

**COMITE DE NEURO-ONCOLOGIE PEDIATRIQUE
ALGER**

**PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE DES
MEDULLOBLASTOMES DE L'ENFANT AGE
DE PLUS DE 03 ANS
(MEDULLODZ+3)**

Coordinateur du Comite : F. Gachi

Membres du comité ayant élaboré le protocole :

S. Bakhti (Neurochirurgie)

F. Gachi (Oncologie pédiatrique)

M. Mahiou (Oncologie radiothérapie)

C. Tayeb (Oncologie radiothérapie)

F. Terkmani (Pathologie)

PROBLEMATIQUE :

Le médulloblastome est la tumeur maligne du système nerveux central la plus fréquente chez l'enfant. Elle représente 20% de toutes les tumeurs du SNC de l'enfant et 30% des tumeurs de la FCP.

Aux U.S.A, 350 nouveaux cas sont enregistrés par an. Nous ne disposons pas de statistiques officielles concernant notre pays.

Il existe 2 pics de fréquence. Le 1^{er} entre 03 et 04 ans et le second se situe entre 08 et 09 ans. Les garçons sont plus touchés que les filles avec un sexe ratio de 1,7.

Le médulloblastome possède un pouvoir élevé de dissémination via le liquide cébro-spinal. Les métastases peuvent être présentes au moment du diagnostic ou apparaître ultérieurement. Elles se localisent de façon préférentielle au niveau de l'axe spinal (localisation lépto-méningée ou médullaire). Parfois, elles peuvent s'observer à l'étage sus tentoriel et particulièrement au niveau du lobe frontal. Dans des cas exceptionnels, les métastases peuvent survenir en dehors du SNC (ex : moelle osseuse).

Sur le plan thérapeutique : la prise en charge est multidisciplinaire avec une combinaison de chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie.

La plupart des auteurs s'accordent sur le fait que la résection chirurgicale doit être maximale.

La radiothérapie est incontournable et son timing très important. Plus elle est retardée, moins bons seront les résultats.

La chimiothérapie fait partie intégrante du traitement actuellement. Elle est administrée après la radiothérapie. Elle est la seule forme de traitement adjuvant chez les jeunes enfants (< 3-5 ans).

Il existe des facteurs classiques de pronostic qui sont l'âge, la qualité d'exérèse et la présence de métastases.

***L'âge :**

La limite est de 3 à 5 ans. Ces enfants ont un plus mauvais pronostic du fait de la fréquente présence de métastases au moment du diagnostic et aussi du fait de l'impossibilité de pratiquer une radiothérapie.

***La qualité d'exérèse :**

Il existe un consensus quasi général au niveau de la littérature pour considérer le degré d'exérèse comme un facteur important de pronostic. En effet les résultats sont nettement meilleurs en cas d'exérèse macroscopique totale ou subtotale. En fait la taille d'un résidu inférieur à 1,5 cm² (imagerie post opératoire) est un facteur de bon pronostic.

***La dissémination de la maladie :**

La présence de cellules malignes dans le liquide cérébro-spinal ou bien la présence de métastases au moment du diagnostic sont considérées comme des facteurs de mauvais pronostic.

***Autres facteurs de pronostic intégrés récemment :**

L'examen anatomo-pathologique basé sur la classification OMS 2007 est capital. En effet cette dernière a une valeur clinique importante. Il existe 5 variétés de médulloblastomes : le médulloblastome classique (conventionnel), le médulloblastome nodulaire, le médulloblastome à extensivité nodulaire, le médulloblastome anaplasique et enfin le médulloblastome à grandes cellules.

Les médulloblastomes nodulaire et à extensivités nodulaire sont rassemblés dans un même groupe qui est celui des médulloblastomes desmoplasiques.

Les médulloblastomes anaplasiques et à grandes cellules sont rassemblés dans un même groupe.

Il apparait d'après les publications récentes que les médulloblastomes desmoplasiques ont un meilleur pronostic et ce quelque soit l'âge. Les formes anaplasiques et à grandes cellules sont considérées comme ayant un mauvais pronostic et ce même en l'absence de dissémination lepto-méningée.

