer Inst.* 1952;12(4):893–907.
57. Matsumoto J, Towbin RB, Ball WS Jr. Cranial chordomas in infancy and childhood. A report of two cases and review of the literature. *Pediatr Radiol.* 1989;20(1-2):28–32.
58. Vujovic S, Henderson S, Presneau N, et al. Brachyury, a crucial regulator of notochordal development, is a novel biomarker for chordomas. *J Pathol.* 2006;209(2):157–165.
59. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW. *WHO classification of tumours of soft tissue and bone.* 4ème éd. Lyon: IARC Press; 2013.
60. Kikuchi Y, Yamaguchi T, Kishi H, et al. Pulmonary tumor with notochordal differentiation: report of 2 cases suggestive of benign notochordal cell tumor of extraosseous origin. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(8):1158–1164.
61. Yamaguchi T, Suzuki S, Ishiiwa H, Ueda Y. Intraosseous benign notochordal cell tumours: overlooked precursors of classic chordomas? *Histopathology.* 2004;44(6):597–602.
62. Yamaguchi T, Suzuki S, Ishiiwa H, Shimizu K, Ueda Y. Benign notochordal cell tumors: A comparative histological study of benign notochordal cell tumors, classic chordomas, and notochordal vestiges of fetal intervertebral discs. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(6):756–761.
63. Yamaguchi T, Iwata J, Sugihara S, et al. Distinguishing benign notochordal cell tumors from vertebral chordoma. *Skeletal Radiol.* 2008;37(4):291–299.
64. Yamaguchi T, Yamato M, Saotome K. First histologically confirmed case of a classic chordoma arising in a precursor benign notochordal lesion: differential diagnosis of benign and malignant notochordal lesions. *Skeletal Radiol.* 2002;31(7):413–418.
65. Ishida T, Dorfman HD. Chondroid chordoma versus low-grade chondrosarcoma of the base of the skull: can immunohistochemistry resolve the controversy? *J Neurooncol.* 1994;18(3):199–206.

66. Brooks JJ, LiVolsi VA, Trojanowski JQ. Does chondroid chordoma exist? *Acta Neuropathol (Berl)*. 1987;72(3):229–235.
67. Hallor KH, Staaf J, Jönsson G, et al. Frequent deletion of the CDKN2A locus in chordoma: analysis of chromosomal imbalances using array comparative genomic hybridisation. *Br J Cancer*. 2008;98(2):434–442.
68. Presneau N, Shalaby A, Ye H, et al. Role of the transcription factor T (brachyury) in the pathogenesis of sporadic chordoma: a genetic and functional-based study. *J Pathol*. 2011;223(3):327–335.
69. Yang XR, Ng D, Alcorta DA, et al. T (brachyury) gene duplication confers major susceptibility to familial chordoma. *Nat Genet*. 2009;41(11):1176–1178.
70. Shalaby A, Presneau N, Ye H, et al. The role of epidermal growth factor receptor in chordoma pathogenesis: a potential therapeutic target. *J Pathol*. 2011;223(3):336–346.
71. Casali PG, Messina A, Stacchiotti S, et al. Imatinib mesylate in chordoma. *Cancer*. 2004;101(9):2086–2097.
72. Tamborini E, Miselli F, Negri T, et al. Molecular and Biochemical Analyses of Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR) B, PDGFRA, and KIT Receptors in Chordomas. *Clin Cancer Res*. 2006;12(23):6920–6928.
73. Scheipl S, Froehlich EV, Leithner A, et al. Does insulin-like growth factor 1 receptor (IGF-1R) targeting provide new treatment options for chordomas? A retrospective clinical and immunohistochemical study. *Histopathology*. 2012;60(6):999–1003.
74. Diaz RJ, Guduk M, Romagnuolo R, et al. High-resolution whole-genome analysis of skull base chordomas implicates FHIT loss in chordoma pathogenesis. *Neoplasia New York N*. 2012;14(9):788–798.
75. McMaster ML, Goldstein AM, Parry DM. Clinical features distinguish childhood chordoma associated with tuberous sclerosis complex (TSC) from chordoma in the general paediatric population. *J Med Genet*. 2011;48(7):444–449.
76. Meyer JE, Oot RF, Lindfors KK. CT appearance of clival chordomas. *J Comput Assist Tomogr*. 1986;10(1):34–38.
77. Higinbotham NL, Phillips RF, Farr HW, Hustu HO. Chordoma. Thirty-five-year study at Memorial Hospital. *Cancer*. 1967;20(11):1841–1850.
78. Rich TA, Schiller A, Suit HD, Mankin HJ. Clinical and pathologic review of 48 cases of chordoma. *Cancer*. 1985;56(1):182–187.
79. Probst EN, Zanella FE, Vortmeyer AO. Congenital clivus chordoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1993;14(3):537–539.
80. Mabrey R. Chordoma: a study of 150 cases. *Am J Cancer*. 1935;25:501–17.
81. Chambers PW, Schwinn CP. Chordoma. A clinicopathologic study of metastasis. *Am J Clin Pathol*. 1979;72(5):765–776.

