



HAL
open science

Impact des stratégies chirurgicales sur le syndrome hypothalamique des enfants opérés d'un craniopharyngiome

Etienne Lefevre

► **To cite this version:**

Etienne Lefevre. Impact des stratégies chirurgicales sur le syndrome hypothalamique des enfants opérés d'un craniopharyngiome. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03208620

HAL Id: dumas-03208620

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03208620v1>

Submitted on 6 May 2021

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.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N° 123

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Impact des stratégies chirurgicales sur le syndrome hypothalamique
des enfants opérés d'un craniopharyngiome

Présentée et soutenue publiquement
le 16 septembre 2019

Par

Étienne LEFEVRE

Né le 13 avril 1990 à Clichy-la-Garenne (92)

Dirigée par Mme Le Professeur Stéphanie Puget, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Christian Sainte-Rose, PU-PH..... Président

Mme Le Professeur Nathalie Boddaert, PU-PH

Mme Le Docteur Anne-Laure Boch, PH

Mme Le Docteur Caroline Le Guerinel

Mme Le Docteur Claire Alapetite

M. Le Docteur Jacques Beltrand, MCU-PH

Remerciements

Au Professeur Christian SAINTE-ROSE, pour l'inspiration qu'il a été pour toute une génération de Neurochirurgiens, pour sa grande contribution à ce travail et pour l'honneur et le plaisir qu'il me fait d'avoir accepté de présider cette thèse de Médecine.

Au Professeur Stéphanie PUGET, pour m'avoir donné l'opportunité de poursuivre ce travail qu'elle a initié il y a plusieurs années. Merci pour vos enseignements chirurgicaux, votre rigueur au bloc et pour l'inspiration que vous avez été pour moi pendant cet internat.

Au Professeur Nathalie BODDAERT, pour son soutien dans la réalisation de ce travail, sa contribution à la relecture des cas radiologiques et pour avoir été accessible à l'hôpital. Merci d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse aujourd'hui.

Au Docteur Anne-Laure BOCH, pour ses enseignements chirurgicaux, d'alpinisme et de vie. Merci pour l'enseignante extraordinaire que vous êtes au quotidien, pour moi mais aussi pour tous les autres internes qui sont passés entre vos mains. Merci pour le grand soutien et l'inspiration que vous avez été pendant mon internat et pour la suite.

Au Docteur Caroline LE GUERINEL, pour ses enseignements au bloc opératoire et dans son service, pour sa bienveillance et pour le soutien qu'elle m'a porté pendant cet internat. Merci pour votre confiance et pour le modèle chirurgical et humain que vous êtes à la fois.

Au Docteur Claire ALAPETITE, pour sa participation et sa relecture de ce travail. Merci de vous être rendue disponible pour ce travail et de me faire l'honneur et le plaisir de juger cette thèse.

Au Docteur Jacques BELTRAND, pour sa participation à ce travail et pour s'être rendu disponible aujourd'hui. Merci de me faire l'honneur et le plaisir de juger cette thèse.

A mes Parents, pour tout. Merci pour votre soutien sans faille et pour l'inspiration que vous avez été pour moi. Merci d'avoir été mes plus grands admirateurs. Merci d'avoir fait de moi le médecin et la personne que je suis devenu aujourd'hui.

A Fabien, pour m'avoir fait goûter au bloc, il y a 12 ans maintenant. J'ai l'impression que c'était hier. Merci d'avoir été un modèle à suivre et une inspiration permanente au cours de ces onze dernières années.

A toute ma famille :

- **Jean Philippe**, mon grand frère, qui a toujours veillé sur moi.
- **Betty et Michelle**, qui m'ont vu grandir et toujours cru en moi.
- **Anne, Morgane, Hugues et Antoine**, mes cousins avec qui j'ai grandi.
- **A mes grands-parents**, qui seraient si fiers de me voir ici aujourd'hui.

Fanny, Antonio et Georges qui ont toujours été là pour moi et font partie de la famille aussi.

A ceux qui ont fait le chirurgien que je serai :

- Au **Professeur Carpentier** et toute la Neurochirurgie de la Pitié Salpêtrière pour avoir accepté que je rejoigne l'équipe et ont pris le pari de me former.
 - o **A Aurélien Nouet** pour l'inspiration que tu es pour nous tous.
 - o **A Laurent Capelle** pour ta gentillesse et ta patience.
 - o **A Carine Karachi** pour avoir cru en moi.
 - o **Au Professeur Kalamarides** pour m'avoir initié à la rédaction.
 - o **A tous les autres** pour m'avoir tout simplement formé.
- Au **Docteur Boch** et au **Dr Le Guerinel** que je me dois de remercier une deuxième fois dans cette catégorie.
- **A Dorian Chauvet**, qui a sa place dans cette catégorie et dans la suivante. Merci d'avoir été un enseignant et un ami. Merci d'avoir été à l'écoute et de bon conseil quand c'était nécessaire. Merci d'être cette force tranquille qui nous inspire.
- Au **Professeur Proust** pour m'avoir accepté dans son équipe le temps d'un semestre et d'avoir tout mis en œuvre me transmettre ses connaissances, ainsi qu'à tout le reste de l'équipe de Strasbourg qui a su m'accueillir.
- **A toute l'équipe de NRI de la FOR et au Dr Piotin** qui m'ont accepté au sein leur équipe avec bienveillance.
- **A Adrien Simonneau** pour sa bienveillance et ses enseignements.
- **A Thomas Blauwblomme**, pour avoir rendu ce semestre à Necker inoubliable.
- **A Karl Champeaux**, pour ma première fois qui valait bien une belle bouteille de scotch.
- **A Anne-Laure Bernat**, pour tellement d'autres premières fois au bloc.
- **A Georges Abilahoud**, pour tous ces grands moments.

A tous les copains du bloc :

- **Kourilsky**, pour m'avoir envoyé des bisous par texto quand c'était dur
- **Samiya Abijouad awad aouwa aoudé**, pour avoir fait équipe avec moi pendant cet internat.
- **Caudron**, pour être resté en première année pendant 5 ans, juste pour me faire plaisir. Je te valide ton 2^{ème} semestre.
- **Arthur et Camille**, pour votre bonne humeur au boulot et pour avoir su être mes amis et mes chefs à la fois.
- **Lintis**, pour tout ce qu'on ne peut pas écrire dans les remerciements d'une thèse.

- **Rabih**, pour ton amitié, tes enseignements et cette année passée avec toi.
- **Abdu**, pour avoir été un ami et un collègue pendant ces années d'internat.
- **Père Roux, Tonton Knafo, Penet, Caroline, Anne-sophie, Riche, Jayr, Marijon, Francesco et Momo** avec qui nous avons grandi ensembles pendant cet internat.
- **Les infirmiers et les garçons** du bloc
- **Les anesthésistes**, non, je rigole bien sûr (**Annie K, Elodie, Bischette, ...**).

A tous les copains hors du bloc :

- **Nico, Charley et Max** pour être là depuis si longtemps et me rappeler qu'il existe autre chose dans la vie.
- **Fish et Yann** pour être là depuis assez longtemps quand même aussi finalement.
- **Munte, Mion et Mius**, pour ce trio infernal grâce à qui l'externat a été beaucoup plus marrant.
- **Chuby**, pour avoir été un rayon de soleil si souvent.
- **Théo**, pour avoir été ce pilier pendant mes études, et cet ami depuis tout ce temps.
- **Remy Bellenger** pour avoir été un copain et un parrain, depuis le berceau.

A toi ma petite **Claire**, qui mérite des « choses gentilles ». Merci d'avoir été d'un soutien inconditionnel et un moteur quotidien pour moi pendant ces dernières années. Je t'aime.

Titre de la thèse en français

Impact des Stratégies Chirurgicales sur le Syndrome Hypothalamique des Enfants opérés d'un Craniopharyngiome

Titre de la thèse en anglais

Impact of Surgical Strategies on the Hypothalamic Syndrome in Childhood Craniopharyngioma: a Prospective Series of 127 Cases

Résumé en français (= 479 mots)

INTRODUCTION : La qualité de vie à long-terme des enfants opérés d'un craniopharyngiome est devenu le défi principal de nos stratégies thérapeutiques. L'objectif de cette étude était de confirmer la supériorité de la chirurgie d'épargne hypothalamique sur la chirurgie d'exérèse extensive chez ces enfants concernant le syndrome hypothalamique et l'obésité.

MATERIEL ET MÉTHODES : Nous avons comparé une cohorte historique (CH) de patients qui ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse extensive de craniopharyngiome dans notre service entre Janvier 1985 et Décembre 2002 à une cohorte prospective (CP) de patients qui ont bénéficié d'une stratégie thérapeutique adaptée au risque hypothalamique combinant une chirurgie d'épargne hypothalamique et une protonthérapie dans le même service entre Janvier 2003 et Janvier 2017. Nous avons collecté, comparé et fait une analyse critique des résultats anthropométriques, oncologiques, chirurgicaux et hormonaux dans les deux groupes.

RÉSULTATS : Soixante patients consécutifs ont été inclus dans la CH et 127 patients consécutifs ont été inclus dans la CP. Le suivi médian, les données démographiques et anthropométriques préopératoires étaient comparables entre les deux groupes. Les IMC Z-scores étaient inférieurs dans la CP comparés à ceux de la CH à 6 mois ($p < 0,05$), 12 mois ($p < 0,01$) et au cours du dernier suivi ($p < 0,01$). Dans la CH, le IMC z-score augmentait de manière significative au cours du suivi ($p < 0,001$) tandis les enfants de la CP arrêtaient de gagner du poids après 6 mois post-opératoires et leur IMC z-score restait stable jusqu'au dernier suivi ($p < 0,001$). Dans la CP, une exérèse complète n'a été possible que dans 17,2% des cas et une résection incomplète suivie d'une protonthérapie a été réalisée dans 71,1% des cas. Il n'y avait pas de différence dans le nombre d'intervention chirurgicale par patient entre les deux groupes.

CONCLUSION : La chirurgie d'épargne hypothalamique entraîne de meilleurs résultats à long-terme sur le syndrome hypothalamique et l'obésité que la chirurgie d'exérèse extensive avec des résultats chirurgicaux et un contrôle tumoral local comparables pour le traitement des craniopharyngiomes pédiatriques.

Résumé en anglais (= 282 mots)

INTRODUCTION: Long-term quality of life in children with Craniopharyngioma has become the main challenge of our treatment strategies. The aim of this study was to confirm the superiority of Hypothalamus sparing surgery (HSS) over extensive resection surgery (ERS) in these children regarding the hypothalamic syndrome and obesity.

METHODS: We compared an historical cohort (HC) of children with craniopharyngioma who underwent an ERS at our institution between January 1985 and December 2002 to a prospective cohort (PC) who underwent a risk-related treatment strategy combining HSS and proton radiation therapy in the same department between January 2003 and January 2017. We collected, compared and critically analyzed the anthropometric (BMI Z-score), oncologic, surgical and hormonal outcomes in both groups.

RESULTS: Sixty consecutive patients were included in the HC and 127 consecutive patients in the PC. Follow-up, demographical and preoperative anthropometrical data were comparable in both groups. BMI Z-scores were significantly lower in the PC group than in the HC group at 6 months ($p < 0,05$), 12 months ($p < 0,01$) and at last follow-up ($p < 0,01$). In the HC group, postoperative BMI Z-score were significantly increasing throughout follow-up ($p < 0,001$) whereas children in the PC group stopped gaining weight at 6 months after surgery and their BMI Z-score remained stable until last follow-up ($p < 0,001$). In the PC group, gross total resection (GTR) was possible in 17.2% of the cases and subtotal resection with radiation therapy was performed in 71.1% of the cases. There was no difference in the number of surgical interventions per patient in both groups.

CONCLUSION: HSS provides better long-term outcomes over the hypothalamic syndrome and obesity with comparable surgical outcomes and recurrences for childhood craniopharyngioma.

Mots clés en français

Chirurgie d'épargne hypothalamique / Stratégies chirurgicales / Craniopharyngiome / Craniopharyngiome pédiatrique / Résultats à long-terme / Qualité de vie / Obésité / Syndrome hypothalamique

Mots clés en anglais

Hypothalamus Sparing Surgery / Surgical strategies / Craniopharyngioma / Childhood Craniopharyngioma / Long-Term Outcomes / Quality of Life / Obesity / Hypothalamic syndrome

Table des matières

REMERCIEMENTS	1
TABLE DES MATIÈRES	6
INTRODUCTION	8
PREMIERE PARTIE : LE CRANIOPHARYNGIOME	10
CHAPITRE 1 : LE COMPLEXE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE	10
1- ANATOMIE ET ROLES DE L'HYPOTHALAMUS.....	10
2 - ANATOMIE ET ROLES DE L'HYPOPHYSE.....	18
CHAPITRE 2 : GÉNÉRALITÉS SUR LE CRANIOPHARYNGIOME	110
1 - HISTORIQUE	20
2 - HISTOLOGIE	ERREUR ! LE SIGNET N'EST PAS DEFINI.2
3 - EPIDEMIOLOGIE	ERREUR ! LE SIGNET N'EST PAS DEFINI.4
4 - MODES DE REVELATION	ERREUR ! LE SIGNET N'EST PAS DEFINI.4
5 - ASPECTS RADIOLOGIQUES DU CRANIOPHARYNGIOME.....	ERREUR ! LE SIGNET N'EST PAS DEFINI.5
6 - GRADING IRM DE L'ENVAHISSEMENT HYPOTHALAMIQUE PREOPERATOIRE ET DES DOMMAGE HYPOTHALAMIQUES POSTOPERATOIRES	ERREUR ! LE SIGNET N'EST PAS DEFINI.6
CHAPITRE 3 : MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	118
1 - TRAITEMENT CHIRURGICAL.....	ERREUR ! LE SIGNET N'EST PAS DEFINI.8
2 - RADIOTHERAPIE	34
3 - TRAITEMENTS INTRA-CAVITAIRES IN SITU	36
4 - PRISE EN CHARGE MULTIMODALE EN FONCTION DU GRADING IRM PREOPERATOIRE	39
DEUXIEME PARTIE : LA CHIRURGIE RESPECTANT L'HYPOTHALAMUS.....	41
INTRODUCTION	41
CHAPITRE 1 : MATÉRIEL ET MÉTHODES	42
1 - COHORTE PROSPECTIVE (CP)	42
2 - COHORTE HISTORIQUE (CH) RETROSPECTIVE	42
3 - DONNEES ANTHROPOMETRIQUES ET HORMONALES.....	43
4 - GRADING IRM DE L'ATTEINTE HYPOTHALAMIQUE	43
5 - STRATEGIES CHIRURGICALES ET VOIES D'ABORD DANS LA COHORTE PROSPECTIVE (CP)	44
6 - DONNEES NEUROPSYCHOLOGIQUES.....	45
7 - ANALYSES STATISTIQUES.....	45
CHAPITRE 2 : RÉSULTATS	46
1 - POPULATIONS.....	46
2 - FONCTION ENDOCRINE	51
3 - FONCTION VISUELLE.....	52
4 - COMPLICATIONS CHIRURGICALES	53
5 - CONTROLE TUMORAL.....	53

6 - SYNDROME HYPOTHALAMIQUE	55
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION.....	60
CHAPITRE 1 : LE SYNDROME HYPOTHALAMIQUE	60
1 - HYPOTHALAMUS ET APPETIT	60
2 - OBESITE HYPOTHALAMIQUE	60
3 - CORRELATION ENTRE GRADING PREOPERATOIRE ET IMC Z-SCORE	61
4 - PRISE EN CHARGE DE L'OBESITE HYPOTHALAMIQUE	62
5 - TROUBLES NEUROPSYCHOLOGIQUES ET SCOLARITE	64
CHAPITRE 2 : LE CONTRÔLE TUMORAL.....	67
CHAPITRE 3 : LES RÉSULTATS ENDOCRINIENS.....	69
1 - DIABETE INSIPIDE	69
2 - AXES ANTEHYPOPHYSAIRES	70
CHAPITRE 4 : LES RÉSULTATS CHIRURGICAUX	71
1 - RESULTATS VISUELS	71
2 - MORBIDITE CHIRURGICALE.....	73
CHAPITRE 5 : LIMITES DE L'ÉTUDE.....	75
CONCLUSION.....	76
BIBLIOGRAPHIE	77

Introduction

Les craniopharyngiomes pédiatriques sont des tumeurs histologiquement bénignes localisées dans des zones cérébrales hautement fonctionnelles.¹ Pendant longtemps, ils ont été considérés comme des tumeurs chirurgicalement attractives puisque l'on considérait qu'une guérison pouvait être obtenue après exérèse complète. Ainsi la chirurgie d'exérèse extensive est restée longtemps le Gold Standard du traitement de ces tumeurs.²⁻⁴

Cependant au cours des quinze dernières années, de nombreuses publications ont mis l'accent sur les séquelles chirurgicales parfois graves de ces patients, en particulier concernant le syndrome hypothalamique incompatible avec une qualité de vie acceptable. De surcroît, des taux de récurrence allant jusqu'à 50% après une résection considérée comme complète ont été rapportés.⁵

Des stratégies thérapeutiques visant à diminuer les séquelles ont donc été suggérées par plusieurs équipes, dont celle de Necker, pionnière dans ce domaine, qui a proposé un grading d'envahissement hypothalamique sur l'IRM préopératoire et un geste chirurgical adapté au grade.^{1,6-8} En cas de résection incomplète, une radiothérapie complémentaire a été associée.⁹ En effet, tous types d'irradiation ont prouvé leur efficacité sur la prévention de la progression tumorale et de la récurrence puisqu'elle réduit ce risque à 21% à 5 ans après une chirurgie de résection incomplète.¹⁰

Des découvertes récentes sur la physiopathologie moléculaire du craniopharyngiome pourraient aider à développer de nouveaux traitements ciblés sur les voies impliquées dans l'oncogénèse tumorale qui pourraient être intégrés à cette prise en charge thérapeutique multimodale, bien que les anomalies des craniopharyngiomes pédiatriques sont plus compliquées à cibler que celles découvertes chez l'adulte.¹¹

Ce travail est la poursuite d'un travail prospectif initié depuis le début des années 2000 dans le service de neurochirurgie de Necker qui a permis de proposer une stratégie de respect de l'hypothalamus, basée sur un grading IRM pré opératoire.^{1,6-8,12} Depuis la dernière publication, le nombre de patients et le suivi moyen ont été significativement augmentés.⁷

Les objectifs de la présente étude étaient de comparer les résultats de 2 approches chirurgicales : (1) Cohorte Historique (CH) avec une chirurgie maximaliste versus (2) Cohorte Prospective (CP) avec un respect hypothalamique sur (a) le syndrome hypothalamique

(comprenant l'Indice de Masse Corporelle) (b) les déficits endocriniens et (c) le contrôle tumoral.

Première partie : Le Craniopharyngiome

Dans un premier temps, nous détaillerons les différents rapports anatomiques et rôles physiologiques de l'hypothalamus en raison de son rôle central dans le fonctionnement cérébral ainsi que du retentissement majeur de l'altération de son fonctionnement en cas de lésion tumorale ou chirurgicale puis des mêmes caractéristiques de l'hypophyse de la tige pituitaire. Dans un second temps nous procurerons des rappels de généralités sur le craniopharyngiome, l'historique de sa prise en charge, ses formes histologiques, son épidémiologie et ses différents modes de révélation. Dans un troisième temps, nous détaillerons les différentes modalités thérapeutiques disponibles pour traiter ces tumeurs en les comparant à la littérature.

Chapitre 1 : Le complexe hypothalamo-hypophysaire

1 – Anatomie et rôles de l'hypothalamus :

Anatomie de l'hypothalamus

L'hypothalamus est une structure nerveuse de petite taille (1% du volume et 0,3% du poids de l'encéphale), constituant la région ventrale du diencephale. Il est constitué en grande partie par la substance grise du 3^{ème} ventricule (plancher et parois latérales). Ses limites anatomiques sont, en haut le sillon hypothalamique et en avant (de haut en bas) la commissure antérieure, la lame terminale et le chiasma optique. Latéralement, il est limité par les capsules internes et les portions inférieurs des thalami. En bas, il est limité par le plancher du 3^{ème} ventricule (Infundibulum, Tuber Cinereum, Corps mamillaires, Tegmentum mésencéphalique). Ses principaux rapports anatomiques sont illustrés dans la Figure 1.

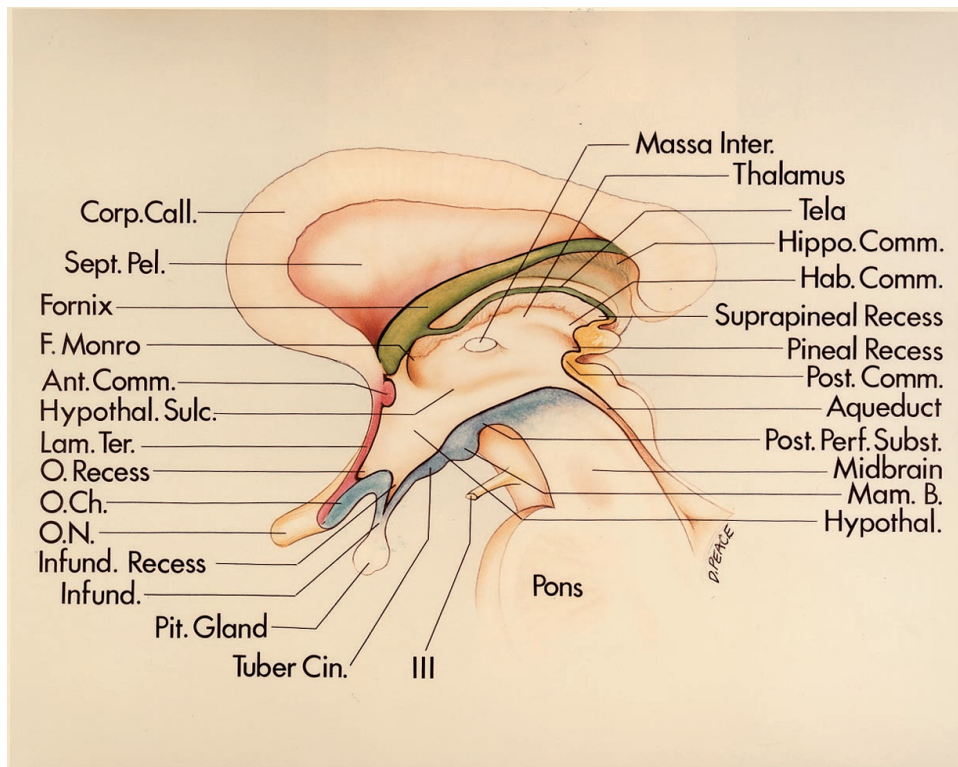


Figure 1 - Coupe sagittale du 3ème ventricule.

Albert L. Rhoton, Jr., M.D. Volume 51. Supplement 1. October 2002 S1-225; (Figure 5.10)

Ant., anterior; B., body; Call., callosum; Ch., chiasm; Cin., cinereum; Comm., commissure; Corp., corpus; For., foramen; Hab., habenular; Hippo., hippocampal; Hypothal., hypothalamic, hypothalamus; Infund., infundibular, infundibulum; Inter., intermedia; Lam., lamina; Mam., mamillary; N., nerve; O., optic; Pel., pellucidum; Perf., perforated; Pit., pituitary; Post., posterior; Sept., septum; Subst., substance; Sulc., sulcus; Ter., terminalis.

Au niveau microscopique, l'hypothalamus est subdivisé transversalement en 3 zones principales (Figure 2) : La zone Péri-Ventriculaire (PV) qui est un système parvocellulaire qui permet la régulation de l'hypophyse (par des Libérines [= RF] et des Statines [= IF]), la zone de l'hypothalamus Médial (M) qui permet la régulation de la faim, la soif et la température corporelle par la sécrétion de vasopressine (ADH) et d'ocytocine, et enfin la zone de l'hypothalamus Latéral (L) qui est séparée de l'hypothalamus médial (M) par le Fornix (CFo) et qui permet l'intégration des informations limbiques, l'induction de la faim et de la soif. Une lésion expérimentale de l'hypothalamus latéral (L) entraîne une anorexie.

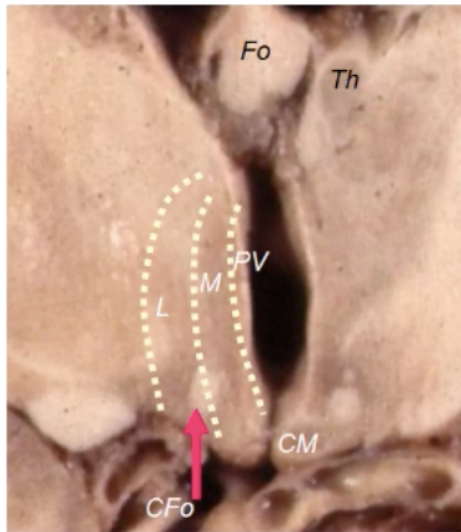


Figure 2 - Coupe coronale du 3ème ventricule et les 3 zones principales de l'hypothalamus.

Les noyaux de l'hypothalamus médial sont subdivisés en trois grandes catégories (Figure 3).