Beaucoup de travaux de cytogénétique et de biologie moléculaire ont été effectués ces dernières années. Ils ont permis entre autres d'objectiver des anomalies des voies de signalisation intra cellulaires. Actuellement on distingue 4 groupes biologiques qui sont : Les médulloblastomes Sonic Hedgehog (Shh), les médulloblastomes Wingless (Wnt), les médulloblastomes avec amplification du c-MYC et enfin le groupe des autres médulloblastomes. Ces différents types ont apparemment des particularités propres.

Les médulloblastomes Shh :

- Médulloblastomes des précurseurs des cellules à grains.
- Représentent environ 33% des médulloblastomes (tout âge confondu).
- Surviennent principalement durant la petite enfance (<03 ans).
- Les métastases au moment du diagnostic sont rares (env 7%).
- Principalement de type desmoplasique.
- La perte du locus 9q22 est retrouvée.
- Mutation du PTCH1 et SUFU aussi.
- Il existe une élévation de l'expression des gènes de la voie Hh et du n-MYC.
- L'immunomarqueur serait le SFRP1.
- L'outcome est bon en cas de tumeur desmoplasique chez le petit enfant.

Les médulloblastomes Wnt :

- Médulloblastomes des précurseurs de la lèvre rombique.
- Représentent 10% des médulloblastomes.
- Le pic d'âge de survenue se situe entre 5 et 10 ans.
- Métastases au moment du diagnostic \approx 0%.
- L'examen anatomo-pathologique retrouve un type classique dans la majorité des cas.
- Présentent une immuno-réactivité nucléaire à la bêta-caténine.
- Il existe une élévation de l'expression des gènes de la voie Wnt.
- L'immunomarqueur serait le DKK1.
- Une monosomie 6 est retrouvée dans beaucoup de tumeurs.
- Des mutations du CTNNB1 sont objectivées dans plusieurs cas.
- L'outcome est excellent en l'absence de critères de haut risque (reliquat > 1,5 cm² et / ou dissémination).

Les médulloblastomes avec amplification du C-Myc :

- Age de survenue 03 à 10ans.
- Sexe ratio M/F = 1 : 0,7
- Fréquence (tout âge confondus) : 27%.
- Métastases fréquentes au moment du diagnostic : 75%.
- Prédominance des types histologiques anaplasique et à grandes cellules.
- Elévation des gènes de la voie des photorécepteurs, de la voie de différenciation neuronale, et du c-MYC.
- Très mauvais pronostic +++.

Autres médulloblastomes :

- Observés à tout âge.
- Sexe ratio M/F = 1 : 0,5
- Métastases au moment du diagnostic : 30%
- Tous les types histologiques peuvent être observés.
- Elévation de l'expression des gènes de la voie des photorécepteurs.
- Le pronostic est assez bon.

Les données récentes de la littérature considèrent que le système de classification basé sur le degré d'exérèse et la présence ou non de métastase est anachronique.

Actuellement les systèmes de staging incluent intégralement les données de l'histologie et certaines données de la biologie.

Stratification du risque :

- **Groupe des patients < 3-5 ans : (3 ans pour les équipes Nord Américaines et 5 ans pour les équipes Européennes)**

Ce groupe est considéré comme ayant un plus mauvais pronostic du fait de l'impossibilité de traiter par radiothérapie mais aussi du fait de la fréquence des types histologiques à grandes cellules et anaplasiques ainsi que la fréquence élevée des médulloblastomes avec amplification du c-Myc.

- **Groupe des patients > 3-5ans :**

- Médulloblastomes à risque standard :

Type histologique desmoplasique ou classique avec :

Résidu tumoral < 1,5 cm² et absence de dissémination lepto-méningée (stade M0)

- Médulloblastomes à haut risque :

Type histologique anaplasique ou à grandes cellules (même en l'absence de résidu tumoral et de dissémination lepto-méningée)

Résidu tumoral > 1,5 cm² et / ou dissémination lepto-méningée

Cette stratification du risque est obligatoire et capitale car elle conditionne le traitement après la chirurgie.

