

# RÉSULTAT DU TRAITEMENT D'UN CRANIOPHARYNGIOME KYSTIQUE PAR DE LA BLÉOMYCINE

M. BOUAZIZ, A. A. BELHOUCHE, I. CHAOUCHI

*Service de Neurochirurgie,  
Hôpital Ibn Rochd, CHU Annaba, Algérie*

**RÉSUMÉ:** Le craniopharyngiome est une tumeur bénigne qui provient de nids épithéliaux ou de zones de métaplasies squameuses liées à l'embryogenèse hypophysaire. Touchant surtout l'enfant, elle peut être potentiellement agressive et caractérisée par un taux élevé de récurrence après traitement chirurgical. La bléomycine représente une des molécules de chimiothérapie utilisée souvent dans le traitement in situ dans le cranio-pharyngiome kystique. Notre cas est celui d'une fillette âgée de 11 ans, qui présente un craniopharyngiome kystique intra et supra sellaire à extension frontale, traité par chimiothérapie intra tumorale (bléomycine), durant la période allant de 2003 à 2004 et suivi jusqu'à présent au service de neurochirurgie du CHU de Annaba- Algérie. Cette patiente présentait à son admission une hypertension intracrânienne et une somnolence installées depuis 24 heures, ce qui a justifié une ponction en urgence à travers le réservoir d'Ommaya, déjà placé auparavant dans un autre service de neurochirurgie. Par la suite, la patiente a bénéficié d'un cycle de chimiothérapie étalé sur une période de 20 jours, la dose totale de bléomycine étant de 51,5 mg soit 2 à 3 mg par dose avec un espacement de 24 à 72 heures. Le volume de la tumeur avant la chimiothérapie était de 46 mm dans son grand axe. Après le traitement une calcification totale du kyste a été constatée sur les contrôles scannographiques.

**Mots clés :** *Crâniopharyngiome, Réservoir d'Ommaya, Bléomycine.*

**ABSTRACT:** Craniopharyngioma is a benign tumor, which arises from epithelial nest or squamous metaplastic area, linked to the pituitary embryogenesis. It occurs commonly in children, it can be potentially aggressive and is characterized by a high rate of recurrence after surgical treatment. Bleomycin represents a chemotherapy drug oftenly used in the insitu treatment of cystic craniopharyngioma. We report a case of a 11-year-old girl, harboring an intra and suprasellar cystic craniopharyngioma, treated with intratumoral chemotherapy, using Bleomycin, during a period ranged from 2003 to 2004. the patient is being followed up until now. At the admission, this patient presented an increased intracranial pressure and altered consciousness for 24 hours, this led us to realize, in emergency, a puncture through the ommaya's reservoir, already placed in an other department of neurosurgery. Thereafter, a 20 days cycle of chemotherapy was undertaken with a total dose of bleomycin of 51.5 mg, or 2 to 3 mg per dose, spaced by 24 to 72 hours periods. The size of the tumor before chemotherapy was 46 mm and after treatment we observed a shrinkage and a complete calcification of the cyst on CT Scan.

**Keywords :** *Craniopharyngioma, Ommaya's reservoir, Bleomycin.*

## INTRODUCTION

Les craniopharyngiomes représentent entre 3 et 4% des tumeurs intracrâniennes, tous âges confondus. Chez l'enfant elle représente entre 8 à 13% de l'ensemble des tumeurs cérébrales, 17 % des tumeurs sustentorielles et 54% des tumeurs de la région sellaire et chiasmatisque [1].

Sa nature histologique bénigne, sa localisation profonde, ses rapports anatomi-

ques avec les structures de la base, les atteintes visuelles, endocriniennes, neuro-intellectuelles et le risque élevé de récurrence après chirurgie, ont conduit à rechercher d'autres alternatives thérapeutiques à la chirurgie. De très grands progrès ont été réalisés dans la chimiothérapie et la radiothérapie. L'instillation in situ de produits radioactifs dans les craniopharyngiomes se fait depuis plusieurs années

dans les formes kystiques. La bléomycine et un produit qui fait partie de cet arsenal thérapeutique depuis plus de vingt ans [2].

Le premier rapport sur le traitement des craniopharyngiomes par la bléomycine in situ a été publié en 1985 par Takahashi, qui a traité une série de sept patients avec de bons résultats [2, 3].