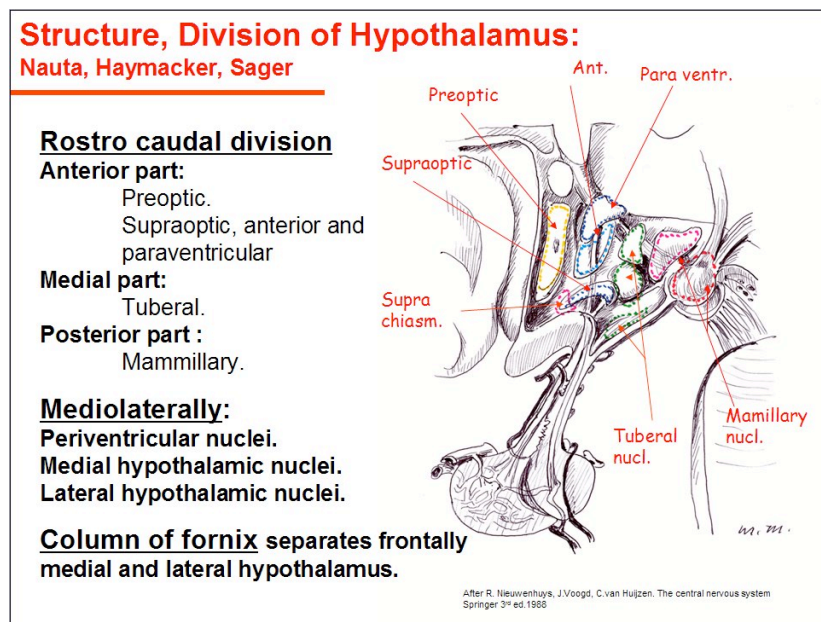


Figure 3 - Principaux noyaux de l'Hypothalamus
D'après Nieuwenhuis, J. Voogd, C. van Huijzen. The central nervous system. Springer 3rd ed. 1988

1°/ Les noyaux antérieurs (ou chiasmatiques) qui comprennent :

- Le noyau médial pré-optique, qui a un rôle gonadotrophique, régule la pression artérielle et la fréquence cardiaque ainsi que la thermorégulation et la fièvre.¹³
- Le noyau para-ventriculaire, qui est à division parvocellulaire et régule l'antéhypophyse. Il a un rôle sympathique et est composé de grandes cellules (système magnocellulaire : neurosécréteur).¹⁴
- Le noyau supra-optique, qui appartient aussi au système magnocellulaire.
- Le noyau supra-chiasmatique, qui a un rôle dans la régulation du rythme circadien.¹⁵ Il possède des afférences rétiniennes ainsi que des projections hypothalamiques et pinéales.
- Le noyau antérieur, qui a un rôle de thermorégulation.

2°/ Les noyaux moyens (ou du Tuber) qui comprennent :

- Le noyau arqué (= du Tuber), noyau à division parvocellulaire qui permet aussi la régulation de l'hypophyse.
- Le noyau dorso-médian (DM), qui présente des afférences limbiques et permet de réguler la faim et le comportement. Chez la souris, une lésion de ce noyau entraîne une diminution du système de récompense et des troubles du rythme circadien.^{16,17}
- Le noyau ventro-médian (VMH), qui présente aussi des afférences limbiques (de l'amygdale), il permet l'expression de la satiété et inhibe la faim. Chez la souris, sa lésion entraîne une agressivité et une obésité.¹⁸

3°/ Les noyaux postérieurs (ou mamillaires) qui comprennent :

- Les corps mamillaires (dans le plancher du V3), qui présentent deux noyaux (un latéral et un médial) et possèdent des afférences limbiques du fornix et de l'hippocampe. Ils possèdent aussi une efférence limbique, le faisceau mamillothalamique (de Papez) et le faisceau mamillotegmental.¹⁹
- Le noyau hypothalamique postérieur (dans la paroi latérale du V3) qui permet la régulation des fonctions végétatives (pression artérielle et température corporelle) et comportementales.²⁰

Vascularisation et système porte :

L'Hypothalamus est vascularisé par des branches artérielles du polygone de Willis (artères hypophysaires supérieures) et est entouré d'un riche réseau capillaire lui permettant de s'informer de l'état des fonctions végétatives du corps et d'en assurer ainsi l'homéostasie (Figure 4). Un réseau capillaire chemine à la partie ventrale de l'hypothalamus, recueille les neurosécrétions des noyaux hypothalamiques (IR et RF) dans l'éminence médiane et forme un système porte descendant vers la Pars Distalis. Les Neurosécrétions sont alors déversées par un nouveau réseau capillaire.

Ce système porte représente la voie essentielle des relations neuro-adénohypophysaires et permet à l'hypothalamus d'inhiber ou de stimuler les sécrétions hormonales.

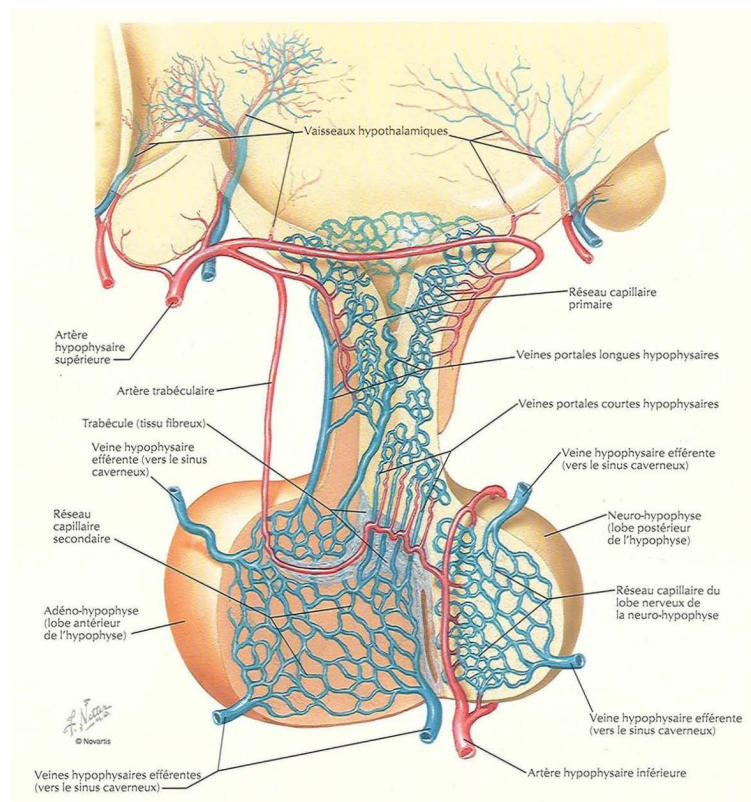


Figure 4 – Vascularisation et système porte hypothalamo-hypophysaire
Netter, Atlas d'anatomie humaine - Tête et cou, Planche 141

Rôles de l'hypothalamus

L'hypothalamus joue un rôle essentiel dans la régulation des métabolismes, des sécrétions hormonales, des fonctions végétatives, psychiques, affectives, du comportement sexuel et de la conscience.

Nous détaillerons ici les fonctions moins bien connues de l'hypothalamus et dont le dysfonctionnement explique les complications rencontrées chez les patients traités pour un craniopharyngiome, en dehors des déficits endocriniens.

L'alternance faim-satiété

L'hypothalamus semble être au centre de cette fonction. En effet, plusieurs expériences ont été réalisées afin d'en démontrer le rôle.

En 1940, des chercheurs ont mis en évidence le rôle des noyaux ventro-médians (VMH) dans la satiété et des noyaux latéraux (HLA) dans la sensation de faim, confirmé par Anad et Brobeck en 1951 qui parlent de centre latéral excitateur et de centre médial inhibiteur.²¹

Chez l'animal, les lésions expérimentales du VMH entraînent une hyperphagie avec obésité, alors que celles du HLA causent la mort par refus d'alimentation.²² L'animal rendu hyperphagique par destruction des VMH perd également le cycle circadien rythmant la fréquence des repas. En 1966, HOEBEL montre expérimentalement chez le rat que des lésions du VMH entraînent une hyperphagie jusqu'à obtention d'un poids donné corrélé à l'étendue de la lésion.²³

Dans les années 1970, on voit émerger la théorie de la « régulation avec point de consigne ». En effet, qu'il s'agisse d'une prise ou d'une perte de poids, après destruction des HLA ou VMH, celui-ci se stabilise dans le temps autour d'un nouveau point de consigne, qui serait dicté par un rétrocontrôle négatif de ces noyaux. C'est en 1975, que Bray étudie la cinétique de cette prise de poids après une lésion hypothalamique. Il met en évidence 2 phases successive avec un dans un premier temps une prise de poids rapide (phase dynamique), puis une phase de stabilisation (phase statique).²⁴

Ce concept de centre de la satiété a ensuite été remis en question puisqu'il a été démontré que des lésions du VMH pouvaient ne pas s'accompagner d'hyperphagie. En 1973, Gold publie dans Science : « Hypothalamic obesity : the myth of the ventromedial nucleus » et montre que l'interruption de la voie noradrénergique, juste en avant de ce noyau, provoque également une obésité.²⁵

En fait, ces deux structures jouent donc un rôle indépendant et leur destruction entraîne une sommation des effets hyperphagiques.

Les syndromes latéraux de l'hypothalamus sont moins bien connus et sont responsables d'une anorexie et d'un amaigrissement.

En 1992, Bray propose deux explications pour l'obésité d'origine hypothalamique :

- La lésion du noyau ventro-médian (VMH) entraînerait un dysfonctionnement complexe du système nerveux autonome avec une augmentation des activités parasympathiques (système vagal) et une diminution des activités sympathiques. Ceci est à l'origine d'un hyperinsulinisme, d'une augmentation des triglycérides, et d'une diminution de la lipolyse et de la thermogénèse.
- La lésion du noyau para-ventriculaire entraînerait directement une hyperphagie.²⁶

Les systèmes de contrôle de la sensation de satiété entrent en jeu précocement, alors que les aliments ne sont pas encore absorbés. Ce phénomène passe essentiellement par des récepteurs sensoriels du canal alimentaire puis le relais est pris par le réseau humoral. Des expériences montrent également que le gonflement d'un ballon dans l'estomac provoque une activation des VMH, ce qui expliquerait peut-être la sensation de satiété perçue avant l'assimilation des aliments.²⁷

Le contrôle de la soif

En 1979, des chercheurs mettent en évidence deux zones hypothalamiques (l'aire pré-optique et les HLA) qui, si elles sont stimulées par des solutions hyper-osmotiques (implication de la voie cholinergique), vont entraîner la prise de boisson.²⁸ D'autres stimulants de la soif sont ensuite reconnus : l'hypovolémie qui va stimuler les noyaux hypothalamiques en empruntant des voies noradrénergiques, l'angiotensine II et l'aldostérone.

L'adipsie semble liée à des lésions de l'hypothalamus antérieur et la sensation d'étanchement se fait par l'intermédiaire du Facteur Natriurétique Auriculaire (FAN), sécrété par les cardiocytes de l'oreillette devant une augmentation du volume sanguin.

Ces hormones vont agir au niveau de l'organe circumventriculaire de la lame terminale. Là encore, l'explication de la sensation d'étanchement précoce ressentie après l'ingestion d'eau provient d'afférences sensorielles buccopharyngées et gastriques qui inhibent le centre dipsique. Cette réponse anticipée intervient également au niveau endocrinien puisque la sécrétion d'ADH est stoppée dès l'ingestion des liquides.²⁹

Le Métabolisme thermique

En 1978, Plum affirme que les atteintes de l'hypothalamus postérieur provoquent une hypothermie et celles de l'hypothalamus antérieur une hyperthermie.³⁰ Depuis le début des années 1980, il est admis que le « thermostat corporel » est localisé dans l'aire pré-optique. Il est sensible à la température sanguine qui informe l'hypothalamus en permanence.¹³

Si ce centre de régulation est détruit, l'organisme devient poïkilotherme (sa température varie avec son milieu). Une lésion de l'hypothalamus antérieur entraîne une incapacité à lutter contre le chaud, et une lésion postérieure, à lutter contre le froid.

Des informations proviennent aussi directement des récepteurs cutanés thermiques. Cela entraîne, pour s'adapter au froid, une vasoconstriction épidermique avec parfois un tremblement musculaire (frisson thermique) et pour s'adapter au chaud, une sudation avec vasodilatation des pores cutanés.

La mise en activité du cerveau

Il existe dans la partie caudale de l'hypothalamus, en avant de la substance grise péri-aqueducale, la zone dynamogène, décrite par Hess. Celle-ci est impliquée dans la mise en éveil du cerveau qui contrôle donc le niveau de conscience et de sommeil, en association avec la formation réticulée du mésencéphale.³¹ Une lésion de cette zone peut provoquer une somnolence, un coma, ou encore une insomnie, voire une inversion du rythme veille-sommeil.³²

Les comportements psycho-affectifs

L'hypothalamus est également fortement impliqué dans les comportements psycho-affectifs car il participe au système limbique qui contrôle l'émotion et il coordonne l'état émotionnel par des réponses viscérales appropriées dont les circuits de connexion ne sont pas encore complètement élucidés.

Cette coordination est complexe et passe par des associations corticales, thalamiques et hypothalamiques avec le système limbique.

Ce dernier est formé par l'aire entorhinale, l'hippocampe et l'amygdale, le fornix, l'indusium gris, le gyrus cingulaire, la commissure antérieure et les corps mamillaires. Le circuit décrit en 1937 par Papez serait le substratum anatomique des comportements émotionnels.¹⁹

2 – Anatomie et rôles de l'hypophyse

Anatomie de l'hypophyse :

Il s'agit d'une petite structure logée dans la selle turcique et appendue à l'infundibulum (Figure 5). Elle est formée de deux lobes, l'un antérieur, l'autre postérieur, d'origine embryologique différente.

En effet, la post-hypophyse résulte d'une expansion du plancher du diencephale, l'infundibulum, qui va s'accroître ventralement en direction du stomodéum.

Simultanément, une plaque ectoblastique se met en place à la voûte du stomodéum et s'évagine en un diverticule, la poche de Rathke, qui grandit vers l'arrière en direction de l'infundibulum. La poche de Rathke se détache du stomodéum et donne ainsi l'adénohypophyse qui vient s'accoler à la neurohypophyse. Elle est constituée de la pars tubéris et la pars distalis (séparée de la pars intermedia par la fente de Rathke).

L'hypophyse est vascularisée par deux artères principales (artères hypophysaires supérieures et inférieures), issues de la carotide interne.

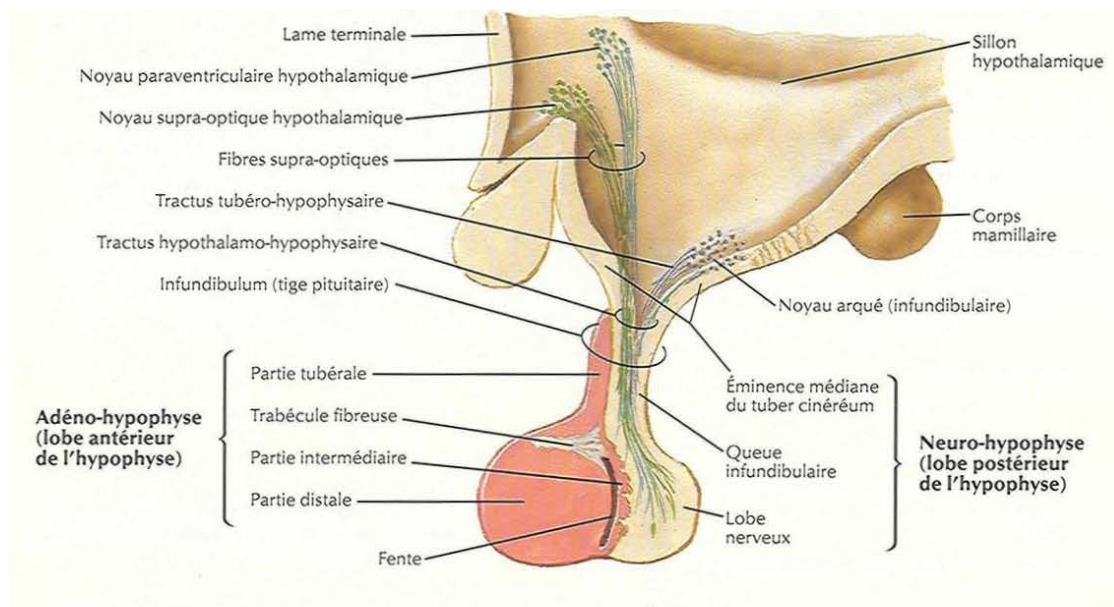


Figure 5 – Anatomie de la glande hypophysaire
Netter, Atlas d'anatomie humaine - Tête et cou, Planche 140

Rôles de l'hypophyse :

L'hypophyse est le centre de régulation des sécrétions hormonales du corps. En effet, les sécrétions antéhypophysaires permettent de réguler les sécrétions hormonales des « 5 axes » (Thyréotrope, Gonadotrope, Corticotrope, Lactotrope, Somatotrope). Ces sécrétions proviennent d'une stimulation par des substances sécrétées par les noyaux hypothalamiques passant par le système porte et par la voie tubéro-infundibulaire jusqu'à l'adénohypophyse, à l'exception de la prolactine dont la sécrétion est inhibée par le l'hypothalamus.

La pression osmotique plasmatique et les modifications de volume sanguin sont responsables de la sécrétion d'Hormone Antidiurétique (ADH) par les noyaux supra-optique et paraventriculaires qui contrôlent les sorties d'eau par le système rénal.

L'hypothalamus sécrète également l'ocytocine. Cette hormone est stockée dans la neurohypophyse et exerce un rôle sur les fibres musculaires lisses de l'utérus et des glandes mammaires.

Chapitre 2 : Généralités sur le Craniopharyngiome

1 – Historique

La première description du craniopharyngiome remonte au milieu du 19^{ème} siècle, lorsque Zenker, au cours d'une autopsie, décrit une lésion kystique suprasellaire contenant des cristaux de cholestérol et identifie un épithélium squameux le long des pars tuberalis et distalis.³³

Trois ans plus tard, Luschka identifie des îlots de cellules squameuses dans l'infundibulum et la glande pituitaire.³⁴ Il faut attendre 1904, lorsque Jakob Erdheim décrit précisément les caractéristiques histopathologiques caractéristiques du craniopharyngiome. Ces tumeurs sont alors appelées « Tumeurs d'Erdheim » pendant plusieurs années après sa publication.³⁵

La première description des manifestations cliniques du craniopharyngiome remonte à 1883, lorsque Rupert Boyce et Cecil Beadles rapportent le cas d'un patient avec une « Hypophysis Cerebri ». ³⁶ Ce patient de 35 ans, aveugle, est devenu comateux puis est décédé, en raison d'une large lésion kystique, partiellement ossifiée, causant une compression du tronc cérébral, du chiasma optique, et des voies optiques. Le kyste était décrit comme contenant de la « matière verdâtre et jaune, grumeleuse ». Devant l'absence d'hydrocéphalie, la cause la plus probable du décès est la combinaison d'un déséquilibre hydro-électrolytique et de la compression du tronc cérébral.

La première résection chirurgicale réalisée avec succès a eu lieu à Chicago le 21 juillet 1909 par A. E. Halstead. Il réalisa une voie d'abord endonasale pour réséquer une « tumeur d'Erdheim » responsable d'une hémianopsie bitemporale, d'une polyurie, sans acromégalie associée. En post-opératoire, le patient a présenté une période d'hyperthermie et un état de choc relié à un packing nasal de compresses. Dans les suites, le patient a récupéré sans autre incident et s'est amélioré sur le plan visuel.³⁷

En 1909, Harvey Cushing réalise sa première chirurgie trans-sphénoïdale chez un patient acromégale.³⁸ Il adopte ensuite cette technique pour la plupart de ses chirurgies dans la région pituitaire. Cependant, en raison d'une mauvaise visibilité, des difficultés au moment des reprises chirurgicales, et de l'amélioration des résultats post-opératoires des voies trans-crâniennes, il abandonne cette voie d'abord vers la fin de sa carrière (1927-1930).

Dans sa série de 92 craniopharyngiomes opérés, il ne rapporte que 14 cas opérés par voie trans-sphénoïdale, et les déplore.

Nous devons le terme moderne de « Craniopharyngiome » à Charles Frazier qui l'utilise pour la première fois en 1931. Ce terme a ensuite été popularisé par Harvey Cushing dans sa série de tumeurs cérébrales publiées en 1932.³⁹

Dans cette série, la mortalité chirurgicale reste élevée, puisqu'elle est de 14,6 % (soit 21,8% des patients). Les autres séries datant d'avant 1950 rapportent une mortalité entre 22 et 41%.^{40,41}

L'arrivée de l'électrochirurgie (Bovie 1926), des antibiotiques et des corticoïdes a marqué un tournant important dans les résultats chirurgicaux de cette pathologie.

Par ailleurs, une meilleure compréhension du diabète insipide, de l'hypocortisolisme et de l'hypothyroïdie, a permis une réduction importante de la morbi-mortalité chirurgicale dans les deux décennies suivantes (9 – 25%).⁴²

L'arrivée en 1957 du microscope opératoire a permis d'explorer et de découvrir une variété de voies d'abord.

Un autre développement majeur est celui de l'imagerie avec l'arrivée des scanners et des imageries par résonance magnétique (IRM) qui ont permis des explorations moins invasives que l'angiographie et la pneumo-encéphalographie.

Dans l'ensemble, ces avancées technologiques ont permis, à chaque fois, de diminuer la mortalité opératoire de cette chirurgie (Figure 6A) et ont ainsi encouragé les tentatives de résection complète de craniopharyngiome (Figure 6B).

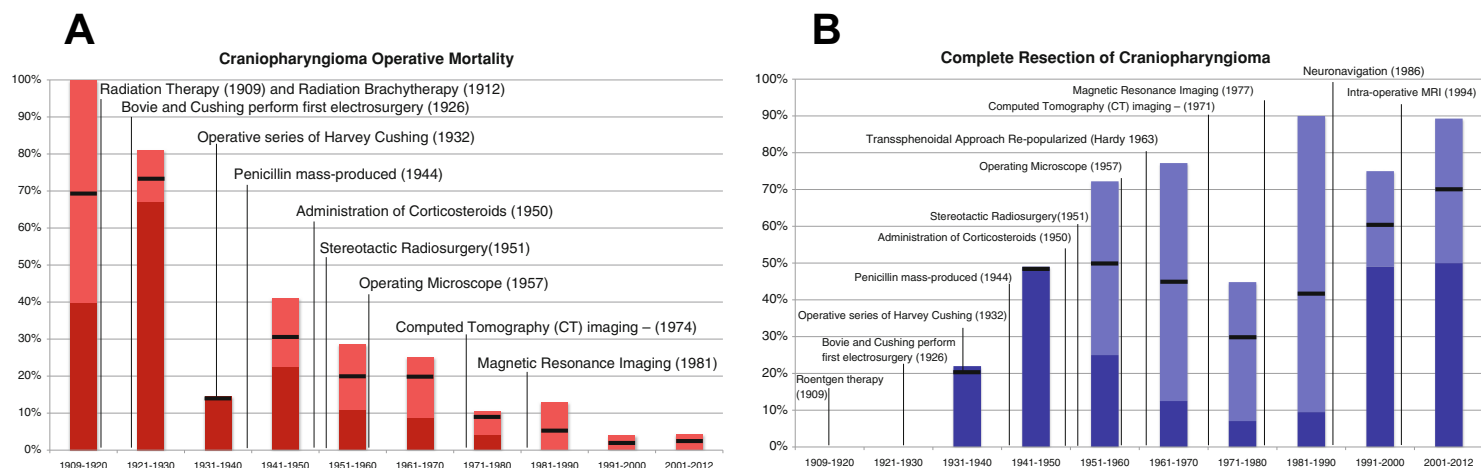


Figure 6 – Évolution de la mortalité opératoire (A) et des taux de résection complète (B) pour les craniopharyngiomes rapportés dans la littérature en fonction des avancées technologiques

Barkhoudarian G, Laws ER. Craniopharyngioma: history. Pituitary. 2013;16(1):1-8.

2 – Histologie :

Le craniopharyngiome est une tumeur qui est le plus souvent décrite comme mixte (kystique et charnue). Elle peut, plus rarement, être exclusivement kystique, et exceptionnellement purement charnue.

Les craniopharyngiomes sont classiquement séparés en deux types :

- Le type adamantinomateux, typiquement rencontré chez l'enfant, comportant volontiers des nodules de Kératine, des kystes (90% des cas) et des calcifications. Il est entouré par une couche pseudo stratifiée de cellules en colonnes reposant sur une membrane basale. Il est considéré comme ayant un mauvais pronostic.
- Le type papillo-squameux, typiquement rencontré chez l'adulte, souvent sans kératine, avec parfois des kystes, sans calcification et généralement de meilleur pronostic. Il est à prédominance solide, composé de fibres anastomosées de tissu épithélial.

En réalité, cette séparation entre le « Craniopharyngiome de l'adulte » et « celui de l'enfant », n'est pas si stricte.