Situation actuelle en Algérie :

Il est important de noter que la quasi-totalité des médulloblastomes en Algérie sont traités comme des haut risque. Cela est principalement du à l'absence d'étude du LCS en post opératoire et aussi en partie à des résidus tumoraux de taille assez conséquente. Cela a un impact sur les séquelles observées chez les patients. En effet en présence de critères de dissémination et / ou de résidu tumoral important, les doses de la radiothérapie sont plus importantes et il est prouvé qu'elles sont en grande partie responsables des séquelles neurocognitives observées après traitement. D'autre part tous les patients ont été traités par une chimiothérapie pré radiothérapie ce qui a pour inconvénient majeur un retard de cette dernière ; or les études récentes s'accordent sur le fait que le timing de l'irradiation ne doit pas dépasser le 49^{ème} jour post opératoire.

Selon une étude faite par l'équipe du CPMC portant sur 194 cas de médulloblastomes pris en charge de 1994 à 2008 : 82% des enfants étaient classés haut risque, le délai de prise en charge en radiothérapie variait de 3 à 6 mois dans 80% des cas. De plus 76% des patients avaient un bilan d'extension incomplet. Compte tenu des délais importants des rendez-vous en radiothérapie, tous les patients ont reçu une chimiothérapie première.

Depuis la création du comité de neuro-oncologie pédiatrique nous avons pu faire certaines constatations concernant la prise en charge des médulloblastomes :

MEDULLODZ+3

- Retard de diagnostic.
- Absence d'imagerie spinale pré ou post opératoire.
- Pas d'uniformité dans la prise en charge chirurgicale.
- Les évaluations radiologiques du résidu ne sont pas faites en post opératoire immédiat.
- La Ponction lombaire à la recherche de cellules malignes n'est pratiquement jamais faite.
- Les résultats anatomo-pathologiques sont obtenus après des délais très importants.
- Les médulloblastomes sont rarement typés sur le plan histologique (classification OMS 2007).
- Retard de prise en charge oncologique : cette dernière est due principalement, en dehors des problèmes inhérents à la surcharge au niveau des services de radiothérapie, aux retards accumulés par l'obtention des résultats anatomo-pathologiques et à l'absence de communication entre les différentes spécialités concernées. Les patients sont souvent adressés uniquement avec un courrier qui ne comporte pas assez souvent les données du protocole opératoire et sans évaluation post opératoire.
- Absence d'évaluation neuro-psychologique des patients après traitement.
- Beaucoup de patients sont perdus de vue.

Compte tenu de toutes ces données et au vu des possibilités actuelles en Algérie nous proposons un protocole de prise en charge des médulloblastomes.

PROTOCOLE DE PRISE EN CHARGE

OBJECTIFS DU PROTOCOLE :

Objectif principal :

- Amélioration des taux de survie globale et de survie sans récurrence.

Objectifs secondaires :

- Réduction des délais entre le diagnostic et le traitement.
- Uniformisation du bilan initial (IRM spinale +++).
- Uniformisation des attitudes chirurgicales.
- Faire de l'évaluation post opératoire précoce du résidu tumoral une règle.
- Utilisation systématique de la classification OMS 2007 pour les résultats anatomo-pathologiques.
- Faire de la recherche des cellules malignes dans le LCS une priorité en l'absence de preuve de dissémination à l'imagerie.
- Uniformiser la radiothérapie et le chimiothérapie en fonction des groupes à risque.
- Uniformiser le rythme des consultations de surveillance et des différents bilans.

Critères d'inclusion :

- Age \geq 03 ans et \leq 18 ans, quel que soit le sexe.
- Médulloblastome confirmé par l'histologie.
- Fonction hépatique et rénale normales.
- Paramètres hématologiques requis : Taux de PNN $>$ 1000/mm³

Taux de plaquettes $>$ 100.000/mm³

Critères d'exclusion :

- Âge $<$ 03 ans et \geq 18 ans.
- Age entre 3 et 5 ans avec haut risque
- Score de Lansky $<$ 30%.
- Chimiothérapie ou radiothérapie antérieure.

Diagnostic :

1/ IRM cérébrale obligatoire :

Toutes les séquences, différents plans et avec injection de contraste +++.

2/ IRM spinale pré opératoire :

Afin d'éviter les artéfacts post chirurgicaux qui peuvent être à l'origine de faux positifs.

Exiger la visualisation totale de l'axe (trou occipital au cul de sac dural).

Injection de contraste +++.