### OBSERVATION

La patiente, âgée de 11 ans, originaire et demeurant à Souk Ahras, première d'une fratrie de trois enfants, écolière, a été admise au service de neurochirurgie le 22 février 2003 pour prise en charge d'un syndrome d'hypertension intracrânienne fait, de céphalées en casque, de vomissements et des troubles visuels à type de diminution de l'acuité visuelle avec flou de la vision. La patiente était somnolente depuis 24 heures. Ses troubles remontent en fait à deux ans, marqués par l'installation progressive de céphalées en casque, rebelles au traitement

antalgique, aggravées par les mouvements de la tête et soulagées par les vomissements et la position couchée. Ces symptômes ont poussé la patiente à consulter, ce qui a abouti à son hospitalisation dans un service de neurochirurgie où le diagnostic a été posé et où un réservoir d'Ommaya a été placé dans la cavité kystique. Elle nous a ensuite été confiée pour la poursuite du traitement.

L'IRM cérébrale objectivait une lésion expansive bien limitée, faisant plus de 46 mm de grand axe, de siège sellaire avec une extension suprasellaire infiltrant le troisième ventricule, le rostrum du corps calleux, le gyrus subcallosus droit et étendue aux noyaux gris centraux et au bras antérieur de la capsule interne droite. Le processus est responsable d'un discret effet de masse sur la ligne médiane. Cette dernière est discrètement déplacée vers le côté controlatéral ainsi qu'une hydrocéphalie sus jacente. Le chiasma optique est soulevé et refoulé vers l'arrière (Fig. 1).

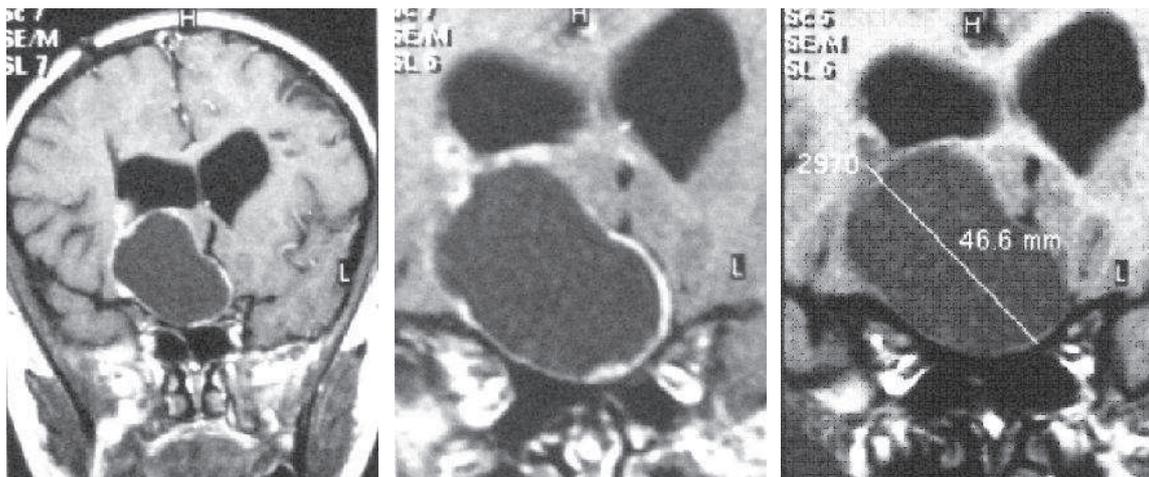


Fig. 1 : IRM en coupes coronales montrant la tumeur en hypersignal en T1, de siège intra et supra sellaire.

Une ponction de 20 cc du liquide kystique à travers le réservoir d'Ommaya a entraîné un soulagement immédiat avec reprise de l'état de conscience. Le liquide retiré était noirâtre type «huile de moteur», puis l'étude cytologique a confirmé le diagnostic de craniopharyngiome.

Les bilans endocriniens explorant l'axe hypothalamo-hypophysaire et biologique sont normaux.