Dans la série de Weiner publiée en 1994, 66% des adultes présentaient un Craniopharyngiome adamantinomeux, et seulement 28% d'entre eux étaient papillo-squameux. Les autres étaient mixtes. Chez les enfants, il retrouvait 96% de craniopharyngiomes adamantinomeux, et aucun de type papillo-squameux.⁴³

D'autres séries ne retrouvent pas de différence histologique en fonction de l'âge.⁴⁴

Biologie moléculaire :

La grande majorité des craniopharyngiomes adamantinomeux ont une mutation activatrice du gène codant la β -caténine (CTNNB1).^{45,46} La conséquence moléculaire de cette mutation est l'expression d'une forme mutante de β -caténine, avec une augmentation de sa résistance à la dégradation, entraînant son accumulation intranucléaire et une activation de la voie WNT (Figure 7).

Cette accumulation de β -caténine est supportée par des études de craniopharyngiomes adamantinomeux humains contenant des cellules avec des accumulations de β -caténine nucléo-cytoplasmiques, qui sont dispersées le long des tumeurs ou groupées en cellules sous forme de grappes.⁴⁷

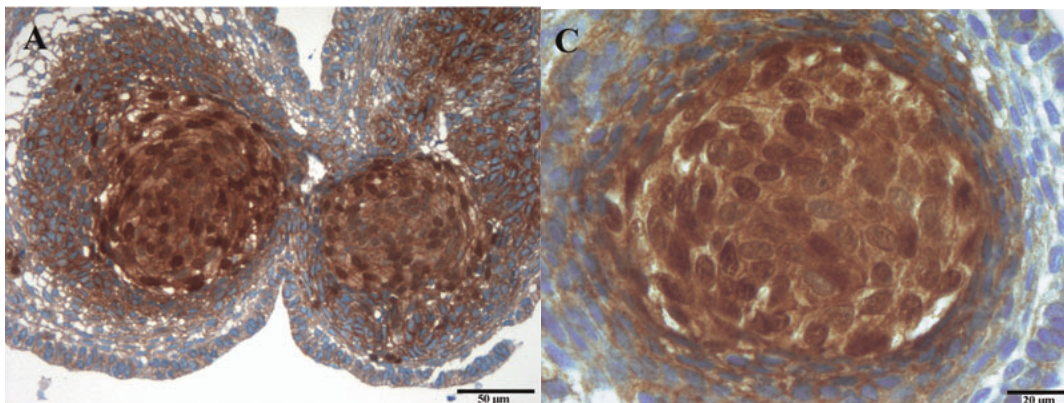


Figure 7 – Accumulation nucléaire de β -caténine au sein des craniopharyngiomes

Hölsken A, Kreutzer J, Hofmann BM, et al. Target gene activation of the Wnt signaling pathway in nuclear beta-catenin accumulating cells of adamantinomatous craniopharyngiomas. *Brain Pathol Zurich Switz.* 2009;19(3):357-364.

Ces grappes cellulaires ne sont présentes dans aucun autre type de tumeur pituitaire et représentent un signe histologique caractéristique du craniopharyngiome adamantinomateux humain.⁴⁸

La voie WNT pourrait être ciblée à différents niveaux par certains inhibiteurs spécifiques, ce qui pourrait potentiellement permettre de nouvelles opportunités thérapeutiques pour traiter les patients porteurs d'un craniopharyngiome. Ceci reste cependant complexe et actuellement aucun traitement médical ou thérapie ciblée ne sont proposés dans cette pathologie.

3 – Épidémiologie :

Les Craniopharyngiomes sont des tumeurs rares, avec une incidence de 0,5-2 cas par million de personnes par an et une distribution bimodale avec un pic d'incidence chez l'enfant de 5 à 14 ans, et un autre chez l'adulte de 50 à 74 ans.⁴⁹⁻⁵¹

En France, l'incidence annuelle est de 20 à 25 cas chez l'enfant, ce qui en fait une tumeur rare.⁵²

3 – Modes de révélation :

Le diagnostic de craniopharyngiome chez l'enfant est souvent fait plusieurs années après l'apparition des premiers symptômes.

La triade diagnostique caractéristique associe :

- Une hypertension intracrânienne, témoignant souvent d'une hydrocéphalie par obstruction des foramen interventriculaires.
- Un déficit visuel par compression des voies visuelles (nerfs optiques, chiasma, et souffrances des bandelettes).
- Des signes d'atteinte hypothalamo-hypophysaire.

Dans les séries pédiatriques, l'hypertension intracrânienne est le mode de révélation le plus fréquent et concerne 50 à 70% des cas.⁵³⁻⁵⁵

Cependant, l'analyse rétrospective de l'histoire clinique de ces enfants révèle souvent que le signe le plus précoce, et parfois passé inaperçu, est la cassure de la courbe de croissance staturale. En effet, dans certaines séries, la cassure de la courbe de croissance remonte à environ 4 ans avant le diagnostic.⁵⁶

Par ailleurs, dans les séries chirurgicales plus anciennes, on note que les déficits endocriniens n'étaient pas recherchés systématiquement en préopératoire et avaient donc tendance à être sous-estimés.^{2,57}

4 – Aspects radiologiques du craniopharyngiome :

L'examen de référence dans ce type de pathologie est l'IRM. Nous ne décrivons donc ici que l'aspect radiologique dans cette modalité d'imagerie. Les Craniopharyngiomes sont des tumeurs sellaires ou suprasellaires contenant une portion calcifiée (hypo T2), kystique (hypersignal T2 et hyposignal T1, sauf en cas d'hémorragie ou de fort taux de cholestérol) et une portion charnue (iso- ou hyposignal T1, se rehaussant après injection de Gadolinium, et hypersignal T2).

Ils ont pour localisation commune l'axe infundibulo-hypophysaire, du corps du sphénoïde au 3^{ème} ventricule, et peuvent s'étendre dans toutes les directions :

- En avant dans la citerne pré-chiasmatique et en sous-frontal.
- En arrière dans les citernes interpédonculaires et pré-pontiques.
- En bas dans la loge sellaire.
- En haut dans les ventricules.
- Latéralement en refoulant les lobes temporaux.

5 – Grading IRM de l’envahissement hypothalamique préopératoire et des dommages hypothalamiques postopératoires :

On peut distinguer 3 grades d’envahissement hypothalamique sur les IRM préopératoires des patients atteints d’un craniopharyngiome. Cette classification a été proposée par Puget & Al et visait à différencier les enfants les plus à risque de développer un syndrome hypothalamique en post-opératoire (Figure 8).⁶

En préopératoire :

- Un Grade 0 désigne une tumeur à distance de l’hypothalamus
- Un Grade 1 désigne une tumeur au contact de l’hypothalamus, ce dernier reste identifiable sur l’IRM.
- Un Grade 2 désigne une tumeur qui envahit l’hypothalamus, ce dernier n’est plus individualisable sur l’IRM.

En peropératoire, l’hypothalamus peut être difficile à distinguer, surtout en cas d’envahissement tumoral (Grade 2). C’est pourquoi, même lorsque la chirurgie vise à le préserver, l’hypothalamus peut être involontairement endommagé par le chirurgien. Afin d’évaluer directement le résultat chirurgical, une seconde classification qui repose sur l’IRM postopératoire a été proposée (Figure 8).

En postopératoire :

- Un Grade 0 désigne l’absence de dommage hypothalamique après la chirurgie.
- Un Grade 1 désigne des dommages hypothalamiques modérés après la chirurgie (brèche ou résidu hypothalamique)
- Un Grade 2 désigne des dommages hypothalamiques sévères après la chirurgie.

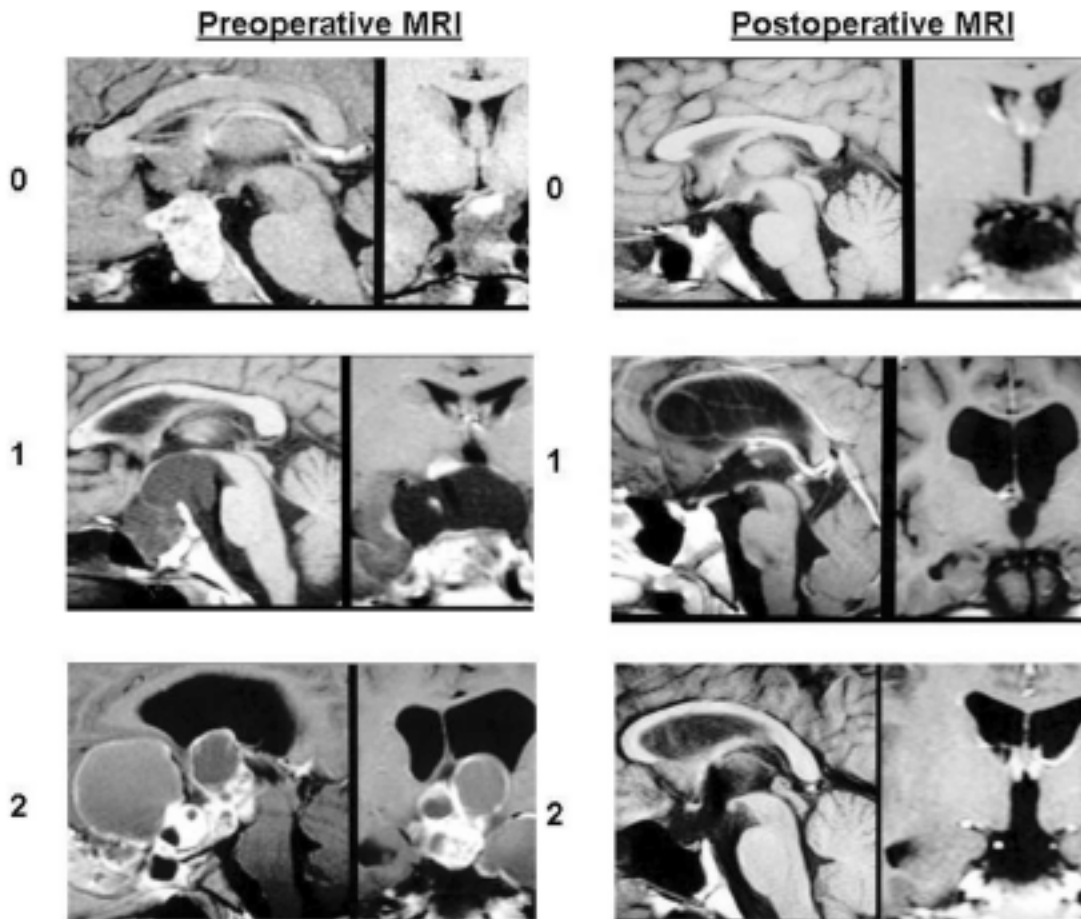


Figure 8 – Classification en 3 grades d’envahissement hypothalamique sur l’IRM préopératoire (colonne de gauche) et classification en 3 grades des dommages hypothalamiques sur l’IRM postopératoire (colonne de droite).

Préopératoire (colonne de gauche) : Grade 0 = tumeur pas au contact de l’hypothalamus. Grade 1 = Tumeur au contact de l’hypothalamus, sans l’endommager. Grade 2 = Tumeur envahissant l’hypothalamus, qui n’est plus individualisable.

Postopératoire (Colonne de droite) : Grade 0 = Pas de dommage hypothalamique. Grade 1 = Dommages hypothalamiques modérés (brèche ou résidu hypothalamique). Grade 2 = Dommages hypothalamiques sévère

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.

Chapitre 3 : Modalités de prise en charge thérapeutique

Les enfants atteints d'un craniopharyngiome vont nécessiter un suivi multidisciplinaire et à vie. Leur prise en charge implique un neurochirurgien, un endocrinologue, un ophtalmologue, éventuellement un radiothérapeute, un nutritionniste et un neuropsychologue. Nous ne développerons ici que les prises en charge chirurgicales et par radiothérapie.

1 – Traitement chirurgical :

La prise en charge chirurgicale des craniopharyngiomes de l'enfant reste un des sujets les plus controversés en Neurochirurgie Pédiatrique.

En effet, l'histologie bénigne de cette tumeur implique théoriquement que son exérèse complète, quand elle est possible, permet d'obtenir la guérison du patient. Historiquement, c'est cette attitude qui a été adoptée dans la plupart des équipes chirurgicales dans le monde.

Cependant, la mortalité associée (> 50% à 10 ans de la résection) et le haut taux de récurrence (jusqu'à 50% dans certaines séries) malgré l'exérèse dite « complète » de la tumeur a remis cette attitude thérapeutique en question.⁵⁸

Par ailleurs, il a été montré que, dans certains cas, l'exérèse complète peut entraîner d'importants dommages hypothalamiques, avec des conséquences cliniques non négligeables et une qualité de vie inacceptable.⁵⁹⁻⁶¹. Le principal challenge dans la prise en charge de ces tumeurs est en effet lié à la souffrance hypothalamique induite par la tumeur elle-même, qui peut être largement aggravée par le geste chirurgical.⁶

Les avancées techniques récentes telles que la Neuronavigation, l'endoscopie (associée ou non au microscope opératoire), les imageries peropératoires, etc... sont une aide à un geste

plus précis et peuvent aider à respecter les structures hypothalamiques. Cependant, ce n'est que par un changement des pratiques du neurochirurgien que l'on peut espérer être moins délétère. C'est ainsi que l'équipe de Necker a proposé depuis plus de 15 ans un algorithme de prise en charge chirurgicale basée sur un grading d'envahissement hypothalamique sur l'IRM pré opératoire dont les détails seront développés dans le prochain chapitre.^{1,6}

La prise en charge peut se faire en urgence en particulier en cas de signes d'HTIC et ou de baisse d'acuité visuelle importante, très souvent en rapport avec une hydrocéphalie obstructive. La mise en place d'un cathéter avec réservoir d'Omayya par endoscopie nous paraît être le traitement de choix et la pose d'une dérivation ventriculo-péritonéale (DVP) doit être évitée. En effet une diminution trop importante de la taille des ventricules pourrait rendre plus difficile un geste de résection ultérieur.

Les voies d'abord chirurgicales les plus utilisées sont la voie ptériorale, la sous-frontale uni ou bilatérale, la trans-calleuse et depuis une dizaine d'année l'endoscopie endonasale. On peut planifier une exérèse en plusieurs temps par différentes approches dans certains cas.

Le planning chirurgical est réalisé en fonction de deux principaux critères :

- L'envahissement hypothalamique (grade IRM préopératoire) et les signes cliniques
- La voie d'abord chirurgicale la plus adaptée à la tumeur et aux variations anatomiques.

En effet, dans les grades 0 (pas d'envahissement hypothalamique), les tumeurs sont le plus souvent développées dans la région sellaire, en sous-diaphragmatique.

Dans ces situations, une voie d'abord endoscopique trans-sphénoïdale est favorisée, mais les conditions anatomiques dans les populations pédiatriques n'y sont, a priori, pas favorables (narines étroites, sinus sphénoïde « concha » ou non-pneumatisé, faible espace inter-carotidien).⁶²

Cependant, certaines publications par des équipes expérimentées semblent montrer que le jeune âge du patient n'est pas un obstacle à la voie d'abord endoscopique endonasale.⁶³⁻⁶⁵

Une résection complète est donc possible sans risque hypothalamique, en essayant de préserver la tige pituitaire, quand elle est identifiable.

Dans les grades 1 (au contact de l'hypothalamus, qui est repoussé ou comprimé mais individualisable sur l'IRM préopératoire), les voies d'abord trans-crâniennes sont privilégiées (Figure 9), bien que dans certains cas, la voie d'abord endoscopique endonasale trans-sphénoïdale soit possible (Figure 10).

Une résection complète est aussi possible, mais sous réserve des constatations peropératoires et de l'expérience du chirurgien comme montré précédemment.⁶

On tentera toujours de préserver la tige pituitaire si elle est identifiable.

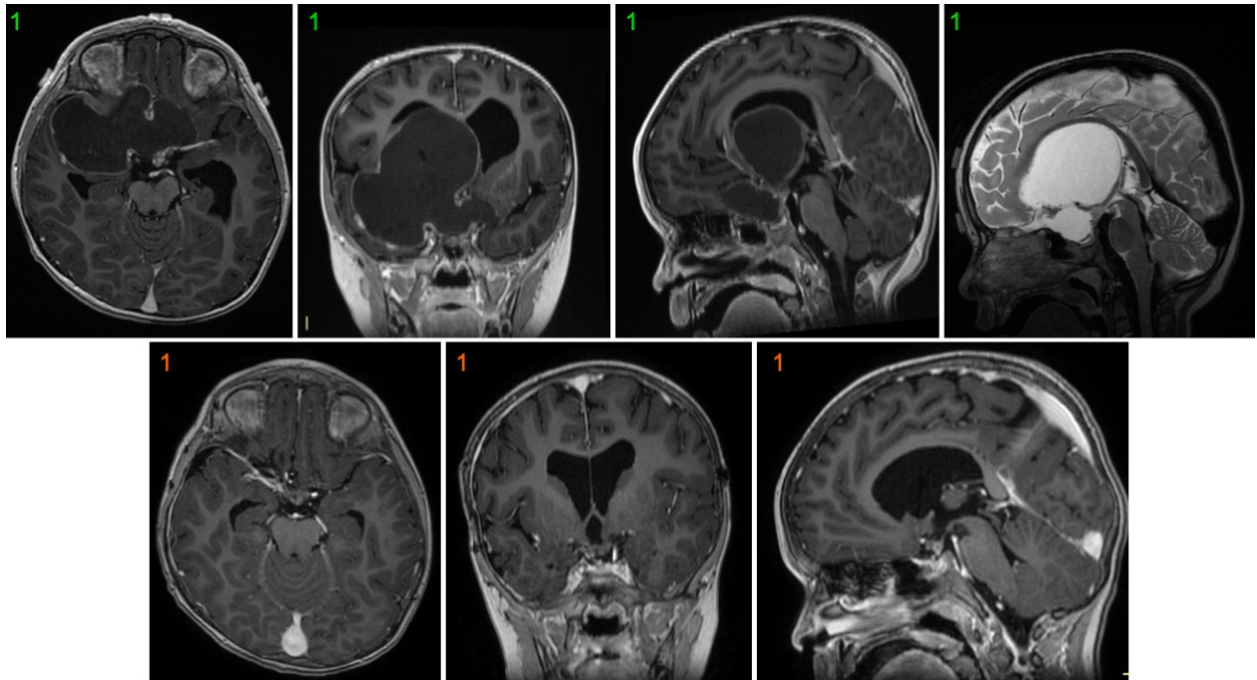


Figure 9 – Patient de 6 ans, AV 1/10 OD, 3/10 OG et hypertension intracrânienne. Pas de déficit endocrinien à 5 ans de la chirurgie.

Première ligne : IRM préopératoire, craniopharyngiome grade 1 (au contact de l'hypothalamus, sans l'endommager)

Deuxième ligne : IRM postopératoire, résultat chirurgical grade 1 (dommage hypothalamiques modérés).

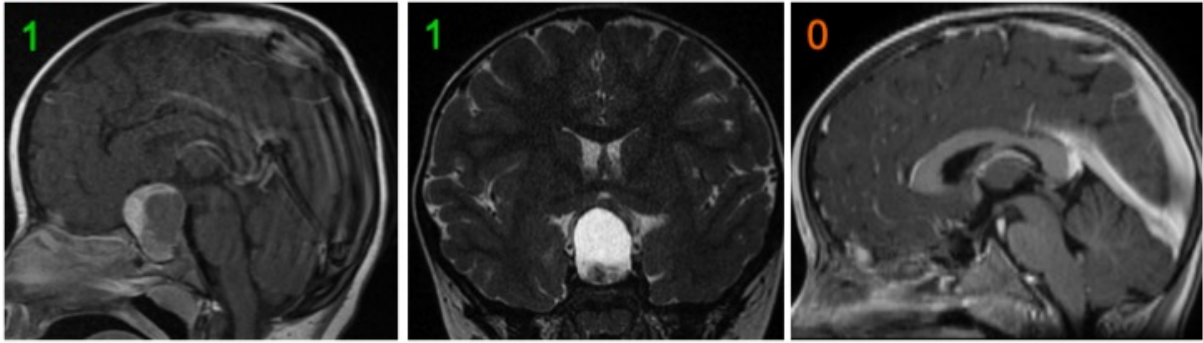


Figure 10 – *Patiente de 4 ans, cécité OD, 2/10 OG, céphalées récentes, opérée par voie trans-sphénoïdale.*

A : Craniopharyngiome grade 1 (Au contact de l'hypothalamus, qui est toujours individualisable). B : Portion kystique en hypersignal T2. C : IRM post-opératoire montrant une résection complète, par voie endoscopique endonasale, sans dommage hypothalamique (= grade 0).

Dans les grades 2 (envahissement de l'hypothalamus, qui ne peut plus être identifié sur l'IRM préopératoire), les voies d'abord trans-crâniennes sont à privilégier. Selon le déplacement des corps mamillaires vers le haut ou le bas, le chirurgien choisira une voie trans-calleuse, ptériale ou sous-frontale bilatérale (Figure 11).

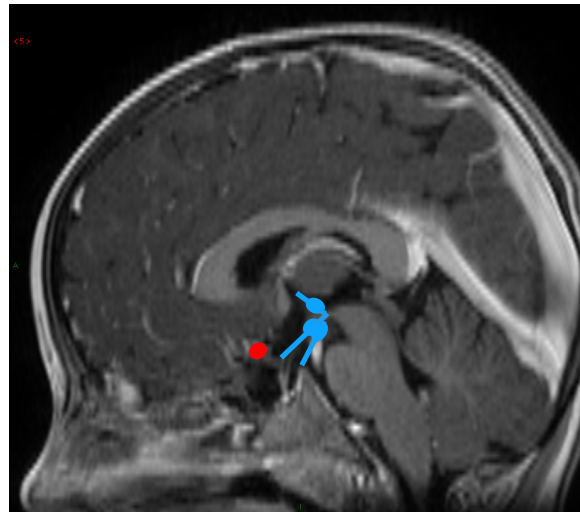


Figure 11 – *Déplacement des corps mamillaires vers le haut ou vers le bas orientant vers l'origine du développement du craniopharyngiome (intraventriculaire ou non)*

*En rouge, le complexe communicant antérieur et le chiasma optique
En bleu, les différentes positions possibles des corps mamillaires, indiquant si le craniopharyngiome s'est développé principalement au-dessus ou en dessous du plan hypothalamique.*

On est parfois amené à combiner les voies d'abord au prix de plusieurs chirurgies, le but étant, dans ce cas, de ne pas enlever tout le craniopharyngiome et de respecter l'hypothalamus (Figure 12).

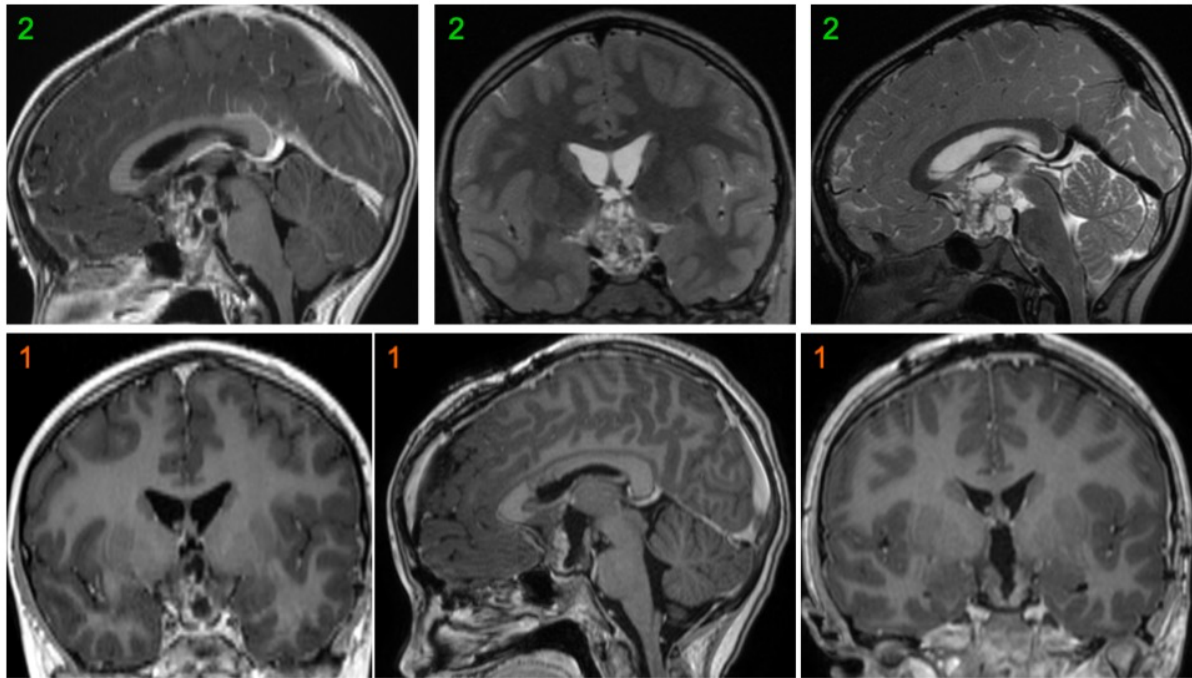


Figure 12 – Patiente de 9 ans, Cassure de la courbe de croissance staturale et baisse d'acuité visuelle à 2/10 de l'œil gauche

Première ligne : Craniopharyngiome de Grade 2 sur IRM préopératoire

Deuxième ligne : Exérèse incomplète, Grade 1 (dommages hypothalamiques modérés) par voie d'abord combinée (ptériorale gauche pour la portion sous-hypothalamique et trans-calleuse pour la portion ventriculaire)

L'objectif de la chirurgie dans ce groupe étant de préserver l'hypothalamus envahit, la voie d'abord endoscopique n'est pas recommandée, puisqu'elle ne permet pas un bon contrôle des artères perforantes et une bonne visualisation des reliquats de l'hypothalamus, et ce d'autant plus si le craniopharyngiome se développe dans le 3^{ème} ventricule, ce qui signifierai traverser l'hypothalamus de bas en haut.⁸ Les voies d'abord trans-crâniennes permettent le plus souvent d'obtenir une exérèse satisfaisante, sans endommager l'hypothalamus

Urgences chirurgicales :

Chez les patients présentant des signes d'hypertension intracrânienne ou de baisse d'acuité visuelle rapide, une décompression chirurgicale en urgence est indiquée. Dans la grande majorité des cas, les signes cliniques sont expliqués par une hydrocéphalie obstructive due à un kyste du craniopharyngiome développé dans le 3^{ème} ventricule et obstruant le flux de liquide céphalo-rachidien.