82. Soo MY. Chordoma: review of clinicoradiological features and factors affecting survival. *Australas Radiol.* 2001;45(4):427–434.
83. Larson TC 3rd, Houser OW, Laws ER Jr. Imaging of cranial chordomas. *Mayo Clin Proc Mayo Clin.* 1987;62(10):886–893.
84. Nolte K. Malignant intracranial chordoma and sarcoma of the clivus in infancy. *Pediatr Radiol.* 1979;8(1):1–6.
85. Richards AT, Stricke L, Spitz L. Sacrococcygeal chordomas in children. *J Pediatr Surg.* 1973;8(6):911–914.
86. Cable DG, Moir C. Pediatric sacrococcygeal chordomas: a rare tumor to be differentiated from sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg.* 1997;32(5):759–761.
87. Al-Adra D, Bennett A, Gill R, Lees G. Pediatric metastatic sacrococcygeal chordoma treated with surgery. *Eur J Pediatr Surg Off J Austrian Assoc Pediatr Surg Al Z Für Kinderchir.* 2011;21(3):196–198.
88. Kozlowski K, Barylak A, Campbell J, et al. Primary sacral bone tumours in children (report of 16 cases with a short literature review). *Australas Radiol.* 1990;34(2):142–149.
89. Shinmura Y, Miura K, Yajima S, Tsutsui Y. Sacrococcygeal chordoma in infancy showing an aggressive clinical course: an autopsy case report. *Pathol Int.* 2003;53(7):473–477.
90. Congdon CC. Benign and malignant chordomas; a clinico-anatomical study of twenty-two cases. *Am J Pathol.* 1952;28(5):793–821.
91. Occhipinti E, Mastrostefano R, Pompili A, Carapella CM, Caroli F, Riccio A. Spinal chordomas in infancy. Report of a case and analysis of the literature. *Childs Brain.* 1981;8(3):198–206.
92. Huang S-M, Chen C-C, Chiu P-C, Lai P-H, Ho J-T, Tseng H-H. Unusual presentation of posterior mediastinal chordoma in a 2-year-old boy. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25(9):743–746.
93. Choi GH, Yang M-S, Yoon DH, et al. Pediatric cervical chordoma: report of two cases and a review of the current literature. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 2010;26(6):835–840.
94. Windeyer BW. Chordoma. *Proc R Soc Med.* 1959;52:1088–1100.
95. Killampalli VV, Power D, Stirling AJ. Preadolescent presentation of a lumbar chordoma: results of vertebrectomy and fibula strut graft reconstruction at 8 years. *Eur Spine J Off Publ Eur Spine Soc Eur Spinal Deform Soc Eur Sect Cerv Spine Res Soc.* 2006;15 Suppl 5:621–625.
96. Rosenquist H, Saltzman GF. Sacrococcygeal and vertebral chordomas and their treatment. *Acta Radiol.* 1959;52:177–193.