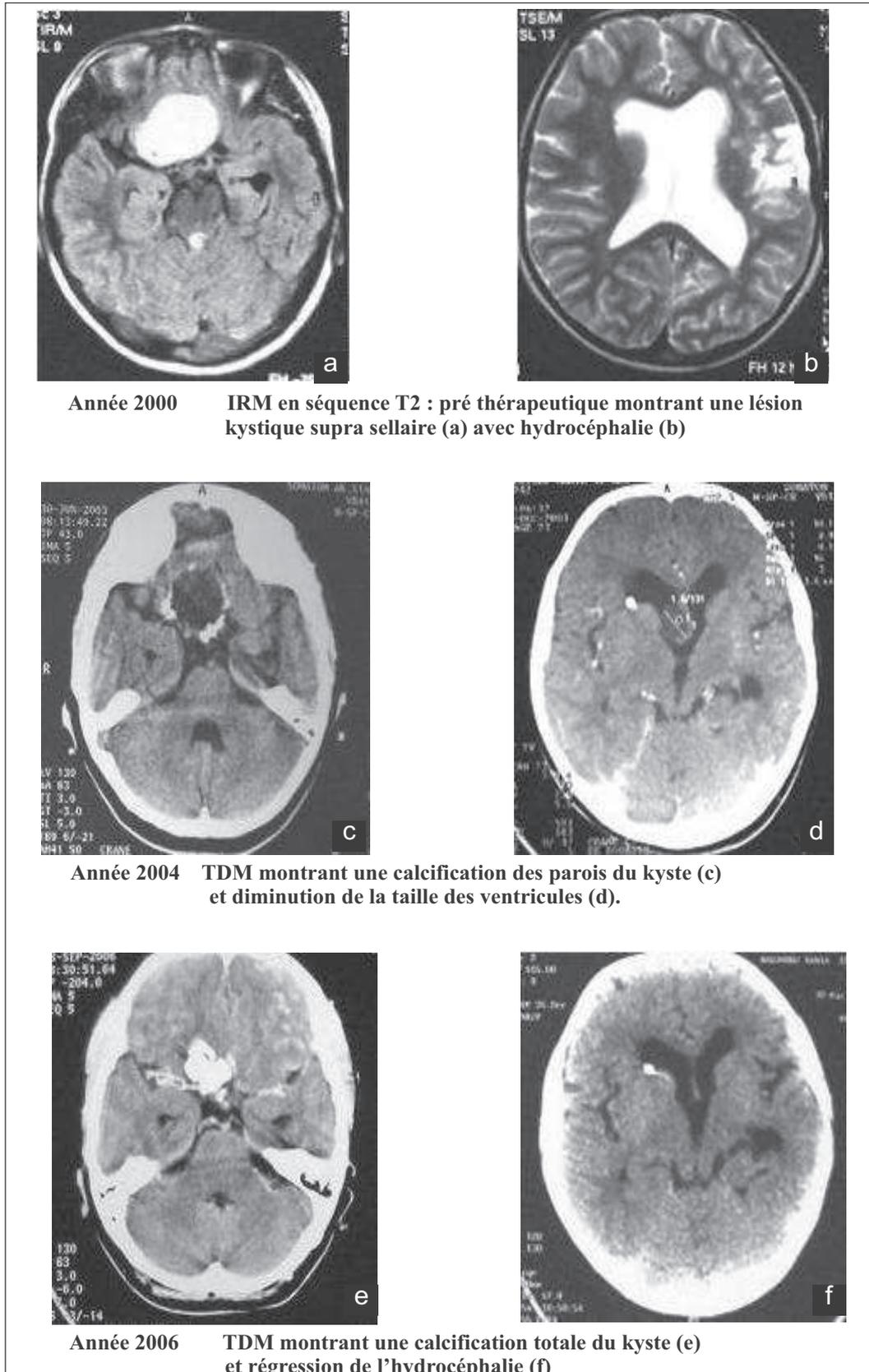
Devant ces données cliniques et les résultats de l'IRM qui montraient un craniopharyngiome uniquement kystique, la

décision de traiter par la bléomycine in situ, a été préférée à la chirurgie et retenue. Un protocole thérapeutique a été institué :

- Vérification de l'étanchéité du kyste avant l'administration de la bléomycine.
- Avant chaque administration de bléomycine, 2 cc de liquide tumoral sont retirés et un dosage de LDH est effectué pour le suivi biochimique.
- La dose de bléomycine délivrée était de 3 mg dans presque toutes les cures sauf pour la première où elle était de 1,5 mg et pour la dernière, de 0,5 mg (Tab 1).