Dans ces situations, la pose de dérivation ventriculo-péritonéale est déconseillée en raison des risques de dysfonction et d'hyper-drainage (pouvant rendre difficile une éventuelle voie d'abord trans-calleuse dans les suites).

L'attitude adoptée dans cette situation est la décompression du kyste par mise en place d'un réservoir d'Omayya permettant des aspirations répétées de ce dernier. La pose de ce cathéter peut être réalisée au cours d'une chirurgie trans-crânienne, stéréotaxique, ou encore endoscopique (le plus souvent). De plus, la décompression du kyste permet d'affiner la grade radiologique de la tumeur (Figure 13).^{1,6}

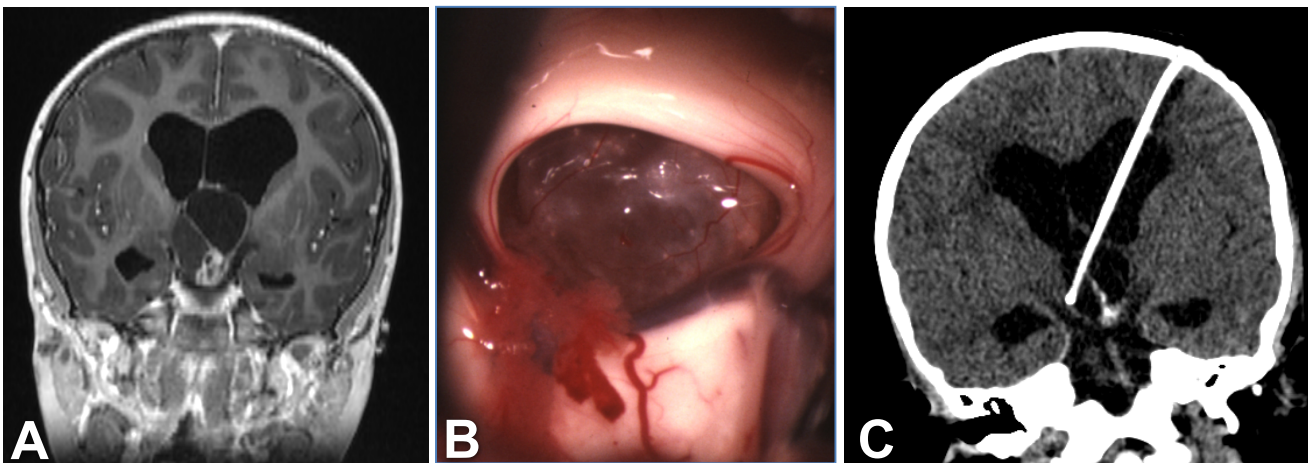


Figure 13 – Prise en charge en urgence d'un patient en hypertension intracrânienne avec baisse de l'acuité visuelle bilatérale.

A : Hydrocéphalie aiguë obstructive par craniopharyngiome avec extension dans le V3.

B : Tumeur obstruant le foramen de Monro (vue endoscopique ventriculaire gauche)

C : Scanner postopératoire après pose d'un cathéter kysto-ventriculaire avec réservoir d'Ommaya.

2 – Radiothérapie

Effet thérapeutique

La radiothérapie est un moyen efficace d'obtenir un contrôle de la maladie à long terme chez les patients présentant un craniopharyngiome.⁶⁶ Différentes techniques d'irradiations ont été utilisées au cours des dernières années, dont la radiothérapie stéréotaxique, la radiothérapie conformationnelle et la protonthérapie d'intensité modulée. Les stratégies de réduction chirurgicale du volume de la cible permettent d'améliorer le ratio thérapeutique et les marges de sécurité avec les structures saines qui entourent la tumeur.⁶⁶

Effets indésirables :

Les principaux effets indésirables aigus de la radiothérapie dans cette pathologie se résument à la progression d'un kyste pendant l'irradiation. Dans ce cas, une nouvelle indication chirurgicale doit être discutée afin que le traitement puisse être poursuivi.⁶⁷

A distance, les effets délétères de la radiothérapie sont plus nombreux et mieux décrits. En effet, la radiothérapie peut entraîner à elle seule des séquelles endocrines (dysfonction hypothalamo-hypophysaire), visuelles (neuropathie optique) et cognitives mais aussi des phénomènes de vasculopathie post-radique (« moyamoya-like ») et de radionécrose.^{66,68} Ces effets indésirables sont liés à l'âge (majorés avant 7 ans), au sexe et à d'autres facteurs (hydrocéphalie, étendue de la maladie, étendue de la résection, dose et volume d'irradiation).

Enfin, plus rarement, des tumeurs radio-induites ont été décrites chez ces enfants.⁶⁹

La protonthérapie est actuellement privilégiée chez l'enfant car elle délivre, en théorie, moins de rayonnement sur le tissu sain traversé (Figure 14), mais sa supériorité sur la radiothérapie conformationnelle en terme de contrôle tumoral et les résultats à long terme sur les séquelles ne sont pas encore clairement démontrés.⁷⁰

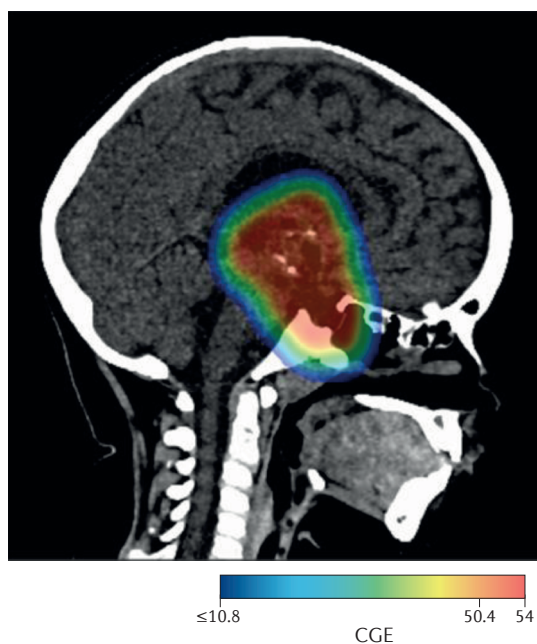


Figure 14 – Coupe sagittale d'un scanner cérébral montrant la distribution de dose de proton chez un enfant opéré d'un craniopharyngiome par voie trans-sphénoïdale.

Müller HL, Merchant TE, Puget S, Martinez-Barbera J-P. New outlook on the diagnosis, treatment and follow-up of childhood-onset craniopharyngioma. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(5):299-312.

La radiochirurgie :

La radiochirurgie est une technique qui diffère de la radiothérapie conventionnelle par son mode de repérage (stéréotaxique) et par son nombre de séance qui est réduit (pas de fractionnement). Le but de la radiochirurgie est d'obtenir une nécrose localisée du tissu nerveux ou tumoral ciblé, le plus souvent en une seule séance.

Dans le cas du Craniopharyngiome, le principal avantage de la radiochirurgie est le caractère unique de sa séance de traitement. En revanche, elle ne convient qu'au traitement de résidus solides de petits volumes, qui ne sont pas au contact de structures « nobles » (nerf optique).

Par ailleurs, cette technique semble prometteuse chez l'adulte, mais le niveau de preuve n'est actuellement pas suffisant pour la recommander en première intention chez l'enfant.^{71,72}

3 – Traitements intra-cavitaire in situ :

Le caractère kystique de la majorité des craniopharyngiomes pédiatriques a rendu possible l'utilisation de nouvelles thérapeutiques à type d'instillation d'agents antinéoplasiques à l'intérieur de la portion kystique de la tumeur. Les principaux agents utilisés sont les radionucléides β -émetteurs, la Bléomycine et l'Interféron- α (IFN- α).

Les radionucléides β -émetteurs :

Il s'agit d'une irradiation in situ (intra-kystique) qui permet de dévitaliser l'épithélium de la cavité tumorale kystique par des isotopes bêta-émetteurs. Ceux-ci sont introduits dans la cavité kystique par un cathéter mis en place dans des conditions stéréotaxiques (Figure 15).

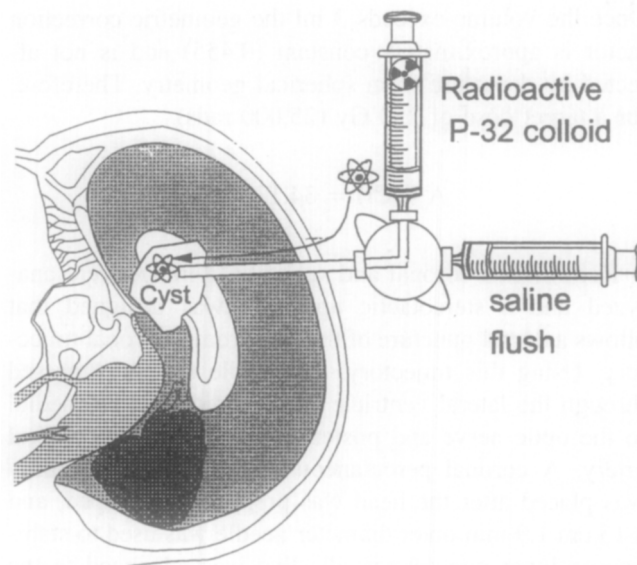


Figure 15 – Vue sagittale schématique d'un patient avec craniopharyngiome traité par injection stéréotaxique de P-32

Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, Levine G, Flickinger JC. Phosphorus-32 intracavitary irradiation of cystic craniopharyngiomas: current technique and long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;33(2):437-446.

Trois principaux isotopes sont utilisés :

- Le phosphore 32 : B.E. Pollock a traité 30 patients et a obtenu une régression du kyste dans 88% des cas, mais 33% des patients devront être opérées en raison d'une progression de la portion solide.⁷³ Les séries plus récentes retrouvent des résultats discordants quant à l'effet du phosphore-32 sur la régression kystique mais confirment toutes qu'il n'a pas d'influence sur l'évolution de la portion solide.^{74,75}
- L'Yttrium 90 : Julow & Backlund ont rapporté leur expérience de 60 cas (73 procédures) avec injection stéréotaxique intra-kystique d'Yttrium 90 (YT_x) chez des patients présentant un craniopharyngiome kystique récidivant. Ils ont observé une disparition du kyste chez 27 patients, et une réduction de plus de 80% du volume du kyste chez 47 patients. Cependant, cette technique entraîne de nombreuses complications neuro-ophtalmologiques (5,8%), vasculaires (plaie artère carotide interne 1,6%) et hypothalamiques ou ponto-mésencéphalo-thalamiques (3,2%).⁷⁶ Une série plus récente a montré que l'injection d'Yttrium 90 peut être un facteur de risque de syndrome métabolique chez ces patients (OR 2,61 ; [0,99-6,89] ; p = 0,05).⁷⁷
- Le Rhénium 186 : Voges n'a pas mis en évidence de réponse au traitement dans une série rétrospective de 62 patients traités avec différents isotopes β-émetteurs, dont 4 ont reçu du Rhénium 186.⁷⁸ Depuis, d'autres équipes ont rapporté leurs résultats avec le Rhénium 186, mais les résultats sur le contrôle de la portion charnue semblent discrets.^{79,80}

La Bléomycine :

La Bléomycine est un antimétabolite qui entraîne une diminution de la sécrétion du liquide kystique et une dégénérescence des cellules tumorales. Son injection se fait le plus souvent par injection dans la portion kystique du craniopharyngiome via un réservoir d'Ommaya sous-galéal attaché à un cathéter dont l'extrémité est localisée dans le kyste.

Le traitement se fait sur plusieurs jours consécutifs après avoir vérifié l'étanchéité du système. Avant l'injection de Bléomycine, une injection de produit de contraste est réalisée afin de s'assurer de l'absence de fuite en dehors du kyste.

En cas de fuite, la Bléomycine est très toxique, vis à vis notamment de l'hypothalamus. D'autres complications ont été décrites, un cas de cécité, une hypoacousie bilatérale avec ischémie de l'artère cérébrale antérieure dans celle de Broggi et de Sagoh, un cas d'épilepsie et un œdème diffus du diencéphale et du tronc cérébral à l'origine d'un décès rapporté par Savas.⁸¹⁻⁸⁴

Takahashi, après avoir traité 11 enfants atteints d'un craniopharyngiome kystique récidivant par injection intra-tumorale de Bléomycine, a montré une régression complète de la portion kystique chez 3 patients, une diminution de plus de 80% chez 4 patients, une diminution de 60 à 70% chez 3 patients, et 1 patient décédé d'insuffisance hypothalamo-hypophysaire.⁸⁵

Son effet thérapeutique est très variable dans la littérature. Il semblerait efficace pour induire une diminution d'au moins 25% du volume du kyste chez plus de 90% des patients et une diminution de plus 90% du volume du kyste chez environ 25% des patients mais ces effets ne semblent pas persister à long-terme.^{86,87}

Actuellement, les données de la littérature ne sont pas suffisantes pour recommander un tel traitement en première intention.⁸⁸

L'interféron- α (IFN α) :

L'IFN α a été utilisé comme alternative à la Bléomycine dans le traitement intracavitaire des craniopharyngiomes kystiques par plusieurs équipes.^{89,90} Son mécanisme d'action précis dans le contrôle tumoral n'est pas clairement élucidé, mais certaines études préliminaires ont suggéré qu'il pourrait être tumoricide par une apoptose Fas-induite.⁹⁰

En 2005, Cavalheiro et al. ont rapporté leur expérience de l'utilisation intra-kystique de l'IFN α chez 9 enfants avec des craniopharyngiomes kystiques et ont étendu leurs résultats à 21 enfants dans un second rapport en 2007.^{89,90} Un cathéter d'Ommaya a été inséré dans la portion kystique du craniopharyngiome chez tous les patients et 3 MIU d'IFN α ont été injectés dans le réservoir, 5 jours après son insertion et après l'évacuation du maximum de liquide kystique possible. Ce procédé a été répété un jour sur deux jusqu'à réalisation de 12 injections (pour un total de 36 MIU d'IFN α). Parmi les 21 patients présentés, tous présentaient un

craniopharyngiome dont 60% de la masse tumorale ou plus était kystique. Les auteurs ont observé 11 réponses complètes (>90% de réduction volumique), 7 réponses partielles (>70% de réduction volumique) et 3 réponses mineures (<70% de réduction volumique). Chez 2 patients, la tumeur a progressé et une résection a dû être pratiquée. Des effets secondaires mineurs de l'injection intra-kystique d'IFN α ont été rapportés tels qu'une asthénie transitoire, une perte de poids, une perte d'appétit et des troubles du comportement.

En conclusion, l'IFN α semble permettre un contrôle de l'évolution tumorale à court-terme et retarder un traitement plus définitif qui aurait un objectif de contrôle tumoral à plus long terme. Contrairement à la Bléomycine, l'injection intra-kystique d'IFN α semble moins risquée puisque des publications concernant sa toxicité en cas de fuite sous-arachnoïdienne ne rapportent que des arachnoïdites chimiques transitoires et une asthénie chronique.⁹¹

4 – Prise en charge multimodale en fonction du grading IRM préopératoire :

Après une chirurgie de résection complète (dans les grade 0 par exemple), une radiothérapie adjuvante préventive n'est pas indiquée.^{7,54}

En cas de craniopharyngiome résiduel, on s'expose à un risque de reprise évolutive, mais son incidence et son délai sont peu connus et discutables.⁸ A Necker, une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) préconisait alors une surveillance simple par IRM ou une radiothérapie complémentaire (52-54 Gy ; Centre de Protonthérapie de l'Institut Curie, Orsay, France) .

Chez l'enfant et dans ce type de pathologie, la protonthérapie est préférée. Cependant la présence d'une composante kystique contre-indique (dans notre équipe) la radiothérapie en raison d'une mauvaise réponse du kyste aux rayons et à sa tendance à progresser rapidement dans certains cas.⁹²

En cas de résection incomplète (pour les grades 1 et 2), une radiothérapie adjuvante est recommandée, soit de manière systématique, soit en cas de progression tumorale.^{6,71,93}

Chez les patients avec un résidu charnu en place dans l'hypothalamus, la radiothérapie est le plus souvent, chez l'enfant de plus de 7 ans, débutée dans les 2 mois après l'intervention. La radiothérapie encéphalique chez les plus jeunes doit être évitée en raison d'effets indésirables majorés.^{8,68,70} C'est pourquoi, chez les enfants de moins de 5 ans, la radiothérapie postopératoire est évitée autant que possible et décalée de quelques années quand cela est possible.

Les patients sont suivis, en l'absence d'évènement, tous les 3 à 4 mois les 2 premières années, tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis une fois par an avec une IRM, un bilan visuel et un bilan endocrinien

Introduction

A la lumière des différentes modalités de traitement exposées dans le précédent chapitre, ainsi qu'à l'appui des résultats du service de Necker (thèse de S. Puget) et de la littérature, une nouvelle approche thérapeutique des craniopharyngiomes a été développée par le service de Neurochirurgie Pédiatrique de l'Hôpital Necker Enfants-Malades au début des années 2000.

En raison des conséquences neuropsychologiques, pondérales et comportementales des dommages hypothalamiques causés par la chirurgie, ainsi que les progrès dans les thérapies complémentaires, une attitude chirurgicale conservatrice sur les structures hypothalamiques associée à une irradiation des résidus post-opératoires par protonthérapie a été proposée dans le but d'offrir à ces enfants une qualité de vie acceptable avec cette maladie chronique.

L'objectif de la présente étude est de comparer les résultats de deux attitudes thérapeutiques pratiquées dans le service de Necker :

- Une Cohorte Historique (CH) durant laquelle une Chirurgie maximaliste était pratiquée
- Une Cohorte Prospective (CP) avec une Chirurgie Respectant l'Hypothalamus en cas d'envahissement de cette structure par la tumeur (basée sur un grading IRM préopératoire), associée à un traitement complémentaire par protonthérapie, sur les critères suivants :
Syndrome hypothalamique, déficits hypophysaires et contrôle tumoral.

Chapitre 1 : Matériel et Méthodes

1 – Cohorte prospective (CP) :

La cohorte prospective (CP) a inclus les patients pris en charge à Necker consécutivement entre Décembre 2002 et Janvier 2017. Les enfants ayant déjà eu un geste d'exérèse tumorale dans un autre centre ont été exclus. Un algorithme de traitement basé sur le grading préopératoire de l'envahissement hypothalamique était appliqué. Cet algorithme avait pour but de préserver les structures hypothalamiques autant que possible en une ou plusieurs procédures chirurgicales. Un traitement complémentaire par radiothérapie externe conformationnelle 3D ou par protonthérapie (52-54 Gy ; Centre de Proton Thérapie de l'Institut Curie, Orsay, France) était associé en cas de résection incomplète chez les enfants qui avaient au moins 7 ans si possible (limite d'âge choisie avec le Dr Alapetite, basée sur les données de la littérature, afin d'être le moins délétère possible)

2 – Cohorte Historique (CH) rétrospective :

La cohorte historique (CH) a inclus tous les patients consécutifs traités chirurgicalement entre Janvier 1985 et Décembre 2002. L'attitude standard à cette époque était la résection la plus complète possible, quel que soit l'extension locorégionale de la tumeur. Un traitement complémentaire par radiothérapie était associé quand l'exérèse complète était impossible ou en cas de récurrence, quel que soit l'âge du patient, par une radiothérapie externe conformationnelle (52-55 Gy) ou radiochirurgie (dose moyenne : 12 Gy), ciblant le site tumoral identifié par IRM.

3 – Données anthropométriques et hormonales :

Les données anthropométriques et hormonales ont été recueillies avant la chirurgie, ainsi que à 3, 6, 12, 24, 48, et 60 mois (ou plus) après.

L'obésité était définie selon la référence Française établie par Rolland-Cachera et Sempe.^{94,95} Selon les critères Français, l'Indice de Masse Corporelle (IMC) était normal lorsqu'il était compris entre le 10^{ème} et le 90^{ème} percentile. L'obésité de grade 1 était définie par un IMC entre +2 et +3 DS. L'obésité de grade 2 était définie par un IMC supérieur à +3 DS.

L'insuffisance corticotrope était définie par une cortisolémie à 8h du matin < 6 µg/dL et/ou par un besoin de traitement substitutif en cortisol. L'insuffisance thyroïdienne était définie par une thyroxine sérique libre < 9 pg/mL et/ou un besoin de traitement substitutif. L'insuffisance gonadotrope était définie par une absence de puberté spontanée à l'âge de 13 ans pour les filles ou 14 ans chez les garçons et/ou de l'absence de réponse FSH/LH à un test à la LHRH après ces âges. Une diminution de la vitesse de croissance d'au moins 0,5 DS au cours de l'année précédant le diagnostic de craniopharyngiome était retenue comme définition de l'insuffisance somatotrope, en raison de l'impossibilité de réaliser les tests en préopératoires dans les cas nécessitant une chirurgie urgente. En post-opératoire, l'insuffisance somatotrope était définie comme un IGF1 (Insulin Growth Factor) sérique abaissé. Finalement, le diabète insipide était défini comme étant soit une polyurie avec polydipsie, soit comme une diurèse normale malgré une hypernatrémie et un plasma hyperosmolaire.⁹⁶

4 – Grading IRM de l'atteinte hypothalamique

Un Neuroradiologue indépendant qui n'avait pas accès aux données cliniques et un neurochirurgien ont déterminé le grade d'envahissement hypothalamique sur les IRM préopératoires et le grade de dommages hypothalamiques sur l'IRM postopératoire des deux cohortes selon le système de classification en 3 grades, proposé par Puget & Al et détaillé dans la première partie de ce travail.⁶ Nous avons recueilli et colligé ces données de manière prospective dans la CP et rétrospective dans la CH.

5 – Stratégies chirurgicales dans la Cohorte Prospective (CP)

Dans la cohorte prospective, les stratégies chirurgicales dépendaient de l'âge du patient, du degré d'urgence de la résection et du degré d'envahissement hypothalamique sur les IRM préopératoires. L'algorithme décisionnel sous-jacent permet de résumer les stratégies chirurgicales détaillées dans la première partie de ce travail (Figure 16).

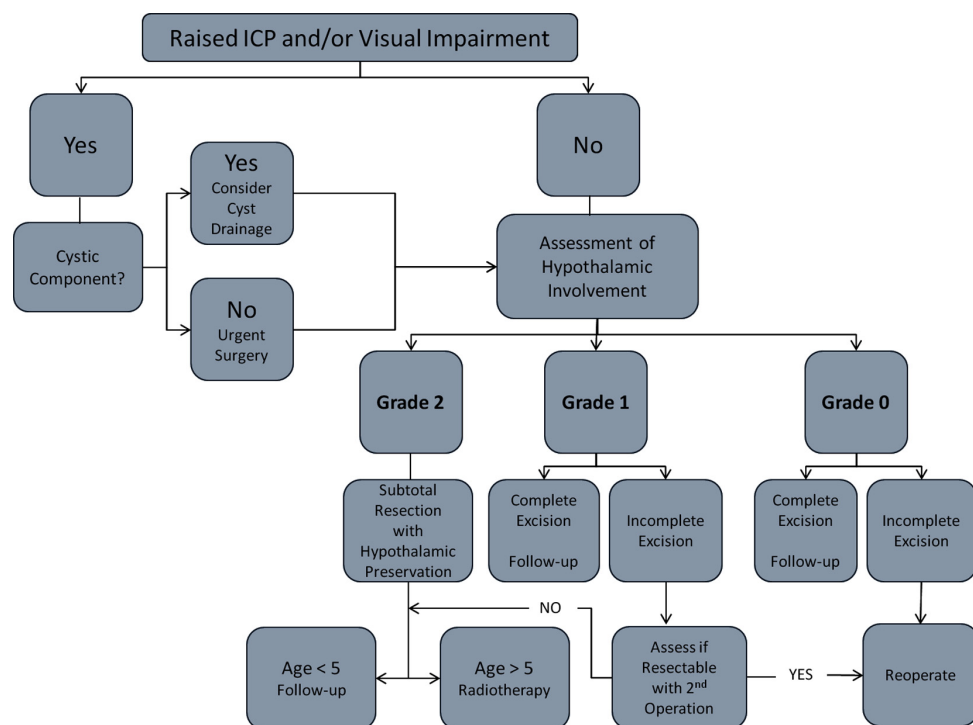


Figure 16 – Algorithme de prise en charge multimodale des craniopharyngiomes pédiatriques selon le grading IRM préopératoire d'envahissement hypothalamique.