Chirurgie :

1/ Traitement 1^{er} de l'hydrocéphalie :

Ventriculocisternostomie +++ ou bien dérivation ventriculo-péritonéale.

2/ Exérèse tumorale :

Elle constitue l'étape capitale du traitement.

Ne doit pas être retardée au-delà de 10 jours après le traitement de l'hydrocéphalie.

Une exérèse macroscopique totale doit être l'objectif, en particulier dans les médulloblastomes à risque standard, en mesurant tout de même les risques de mortalité et de morbidité (envahissement du plancher du V4 ou des pédoncules cérébelleux).

L'exérèse très large, dans les formes à haut risque, semble procurer un meilleur contrôle local de la maladie.

Les prélèvements de tissu pour l'étude histologique doivent représenter au minimum 50% de la masse tumorale.

Evaluation du résidu tumoral :

Doit être impérativement effectuée dans les 72 heures (sinon attendre le 21^{ème} jour = solution extrême).

L'IRM est le mode d'évaluation de choix.

Sinon TDM (scanner multi-barrettes).

Injection de produit de contraste+++.

Il faudra préciser au radiologiste certaines données de la chirurgie : degré d'exérèse, mise en place ou non de « surgicel ».

Mensurations du reliquat en cm² +++.

Recherche de cellules malignes dans le LCS :

A faire s'il n'existe pas de preuve de dissémination lepto-méningée sur l'IRM spinale. Par ponction lombaire.

A faire entre le 10^{ème} et 15^{ème} jour post opératoire (au plus tard avant le 21^{ème} jour = solution extrême).

Un minimum de 10 ml de LCS est nécessaire.

Examen histologique :

Examen extemporané + / - (intéressant car il permet l'organisation de la prise en charge).

Les prélèvements ne doivent pas être immergés dans du sérum salé.

Fixation immédiate dans du formol dilué à 10%.

Inclusion de la totalité des prélèvements en précisant le nombre de cassettes.

Coloration spéciale : Réticuline

Classification OMS 2007+++ (annexe 1)

Résultats précoces : au maximum 10 jours.

Radiothérapie :

Prendre le rendez-vous de consultation tout de suite après la chirurgie.

Doit débuter avant le 50^{ème} jour post opératoire.

Noter la date du centrage et celle du début de traitement.

Le volume cible correspond aux espaces sous arachnoïdiens (encéphale et axe spinal) et à la fosse cérébrale postérieure.

1/ Technique d'irradiation pour les médulloblastomes à risque standard (résidu < 1,5 cm² et absence de dissémination lepto-méningée) :

1.1- Irradiation cranio-spinale :

Administrée comme irradiation initiale

Dose cranio-spinale totale : 23,4 Gy

MEDULLODZ+3

Fraction quotidienne : 1,8 Gy à raison de 5 séances par semaines pour compléter 13 fractions

1.2- Boost sur la FCP :

Administré après irradiation cranio-spinale

Dose totale du boost : 32,4 Gy

Fraction quotidienne : 1,8 Gy à raison de 5 séances par semaines pour compléter 18 fractions

1.3- Dose totale d'irradiation = 23,4 Gy en cranio-spinale + 32,4 Gy en boost sur la FCP = 55,8 Gy

2/ Technique d'irradiation pour les patients à haut risque (Résidu > 1,5 cm² et / ou dissémination) :

2.1- Irradiation cranio-spinale :

Administrée comme irradiation initiale

Dose cranio-spinale totale : 36 Gy

Fraction quotidienne : 1,8 Gy à raison de 5 séances par semaines pour compléter 20 fractions.

2.2- Boost sur la FCP :

Administré après irradiation cranio-spinale.

2.3- Dose totale du boost : 19,8 Gy Fraction quotidienne = 1,8 Gy à raison de 5 séances par semaines pour compléter 10 fractions.

Dose totale d'irradiation = 36 Gy en cranio-spinal + 19,8 Gy en boost sur la FCP = 55,8 Gy

2.4- Pour les patients avec métastases solides : la dose d'irradiation cranio-spinale peut être augmentée à 39,6 Gy (22 fractions). La nécessité d'un boost sur les sites métastatiques peut aussi être discuté (10,8 Gy en 6 fractions)

Chimiothérapie

Administrée aux patients à risque standard et à haut risque.