- L'intervalle entre chaque injection était de 24 à 72h, pour une durée totale de 20 jrs.
- La dose totale de bléomycine délivrée pendant toute la cure était de 51,5 mg.
- Des contrôles scannographique ont été réalisés de façon répétée pour apprécier l'évolution du kyste (fig. 2). Ils ont montré sa transformation progressive, aboutissant à sa calcification totale en quelques années.

**Fig. 02 : Evolution TDM du kyste et des ventricules**



Date	Dose de bléomycine (mg)	Quantité de liquide kystique (cc)	Dosage de LDH (UI/L)	Observation
17/06/2003	2	1,5	716	Hypersomnie
19/06/2003	3	3	716	Céphalée
22/06/2003	3	1	681	-
25/06/2003	3	1	577	-
26/06/2003	/	1	580	-
28/06/2003	3	2	580	-
01/07/2003	3	1	611	-
06/07/2003	3	1	589	-
09/07/2003	3	1,5	619	-
12/07/2003	3	1	771	-
15/07/2003	3	/	707	-
19/07/2003	3	1	731	-
21/07/2003	3	1,5	584	-
23/07/2003	3	1	511	-
26/07/2003	3	1,5	547	-
28/07/2003	3	1,5	675	-
30/07/2003	3	1,5	634	-
02/08/2003	3	1,5	638	-
15/02/2004	1,5	0,5	816	-

**Tableau 1. Répartition des doses de bléomycine délivrée, de la quantité de liquide kystique prélevé, du dosage de LDH et des incidents notés**

## DISCUSSION

Le craniopharyngiome est une tumeur qui se voit essentiellement chez l'enfant. Sa distribution est bimodale avec un pic d'incidence à 5-14 ans et un autre chez l'adulte entre 65 et 74 ans [4,5]. La prédominance est masculine avec un pourcentage de 54,55 % soit un ratio hommes / femmes de 55/45 [6,7].

Les signes cliniques sont dominés par des céphalées et des troubles de la conscience. Dans la série de Simonin [6], ils sont présents dans 50% des cas, et ont représenté le seul symptôme révélateur dans 20% des cas. L'obnubilation, présente chez notre patiente, est rarement notée dans la littérature, elle est rapportée par Simonin avec une fréquence de 1% [6].

L'hypertension intracrânienne a une fréquence comprise entre 14 et 75% des cas et l'hydrocéphalie est retrouvée dans 32 à 66 % des cas [3, 6, 7, 8, 9].

L'atteinte visuelle a été rapporté comme signe révélateur dans 48 à 68% des cas et présente dans 20 à 30 % des cas [3, 5, 6, 8].

Les perturbations endocriniennes sont présentes dans 20 à 59% des cas. L'insuffisance antéhypophysaire a été observée dans 86,3 à 90 % des cas. Le retard de croissance, le diabète insipide et l'obésité sont souvent rapportés [6, 8, 9, 10, 11, 12].

En 1966, Umezawa [12] a rapporté l'intérêt de l'utilisation de la bléomycine, qui au départ, n'était qu'un antibiotique. Ce médicament est connu comme étant très actif dans le traitement du carcinome épidermoïde de la peau. Comme ces deux types de tumeurs partagent la même origine embryologique et en raison de cette similitude, la bléomycine a été utilisée pour traiter les formes kystiques des cranio-pharyngiomes [14]. Le premier rapport sur cette procédure thérapeutique a été publié en 1985 par Takahashi et al. [2], qui a rapporté une série de sept patients avec de bons résultats.

La dose de bléomycine régulièrement instillée chez notre patiente était de 3 mg, sauf pour la première dose 2 mg et la dernière 1,5 mg, la dose totale répartit sur 20 jrs étant de 51,5 mg (Tab. 1). Dans l'expérience de Lyon [3], la dose utilisée variait de 30 mg à un

maximum de 150 mg, avec une dose moyenne de 60 mg. L'intervalle des injections était de 24 à 72 h, alors que dans l'expérience sud coréenne [1, 8] l'intervalle était de 2 à 7 jours. Les différents dosages rapportés dans la littérature sont résumés dans le tableau 2.