Elowe-Gruau E, Beltrand J, Brauner R, et al. Childhood craniopharyngioma: hypothalamus-sparing surgery decreases the risk of obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(6):2376-2382..

6 – Données Neuropsychologiques

Les troubles du comportement, les modifications de l'appétit et le suivi de la scolarité étaient recueillis de manière rétrospective dans les deux cohortes et n'étaient pas standardisés. En effet, certains enfants étaient suivis dans d'autres centres et les compte-rendus d'évaluations neuropsychologiques n'étaient pas toujours disponibles. Pour cette raison, aucune analyse statistique n'a été réalisée sur ces données.

7 – Analyse statistique

Les analyses statistiques étaient effectuées en utilisant IBM® SPSS® Statistics version 20. Le test du χ^2 a été utilisé pour comparer des variables qualitatives, le test t de Student était utilisé pour comparer des variables quantitatives de distribution normale, et le Mann-Whitney test pour comparer les variables quantitatives de distribution non-normale. Les corrélations entre variables étaient analysées par une corrélation de Spearman's rank. Les procédures de comparaisons multiples étaient analysées avec le Tukey test et l'ANOVA multivarié. Les "p values" inférieures à 0,05 étaient considérées significatives.

Chapitre 2 : Résultats

1 – Populations

Cohorte Historique (CH) rétrospective :

Soixante patients ont été inclus dans la série Historique avec une médiane de suivi de 103 mois (IC 95% [88 ; 117]). Le ratio Garçon/Fille était de 1,6. L'âge moyen au diagnostic était de 7,8 ans (IC 95% [6,9; 8,7]) et la répartition des gradings IRM préopératoire était la suivante : 21% des patients présentaient un Craniopharyngiome de Grade 0, 37% de Grade 1 et 42% de Grade 2.

Cohorte Prospective (CP) :

Cent vingt-sept patients ont été inclus dans cette cohorte prospective, avec une médiane de suivi de 7,12 ans (IC 95% [6,53 ; 7,85]). La population de l'étude était composée de 60 filles (47,2%) et 67 garçons (52,8). L'âge moyen au diagnostic était de 8,5 ans (IC 95% [7,7; 9,3])

Les caractéristiques démographiques de notre Cohorte Prospective (CP) étaient comparables à celles de la Cohorte Historique (CH) rétrospective (tableau 1).

<i>Caractéristiques</i>	<i>CP (n = 127)</i>	<i>CH (n = 60)</i>	<i>p</i>
<i>Ratio Garçon/Fille</i>	1,12	1,6	NS
<i>Âge moyen au diagnostic (IC 95%)</i>	8,5 ans (7,7 ; 9,3)	7,8 ans (6,9 ; 8,7)	NS
<i>Suivi moyen en mois (IC 95%)</i>	94 (78 ; 94)	103 (88 ; 117)	NS
<i>Grading IRM (%)</i>			
<i>Grade 0</i>	16%	21%	NS
<i>Grade 1</i>	31,5%	37%	NS
<i>Grade 2</i>	52%	42%	NS

Tableau 1 – Caractéristiques des deux populations étudiées

Les signes cliniques présents au diagnostic étaient les suivants (triés par ordre de fréquence) :

- Une Hypertension intracrânienne (HTIC) dans 47,2% des cas
- Des troubles de croissance dans 28,3% des cas.
- Des troubles visuels dans 31,5% des cas.
- Un Diabète insipide dans 11 % des cas.
- Un déficit moteur dans 4,7% des cas.
- Un syndrome de Russel dans 3,1% des cas.
- Une Paralysie du III dans 3,1% des cas.
- Des troubles du comportement dans 2,4% des cas.
- Une épilepsie dans 2,4% des cas.
- Un retard de développement (ou perte d'acquisition) dans 1,6% des cas
- Des troubles de la vigilance dans 0,8% des cas.
- Une puberté précoce dans 0,8% des cas.

Dans la CP, 93 patients (73,3%) ont eu une chirurgie d'exérèse tumorale dans le mois qui suivait le diagnostic. La voie d'abord la plus fréquemment empruntée était la voie ptériale (36,2% des cas), puis la voie endonasale (23,6% des cas) et la voie inter-hémisphérique (20,5% des cas), enfin la moins fréquente était la voie sous-frontale bilatérale (16,5% des cas).

L'exérèse a été totale dans 17,3% des cas, subtotale dans 66,9% des cas, partielle dans 3,9% des cas. Elle a consisté en une vidange kystique dans 11% des cas, et en un drainage dans 0,8% des cas. Quarante-huit patients (69,3%) ont reçu de la protonthérapie en post-opératoire.

Dans la CH, sur les 60 patients inclus, 36 patients (60%) ont bénéficié d'une exérèse complète et parmi les 24 patients restants (40%), 20 patients (33,3%) ont reçu une radiothérapie adjuvante (radiothérapie conformationnelle chez 8 patients [13,3%] et radiothérapie stéréotaxique chez 12 patients [20%]).

En ce qui concerne le grading des dommages hypothalamiques sur les IRM post-opératoire :

- Dans la CP, l'exérèse chirurgicale n'a pas entraîné de dommage hypothalamique dans 37,8% des cas (= Grade 0). Elle a entraîné des dommages hypothalamiques modérés dans 59,1% des cas (= Grade 1) et des dommages hypothalamiques sévères dans seulement 2,4% des cas (= Grade 2).

- Dans la CH, on ne comptait que 21% de Grade 0 et 37% de Grade 1 en post-opératoire. En revanche, on notait 42% de Grade 2.

Dans la CP, la majorité (92,9%) des craniopharyngiomes était de type « mixtes ». Seulement 3,1% d'entre eux étaient purement charnus, 3,9% étaient purement kystique et 97,6% d'entre eux étaient calcifiés.

L'analyse histologique des craniopharyngiomes a révélé un type adamantinomeux dans 100% des cas. Trois patients (2,4%) présentaient des craniopharyngiomes malins. Deux d'entre eux ont eu une évolution métastatique (Figures 17 et 18).

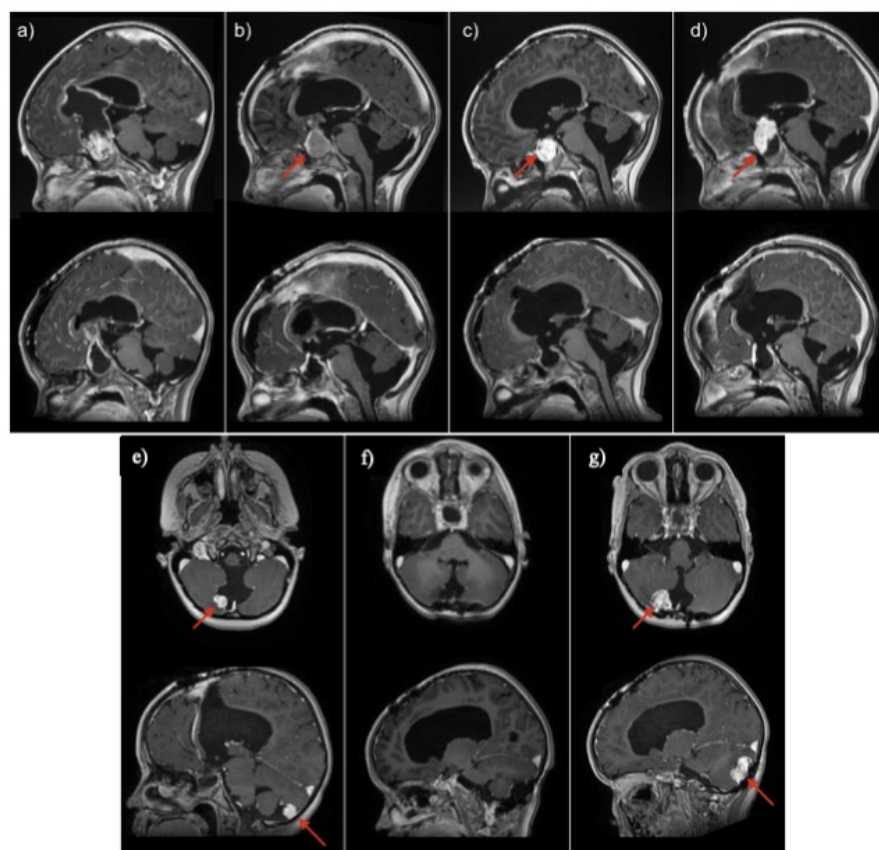


Figure 17 – Patiente de 8 ans, craniopharyngiome malin grade 1, révélé par une hypertension intracrânienne.

- a) Exérèse portion intraventriculaire par voie trans-calleuse (préopératoire en haut, postopératoire en bas).
- b) Exérèse reliquat sous-hypothalamique par voie sous-frontale à 2 mois (préopératoire en haut, postopératoire en bas)
- c) Exérèse récurrence sous-hypothalamique par voie sous-frontale à 4 mois (préopératoire en haut, postopératoire en bas)

- d) Exérèse récidive intraventriculaire par voie trans-calleuse à 5 mois (préopératoire en haut, postopératoire en bas) puis protonthérapie.
- e) Métastase cerebelleuse droite 6 mois plus tard (IRM préopératoire)
- f) Exérèse métastase cérébelleuse droite (IRM postopératoire)
- g) Récidive 6 mois plus tard, réopérée puis 2^{ème} protonthérapie

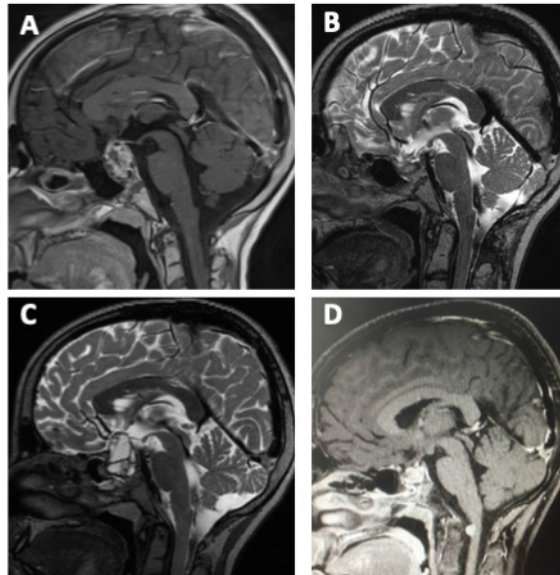


Figure 18 – Patient de 12 ans, craniopharyngiome malin grade 1, révélé par une baisse de l’acuité visuelle et une cassure de la courbe de croissance staturale.

A : Craniopharyngiome de grade 1, opéré par voie trans-sphénoïdale.

B : IRM post-opératoire, résection grade 0.

C : Multiples récurrences traitées par 2 nouvelles chirurgies (à 3 et 4 mois) puis protonthérapie

D : 5 mois plus tard, apparition d’une métastase médullaire C1. Résection puis 2^{ème} protonthérapie.

Un autre patient (0,8%) présentait un craniopharyngiome à composante odontogénique (Figure 19).

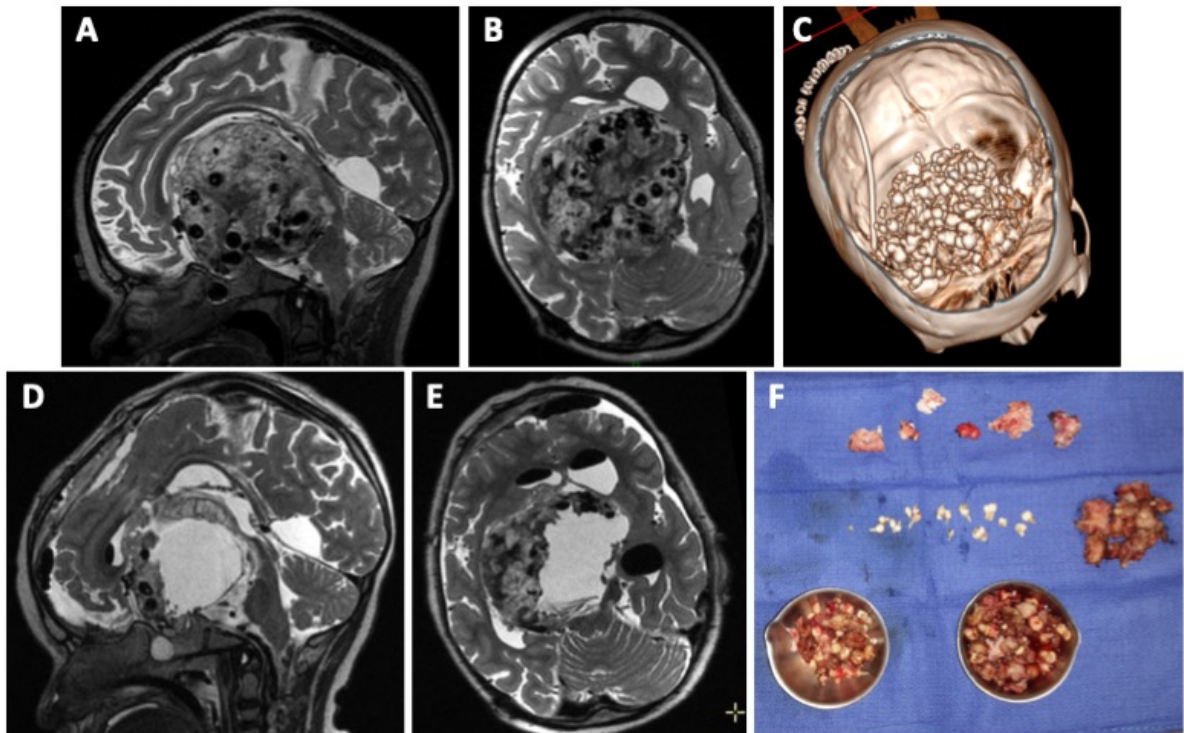


Figure 19 – Patient de 6 ans, craniopharyngiome à composante odontogénique grade 2. Biopsie au Portugal compliquée d’une hémiparésie transitoire. Hydrocéphalie obstructive secondaire, pose d’une dérivation ventriculo-péritonéale mais séquelles lourdes (mutisme, triplégie, troubles de la déglutition).

A et B : IRM préopératoire pondérée en T2

C : Reconstruction 3D du scanner cérébral préopératoire

D et E : Résection incomplète après deux chirurgies par voie trans-crânienne

F : 126 dents extraites au total

Cinquante-quatre patients (42,5%) ont présenté une hydrocéphalie au cours de leur histoire (en préopératoire ou au cours du suivi), mais seulement deux patients (1,6%) ont nécessité la pose d’une dérivation ventriculo-péritonéale.

En effet, le plus souvent, une chirurgie de drainage du kyste (endoscopique, pose de réservoir d’Ommaya) était suffisante (34,6% des cas).

Selon le système de Grading préopératoire des Craniopharyngiomes décrit précédemment, 52% de nos patients présentaient un Craniopharyngiome de grade 2, tandis que 31,5% étaient de grade 1, et seulement 16,5% étaient de grade 0. Cette répartition était comparable à celle de la cohorte historique (Tableau 1).

En préopératoire, 81,9 et 86,6% des patients avaient une scolarité et un comportement normal respectivement. L'appétit était normal chez 65,4% des patients, augmenté dans 22% des cas, diminué dans 1,6% des cas, et 8,7% des patients présentaient déjà une hyperphagie importante et évidente avant l'intervention.

Sur le plan neurologique, la chirurgie d'exérèse tumorale a permis une amélioration de la symptomatologie clinique initiale dans 40,2 % des cas. La symptomatologie était inchangée en post-opératoire dans 56,7 % des cas, et nous avons noté une aggravation dans 3,1 % des cas (symptomatologie visuelle).

2 – Fonction endocrine (Figure 17)

Diabète insipide :

Dans la CP 30 patients (23,6%) présentaient déjà un diabète insipide avant la chirurgie. Seuls 8% des patients de la CH présentaient un diabète insipide en préopératoire, probablement non recherché à l'époque en pré opératoire. En post-opératoire, le taux de diabète insipide augmentait nettement, puisqu'il était de 82% dans le groupe CP et de 98% dans le groupe CH aux dernières nouvelles (Figure 11). La différence entre les deux groupes était statistiquement significative ($p < 0,01$).

Les 5 axes antéhypophysaires :

Dans la CP, en préopératoire, 38,9% des patients présentaient un déficit corticotrope, 36,1% présentaient un déficit thyroïdote et 52,0% présentaient un déficit somatotrope. Au dernier contrôle post-opératoire, 71% des patients avaient un déficit corticotrope, 78% présentaient un déficit thyroïdote et 79% un déficit gonadotrope.

Comparativement à la CH, la prévalence de ces déficits endocriniens au dernier contrôle était significativement inférieure chez les patients de la CP (Figure 20).

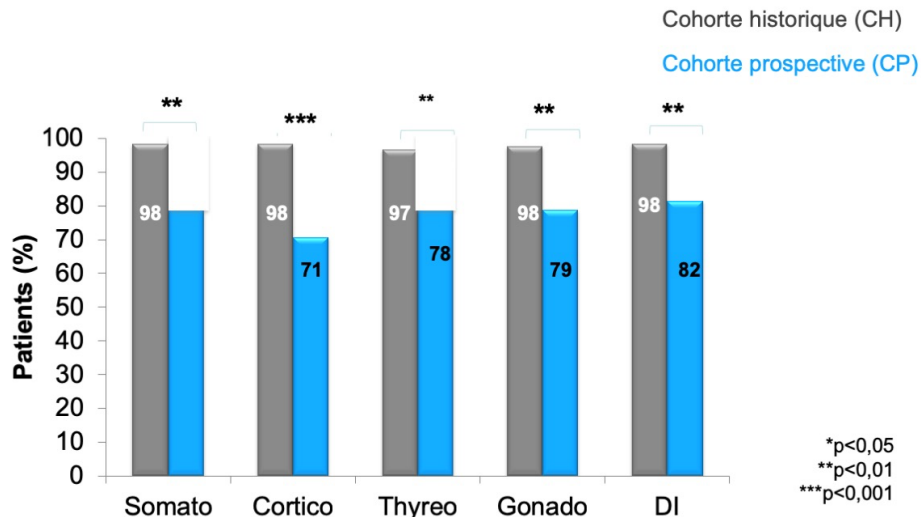


Figure 20 – Déficits endocriniens aux dernières nouvelles

3 – Fonction visuelle

Dans la CP, 55,3% des patients présentaient une baisse d'acuité visuelle au moment du diagnostic. Aux dernières nouvelles, 96,1% des patients présentaient une amélioration ou une stabilité de leur fonction visuelle.

Plus précisément, 43,7% des patients de la CP présentaient une amélioration visuelle en comparaison à leur statut préopératoire, 25,2% avaient une vision stable, 27,2% avaient une vision normale en pré- et en postopératoire et 3,9% des patients avaient une aggravation visuelle entre leur statut préopératoire et aux dernières nouvelles.

Ces données n'ont pas été reprises dans la CH car il ne s'agissait pas de l'objectif de ce travail.

4 – Complications chirurgicales

Dans la cohorte prospective, 10,4 % des patients ont présenté au moins une complication chirurgicale en post-opératoire. Elles sont rapportées par ordre de fréquence :

- **Décollement sous dural** : 4 patients (3,2 %) dont 3 ayant nécessité la pose d'une dérivation sous-duro-péritonéale
- **Fuite de LCR** (sans infection) : 3 patients (2,4 %) dont 1 rhinorrhée
- **Méningite** : 2 patients (1,6 %)
- **Paralysie du nerf III** : 1 patient (0,8 %)
- **Troubles mnésiques** : 1 patient (0,8 %)
- **Aggravation du Champ Visuel** : 1 patient (0,8 %)
- **Décès** (plaie artérielle per opératoire) : 1 patient (0,8 %)

5 – Contrôle tumoral

Soixante-cinq patients (51,2%) n'ont eu qu'une « chirurgie tumorale » à proprement parler (excluant les gestes de drainage de kyste ou de dérivation du LCR). Quarante-trois patients (33,9%) ont eu 2 chirurgies tumorales, 11 patients (8,7%) ont eu 3 chirurgies tumorales, 3 patients (2,4%) ont eu 4 chirurgies tumorales, et 1 patient a été opéré 8 fois de sa tumeur. Le nombre d'interventions chirurgicales par patient n'était pas significativement différent entre les deux groupes (1,45 dans la CP et 1,61 dans la CH ; p = NS).

Une chirurgie d'exérèse subtotale associée à une irradiation post-opératoire a été réalisée dans 69 % des cas (en raison de l'envahissement de l'hypothalamus). Après irradiation, nous avons observé une régression du résidu tumoral dans 35,5% des cas. Seuls 7,8% de nos patients ont présenté une progression post-irradiation durant le suivi.

La survie globale était statistiquement différente entre les 2 cohortes, de 93,4% versus 99,2% à 14 ans pour la CH et la CP respectivement $p = 0,028$ (Figure 21).

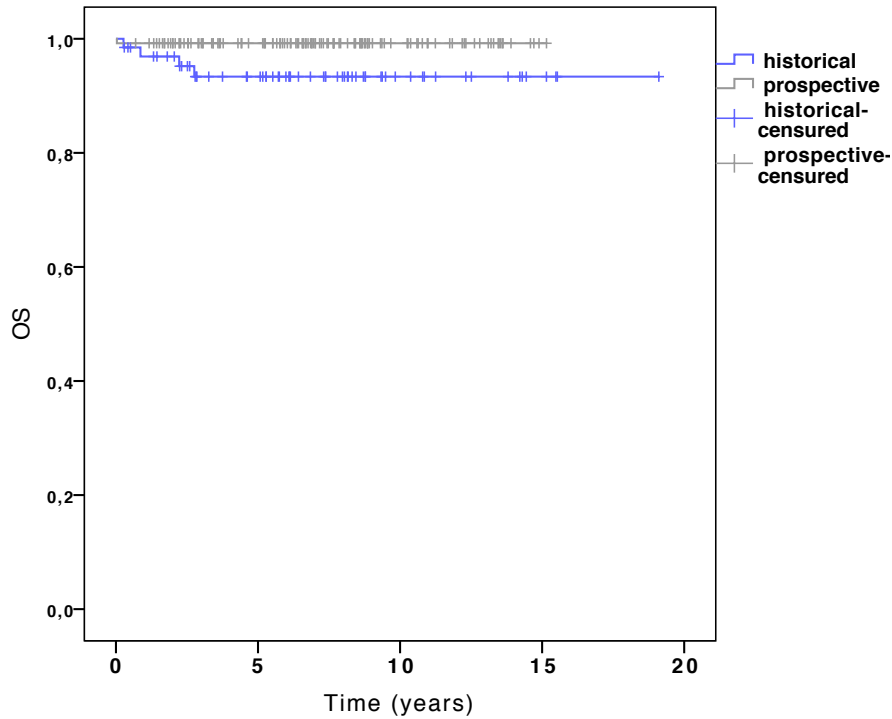


Figure 21 – Survie globale (OS).

Cohorte Prospective = gris ; Cohorte Historique = Bleu

Il existait également une différence statistiquement significative entre la Survie Sans Progression (PFS) entre les 2 cohortes au bénéfice de la CP ($p=0,002$) avec une PFS de 72,6 versus 80,9% à 5 ans et 43,6 versus 76, 8% à 10 ans pour la CH et la CP respectivement (Figure 22).

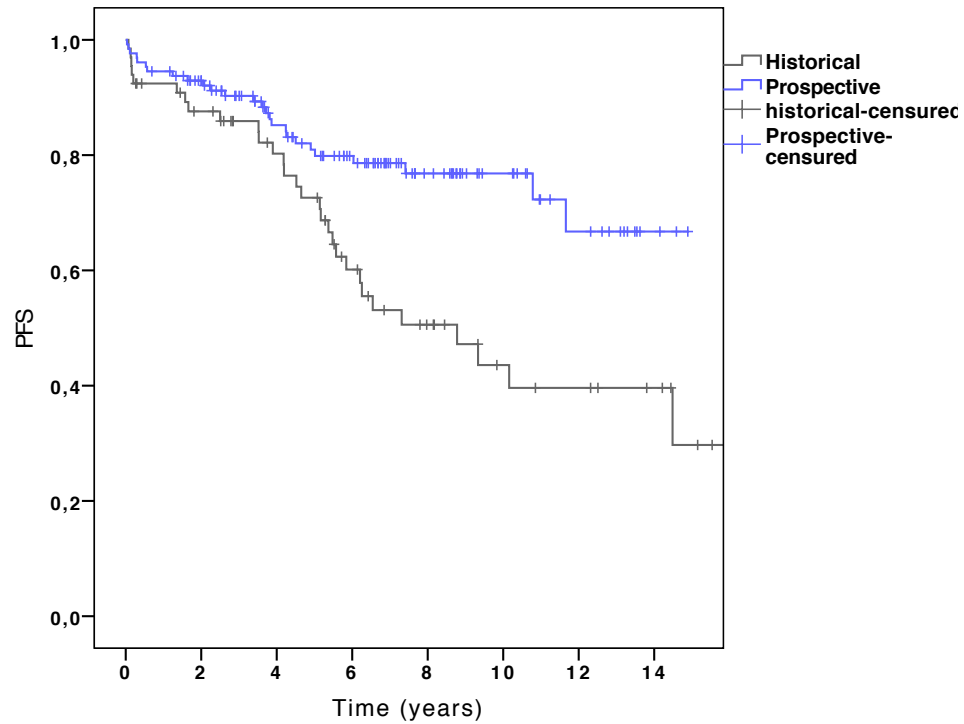


Figure 22 – Survie sans progression (PFS).