Débutée entre 4 et 6 semaines après la radiothérapie.

Elle consiste en 3 cycles de Cisplatine / Etoposide et 3 cycles d'Endoxan /Vincristine.

Cisplatine / Etoposide : 3 cycles à 21 jours d'intervalle

Cisplatine : 75 mg/m² J1

Etoposide : 150 mg/m² J1 J2 J3

Mode d'administration : Pré-hydratation de 4 heures : 500 ml / m² de G5 avec électrolytes.

■ Dilution du cisplatine (50 ou 70 mg/m²) dans 180 ml/m² de sérum physiologique
Perfusion en 3 heures en Y avec 60 ml/m²/heures de sérum physiologique
60 ml/m²/heure de mannitol à 10 %

MEDULLODZ+3

- Post-hydratation de 3 heures en Y 60 ml/m²/heures de sérum physiologique
60 ml/m²/heure de mannitol à 10 %

Prévention des vomissements par du Zophren et du solumédrol.
Ne pas associer aux aminosides et à d'autres toxiques rénaux.

Endoxan / Vincristine : 3 cycles à 28 jours d'intervalle

Endoxan : 1000 mg/m² J1 J2 en perfusion d'1 heure.

Vincristine : 1,5 mg/m² J1 en IVD

Mode d'administration : mesna 360 mg/m² en bolus, 15 min avant le début de la chimiothérapie, à répéter à H1 et H3 avec hydratation de 48 heures à base de G5 et d'électrolytes.

Les enfants de moins de 03 ans seront enregistrés, mais non inclus dans l'étude.

Evaluation :

1/ Clinique :

Le contrôle sera effectué tous les :

1 mois durant 6 mois

3 mois durant les 3 premières années.

6 mois durant les 2 années suivantes.

Puis tous les ans au-delà de 5 ans.

2/ Imagerie :

Cette dernière est pratiquée après la chimiothérapie : IRM cérébro-spinale après la fin du traitement.

Puis tout les 3 mois durant les 2 premières années.

Puis TDM cérébrale sans et avec produit de contraste tout les :

4 mois durant la 3^{ème} année.

6 mois durant les 2 années suivantes.

Puis tous les ans au-delà de 5 ans.

3/ Evaluation endocrinienne :

A partir de 6 mois.

4/ Evaluation neuro-psychologique :

A partir du 20^{ème} mois.

ANNEXE 2 : Informations sur les médicaments

CYCLOPHOSPHAMIDE (ENDOXAN)

- Présentation* Ampoules de 100 mg, 200 mg, 500 mg et 1000 mg à reconstituer.
- Stockage* A température ambiante.
- Stabilité* Le contenu des ampoules non reconstituées est stable 5 ans à température ambiante. Une solution de cyclophosphamide est stable chimiquement pendant au moins 28 jours, si elle est stockée à 4°C. Des solutions reconstituées et diluées (20 mg/ml) doivent être utilisées dans les 3 heures si elles sont stockées à température ambiante, sauf si elles ont été préparées dans des conditions strictes d'asepsie qui autorisent une utilisation jusqu'à 8 heures après la préparation.
- Administration* Le Mesna n'est pas nécessaire, mais une hydratation est par contre donnée (voir les détails dans la description de chaque cure)
- Toxicité* Hématopoïétique, nausées, vomissements, alopecie, Cystite hémorragique, stérilité, cancers secondaires (incluant les leucémies et les cancers de la vessie). Peut aggraver la toxicité cardiaque des anthracyclines.

VINCRIStINE (ONCOVIN)

- Présentation* Ampoules de 1 mg, 2 mg, 5 mg avec 10 ml de diluant. Ampoules de 1 ml, 2 ml, 5 ml d'une solution à 1 mg/ml. Existe aussi en seringues pré-remplies contenant 1 mg dans 1 ml, 2 mg dans 2 ml.
- Stockage* A 2-8°C au réfrigérateur.
- Stabilité* Dépend de la formulation : Poudre Lyophilisée (0-6°C) 3 ans. Solution (0-6°C) 2 ans. Solution pour injection reconstituée : stable 14 jours à 2-8°C. Solution diluée avant injection (en salé à 0.9%, en G 5%, ou Ringer) :stable pendant 24 heures à 20 mg/ml.
- Administration* En injection IV bolus. S'assurer que l'aiguille est bien dans la veine et ainsi éviter toute extravasation. Il est très recommandé que toutes les seringues contenant de la Vincristine soient étiquetées : "POUR USAGE IV SEULEMENT".
- Toxicité* Nécrose locale en cas d'extravasation. Douleurs mandibulaires, neuropathies périphérique sensitivo-motrices incluant des paralysies, constipation, alopecie, iléus paralytique et SIHAD.