Auteur	Dosage par jour (mg)	Dosage maximum (mg)	Intervalle
Takahashi, 1985	1-5	95	1 jour sur 2
Broggi, 1994	3-5	42	1 jour sur 2
Cavalheiro, 1996	10	80	Chaque jour
Zanon, 1998	2-10	60	1 jour sur 2
Hader, 2000	2-5	115	1 jour sur 2
Savas, 2000	7	56	Chaque jour
Mottolese, 2001	3	150	1 jour sur 2
Alen, 2002	5	75	1 jour sur 2
Park, 2002	2-5	180	2 à 7 jours
Jiang, 2002	5	120	Chaque jour
Hernandez, 2002	5	84	2 fois par semaine
Caceres, 2005	2	60	Chaque semaine
Auteurs	3	51,5	1 jour sur 2

**Tableau 2 : Dosages de la bléomycine utilisés dans les craniopharyngiomes kystiques.**

Buckell a démontré que la LDH était très élevé (2000 à 3000 unités/mml) dans les liquides kystiques et surtout la fraction la plus lente des LDH iso-enzymes (L5) qui est le témoin de la glycolyse anaérobie et qui est particulièrement augmentée [6, 16].

L'évolution est parfois grave sur le plan endocrinien. L'équipe de Marseille a rapporté que 11 patients sur les 24 traités, ont présenté une insuffisance du système endocrinien : 06 patients ont présenté un déficit en hormone de croissance, 02 on eu une hypothyroïdie, 03 ont présenté une carence corticale des surrénales et 04 patients ont présenté un diabète insipide [8]. L'action de la bléomycine sur le kyste est néanmoins efficace puisque, à l'I.R.M de contrôle à un an, 03 enfants avaient une disparition complète du kyste et quelques années plus tard, il avait disparu chez 12 patients et a été réduit de 30 % de son volume initial chez 06 autres [8].

Tout au long de son suivi, notre patiente n'a présenté aucune récurrence kystique, ce qui a été confirmé par les TDM cérébrales successives (Fig. 2, 3). Les résultats concernant notre cas sont comparables à ceux

de la patiente de 11 ans, rapportée par Takahashi [2], qui a bénéficié du même protocole thérapeutique et chez laquelle la taille de la composante kystique a été diminuée d'au moins 80 % à un an. Takahashi a noté une réduction de la portion kystique chez 04 des 07 patients avec craniopharyngiome à prédominance kystique et 03 décès chez les porteurs d'un craniopharyngiome solide ou mixte [2].

Mottolese [3] a rapporté que sur 24 patients, dont 16 craniopharyngiomes kystiques ou mixtes et 08 récurrences kystiques, ayant subis un traitement à base de bléomycine intrakystique, il a noté la disparition de 09 kystes et la diminution de la taille des 15 autres après un recul de 2 à 10 ans.

Les résultats obtenus semblent être définitifs car, jusqu'à présent, nous n'avons pas enregistré chez notre patiente une quelconque augmentation du volume du craniopharyngiome, ni de perturbation sur le plan clinique [8]. L'involution progressive du kyste a pu se faire jusqu'à sa calcification totale et réduction importante de sa taille (Fig. 2).

Notre patiente a repris sa scolarité normalement. Parmi les 18 cas traités par l'équipe de Marseille, 16 étaient en âge scolaire et parmi ces derniers, 14 suivaient un programme d'enseignement normal et 02 un programme d'aide [8].

L'évolution et la survie des patients traités par bléomycine sont très variables à travers la littérature (Tab. 3)

Auteur	Nbre de Patients	Recul (ans)	Survie (%)
Takahashi, 1985	7	5	57
Broggi, 1994	19	7	43
Frank, 1995	6	1	00
Cavalheiro, 1996	1	1	100
Sagoh, 1997	1	19	00
Zanon, 1998	21	1-6	61
Hader, 2000	7	2,5	57
Mottolese, 2001	18	1-6	94
Alen, 2002	1	1,5	100
Park, 2002	10	2,8	60
Hernandez, 2002	4	3,2	50
Jiang, 2002	9	0.5-2	80-100
Caceres, 2005	2	8	100
Auteurs	1	7	100

**Tableau 3 : le suivi et la survie des patients traités par la bléomycine dans les craniopharyngiomes kystiques selon la littérature**

### CONCLUSION

Le traitement du craniopharyngiome kystique par la bléomycine donne des résultats satisfaisants à long terme. Chaque cas de craniopharyngiome doit être géré individuellement selon les données cliniques et radiologiques.