Cohorte Prospective = bleu ; Cohorte Historique = gris

6 – Syndrome hypothalamique

Évolution du poids :

En préopératoire, 74% des patients de la CP présentaient un IMC z-score normal, 9% présentaient une obésité de grade 1, et 11% présentaient une obésité de grade 2. Cette distribution des IMC z-scores préopératoires était comparable à celle de la CH comme représenté dans la Figure 23.

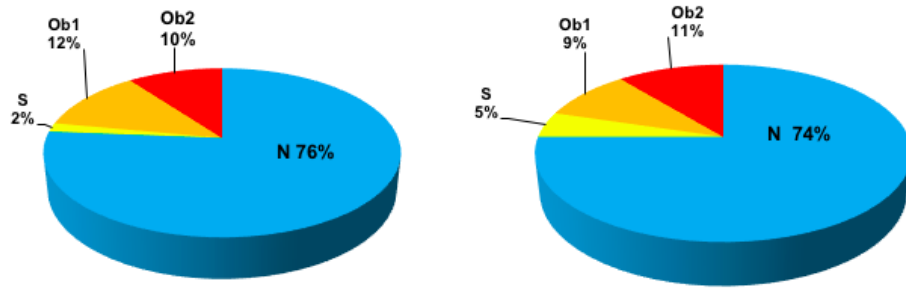


Figure 23 – IMC z-scores préopératoires. CH à gauche. CP à droite

N = Normal ; S = Surpoids ; Ob1 = Obésité grade 1 ; Ob2 = Obésité grade 2

L'IMC z-score préopératoire moyen était de 0,77 ($\pm 1,85$) dans la CP et de 0,75 ($\pm 2,29$) dans la CR. Il n'y avait pas de différence significative entre les IMC z-scores préopératoires des deux groupes ($p = 0,965$).

Dans les deux groupes, on notait une prise de poids entre le diagnostic et les 6 mois suivants la chirurgie ($p < 0,001$). Cependant, à 6 mois postopératoires, les patients de la CP présentaient un IMC z-score significativement inférieur à celui de la CR ($1,70 \pm 1,84$ vs $2,07 \pm 2,56$ respectivement [$p < 0,05$]).

Il est intéressant de noter que l'évolution de l'IMC z-score était statistiquement différente entre les 2 cohortes ($p < 0,001$). En effet, il se stabilisait dans le temps dans la CP puisqu'il était de 1,87 ($\pm 1,87$) à 12 mois et de 1,88 ($\pm 1,66$) aux dernières nouvelles, tandis qu'il continuait d'augmenter de manière significative dans la CH puisqu'il était de 2,91 ($\pm 1,97$) à 12 mois et de 3,15 ($\pm 1,87$) aux dernières nouvelles (Figure 24).

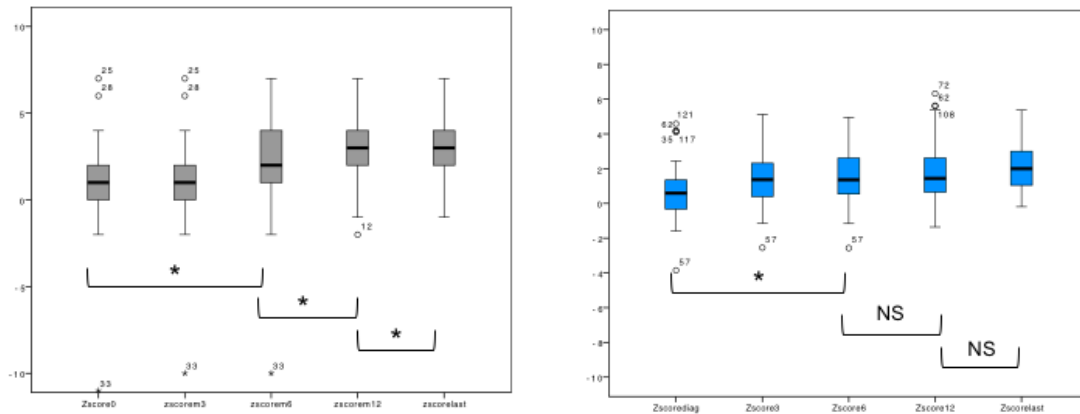


Figure 24 – Évolution de l’IMC z-score dans les deux cohortes (Wilcoxon tests)

Cohorte Historique à gauche, l’IMC-z continue d’augmenter après 6 mois

Cohorte Prospective à droite l’IMC-z se stabilise après 6 mois

(* = $p < 0,001$)

En post-opératoire, les IMC z-scores moyens dans la CP étaient significativement inférieurs à ceux de la CH à 6 mois (1,7 vs 2,07 ; $p < 0,05$), à 12 mois (1,87 vs 2,91 ; $p < 0,01$) et aux dernières nouvelles (1,88 vs 3,15 ; $p < 0,001$) (Figure 25).

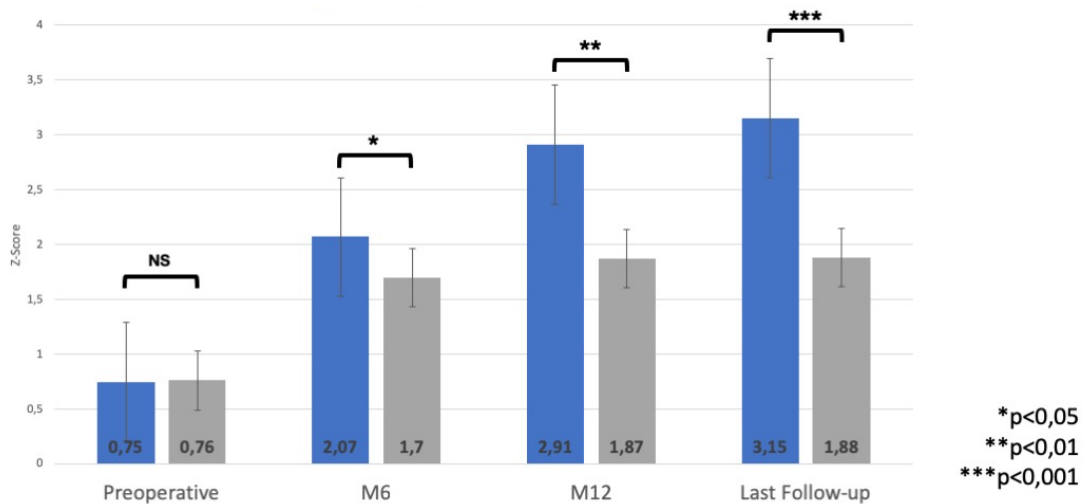


Figure 25 – Comparaison des IMC z-scores entre les deux cohortes en préopératoire, à 6 et 12 mois après la chirurgie, et au dernier contrôle.

En bleu la Cohorte Historique (CH), en gris la Cohorte Prospective (CP)

Par ailleurs, les IMC z-scores pré- et postopératoires (après 6 mois) des patients de la CP ne variaient pas statistiquement dans le temps, quel que soit le grading IRM préopératoire de la tumeur (Figure 26) (p=NS).

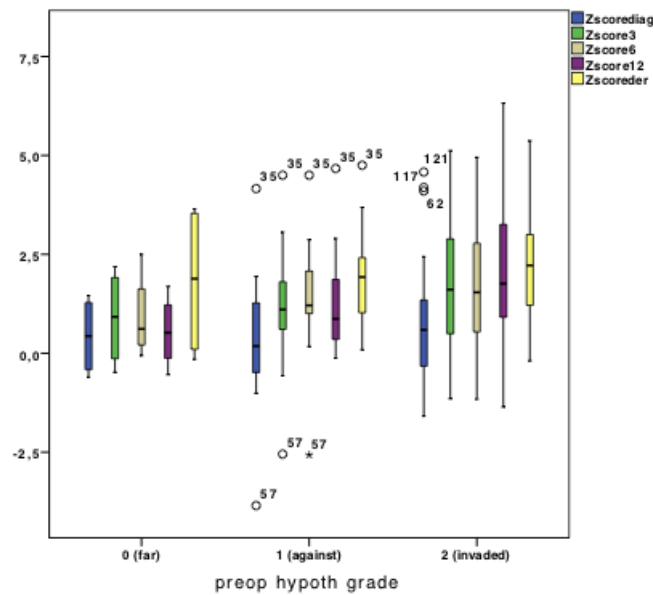


Figure 26 – Évolution de l’IMC z-score post-opératoire de la CP en fonction du Grading IRM préopératoire (p =NS)

Scolarité :

Dans la CP, certains enfants présentaient des difficultés scolaires en préopératoire. En effet, le taux de scolarité dite « normale pour l’âge » n’était que de 88,1 % en préopératoire. Parmi les autres enfants, 4,2 % avaient 1 an de retard, 0,7% d’entre eux avaient 2 ans de retard et 0,7% d’entre eux bénéficiaient d’une aide scolaire. Par ailleurs, 6,3% étaient trop jeunes pour être scolarisés au moment du diagnostic.

Le taux de scolarisation « normale pour l'âge » a tendance à diminuer au cours du suivi (83,1% de notre population aux dernières nouvelles), et le nombre de patients en difficulté scolaire augmente (7,7% des patients ont un an de retard, et 4,9% d'entre eux ont 2 ans de retard aux dernières nouvelles) comme illustré dans la figure 27.

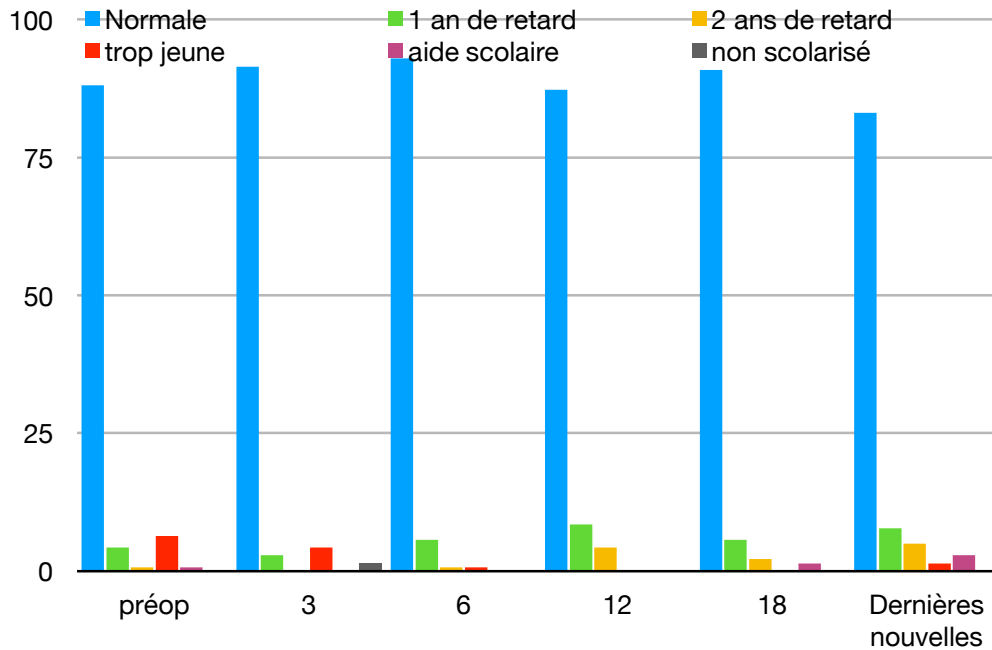


Figure 27 – Évolution du taux de scolarisation en postopératoire dans la CP

Appétit :

Dans la CP, 34,6 % des patients présentaient un appétit augmenté en préopératoire, tous grades confondus. Aux dernières nouvelles, 42% des patients présentaient un appétit augmenté et aucun ne présentait d'hyperphagie morbide. En comparaison de la CH, 52% des patients présentaient un appétit augmenté aux dernières nouvelles, et 18% présentaient une hyperphagie morbide.

Troisième partie : Discussion

Dans cette partie, nous analyserons les principaux résultats de ce travail en comparant les deux cohortes de Necker (traitées par deux stratégies chirurgicales différentes) sur le plan du syndrome hypothalamique, des déficits endocriniens et du contrôle tumoral. Nous comparerons aussi à chaque fois nos données à celles de la littérature et des principales séries rapportées.

Chapitre 1 : le syndrome hypothalamique

1 – Hypothalamus et appétit

Les rapports anatomiques des craniopharyngiomes avec l'hypothalamus, notamment des grade 1 et 2, expliquent les troubles du comportement alimentaire rapportés chez ces enfants.^{7,49,60,97-99} Le respect de l'hypothalamus au cours de la CP a donc probablement contribué à la réduction des troubles de la satiété présentés par les enfants opérés d'un craniopharyngiome.

2 – Obésité Hypothalamique

Le concept d'obésité hypothalamique remonte au début du XXème siècle, lorsque Babinski et Fröhlich publient deux cas de tumeurs hypothalamiques responsables d'une obésité.^{100,101} Durant le siècle suivant ces publications, le noyau ventromédian de l'hypothalamus (VMH) est identifié comme étant la région critique et une première hypothèse est formulée : une lésion de l'hypothalamus, entraînant une hyperphagie, était responsable de l'obésité.^{23,102}

Au cours des 50 dernières années, il a été prouvé que l'hyperphagie était suffisante, mais non essentielle au développement d'une obésité hypothalamique.^{103,104} Aussi, la découverte de la Leptine, en 1944, a permis de mieux comprendre les bases neurochimiques de la modulation de la prise alimentaire.¹⁰⁵

En 2010, Hochberg & Al suggèrent que l'obésité hypothalamique est un phénomène bien plus complexe que la simple définition d'une prise de poids post-opératoire et qu'elle ne se restreint pas qu'à l'atteinte du VMH, mais aussi à l'altération des centres de régulation hypothalamique du poids corporel et des dépenses énergétiques, à la baisse de la sensibilité au signal humoral périphérique afférent (comme la leptine), et à des dysfonctionnements des signaux afférents (régulation énergétique par le système nerveux sympathique, sécrétion d'insuline, ...).¹⁰⁶ Ces fonctions hypothalamiques sont situées dans d'autres noyaux de l'hypothalamus (noyaux paraventriculaires, noyau arqué, hypothalamus latéral).

Ces travaux suggèrent donc que l'obésité hypothalamique peut être causée par une atteinte du VMH, mais aussi par une atteinte d'autres zones de l'hypothalamus.¹⁰⁷

3 – Corrélation entre Grading préopératoire et IMC z-score

Dans notre étude, le grading préopératoire par IRM était corrélé positivement avec l'IMC z-score à 6 et à 12 mois postopératoires et aux dernières nouvelles dans la CH.^{7,95} Ces résultats ne sont plus retrouvés dans la CP. En effet, les IMC z-scores pré- et postopératoires (après 6 mois) des patients de la CP restaient stables jusqu'aux dernières nouvelles, quel que soit le grading IRM préopératoire de leur tumeur.

Ces résultats suggèrent que l'épargne chirurgicale de l'hypothalamus a permis d'empêcher la prise de poids post-opératoire constatée jusqu'alors chez les patients opérés plus agressivement d'un craniopharyngiome.

Chez les patients grade 0, l'absence d'atteinte hypothalamique (tumorale ou chirurgicale) explique l'absence de prise de poids post-opératoire.

Chez les patients de grade 1 ou 2, malgré l'atteinte tumorale hypothalamique, l'épargne chirurgicale de l'hypothalamus, associée à des traitements complémentaires du reliquat, ont permis de mieux préserver les fonctions hypothalamiques et de freiner la prise de poids post-opératoire.

4 – Prise en charge de l'obésité hypothalamique

L'obésité hypothalamique reste un des facteurs de risques cardio-vasculaire les plus graves chez les patients opérés d'un craniopharyngiome.¹⁰⁸ Il est donc nécessaire, quand elle est présente, de la prendre en charge.

En raison de son caractère multifactoriel, il est nécessaire que sa prise en charge soit multimodale et doit être anticipée et expliquée aux parents et à l'enfant dès le diagnostic. Il est illusoire de chercher à la traiter par un simple médicament dont les effets semblent limités malgré de nombreux essais que nous détaillerons par la suite.

D'une part, l'hyperphagie doit être combattue par un régime strict et adapté à l'âge de l'enfant. Pour cela, une éducation thérapeutique de l'enfant et de ses parents par un nutritionniste spécialisé est nécessaire, mais cette mesure semble cependant échouer dans beaucoup de cas.¹⁰⁶

La réduction d'activité générée par le syndrome hypothalamique doit être compensée par une activité physique suffisante. L'activité physique a montré une diminution significative du poids chez des rats présentant une obésité hypothalamique expérimentale.¹⁰⁹ De plus, des programmes d'activité physique chez des patients présentant un Syndrome de Prader-Willis (maladie génétique dans laquelle les enfants présentent une obésité probablement liée à un défaut embryologique de l'hypothalamus) ont montré un bénéfice en pourcentage de masse grasse et en perte de poids.^{106,110} Il semble donc tout à fait raisonnable d'extrapoler ces résultats aux patients présentant une obésité hypothalamique anatomique.

Les traitements sympathomimétiques (amine dextroamphétamine sulfate) ont montré une stabilisation du poids et une augmentation de l'activité physique, sans modification de l'hyper-insulinémie et sans perte de poids chez 5 enfants qui présentaient une obésité hypothalamique postopératoire d'un craniopharyngiome.¹¹¹ Les traitements par de l'éphédrine et de la caféine ont entraîné une perte de poids persistante chez 2 patients sur 3 qui présentaient une obésité hypothalamique.¹¹² Des études plus puissantes et avec plus de patients sont encore nécessaires, mais les traitements sympathomimétiques semblent prometteurs puisque la régulation négative de l'activité sympathique centrale est un des mécanismes centraux de la réduction du BMR (Body Métabolic Rate) dans l'obésité hypothalamique.¹⁰⁶

Les analogues de la somatostatine (Octréotide) entraînent une inhibition de l'hyper-insulinémie, qui est une des causes majeures de l'hyperphagie et de la prise de poids. Un essai a permis de montrer, après 6 mois de traitement par Octreotide chez huit enfants avec une obésité hypothalamique anatomique, une perte de poids significative chez 5 patients, et une stabilisation pondérale chez 3 d'entre eux.¹¹³ Quatre ans plus tard, ces résultats ont été pondérés par un essai randomisé du même auteur, en double aveugle contre placebo où seule une stabilisation pondérale a pu être notée dans le groupe Octréotide, comparée à une prise pondérale dans le groupe placebo.¹¹⁴ Des essais à long-terme sont nécessaires avant de recommander la prise de ces traitements.

Une étude a rapporté une perte de poids, sans symptôme d'hyperthyroïdie et avec une densité osseuse améliorée après un traitement supra-physiologique par des hormones thyroïdiennes (T3) chez trois patients avec une obésité hypothalamique secondaire à une tumeur cérébrale.¹¹⁵

La Sibutramine est un inhibiteur non-spécifique de la sérotonine et de la recapture de la noradrénaline qui est largement utilisé dans le traitement de l'obésité.¹⁰⁶ Un essai randomisé en double aveugle versus placebo du traitement par Sibutramine chez 19 patients avec une obésité hypothalamique (étiologies anatomiques et génétiques diverses) a montré une réduction significative du poids chez ces enfants, même si elle était moins forte que chez les autres enfants obèses.¹¹⁶

Les analogues du GLP-1 (Liraglutide ou Exenatide), de par leurs effets gastriques et centraux, pourraient être une option thérapeutique. Lors de l'utilisation d'Exenatide (ou de Liraglutide) chez 9 patients avec une obésité hypothalamique, la perte de poids moyenne était de $13,1 \pm 5,1$ kg, avec un suivi maximal de 51 mois.¹¹⁷ Un essai randomisé multicentrique testant l'Exenatide est en cours en France (CRANIOEXE, PHRC).

Le traitement chirurgical de l'obésité reste une option qui mérite d'être étudiée chez ces patients. En effet, des études animales ont montré un effet significatif de la Vagotomie en prévention de l'hyper-insulinémie et de la prise pondérale secondaire à des lésions hypothalamiques.¹¹⁸ Peu d'auteurs ont étudié cette thérapeutique chez des patients, mais une réduction pondérale significative a été rapportée chez les 5 patients qui ont été publiés.^{119,120}

La chirurgie bariatrique « classique » est une alternative qui est beaucoup utilisée et assez efficacement dans les obésités morbides « simples ». Elle n'est cependant pas très répandue en pratique. Pourtant dans les cas d'obésité de Grade III ($IMC \geq 40$), la Sleeve Gastrectomy semble prometteuse.¹²¹ Une méta-analyse publiée en 2013 retrouve des diminutions pondérales importantes avec les trois techniques proposées (Anneau gastrique, Sleeve Gastrectomy, Roux-en-Y By-pass) chez des patients avec une obésité hypothalamique après traitement d'un craniopharyngiome, mais son effet est limité dans le temps.¹²²

5 – Troubles neuropsychologiques et scolarité

L'atteinte hypothalamique, qu'elle soit due à la tumeur elle-même ou à la chirurgie de résection tumorale (lorsqu'elle ne respecte pas l'hypothalamus), entraîne des troubles comportementaux et neuropsychologiques et altère la qualité de vie des patients atteints d'un craniopharyngiome.¹²³

Özyurt & Al ont comparé, à l'aide de différents tests neuropsychologiques, les performances mnésiques et des fonctions exécutives de 15 patients (âge médian : 17,3 ans) ayant été opérés d'un craniopharyngiome envahissant l'hypothalamus (grade 1 ou 2) dans l'enfance avec celles de 24 patients d'un groupe contrôle dont les critères d'âge, de sexe et d'intelligence étaient appariés avec le groupe de patients étudiés. Les patients du groupe craniopharyngiome ont montré de manière significative de moins bonnes performances que les

patients du groupe contrôle dans les tests de mémoire et de fonctions exécutives.¹²⁴ Par ailleurs, une fois adulte, les patients opérés d'un craniopharyngiome dans l'enfance sembleraient être sexuellement moins actifs que la population générale, malgré l'absence de cause organique sous-jacente.¹²⁵

Ces résultats peuvent expliquer les problèmes scolaires rencontrés par nos patients, et suggèrent que l'envahissement hypothalamique serait à l'origine du problème.

Chapitre 2 : Le contrôle tumoral

Comme déjà mentionné, l'histologie bénigne de cette tumeur implique théoriquement que son exérèse complète, quand elle est possible, permet d'obtenir la guérison du patient.

L'enjeu majeur de la nouvelle attitude thérapeutique qui se veut moins agressive chirurgicalement sur la tumeur afin de préserver les fonctions hypothalamiques est bien sûr de permettre un contrôle tumoral satisfaisant et non-inférieur à celui obtenu habituellement avec l'attitude de résection complète.

Dans notre CP, la survie globale à 14 ans est de 99,2%, et la survie sans progression à 10 ans est de 72% (Figures 21 et 22).

Sterkenburg & Al rapportent une survie globale à 20 ans de 88% (± 3) et une survie sans progression à 20 ans de 58% (± 5).⁹⁷ Par ailleurs, ils comparent la survie globale et la survie sans progression des enfants ayant bénéficié d'une résection complète ou non et ne retrouvent pas de différence significative (Figure 28). Dans cette série, seul l'envahissement préopératoire de l'hypothalamus semble produire une différence significative quant à la survie globale (survie globale grade 0 à 20 ans = 95% (± 4) ; survie globale grade 1 ou 2 à 20 ans = 84% (± 4) ; $p = 0,006$), mais sans différence quant à la survie sans progression.⁹⁷

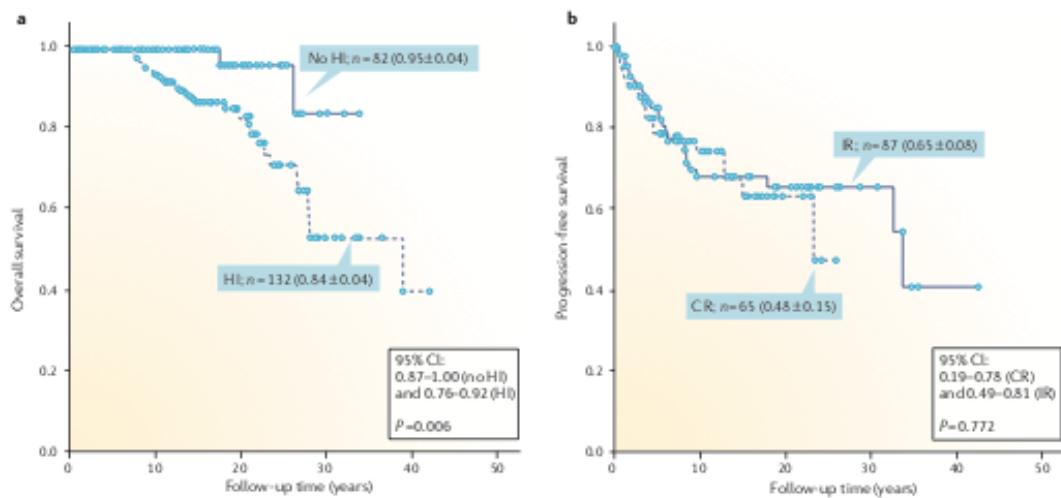


Figure 28 – Survie globale et survie sans progression rapportées par Sterkenburg et al.