ETOPOSIDE (VP16)

- Présentation* Ampoules contenant 100 mg d'Etoposide pour 5 ml.
- Stockage* A température ambiante.
- Reconstitution* Diluer à une concentration située entre 0.25-0.4 mg/ml dans du sérum salé à 0.9% ou du G 5%. (risque de précipitation au dessus de ce seuil)
- Stabilité* Les ampoules sont stables 5 ans à température ambiante. Des solutions à une concentration de 0.4 mg/ml dans du salé isotonique sont stables 96 heures à température ambiante, si elles sont soumises à une lumière à fluorescence normale, dans des sacs en PVA. Les solutions stockées dans des sacs en PVC doivent être utilisées immédiatement, afin d'éviter le relargage dans la solution de dérivés du plastique potentiellement carcinogènes.
- Administration* En perfusion IV de 1 à 2 heures, à l'abri de la lumière. **Attention** : Des réactions anaphylactiques se manifestant par des hypotensions sévères peuvent survenir, si la vitesse de perfusion est trop rapide. Eviter les extravasations.
- Toxicité* Hématopoïétique, Alopécie, maux de tête, fièvre, nausées et vomissements, réactions anaphylactiques, cancers secondaires, en particulier leucémies.

CISPLATINE

- Présentation* Ampoules à 10 mg, 25 mg et 50 mg.
- Stockage* A l'abri de la lumière, à une température ambiante ne dépassant pas 30°C, ne pas conserver au réfrigérateur,
- Stabilité* après reconstitution la solution peut être conservée 72 h. à l'abri de la lumière, à une température ambiante ne dépassant pas 30°C, ne pas conserver au réfrigérateur
- Administration* IV stricte dans la tubulure de la perfusion.
- Toxicité* Rénale (nécrose tubulaire aiguë, insuffisance rénale chronique), auditive (bourdonnements, perte de l'acuité auditive), hématologique, nausées, vomissements fréquents, neuropathie périphérique surtout sensitive, réaction allergique anaphylactique rare.

ANNEXE 3 : Grading OMS de toxicité

TOXICITE	GRADE 0	GRADE I	GRADE II	GRADE III	GRADE IV
HEMATOLOGIQUE •Hémoglobine •Leucocytes :10 ⁹ /l •Polynucléaires : 10 ⁹ /l •Plaquettes : 10 ⁹ /l •Hemorragies	> 110 g/l > 4.0 > 2.0 > 100 Néant	95-109 g/l 3.0-3.9 1.5- 1.9 75-99 Pétéchies	80-94 g/l 2.0- 2.9 1.0-1.4 50- 74 Modérées	65-79 g/l 1.0- 1.9 0.5-0.9 25- 49 Importantes	< 65 g/l < 1.0 < 0.5 < 25 Compromettant la vie
DIGESTIVE BIOLOGIE •Bilirubine SGOT SGPT •Phosphatases alcalines	≤ 1.25 la normale	1.26-2.5 la normale	2.6-5 la normale	5.1-10 la normale	> 10 la normale
Stomatite	Aucune	Douleur érythème	Erythème ulcère solides absorbés	Ulcères liquides seuls absorbés	Alimentation impossible
Nausées vomissements	Aucune	Nausées	1-5 vomissements par jour	6-10 vomissements par jour	Vomissements incoercibles
Diarrhée	Aucune	3-4 épisodes par jour	5-7 épisodes par jour	+ 7 épisodes par jour	Diarrhée sanglante ou requérant des perfusions
Constipation	Aucune	Discrète	Modérée	Sévère	Occlusion fonctionnelle
CARDIAQUE •Rythme •Fonction •Péricardite	Pas de modification	Tachycardie sinusale > 110 au Repos Signe cardiaque anormal asympto. Présence de liquide asymptomat.	Extrasystoles unifocales, arythmie Symptômes passagers Présence de symptômes. Ponction non nécessaire	Extrasystoles ventriculaires multifocales Symptômes réclamant un trait. Ponction nécessaire tamponnade	Tachycardie ventriculaire Symptômes résistant à un trait Tamponnade chirurgie nécessaire
Echographie cardiaque : % de raccourcissement Du diamètre du ventricule gauche	> 30 %	> 25% -≤ 30%	> 20% -≤ 25%	> 15% -≤ 20%	≤ 15%