97. Garofalo E, Minerva A, Baltieri G. [Sacrococcygeal chordoma in a 19-month-old boy]. *Minerva Pediatr.* 1976;28(31):1909–1914.
98. Sassin JF, Chutorian AM. Intracranial chordoma in children. *Arch Neurol.* 1967;17(1):89–93.
99. Proyard G, Dony H. [Chordoma of the cervical spine]. *Acta Chir Belg.* 1965;64:132–139.
100. Kamrin RP, Potanos JN, Pool JL. An evaluation of the diagnosis and treatment of chordoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1964;27:157–165.
101. Kaneko Y, Sato Y, Iwaki T, Shin RW, Tateishi J, Fukui M. Chordoma in early childhood: a clinicopathological study. *Neurosurgery.* 1991;29(3):442–446.
102. Auger M, Raney B, Callender D, Eifel P, Ordóñez NG. Metastatic intracranial chordoma in a child with massive pulmonary tumor emboli. *Pediatr Pathol Affil Int Paediatr Pathol Assoc.* 1994;14(5):763–770.
103. Plese JP, Borges JM, Nudelman M, Lefèvre AB, Sallum J. Unusual subarachnoid metastasis of an intracranial chordoma in infancy. *Childs Brain.* 1978;4(4):251–256.
104. Sen CN, Sekhar LN, Schramm VL, Janecka IP. Chordoma and chondrosarcoma of the cranial base: an 8-year experience. *Neurosurgery.* 1989;25(6):931–940; discussion 940–941.
105. Worthy T. Sacrococcygeal chordoma - Two cases with unusual features. 1965;16(4):412–413.
106. Nakamura Y, Becker LE, Marks A. S100 protein in human chordoma and human and rabbit notochord. *Arch Pathol Lab Med.* 1983;107(3):118–120.
107. Emery J. Pulmonary embolus in children. 1962;37:591–5.
108. Lountzis NI, Hogarty MD, Kim HJ, Junkins-Hopkins JM. Cutaneous metastatic chordoma with concomitant tuberous sclerosis. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(2 Suppl):S6–10.
109. Schneegans E, Mandigas M. Hydrocephalie non communicante due a un chordome malin. 1938;36:535–38.
110. Amendola BE, Amendola MA, Oliver E, McClatchey KD. Chordoma: role of radiation therapy. *Radiology.* 1986;158(3):839–843.
111. Berson AM, Castro JR, Petti P, et al. Charged particle irradiation of chordoma and chondrosarcoma of the base of skull and cervical spine: the Lawrence Berkeley Laboratory experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;15(3):559–565.
112. Taylor R, Eldridge P, Errington R, Jones B, Punt J, Spooner D. Proton therapy for base of skull chordoma: a report of the Royal College of Radiologists. 2000;12:75–79.

113. Carpentier A, Polivka M, Blanquet A, Lot G, George B. Suboccipital and cervical chordomas: the value of aggressive treatment at first presentation of the disease. *J Neurosurg*. 2002;97(5):1070–1077.
114. Lanzino G, Dumont AS, Lopes MB, Laws ER Jr. Skull base chordomas: overview of disease, management options, and outcome. *Neurosurg Focus*. 2001;10(3):E12.
115. Cage TA, Clark AJ, Aranda D, et al. A systematic review of treatment outcomes in pediatric patients with intracranial ependymomas. *J Neurosurg Pediatr*. 2013;11(6):673–681.
116. Puget S, Garnett M, Wray A, et al. Pediatric craniopharyngiomas: classification and treatment according to the degree of hypothalamic involvement. *J Neurosurg*. 2007;106(1 Suppl):3–12.
117. Menezes AH. Craniovertebral junction neoplasms in the pediatric population. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2008;24(10):1173–1186.
118. Kennedy JD, Haines SJ. Review of skull base surgery approaches: with special reference to pediatric patients. *J Neurooncol*. 1994;20(3):291–312.
119. Inagaki H, Anno Y, Hori T, Ohama E. [Clival chordoma in an infant; case report and review of the literature]. *No Shinkei Geka*. 1992;20(7):809–813.
120. Arana-Iñiguez R, Castillo LA, Benedek P, Folle JA. Transoral approach in clivus and high cervical chordomas. *Acta Neurológica Latinoam*. 1968;14(1):65–73.
121. Handa J, Suzuki F, Nioka H, Koyama T. Clivus chordoma in childhood. *Surg Neurol*. 1987;28(1):58–62.
122. Nagib MG, Wisiol ES, Simonton SC, Levinson RM. Transoral labiomandibular approach to basiocciput chordomas in childhood. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 1990;6(3):126–130.
123. Schamschula RG, Soo MY. Clival chordomas. *Australas Radiol*. 1993;37(3):259–264.
124. Chivukula S, Koutourousiou M, Snyderman CH, Fernandez-Miranda JC, Gardner PA, Tyler-Kabara EC. Endoscopic endonasal skull base surgery in the pediatric population. *J Neurosurg Pediatr*. 2013;11(3):227–241.
125. Hickman ZL, McDowell MM, Barton SM, Sussman ES, Grunstein E, Anderson RCE. Transnasal endoscopic approach to the pediatric craniovertebral junction and rostral cervical spine: case series and literature review. *Neurosurg Focus*. 2013;35(2):E14.
126. Tuite GF, Veres R, Crockard HA, Sell D. Pediatric transoral surgery: indications, complications, and long-term outcome. *J Neurosurg*. 1996;84(4):573–583. doi:10.3171/jns.1996.84.4.0573.
127. Noël G, Feuvret L, Calugaru V, et al. Chordomas of the base of the skull and upper cervical spine. One hundred patients irradiated by a 3D conformal technique combining photon and proton beams. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2005;44(7):700–708.