### BIBLIOGRAPHIE

- [1] KOOS WT, MILLER MH. Intracranial tumors of infants and children. Stuttgart : Georg Thieme, 1971 : pp 415-6
- [2] TAKAHASHI H, NAKAZAWA S, SHIMURA T. Evaluation of post operative intratumoral injection of bleomycin for craniopharyngioma in children.. J Neurosurg. 1985 Jan ; 62 (1) : 120-7.
- [3] MOTTOLESE C, SZATHMARI A, BERLIER P, HERMIER M. Craniopharyngiomas : our experience in Lyon. Childs Nerv Syst. 2005 Aug ; 21(8-9) : 790-8.
- [4] VAN EFFENTERRE R, BOCH AL. Craniopharyngiomas. Ann Endocrinol (Paris). 2007 Dec ; 68 (6) : 412-21
- [5] VAN EFFENTERRE R, BOCH Craniopharyngioma in adults and children : a study of 122 surgical cases. J Neurosurg. 2002 Jul ; 97 (1) : 3-11.
- [6] SIMONIN G, GENITORI L, LENA MOULENE E, CHOUX M. Crâniopharyngiome de l'enfant. Aspects endocriniens. Rev Fr Endocrinol Clin. 1993, vol. 34, no2, pp. 121-133
- [7] CHOUX M, LENA G. Bases of surgical management of cranio-pharyngioma in children [proceedings. Acta Neurochir Suppl (Wien). 1979;28(2):348.
- [8] LENA G, PAZ PAREDES A, SCAVARDA D, GIUSIANO B. Craniopharyngioma in children: Marseille experience. Childs Nerv Syst. 2005 Aug ; 21(8-9) : 778-84.

- [9] BANNA M. Craniopharyngioma : based on 160 cases. *Br. J. Radiol.* 1976, 49, 206-223.
- [10] SORVA R, JÄÄSKINEN J, HEISKANEN O. Craniopharyngioma in children and adults. Correlations between radiological and clinical manifestations. *Acta Neurochir (Wien)*. 1987 ; 89 (1-2) : 3-9.
- [11] BUCHER H, TORRESANI T BRADER A, FROESCH; Insulin-like growth factors I and II, prolactin, and insulin in 19 growth hormone deficient children with excessive, normal or decreased longitudinal growth alter operation for craniopharyngioma *N.Engl. J. Med* 1983. 10. 1142-1146.
- [12] THOMSETT MJ, CONTE FA, KAPLAN SL, GRUMBACH MM. Endocrine and neurologic outcome in childhood craniopharyngioma: Review of effect of treatment in 42 patients. *J Pediatr.* 1980 Nov ; 97 (5) : 728-35.
- [13] UMEZAWA H, SUHARA Y, TAKITA T, MAEDA K. Purification of bleomycins. *J Antibiot (Tokyo)*. 1966 Sep ; 19 (5) : 210-5.
- [14] CAVALHEIRO S, DASTOLI PA, SILVA NS, TOLEDO S, LEDERMAN H, DA SILVA MC. Use of interferon alpha in intra tumoral chemotherapy for cystic craniopharyngioma. *Childs Nerv Syst.* 2005 Aug ; 21(8-9) : 719-24
- [15] KIM SD, PARK JY, PARK J, LEE KIM SH, LIM DJ. Radiological findings following postsurgical intra tumoral bleomycin injection for cystic craniopharyngioma. *Clin Neurol Neurosurg.* 2007 Apr ; 109 (3) : 236-41. Epub 2006 Oct 13.
- [16] BUCKELL M, CROMPTON MR, Robertson MC, Barnes GK. Lactate dehydrogenase in cerebral cyst fluids; total activity and isoenzyme distributions as an index of malignancy. *J Neurosurg.* 1970 May ; 32 (5) : 545-52.