MEDULLODZ+3

Hypotension	Pas de modificat.	Diminution \leq 20 mm Hg de la pression systolique	Diminution \geq 30 mm Hg de la pression systolique ou hypotension orthostatique (augmentation du rythme cardiaque > 15 en position verticale	Diminution \geq 40 mm Hg de la pression systolique ou hypotension nécessitant l'administration de fluide	Diminution \geq 60 mm Hg de la pression systolique ou hypotension nécessitant des vasopresseurs ou l'administration de fluides IV pdt + de 48 h
Hypertension	Pas de modificat	Augmentation < 10 mm g	Augmentation de la pression systolique ou diastolique de 10 à 25 mm Hg sans sympt. symptômes	Augmentation de la pression systolique ou diastolique de >25 mm Hg sans sympt. mineurs	Augmentation de la pression systolique ou diastolique de >25 mm Hg avec sympt.majeurs
RENALE •Urémie créatininémie •Protéinure •Hématurie	< 1.25 la normale Pas de modificat. Pas de modificat.	1.26-2.5 la normale < 3 g/l Microscopique	2.6-5 la normale 3-10 g/l Macroscopique	5-10 la normale > 10 g/l Caillots	> 10 la normale Syndrome néphrotique Syndrome obstructif
AUDITIVE Audiogramme	Perte < 40 dB sur toutes fréquences	Perte d'au moins 40 dB à 8000 Hz	Perte d'au moins 40 dB à 4000 Hz	Perte d'au moins 40 dB à 2000 Hz	Perte d'au moins 40 dB à 1000 Hz
NEUROLOGIQUE Système nerveux périphérique	Aucun signe	Paresthésies et/ou diminution des réflexes ostéo-tendineux	Paresthésies sévères et/ou faiblesse musculaire légère	Paresthésie intolérables et/ou pertes motrice marquée	Paralysie
Système nerveux central •Etat de conscience •Orientation intellect.	Bien éveillé Pas de changement	Léthargie passagère Orienté mais confusion légère	Somnolence <50% des heures d'éveil Désorientation légère mais autonome	Somnolence >50% des heures d'éveil Désorientation nécessitant une aide pour les activités de la vie courante	Coma convulsions Désorientation sévère : attitude agressive ou psychotique
Douleurs liées au traitement	Néant	Minimes	Modérées	Sévères	Résistantes au traitement
CUTANEE	Sans modification	Erythème	Desquamation sèche, vésicules prurit	Desquamation humide, ulcération	Dermatite exfoliante, nécrose (chirurgie)

ANNEXE 4 : Indice de karnofsky pédiatrique
(lansky et al. cancer, 1987)

Ce questionnaire est rempli avec l'aide des parents selon la vie quotidienne de l'enfant, et sert au cours de l'évolution.

- 100% Activité tout à fait normale.
- 90% Petites restrictions dans les activités physiques astreignantes.
- 80% Actif, mais se fatigue plus vite que normalement.
- 70% A la fois restriction plus importante de l'activité habituelle et périodes plus courtes d'activité.
- 60% Est debout, remuant mais jeu actif minimum. Reste occupé à des activités calmes.
- 50% S'habille mais traîne et s'étend souvent sur un lit ou un fauteuil pendant la journée. Pas de jeu actif. Capable de participer à toutes sortes d'activités et de jeux calmes.
- 40% Le plus souvent couché ; peut participer à des activités calmes.
- 30% Couché. Besoin d'aide pour des activités calmes.
- 20% Le plus souvent, dort. Jeu entièrement limité à des activités passives.
- 10% Pas de jeu. Ne sort pas de son lit.
- 0% Aréactif.