128. Arnautović KI, Al-Mefty O. Surgical seeding of chordomas. *Neurosurg Focus*. 2001;10(3):E7.
129. Tewfik HH, McGinnis WL, Nordstrom DG, Latourette HB. Chordoma: evaluation of clinical behavior and treatment modalities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1977;2(9-10):959–962.
130. Reddy EK, Mansfield CM, Hartman GV. Chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1981;7(12):1709–1711.
131. Pearlman AW, Friedman M. Radical radiation therapy of chordoma. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1970;108(2):332–341.
132. Habrand JL, Bondiau PY, Dupuis O, Lévy-Piedbois C, Marin JL, Oberlin O. [Late effects of radiotherapy in children]. *Cancer Radiothérapie J Société Française Radiothérapie Oncol*. 1997;1(6):810–816.
133. Hug EB, Sweeney RA, Nurre PM, Holloway KC, Slater JD, Munzenrider JE. Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52(4):1017–1024.
134. Igaki H, Tokuyue K, Okumura T, et al. Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(4):1120–1126.
135. Habrand J-L, Bolle S, Datchary J, et al. [Proton beam therapy in pediatric radiotherapy]. *Cancer Radiothérapie J Société Française Radiothérapie Oncol*. 2009;13(6-7):550–555.
136. O’Connell JX, Renard LG, Liebsch NJ, Efrid JT, Munzenrider JE, Rosenberg AE. Base of skull chordoma. A correlative study of histologic and clinical features of 62 cases. *Cancer*. 1994;74(8):2261–2267.
137. Mitchell A, Scheithauer BW, Unni KK, Forsyth PJ, Wold LE, McGivney DJ. Chordoma and chondroid neoplasms of the sphenoid-occiput. An immunohistochemical study of 41 cases with prognostic and nosologic implications. *Cancer*. 1993;72(10):2943–2949.
138. Nielsen G, Rosenberg A, Liebsch N. Chordomas of the base of skull in children and adolescents: a clinicopathologic study of 35 cases. 1996;9(11A).
139. Brooks M, Kleefield J, O’Reilly GV, Haykal HA, MacLeod M. Thoracic chordoma with unusual radiographic features. *Comput Radiol Off J Comput Tomogr Soc*. 1987;11(2):85–90.
140. Chetty R, Levin CV, Kalan MR. Chordoma: a 20-year clinicopathologic review of the experience at Groote Schuur Hospital, Cape Town. *J Surg Oncol*. 1991;46(4):261–264.
141. Scimeca PG, James-Herry AG, Black KS, Kahn E, Weinblatt ME. Chemotherapeutic treatment of malignant chordoma in children. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1996;18(2):237–240.
142. Fleming GF, Heimann PS, Stephens JK, et al. Dedifferentiated chordoma. Response to aggressive chemotherapy in two cases. *Cancer*. 1993;72(3):714–718.