Sterkenburg AS, Hoffmann A, Gebhardt U, Warmuth-Metz M, Daubenbüchel AMM, Müller HL. Survival, hypothalamic obesity, and neuropsychological/psychosocial status after childhood-onset craniopharyngioma: newly reported long-term outcomes. *Neuro-Oncol.* 2015;17(7):1029-1038.

D'autres séries chirurgicales rapportent des résultats plus discordants quant à la survie globale des enfants. En effet, en 2008, Yu Qi Zhang rapporte 202 cas de craniopharyngiomes pédiatriques opérés, dont 97 sont perdus de vue au cours du suivi mais dont les 105 enfants restants auraient une survie globale à 5 ans de 68,2%.¹²⁶ Ces résultats semblent très éloignés de ceux obtenus dans notre série et dans les autres séries de la littérature. Nous nous devons donc de n'exploiter la conclusion de ces travaux qu'avec beaucoup de précautions.

Ces résultats, ainsi que ceux d'une méta-analyse récente, confirment l'hypothèse que la résection complète n'est pas supérieure à la chirurgie respectant l'hypothalamus en terme de récurrence tumorale.^{11,127}

Chapitre 3 : Les déficits endocriniens

1 – Diabète insipide

En raison de ses rapports anatomiques avec la tige pituitaire et la post-hypophyse, le craniopharyngiome est une tumeur qui est parfois responsable d'un diabète insipide. En effet, certains patients présentent un diabète insipide en préopératoire. Dans notre CP, 30 patients (23,6%) présentaient déjà un diabète insipide avant la chirurgie et seuls 8% des patients de la CH présentaient un diabète insipide en préopératoire. Ce dernier chiffre est de façon certaine sous-estimé car le DI n'était pas recherché ou noté de manière systématique à l'époque dans les dossiers. Cette limite est inhérente à la conception des études rétrospectives (CH) et aux problèmes de récupération des données.

En 2005, Zuccaro & Al recherchent un diabète insipide en préopératoire chez 153 enfants atteints d'un craniopharyngiome et retrouvent une prévalence de 14%.³ En 2018, Yamada & Al retrouvent un diabète insipide en préopératoire chez 32,3% de leurs patients.⁶³

Peu d'études mentionnent leur taux de diabète insipide pré-opératoire.^{128,129} Dès lors, nous pouvons supposer que les modalités de recherche du diabète insipide en préopératoire ne sont pas standardisées chez tous les patients et dans toutes les équipes.

Cela pourrait expliquer ces résultats discordants d'une série chirurgicale à l'autre.

En revanche, en post-opératoire, le taux de diabète insipide augmente nettement, puisqu'il est de 82% chez les patients de notre CP et de 98% chez les patients de notre CH aux dernières nouvelles (Figure 12). La différence entre les deux groupes est statistiquement significative ($p < 0,01$).

Dans une méta-analyse récente, le taux de diabète insipide post-opératoire rapporté est de 69,1% (1437 patients sur 2076), mais ce taux est extrêmement variable d'une série à l'autre (de 33% à 100% selon les séries analysées) et les critères diagnostiques du diabète insipide ne sont pas standardisés d'une série à l'autre, ce qui rend l'interprétation de ce résultat difficile.⁵⁸

En effet, la nouvelle approche chirurgicale (CP) permet d'être moins agressif sur l'infundibulum et l'hypophyse que l'ancienne approche (CH), ce qui expliquerait la prévalence plus faible de DI dans le groupe CP.

2 – Axes antéhypophysaires

Les patients porteurs d'un craniopharyngiome, en raison de ses rapports anatomiques avec l'antéhypophyse et la tige pituitaire, peuvent présenter des déficits hormonaux des différents axes antéhypophysaires. En effet, dans notre série prospective, en préopératoire, 38,9% des patients présentaient un déficit corticotrope, 36,1% présentaient un déficit thyrotrope et 52,0% présentaient un déficit somatotrope. Comme pour le diabète insipide, l'absence de bilans biologiques exhaustifs préopératoires systématiques dans les séries rend ces résultats difficiles à comparer à la littérature.^{3,63,128,129}

La chirurgie d'exérèse du craniopharyngiome aggrave ces déficits hormonaux. En effet, au dernier contrôle post-opératoire, 71% des patients avaient un déficit corticotrope, 78% présentaient un déficit thyrotrope, 79% un déficit gonadotrope, et 82% avaient un diabète insipide.

Comparativement à la série historique rétrospective, la prévalence de ces déficits endocriniens au dernier contrôle est significativement inférieure chez les patients de la cohorte prospective (Figure 12).

Dans la littérature, après une exérèse complète, les patients porteurs d'un craniopharyngiome auraient environ 2,5 fois plus de probabilité de développer au moins un déficit endocrinien comparé aux patients qui auraient bénéficié d'une exérèse incomplète associée à une radiothérapie.¹³⁰

Ces résultats sont aussi expliqués par la plus grande probabilité de ne pas abîmer le complexe hypothalamo-hypophysaire au cours d'une chirurgie respectant l'hypothalamus qu'au cours d'une résection complète.

Chapitre 4 : Résultats chirurgicaux

1 – Résultats visuels

Dans notre série, 55,3% des patients de la CP présentaient une baisse d'acuité visuelle d'au moins un œil au moment du diagnostic. Ce chiffre varie largement de 42 à 60% selon les séries dans la littérature.^{53,131}

Dans la CP, 43,7% des patients ont présenté une amélioration de la fonction visuelle entre la présentation et le dernier contrôle. Au total, 96,1% des patients présentaient une stabilité ou une amélioration au dernier contrôle. Ces résultats semblent comparables à ceux retrouvés dans la littérature (Figures 29 et 30).⁵⁸

Certaines équipes rapportent une supériorité de la voie endoscopique endonasale par rapport à la voie trans-crânienne en termes de résultats visuels.^{58,63,132} Cependant, les indications à la résection endoscopique endonasale des craniopharyngiomes se limitent le plus souvent aux tumeurs de Grade 0 ou 1 de notre classification d'envahissement hypothalamique.⁶

Ces craniopharyngiomes étant (le plus souvent) en position infra-chiasmatique, l'abord endonasal semble donc adapté pour contrôler les nerfs optiques. Cependant, cette caractéristique n'est pas exportable aux craniopharyngiomes de plus haut grade ou à ceux s'étendant plus haut que le chiasma optique.

Cette différence de résultats visuels entre les deux techniques (trans-crânienne et endonasale) réside donc probablement plus dans la caractéristique même des craniopharyngiomes étudiés dans chacune des dites séries que dans l'abord chirurgical emprunté.

Study	No. of Patients	GTR, STR, %		Recurrence After GTR, %		Operative Mortality, %		Neurological Morbidity, %		Vision Improvement, %		Vision Worsening, %		Obesity or Hyperphagia, %		Overall Survival, %	
Colangelo et al, ²⁶ 1990	32	22	78	14	12	12	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	75		
Fischer et al, ³² 1990	37	19	81	57	0	N/A	34	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	92		
Yasargil et al, ⁶³ 1990	144	90	10	7	2.9	N/A	90	36	13	N/A	N/A	N/A	N/A	80			
Samii and Bini, ⁶⁵ 1991	34	100	0	3	0	0	>80	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A			
Symon et al, ⁵⁸ 1991	50	60	40	10	4	10.9	>50	N/A	N/A	N/A	N/A	8.7	76				
Hoffman et al, ³⁷ 1992	50	90	10	29	2	6	93	36	41	52	98						
Tomita and McLone, ⁵¹ 1993	27	78	22	14	0	N/A	81	80	19	N/A	93						
Pierre-Kahn et al, ⁵⁰ 1994	30	83	17	N/A	0	N/A	N/A	31	29	N/A	N/A						
Maira et al, ²² 1995	22	71	29	0	0	4.5	N/A	N/A	N/A	N/A	86.4						
Mark et al, ⁴⁵ 1995	49	39	61	37	10	10.2	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A						
De Vile et al, ²⁷ 1996	75	40	60	10	0	13	80	N/A	N/A	15	88						
Shibuya et al, ⁵⁴ 1996	22	N/A	N/A	N/A	0	7%	97	72	9	N/A	90						
Bulow et al, ²⁴ 1998	26	73	27	N/A	8	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	88						
Fisher et al, ³³ 1998	30	27	73	N/A	0	N/A	83	N/A	N/A	N/A	93						
Khafaga et al, ⁴¹ 1998	44	39	61	N/A	16	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	73						
Fahlbusch et al, ³¹ 1999	94	46	54	19	0	0	N/A	71	15	6.7	91.5						
Kim et al, ⁴² 2001	36	100	0	39	0	42	94	N/A	25	6	89						
Merchant et al, ⁴⁶ 2002	30	27	73	38	0	10	50	N/A	17	N/A	97						
Van Effenterre and Boch, ¹⁰ 2002	122	79	21	13	2.5	8	57	70	11	36	89						
Chen et al, ²⁵ 2003	36	19	81	N/A	5.6	14	67	50	31	N/A	N/A						
Kalapurakal et al, ³⁸ 2003	25	76	24	32	0	N/A	100	N/A	N/A	32	100						
Gonc et al, ³⁴ 2004	66	33	67	41	2	10.6	52	N/A	N/A	N/A	80						
Stripp et al, ⁵⁷ 2004	76	62	38	N/A	1	N/A	80	21	15	49	89						
Albright et al, ²³ 2005	27	67	33	11	0	11	N/A	N/A	19	N/A	N/A						
Ersahin et al, ³⁰ 2005	87	43	57	5	7	15	33	N/A	5	N/A	89						
Karavitaki et al, ³⁹ 2005	42	17	83	0	0	12.9	65	N/A	6	39	80						
Lena et al, ⁴⁴ 2005	47	66	34	26	2.4	N/A	86	16	16	48	94						
Minamida et al, ⁴⁷ 2005	37	70	30	15	0	2.7	N/A	N/A	2.7	N/A	94						
Motollese et al, ⁴⁸ 2005	36	74	26	16	6	N/A	100	N/A	14	N/A	89						
Saint-Rose et al, ⁵² 2005	66	50	50	36	N/A	N/A	N/A	68	21	70	N/A						
Shirane et al, ⁵⁵ 2005	42	71	29	20	0	6.7	Most	N/A	N/A	N/A	93						
Sosa et al, ⁵⁶ 2005	35	83	17	41	0	20	91	N/A	17	N/A	97						
Thompson et al, ⁵⁹ 2005	48	33	67	50	0	15	84	61	N/A	20	96						
Tomita and Bowman, ⁶⁰ 2005	54	61	39	27	0	9	87	43	13	28	90						
Zuccaro, ¹¹ 2005	153	69	31	0	3	10	50	45	8.5	35	87.5						
Xu et al, ⁶² 2005	51	92	8	17	0	8	N/A	N/A	N/A	N/A	94						
Dhellemmes and Vinchon, ²⁸ 2006	37	65	35	43	0	8	N/A	7	24	48	89						
Di Rocco et al, ²⁹ 2006	54	78	22	7	3.7	18	56	44	11	18	93						
Gupta et al, ³⁵ 2006	72 ^b	26	74	11	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A						
Hafez et al, ³⁶ 2006	62	50	50	20	6	6	85	68	5	N/A	N/A						
Ohmori et al, ⁴⁹ 2007	27	93	7	14	3.7	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	93						
Puget et al, ⁵¹ 2007 (retrospective group)	66	50	50	36	1.5	6	94	68	21	70	94						
Puget et al, ⁵¹ 2007 (prospective group)	22	23	77	0	0	14	100	N/A	0	27	100						
Lee et al, ⁴³ 2008	66	N/A	N/A	N/A	0	6	66.7	N/A	N/A	18	97						
Shi et al, ⁵³ 2008	309	89.3	10.7	14	3.9	6	53	42	5.5	N/A	94						
Zhang et al, ⁶⁴ 2008	202	40	60	0	1	5.4	81	42	5	22	<70						
Elliott et al, ⁶ 2010	57	100	0	20	3.5	12	78	56.5	25	15	93						
Kawamata et al, ⁴⁰ 2010	55	22	78	N/A	0	N/A	45	N/A	33	N/A	89						
Average values	-	60.9	39.1	17.6	2.6	9.4	69.1	47.7	13.0	32.2	90.3						

^aGTR, gross total resection; DI, diabetes insipidus; STR, subtotal resection; N/A, not available.

^bExtent of resection data based on 72 patients who had >12 months of follow-up.

Figure 29 – Revue de la littérature des résultats visuels et chirurgicaux après chirurgie d'un craniopharyngiome par voie transcrânienne.

Elliott RE, Jane JA, Wisoff JH. Surgical management of craniopharyngiomas in children: meta-analysis and comparison of transcranial and transsphenoidal approaches. Neurosurgery. 2011;69(3):630-643; discussion 643.

TABLE 6. Major Surgical Series of Endoscopic and Microscopic Transsphenoidal Resection of Primary Pediatric Craniopharyngiomas: Surgical Outcomes, Morbidity, and Mortality^a

Study	No. of Patients	GTR, %	STR, %	Recurrence After GTR, %	Operative Mortality, %	Neurological Morbidity, %	DI, %	Visual Improvement, %	Vision Worsening, %	Obesity or Hyperphagia, %	CSF Leak, %	Meningitis, %	Overall Survival, %
Landolt and Zachmann, ⁷² 1991	10	N/A	N/A	N/A	10	N/A	50	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	86
Honegger et al, ⁷⁰ 1992	19	79	21	0	0	5	8	87.5	5	N/A	N/A	5.3	95
Laws, ⁷³ 1994	76	N/A	N/A	7	2.6	4.9	30	N/A	1.3	N/A	16	8	92.1
Abe and Ludeke, ⁶⁶ 1999	11	27	73	0	0	0	50	N/A	0	N/A	0	N/A	N/A
Fahlbusch et al, ³¹ 1999	35	86	14	0	0	0	N/A	87	0	N/A	3	3	91.4
Maira et al, ⁷⁴ 2004	57	56	44	N/A	0	0	14	N/A	0	N/A	17.5	0	96
Couldwell et al, ⁶⁷ 2004	27	74	26	20	0	N/A	4	N/A	0	N/A	6	0	N/A
Caldarelli et al, ¹² 2005	11	N/A	N/A	N/A	18	N/A	Rare	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Chakrabarti et al, ⁵ 2005	68	90	10	10	0	0	67	87	3	40	1.5	0	N/A
Frank et al, ⁶⁹ 2006	10	70	30	0	0	0	30	75	0	20	30	10	N/A
Fatemi et al, ⁶ 2009	18	17	83%	0	0	0	46	92	0	N/A	6	6	100
Kitano and Taneda, ⁷¹ 2009	20	86	14	11	0	20	50	80	15	15	15	0	N/A
Jane et al, ¹⁸ 2010	11	100	0	18	0	9	71	75	9	27	0	0	100
Average values	-	72.1	27.9	8	1.3	3.1	23.9	85.5	2.3	32.1	9.4	2.9	93.9

Figure 30 – Revue de la littérature des résultats visuels et chirurgicaux après chirurgie d'un craniopharyngiome par voie transsphénoïdale.

Elliott RE, Jane JA, Wisoff JH. Surgical management of craniopharyngiomas in children: meta-analysis and comparison of transcranial and transsphenoidal approaches. *Neurosurgery*. 2011;69(3):630-643; discussion 643.

2 – Morbidité chirurgicale

Les complications chirurgicales retrouvées notre série semblent comparables à celles rapportées dans la littérature (Tableau 2).^{3,63,129,133}

Cependant, la majorité des séries chirurgicales publiées présentent des complications qui semblent liées à leur modalité thérapeutique. Par exemple, le taux de fuite de LCR est supérieur dans les séries endoscopiques trans-sphénoïdales en comparaison aux séries classiques (Figures 29 et 30).

	Nb de patients	RC %	Abord trans-sphénoïdal %	HED ou HSD %	Fuite de LCR %	Épilepsie %	Infection %	Déficit neurologique focal %	Décès péri-opératoire %
<i>Fahlbusch et al. (1999)</i>	35	43,3	-	0	0	0	0	0	0
<i>Zuccaro G et al. (2005)</i>	153	69	0,7	12	-	9	4	4	3,20
<i>Malluci et al. (2012)</i>	20	30	0	5	5	5	0	0	0
<i>Ali et al. (2013)</i>	7	100	100	0	14,3	0	0	0	0
<i>Cavallo et al. (2014)</i>	20	70	100	0	5	0	0	2	0
<i>Bakhsheshian et al. (2016)</i>	1961	-	28,8	7,3	0,90	17,5	-	9	0,50
<i>Yamada et al. (2018)</i>	65	91	100	0	9,20	0	10,8	0	0
<i>Madsen et al. (2019)</i>	43	74,4	65,1	-	7,1	-	0	-	0
<i>Necker CP</i>	127	17,3	23,6	3,2	2,4	0	1,6	0,8	0,8

Tableau 2 – Tableau récapitulatif des complications chirurgicales de la cohorte prospective de Necker, comparaison avec les séries récentes de la littérature

(RC = résection complète ; HED = hématoxe extradural ; HSD = hématoxe sous-dural ; LCR = liquide céphalo-rachidien)

Chapitre 5 : Limites de l'étude

Notre étude présente cependant plusieurs limitations que nous allons détailler dans ce chapitre.

Les patients de la CH ont été inclus dans l'étude de manière rétrospective. Cela entraîne des biais d'interprétation inhérents à toute étude rétrospective et empêche l'étude de certains résultats comme celle des déficits endocriniens préopératoires ou encore la standardisation des tests neuropsychologiques qui auraient pu être comparés à ceux de la CP s'ils avaient été réalisés dans la CH. Cependant, étant donné la nature relativement objective des variables évaluées dans la CH pour l'interprétation de nos résultats principaux, cela ne semble pas être un obstacle à leur comparaison avec ceux de la CP.

La différence entre les durées moyennes de suivi entre les deux cohortes était restée un des principaux biais du travail publié par Elowe-Gruau et al. en 2013. Cette différence n'est aujourd'hui plus présente et les suivis moyens sont comparables entre les deux groupes.

L'analyse des déficits somatotropes dans nos séries doit aussi être faite avec précaution car la présence d'une hypothyroïdie associée peut participer à la cassure de la courbe de croissance et biaiser l'interprétation de la prévalence des déficits somatotropes purs dans cette série.

Enfin, les modalités d'irradiation post-opératoire ne sont pas les mêmes entre la CP (Protonthérapie) et la CH (Radiothérapie conventionnelle). Cependant, la différence entre radiothérapie conventionnelle et protonthérapie réside principalement dans sa tolérance et ses effets indésirables, plutôt que dans son efficacité tumorale.^{134,135} Ce point ne semble donc pas être un obstacle majeur à l'extrapolation de nos résultats vers d'autres équipes.

Conclusion

Cette étude confirme les résultats précédemment rapportés par les travaux de l'équipe de Necker concernant la faisabilité, la sûreté et la supériorité de la chirurgie respectant l'hypothalamus par rapport à la chirurgie de résection maximaliste sur la prévalence du syndrome hypothalamique, des déficits endocriniens et du contrôle tumoral des craniopharyngiomes pédiatriques.

Les stratégies chirurgicales adoptées pour ces tumeurs doivent être raisonnables et prioriser l'épargne hypothalamique par rapport à l'exérèse complète en cas d'envahissement hypothalamique, même si cela implique la nécessité d'un traitement adjuvant par radiothérapie.

Le développement de telles stratégies ne peut se faire que par des équipes expertes dans le domaine, en concertation multidisciplinaire, d'autant plus qu'il s'agit d'une pathologie rare et complexe, développée dans un environnement anatomo-fonctionnel très riche, à préserver autant que possible pour assurer une bonne qualité de vie à ces patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Sainte-Rose C, Puget S, Wray A, et al. Craniopharyngioma: the pendulum of surgical management. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 2005;21(8-9):691-695. doi:10.1007/s00381-005-1209-2
2. Yaşargil MG, Curcic M, Kis M, Siegenthaler G, Teddy PJ, Roth P. Total removal of craniopharyngiomas. Approaches and long-term results in 144 patients. *J Neurosurg.* 1990;73(1):3-11. doi:10.3171/jns.1990.73.1.0003
3. Zuccaro G. Radical resection of craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 2005;21(8-9):679-690. doi:10.1007/s00381-005-1201-x
4. Van Effenterre R, Boch A-L. Craniopharyngioma in adults and children: a study of 122 surgical cases. *J Neurosurg.* 2002;97(1):3-11. doi:10.3171/jns.2002.97.1.0003
5. Thompson D, Phipps K, Hayward R. Craniopharyngioma in childhood: our evidence-based approach to management. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 2005;21(8-9):660-668. doi:10.1007/s00381-005-1210-9
6. 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. doi:10.3171/ped.2007.106.1.3
7. Elowe-Gruau E, Beltrand J, Brauner R, et al. Childhood craniopharyngioma: hypothalamus-sparing surgery decreases the risk of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2376-2382. doi:10.1210/jc.2012-3928
8. Puget S, Beccaria, K., Alapetite C, et al. Les craniopharyngiomes de l'enfant : stratégie de prise en charge. *JNDES.* 2017;86(86).
9. Wisoff JH, Donahue BR, Albright AL, Pollack IF, Adelson PD. *Principles and Practice of Pediatric Neurosurgery.* Vol 560-570. New York : Thieme Medical Publishers. New York : Thieme Medical Publishers; 2007. <https://www.thieme.com/books-main/neurosurgery/product/1681-principles-and-practice-of-pediatric-neurosurgery>. Accessed June 9, 2018.
10. Becker G, Kortmann RD, Skalej M, Bamberg M. The role of radiotherapy in the treatment of craniopharyngioma--indications, results, side effects. *Front Radiat Ther Oncol.* 1999;33:100-113.
11. Müller HL, Merchant TE, Puget S, Martinez-Barbera J-P. New outlook on the diagnosis, treatment and follow-up of childhood-onset craniopharyngioma. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(5):299-312. doi:10.1038/nrendo.2016.217
12. Puget S. Treatment Strategies in Childhood Craniopharyngioma. *Front Endocrinol.* 2012;3. doi:10.3389/fendo.2012.00064
13. Boulant JA. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2000;31 Suppl 5:S157-161. doi:10.1086/317521
14. Li D-P, Pan H-L. Glutamatergic inputs in the hypothalamic paraventricular nucleus maintain sympathetic vasomotor tone in hypertension. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 2007;49(4):916-925. doi:10.1161/01.HYP.0000259666.99449.74
15. Gillette MU, Reppert SM. The hypothalamic suprachiasmatic nuclei: circadian patterns of vasopressin secretion and neuronal activity in vitro. *Brain Res Bull.* 1987;19(1):135-139.
16. Chou TC, Scammell TE, Gooley JJ, Gaus SE, Saper CB, Lu J. Critical Role of Dorsomedial Hypothalamic Nucleus in a Wide Range of Behavioral Circadian Rhythms. *J Neurosci.* 2003;23(33):10691-10702. doi:10.1523/JNEUROSCI.23-33-10691.2003
17. Marchant NJ, Furlong TM, McNally GP. Medial Dorsal Hypothalamus Mediates the Inhibition of Reward Seeking after Extinction. *J Neurosci.* 2010;30(42):14102-14115.