143. Iwasa Y, Nakashima Y, Okajima H, Morishita S. Sacral chordoma in early childhood: clinicopathological and immunohistochemical study. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc.* 1998;1(5):420–426.
144. Brooks LJ, Afshani E, Hidalgo C, Fisher J. Clivus chorodoma with pulmonary metastases appearing as failure to thrive. *Am J Dis Child 1960.* 1981;135(8):713–715.
145. Stacchiotti S, Marrari A, Tamborini E, et al. Response to imatinib plus sirolimus in advanced chordoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO.* 2009;20(11):1886–1894.
146. Hof H, Welzel T, Debus J. Effectiveness of cetuximab/ gefitinib in the therapy of a sacral chordoma. *Onkologie.* 2006;29(12):572–574.
147. Schisano G, Tovi D. Clivus chordomas. *Neurochirurgia (Stuttg).* 1962;5:99–120.
148. Yadav YR, Kak VK, Khosla VK, Khandelwal N, Radotra BD. Cranial chordoma in the first decade. *Clin Neurol Neurosurg.* 1992;94(3):241–246.
149. Derome P, Visot A, Monteil J, Maestro J. Management of cranial chordomas. In: *Tumors of the Cranial Base. Diagnosis and Treatment.* New-York, Futura. 1987; :607–622.
150. Kilgore S, Prayson RA. Apoptotic and proliferative markers in chordomas: a study of 26 tumors. *Ann Diagn Pathol.* 2002;6(4):222–228.
151. Bergh P, Kindblom LG, Gunterberg B, Remotti F, Ryd W, Meis-Kindblom JM. Prognostic factors in chordoma of the sacrum and mobile spine: a study of 39 patients. *Cancer.* 2000;88(9):2122–2134.
152. Wood EH, Himadi GM. Chordomas: a roentgenologic study of sixteen cases previously unreported. *Radiology.* 1950;54(5):706–716.
153. Rougerie J, Guiot G, Bohe J, Trigo JC. [Approach routes to chordomas of the clivus]. *Neurochirurgie.* 1967;13(5):559–570.
154. Bartal AD, Heilbronn YD. Transcervical removal of a clivus chordoma in a 2-year-old child. Reversal of quadriplegia and bulbar paralysis. *Acta Neurochir (Wien).* 1970;23(2):127–133.
155. Schechter MM, Liebeskind AL, Azar-Kia B. Intracranial chordomas. *Neuroradiology.* 1974;8(2):67–82.
156. Becker LE, Yates AJ, Hoffman HJ, Norman MG. Intracranial chordoma in infancy. Case report. *J Neurosurg.* 1975;42(3):349–352.
157. Kerr WA, Allen KL, Haynes DR, Sellars SL. Letter: Familial nasopharyngeal chordoma. *South Afr Med J Suid-Afr Tydskr Vir Geneeskde.* 1975;49(39):1584.
158. Harwood-Nash D. *Neuroradiology in infants and children* 1st Ed. In: Vol 2. 1st Ed. Saint Louis: C. V. Mosby Comp.; 1976:781.

159. Cummings BJ, Hodson DI, Bush RS. Chordoma: the results of megavoltage radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1983;9(5):633–642.
160. Mills RP. Chordomas of the skull base. *J R Soc Med*. 1984;77(1):10–16.
161. Raffel C, Wright DC, Gutin PH, Wilson CB. Cranial chordomas: clinical presentation and results of operative and radiation therapy in twenty-six patients. *Neurosurgery*. 1985;17(5):703–710.
162. Fink FM, Ausserer B, Schröcksnadel W, Pallua AK, Frommhold H, Mikuz G. Clivus chordoma in a 9-year-old child: case report and review of the literature. *Pediatr Hematol Oncol*. 1987;4(2):91–100.
163. Schroeder BA, Wells RG, Starshak RJ, Sty JR. Clivus chordoma in a child with tuberous sclerosis: CT and MR demonstration. *J Comput Assist Tomogr*. 1987;11(1):195–196.
164. Azzarelli A, Quagliuolo V, Cerasoli S, et al. Chordoma: natural history and treatment results in 33 cases. *J Surg Oncol*. 1988;37(3):185–191.
165. Oppenheim JS, Rosenblum BR, Sacher M, Wolfe D, Wallace S, Rothman AS. Intracranial chordoma in a preadolescent. Case report. *Surg Neurol*. 1991;35(3):230–233.
166. Lalwani AK, Kaplan MJ, Gutin PH. The transsphenoidal approach to the sphenoid sinus and clivus. *Neurosurgery*. 1992;31(6):1008–1014; discussion 1014.
167. Kaufman BA, Francel PC, Roberts RL, Argemond E, Park TS, Dehner LP. Chondroid chordoma of the lateral skull base. *Pediatr Neurosurg*. 1995;23(3):159–165.
168. Al-Rahawan MM, Siebert JD, Mitchell CS, Smith SD. Durable complete response to chemotherapy in an infant with a clival chordoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(2):323–325.
169. Montgomery A. Sacrococcygeal chordomas in children. *Amer J Dis Child*. 1933;46:1263–1281.
170. Dutton RV, Singleton EB. Tuberous sclerosis: a case report with aortic aneurysm and unusual rib changes. *Pediatr Radiol*. 1975;3(3):184–186.
171. Prignitz R, Tauber R. [Sacrococcygeal chordoma in childhood]. *Strahlentherapie*. 1975;149(4):368–374.
172. Sennet E. Chordomas. Its Roentgendiagnostic aspects and its response to roentgentherapy. *Am J Roentg Rad Ther Nucl Med*. 1953;69:613–622.
173. Gignoux M, Martin H, Cajgfinger H. [A propos of 2 cases of cervical chordoma]. *Rev Otoneuroophthalmol*. 1963;35:202–208.
174. Brouet G, Liot F, Dubost C, Chretien J. [Endothoracic chordoma]. *J Français Médecine Chir Thoraciques*. 1961;15:623–631.

175. Chebysheva AZ, Kiselev AV. [Morphologic diagnosis of chordoma in children]. *Arkh Patol.* 1976;38(7):69–71.
176. Sundaresan N, Galicich JH, Chu FC, Huvos AG. Spinal chordomas. *J Neurosurg.* 1979;50(3):312–319.
177. Ahrendt MN, Wesselhoeft CW. Chordoma presenting as a posterior mediastinal mass in a pediatric patient. *J Pediatr Surg.* 1992;27(12):1515–1518.
178. Wang Y, Xiao J, Wu Z, et al. Primary chordomas of the cervical spine: a consecutive series of 14 surgically managed cases. *J Neurosurg Spine.* 2012;17(4):292–299.
179. Hart ES. Cervical spine chordoma. *Orthop Nurs Natl Assoc Orthop Nurses.* 2012;31(6):355–356.

Résumé

Introduction : les chordomes sont des tumeurs malignes rares de la base du crâne et du rachis touchant les enfants dans moins de 5% des cas. Leur pronostic dépend surtout des récurrences locales. Le traitement est basé sur l'exérèse chirurgicale maximale associée à une radiothérapie, idéalement aux protons.

Matériels et méthodes : 31 patients âgés de moins de 18 ans traités pour un chordome à l'Hôpital Necker et à l'Hôpital Lariboisière entre 1966 et 2012 ont été inclus dans ce travail. Les données cliniques, radiologiques, anatomopathologiques, et thérapeutiques ont été recueillies. Elles ont été comparées aux données d'une revue de la littérature comprenant près de 250 cas de chordomes pédiatriques.

Résultats : les chordomes intracrâniens et de la charnière crânio-cervicale étaient majoritaires dans notre série (26/31). Le taux d'exérèse complète était de 19.4%. Vingt-neuf enfants ont été irradiés et quatre ont reçu de la chimiothérapie. Lors du dernier contrôle, 25.8% et 37.8% des patients étaient en rémission complète ou en maladie stable. La survie sans progression et la survie globale étaient de 54.3% et 63% à 15 ans. Les facteurs de meilleur pronostic étaient l'exérèse complète, le type histologique classique, l'irradiation et la localisation au clivus. Les enfants de moins de 5 ans ont présenté des formes plus agressives de la maladie. Ces données sont concordantes avec les données de la littérature.

Conclusion : la prise en charge des chordomes de l'enfant est pluridisciplinaire et doit être agressive pour obtenir des résultats satisfaisants. Elle repose sur la chirurgie et la protonthérapie ; la place des thérapies ciblées sera à réévaluer à l'avenir.

Mots-clés : chordome, pédiatrique, base du crâne, rachis, protonthérapie, tumeur