doi:10.1523/JNEUROSCI.4079-10.2010

18. Hashikawa Y, Hashikawa K, Falkner AL, Lin D. Ventromedial Hypothalamus and the Generation of Aggression. *Front Syst Neurosci.* 2017;11. doi:10.3389/fnsys.2017.00094
19. Papez JW. A PROPOSED MECHANISM OF EMOTION. *Arch Neurol Psychiatry.* 1937;38(4):725-743. doi:10.1001/archneurpsyc.1937.02260220069003
20. Abrahamson EE, Moore RY. The posterior hypothalamic area: chemoarchitecture and afferent connections. *Brain Res.* 2001;889(1-2):1-22. doi:10.1016/s0006-8993(00)03015-8
21. Anand BK, Brobeck JR. Localization of a "feeding center" in the hypothalamus of the rat. *Proc Soc Exp Biol Med Soc Exp Biol Med N Y N.* 1951;77(2):323-324.
22. Hurley SW, Johnson AK. The role of the lateral hypothalamus and orexin in ingestive behavior: a model for the translation of past experience and sensed deficits into motivated behaviors. *Front Syst Neurosci.* 2014;8. doi:10.3389/fnsys.2014.00216
23. Hoebel BG, Teitelbaum P. Weight regulation in normal and hypothalamic hyperphagic rats. *J Comp Physiol Psychol.* 1966;61(2):189-193.
24. Bray GA, Gallagher TF. Manifestations of hypothalamic obesity in man: a comprehensive investigation of eight patients and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1975;54(4):301-330.
25. Gold RM. Hypothalamic obesity: the myth of the ventromedial nucleus. *Science.* 1973;182(4111):488-490.
26. Bray GA. Genetic, hypothalamic and endocrine features of clinical and experimental obesity. *Prog Brain Res.* 1992;93:333-340; discussion 340-341.
27. Barone FC, Zarco de Coronado I, Wayner MJ. Gastric distension modulates hypothalamic neurons via a sympathetic afferent path through the mesencephalic periaqueductal gray. *Brain Res Bull.* 1995;38(3):239-251.
28. Buggy J, Hoffman WE, Phillips MI, Fisher AE, Johnson AK. Osmosensitivity of rat third ventricle and interactions with angiotensin. *Am J Physiol.* 1979;236(1):R75-82. doi:10.1152/ajpregu.1979.236.1.R75
29. Bichet DG. Vasopressin and the Regulation of Thirst. *Ann Nutr Metab.* 2018;72 Suppl 2:3-7. doi:10.1159/000488233
30. Plum F, Van Uiter R. Nonendocrine diseases and disorders of the hypothalamus. *Res Publ - Assoc Res Nerv Ment Dis.* 1978;56:415-473.
31. Hess WR. Hypothalamus und die Zentren des autonomen Nervensystems: Physiologie. *Arch Für Psychiatr Nervenkrankh.* 1936;104(1):548-557. doi:10.1007/BF01814243
32. Sano K, Mayanagi Y, Sekino H, Ogashiwa M, Ishijima B. Results of stimulation and destruction of the posterior hypothalamus in man. *J Neurosurg.* 1970;33(6):689-707. doi:10.3171/jns.1970.33.6.0689
33. Barkhoudarian G, Laws ER. Craniopharyngioma: history. *Pituitary.* 2013;16(1):1-8. doi:10.1007/s11102-012-0402-z
34. Luschka H von. Der Hirnanhang und die Steissdrüse. *Berlin Cited Boyce Beadles.* 1860.
35. Erdheim J t. Uber hypophysenganggeschwuwuste und hirncholesteatome. *Gerold Wien.* 1904.
36. RUBERT BOYCE M. A further contribution to the study of the pathology of the hypophysis cerebri. *J Pathol Bacteriol.* 1893;1:347.
37. Halstead AE. Remarks on the operative treatment of tumors of the hypophysis. *Trans Am Surg Assoc.* 1910;28:73-93.
38. Cohen-Gadol AA, Liu JK, Laws ER. Cushing's first case of transsphenoidal surgery: the launch of the pituitary surgery era. *J Neurosurg.* 2005;103(3):570-574. doi:10.3171/jns.2005.103.3.0570

39. Cushing H. The surgical mortality percentages pertaining to a series of two thousand verified intracranial tumors: Standards of computation. *Arch Neurol Psychiatry*. 1932;27(6):1273-1280. doi:10.1001/archneurpsyc.1932.02230180002001
40. Grant FC. Surgical experience with tumors of the pituitary gland. *J Am Med Assoc*. 1948;136(10):668-672.
41. Gordy PD, Peet MM, Kahn EA. The surgery of the craniopharyngiomas. *J Neurosurg*. 1949;6(6):503-517. doi:10.3171/jns.1949.6.6.0503
42. Matson DD, Crigler JF. Management of craniopharyngioma in childhood. *J Neurosurg*. 1969;30(4):377-390. doi:10.3171/jns.1969.30.4.0377
43. Weiner HL, Wisoff JH, Rosenberg ME, et al. Craniopharyngiomas: a clinicopathological analysis of factors predictive of recurrence and functional outcome. *Neurosurgery*. 1994;35(6):1001-1010; discussion 1010-1011.
44. Petito CK. Craniopharyngioma: prognostic importance of histologic features. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996;17(8):1441-1442.
45. Sekine S, Shibata T, Kokubu A, et al. Craniopharyngiomas of adamantinomatous type harbor beta-catenin gene mutations. *Am J Pathol*. 2002;161(6):1997-2001.
46. Buslei R, Nolde M, Hofmann B, et al. Common mutations of beta-catenin in adamantinomatous craniopharyngiomas but not in other tumours originating from the sellar region. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2005;109(6):589-597. doi:10.1007/s00401-005-1004-x
47. Hölsken A, Kreutzer J, Hofmann BM, et al. Target gene activation of the Wnt signaling pathway in nuclear beta-catenin accumulating cells of adamantinomatous craniopharyngiomas. *Brain Pathol Zurich Switz*. 2009;19(3):357-364. doi:10.1111/j.1750-3639.2008.00180.x
48. Hofmann BM, Kreutzer J, Saeger W, et al. Nuclear beta-catenin accumulation as reliable marker for the differentiation between cystic craniopharyngiomas and Rathke cleft cysts: a clinico-pathologic approach. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(12):1595-1603. doi:10.1097/01.pas.0000213328.64121.12
49. Müller HL. Craniopharyngioma and hypothalamic injury: latest insights into consequent eating disorders and obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2016;23(1):81-89. doi:10.1097/MED.0000000000000214
50. Olsson DS, Andersson E, Bryngelsson I-L, Nilsson AG, Johannsson G. Excess mortality and morbidity in patients with craniopharyngioma, especially in patients with childhood onset: a population-based study in Sweden. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):467-474. doi:10.1210/jc.2014-3525
51. Erfurth EM, Holmer H, Fjalldal SB. Mortality and morbidity in adult craniopharyngioma. *Pituitary*. 2013;16(1):46-55. doi:10.1007/s11102-012-0428-2
52. Garnett MR, Puget S, Grill J, Sainte-Rose C. Craniopharyngioma. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:18. doi:10.1186/1750-1172-2-18
53. Wan MJ, Zapotocky M, Bouffet E, Bartels U, Kulkarni AV, Drake JM. Long-term visual outcomes of craniopharyngioma in children. *J Neurooncol*. January 2018. doi:10.1007/s11060-018-2762-3
54. Vinchon M, Weill J, Delestret I, Dhellemmes P. Craniopharyngioma and hypothalamic obesity in children. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2009;25(3):347-352. doi:10.1007/s00381-008-0754-x
55. Nielsen EH, Jørgensen JO, Bjerre P, et al. Acute presentation of craniopharyngioma in children and adults in a Danish national cohort. *Pituitary*. 2013;16(4):528-535. doi:10.1007/s11102-012-0451-3
56. Sorva R. Children with craniopharyngioma. Early growth failure and rapid postoperative weight gain. *Acta Paediatr Scand*. 1988;77(4):587-592.
57. Villani RM, Tomei G, Bello L, et al. Long-term results of treatment for

- craniopharyngioma in children. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 1997;13(7):397-405.
58. Elliott RE, Jane JA, Wisoff JH. Surgical management of craniopharyngiomas in children: meta-analysis and comparison of transcranial and transsphenoidal approaches. *Neurosurgery*. 2011;69(3):630-643; discussion 643. doi:10.1227/NEU.0b013e31821a872d
 59. DeVile CJ, Grant DB, Hayward RD, Stanhope R. Growth and endocrine sequelae of craniopharyngioma. *Arch Dis Child*. 1996;75(2):108-114.
 60. Müller HL, Gebhardt U, Faldum A, et al. Functional capacity and body mass index in patients with sellar masses--cross-sectional study on 403 patients diagnosed during childhood and adolescence. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2005;21(7):539-545. doi:10.1007/s00381-005-1166-9
 61. Müller HL, Bruhnken G, Emser A, et al. Longitudinal study on quality of life in 102 survivors of childhood craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2005;21(11):975-980. doi:10.1007/s00381-004-1124-y
 62. Tatreau JR, Patel MR, Shah RN, et al. Anatomical considerations for endoscopic endonasal skull base surgery in pediatric patients. *The Laryngoscope*. 2010;120(9):1730-1737. doi:10.1002/lary.20964
 63. Yamada S, Fukuhara N, Yamaguchi-Okada M, et al. Therapeutic outcomes of transsphenoidal surgery in pediatric patients with craniopharyngiomas: a single-center study. *J Neurosurg Pediatr*. March 2018:1-14. doi:10.3171/2017.10.PEDS17254
 64. Ali ZS, Lang S-S, Kamat AR, et al. Suprasellar pediatric craniopharyngioma resection via endonasal endoscopic approach. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2013;29(11):2065-2070. doi:10.1007/s00381-013-2153-1
 65. Locatelli D, Massimi L, Rigante M, et al. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery for sellar tumors in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(11):1298-1302. doi:10.1016/j.ijporl.2010.08.009
 66. Kiehna EN, Merchant TE. Radiation therapy for pediatric craniopharyngioma. *Neurosurg Focus*. 2010;28(4):E10. doi:10.3171/2010.1.FOCUS09297
 67. Rajan B, Ashley S, Gorman C, et al. Craniopharyngioma--a long-term results following limited surgery and radiotherapy. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 1993;26(1):1-10.
 68. Merchant TE. Craniopharyngioma radiotherapy: endocrine and cognitive effects. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2006;19 Suppl 1:439-446.
 69. Merchant TE, Kun LE, Hua C-H, et al. Disease control after reduced volume conformal and intensity modulated radiation therapy for childhood craniopharyngioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(4):e187-192. doi:10.1016/j.ijrobp.2012.10.030
 70. Habrand JL, Saran F, Alapetite C, Noel G, El Boustany R, Grill J. Radiation therapy in the management of craniopharyngioma: current concepts and future developments. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2006;19 Suppl 1:389-394.
 71. Kobayashi T, Tsugawa T, Hatano M, Hashizume C, Mori Y, Shibamoto Y. Gamma knife radiosurgery of craniopharyngioma: results of 30 cases treated at Nagoya Radiosurgery Center. *Nagoya J Med Sci*. 2015;77(3):447-454.
 72. Lee C-C, Yang H-C, Chen C-J, et al. Gamma Knife surgery for craniopharyngioma: report on a 20-year experience. *J Neurosurg*. 2014;121 Suppl:167-178. doi:10.3171/2014.8.GKS141411
 73. Pollock BE, Lunsford LD, Kondziolka D, Levine G, Flickinger JC. Phosphorus-32 intracavitary irradiation of cystic craniopharyngiomas: current technique and long-term results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;33(2):437-446. doi:10.1016/0360-3016(95)00175-X
 74. Ansari SF, Moore RJ, Boaz JC, Fulkerson DH. Efficacy of phosphorus-32

- brachytherapy without external-beam radiation for long-term tumor control in patients with craniopharyngioma. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;17(4):439-445. doi:10.3171/2015.8.PEDS15317
75. Kickingereder P, Maarouf M, El Majdoub F, et al. Intracavitary brachytherapy using stereotactically applied phosphorus-32 colloid for treatment of cystic craniopharyngiomas in 53 patients. *J Neurooncol.* 2012;109(2):365-374. doi:10.1007/s11060-012-0902-8
 76. Julow J, Backlund E-O, Lányi F, et al. Long-term results and late complications after intracavitary yttrium-90 colloid irradiation of recurrent cystic craniopharyngiomas. *Neurosurgery.* 2007;61(2):288-295; discussion 295-296. doi:10.1227/01.NEU.0000255528.68963.EF
 77. Wijnen M, Olsson DS, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. The metabolic syndrome and its components in 178 patients treated for craniopharyngioma after 16 years of follow-up. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(1):11-22. doi:10.1530/EJE-17-0387
 78. Voges J, Sturm V, Lehrke R, Treuer H, Gauss C, Berthold F. Cystic craniopharyngioma: long-term results after intracavitary irradiation with stereotactically applied colloidal beta-emitting radioactive sources. *Neurosurgery.* 1997;40(2):263-269; discussion 269-270.
 79. Derrey S, Blond S, Reyns N, et al. Management of cystic craniopharyngiomas with stereotactic endocavitary irradiation using colloidal 186Re: a retrospective study of 48 consecutive patients. *Neurosurgery.* 2008;63(6):1045-1052; discussion 1052-1053. doi:10.1227/01.NEU.0000335786.10968.2F
 80. Guo C, Wang Y, Zhou Z, Zhu J, Li Z, Guo C. [Curative effect of stereotactic 186Re endocavitary irradiation on cystic craniopharyngioma]. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2010;32(7):548-550.
 81. Mottolese C, Stan H, Hermier M, et al. Intracystic chemotherapy with bleomycin in the treatment of craniopharyngiomas. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 2001;17(12):724-730. doi:10.1007/s00381-001-0524-5
 82. Broggi G, Franzini A. Bleomycin for cystic craniopharyngioma. *J Neurosurg.* 1996;84(6):1080-1081.
 83. Sagoh M, Murakami H, Hirose Y, Mayanagi K. Occlusive cerebrovasculopathy after internal radiation and bleomycin therapy for craniopharyngioma--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1997;37(12):920-923.
 84. Savas A, Erdem A, Tun K, Kanpolat Y. Fatal toxic effect of bleomycin on brain tissue after intracystic chemotherapy for a craniopharyngioma: case report. *Neurosurgery.* 2000;46(1):213-216; discussion 216-217.
 85. Takahashi H, Yamaguchi F, Teramoto A. Long-term outcome and reconsideration of intracystic chemotherapy with bleomycin for craniopharyngioma in children. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 2005;21(8-9):701-704. doi:10.1007/s00381-005-1208-3
 86. Steinbok P, Hukin J. Intracystic treatments for craniopharyngioma. *Neurosurg Focus.* 2010;28(4):E13. doi:10.3171/2010.1.FOCUS09315
 87. Hukin J, Steinbok P, Lafay-Cousin L, et al. Intracystic bleomycin therapy for craniopharyngioma in children: the Canadian experience. *Cancer.* 2007;109(10):2124-2131. doi:10.1002/cncr.22633
 88. Zhang S, Fang Y, Cai BW, Xu JG, You C. Intracystic bleomycin for cystic craniopharyngiomas in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(7). doi:10.1002/14651858.CD008890.pub4
 89. Cavalheiro S, Dastoli PA, Silva NS, Toledo S, Lederman H, da Silva MC. Use of interferon alpha in intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 2005;21(8-9):719-724. doi:10.1007/s00381-005-1226-

90. Ierardi DF, Fernandes MJS, Silva IR, et al. Apoptosis in alpha interferon (IFN-alpha) intratumoral chemotherapy for cystic craniopharyngiomas. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2007;23(9):1041-1046. doi:10.1007/s00381-007-0409-3
91. Chamberlain MC. A Phase II trial of intra-cerebrospinal fluid alpha interferon in the treatment of neoplastic meningitis. *Cancer*. 2002;94(10):2675-2680. doi:10.1002/cncr.10547
92. Lamiman K, Wong KK, Tamrazi B, et al. A quantitative analysis of craniopharyngioma cyst expansion during and after radiation therapy and surgical implications. *Neurosurg Focus*. 2016;41(6):E15. doi:10.3171/2016.9.FOCUS16298
93. Kobayashi T, Kida Y, Mori Y, Hasegawa T. Long-term results of gamma knife surgery for the treatment of craniopharyngioma in 98 consecutive cases. *J Neurosurg*. 2005;103(6 Suppl):482-488. doi:10.3171/ped.2005.103.6.0482
94. Rolland-Cachera MF, Sempé M, Guillaud-Bataille M, Patois E, Péquignot-Guggenbuhl F, Fautrad V. Adiposity indices in children. *Am J Clin Nutr*. 1982;36(1):178-184. doi:10.1093/ajcn/36.1.178
95. Rolland-Cachera MF, Cole TJ, Sempé M, Tichet J, Rossignol C, Charraud A. Body Mass Index variations: centiles from birth to 87 years. *Eur J Clin Nutr*. 1991;45(1):13-21.
96. Czernichow P, Polak M. Testing Water Regulation. *Diagn Endocr Funct Child Adolesc*. 2011:194-209. doi:10.1159/000327409
97. Sterkenburg AS, Hoffmann A, Gebhardt U, Warmuth-Metz M, Daubenbüchel AMM, Müller HL. Survival, hypothalamic obesity, and neuropsychological/psychosocial status after childhood-onset craniopharyngioma: newly reported long-term outcomes. *Neuro-Oncol*. 2015;17(7):1029-1038. doi:10.1093/neuonc/nov044
98. Hoffmann A, Postma FP, Sterkenburg AS, Gebhardt U, Müller HL. Eating behavior, weight problems and eating disorders in 101 long-term survivors of childhood-onset craniopharyngioma. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2015;28(1-2):35-43. doi:10.1515/jpem-2014-0415
99. Mallucci C, Pizer B, Blair J, et al. Management of craniopharyngioma: the Liverpool experience following the introduction of the CCLG guidelines. Introducing a new risk assessment grading system. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. 2012;28(8):1181-1192. doi:10.1007/s00381-012-1787-8
100. Bruch H. The Fröhlich syndrome: report of the original case. 1939. *Obes Res*. 1993;1(4):329-331.
101. Babinski J. Tumeur du corps pituitaire sans acromégalie et avec arrêt de développement des organes génitaux. *Rev Neurol*. 1900;(8):531-533.
102. Hertherington A, Ranson S. Hypothalamic lesions and adiposity in the rat. *Anat Rec*. 1940;78:149-172.
103. Frohman LA, Bernardis LL, Schnatz JD, Burek L. Plasma insulin and triglyceride levels after hypothalamic lesions in weanling rats. *Am J Physiol*. 1969;216(6):1496-1501. doi:10.1152/ajplegacy.1969.216.6.1496
104. Han PW, Frohman LA. Hyperinsulinemia in tube-fed hypophysectomized rats bearing hypothalamic lesions. *Am J Physiol*. 1970;219(6):1632-1636. doi:10.1152/ajplegacy.1970.219.6.1632
105. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994;372(6505):425-432. doi:10.1038/372425a0
106. Hochberg I, Hochberg Z. Expanding the definition of hypothalamic obesity. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2010;11(10):709-721. doi:10.1111/j.1467-789X.2010.00727.x
107. Lustig RH, Post SR, Srivannaboon K, et al. Risk factors for the development of obesity in children surviving brain tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):611-616.

doi:10.1210/jc.2002-021180

108. Pereira AM, Schmid EM, Schutte PJ, et al. High prevalence of long-term cardiovascular, neurological and psychosocial morbidity after treatment for craniopharyngioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;62(2):197-204. doi:10.1111/j.1365-2265.2004.02196.x
109. Jenkins RR, Lamb DR. Effects of physical training on hypothalamic obesity in rats. *Eur J Appl Physiol*. 1982;48(3):355-359.
110. Eiholzer U, Nordmann Y, l'Allemand D, Schlumpf M, Schmid S, Kromeyer-Hauschild K. Improving body composition and physical activity in Prader-Willi Syndrome. *J Pediatr*. 2003;142(1):73-78. doi:10.1067/mpd.2003.mpd0334
111. Mason PW, Krawiecki N, Meacham LR. The use of dextroamphetamine to treat obesity and hyperphagia in children treated for craniopharyngioma. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(9):887-892.
112. Greenway FL, Bray GA. Treatment of hypothalamic obesity with caffeine and ephedrine. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2008;14(6):697-703. doi:10.4158/EP.14.6.697
113. Lustig RH, Rose SR, Burghen GA, et al. Hypothalamic obesity caused by cranial insult in children: altered glucose and insulin dynamics and reversal by a somatostatin agonist. *J Pediatr*. 1999;135(2 Pt 1):162-168.
114. Lustig RH, Hinds PS, Ringwald-Smith K, et al. Octreotide therapy of pediatric hypothalamic obesity: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2586-2592. doi:10.1210/jc.2002-030003
115. Fernandes JK, Klein MJ, Ater JL, Kuttesch JF, Vassilopoulou-Sellin R. Triiodothyronine supplementation for hypothalamic obesity. *Metabolism*. 2002;51(11):1381-1383.
116. Danielsson P, Janson A, Norgren S, Marcus C. Impact sibutramine therapy in children with hypothalamic obesity or obesity with aggravating syndromes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4101-4106. doi:10.1210/jc.2007-0826
117. Zoicas F, Droste M, Mayr B, Buchfelder M, Schöfl C. GLP-1 analogues as a new treatment option for hypothalamic obesity in adults: report of nine cases. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(5):699-706. doi:10.1530/EJE-12-0997
118. Berthoud HR, Jeanrenaud B. Acute hyperinsulinemia and its reversal by vagotomy after lesions of the ventromedial hypothalamus in anesthetized rats. *Endocrinology*. 1979;105(1):146-151. doi:10.1210/endo-105-1-146
119. Smith DK, Sarfeh J, Howard L. Truncal vagotomy in hypothalamic obesity. *Lancet Lond Engl*. 1983;1(8337):1330-1331.
120. Lustig RH. Hypothalamic Obesity after Craniopharyngioma: Mechanisms, Diagnosis, and Treatment. *Front Endocrinol*. 2011;2. doi:10.3389/fendo.2011.00060
121. Trotta M, Da Broi J, Salerno A, Testa RM, Marinari GM. Sleeve gastrectomy leads to easy management of hormone replacement therapy and good weight loss in patients treated for craniopharyngioma. *Updat Surg*. 2017;69(1):95-99. doi:10.1007/s13304-017-0425-0
122. Bretault M, Boillot A, Muzard L, et al. Bariatric Surgery Following Treatment for Craniopharyngioma: A Systematic Review and Individual-Level Data Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2239-2246. doi:10.1210/jc.2012-4184
123. Laffond C, Dellatolas G, Alapetite C, et al. Quality- of- life, mood and executive functioning after childhood craniopharyngioma treated with surgery and proton beam therapy. *Brain Inj*. 2012;26(3):270-281. doi:10.3109/02699052.2011.648709
124. Özyurt J, Thiel CM, Lorenzen A, et al. Neuropsychological outcome in patients with childhood craniopharyngioma and hypothalamic involvement. *J Pediatr*. 2014;164(4):876-881.e4. doi:10.1016/j.jpeds.2013.12.010

125. Hidalgo ET, Orillac C, Kvint S, et al. Quality of life, hypothalamic obesity, and sexual function in adulthood two decades after primary gross-total resection for childhood craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. June 2019. doi:10.1007/s00381-019-04161-9
126. Zhang YQ, Ma ZY, Wu ZB, Luo SQ, Wang ZC. Radical resection of 202 pediatric craniopharyngiomas with special reference to the surgical approaches and hypothalamic protection. *Pediatr Neurosurg*. 2008;44(6):435-443. doi:10.1159/000172965
127. Wang G, Zhang X, Feng M, Guo F. Comparing survival outcomes of gross total resection and subtotal resection with radiotherapy for craniopharyngioma: a meta-analysis. *J Surg Res*. 2018;226:131-139. doi:10.1016/j.jss.2018.01.029
128. Bomer I, Saure C, Caminiti C, et al. Comparison of energy expenditure, body composition, metabolic disorders, and energy intake between obese children with a history of craniopharyngioma and children with multifactorial obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2015;28(11-12):1305-1312. doi:10.1515/jpem-2015-0167
129. Bakhsheshian J, Jin DL, Chang K-E, et al. Risk factors associated with the surgical management of craniopharyngiomas in pediatric patients: analysis of 1961 patients from a national registry database. *Neurosurg Focus*. 2016;41(6):E8. doi:10.3171/2016.8.FOCUS16268
130. Sughrue ME, Yang I, Kane AJ, et al. Endocrinologic, neurologic, and visual morbidity after treatment for craniopharyngioma. *J Neurooncol*. 2011;101(3):463-476. doi:10.1007/s11060-010-0265-y
131. Drimtzias E, Falzon K, Picton S, et al. The ophthalmic natural history of paediatric craniopharyngioma: a long-term review. *J Neurooncol*. 2014;120(3):651-656. doi:10.1007/s11060-014-1600-5
132. Cavallo LM, Frank G, Cappabianca P, et al. The endoscopic endonasal approach for the management of craniopharyngiomas: a series of 103 patients. *J Neurosurg*. 2014;121(1):100-113. doi:10.3171/2014.3.JNS131521
133. Fahlbusch R, Honegger J, Paulus W, Huk W, Buchfelder M. Surgical treatment of craniopharyngiomas: experience with 168 patients. *J Neurosurg*. 1999;90(2):237-250. doi:10.3171/jns.1999.90.2.0237
134. Luu QT, Loredano LN, Archambeau JO, Yonemoto LT, Slater JM, Slater JD. Fractionated proton radiation treatment for pediatric craniopharyngioma: preliminary report. *Cancer J Sudbury Mass*. 2006;12(2):155-159.
135. Bishop AJ, Greenfield B, Mahajan A, et al. Proton Beam Therapy Versus Conformal Photon Radiation Therapy for Childhood Craniopharyngioma: Multi-institutional Analysis of Outcomes, Cyst Dynamics, and Toxicity. *Int J Radiat Oncol*. 2014;90(2):354-361. doi:10.1016/j.ijrobp.2014.05.051