

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB BLIDA -1-

FACULTE DE MEDECINE



THESE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN SCIENCES
MEDICALES

Spécialité Anatomie et Cytologie Pathologiques

Médulloblastomes : Profil immunohistochimique et facteurs histopronostiques

Présenté par le Dr Mohamed GUERMI

*Maitre-Assistant en Anatomie et Cytologie Pathologiques
Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU Blida
Faculté de Médecine de Blida*

Directrice de thèse : Professeur Wahiba OUAHIOUNE

*Professeur, Chef de service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques. CHU Blida
Faculté de Médecine de Blida*

Jury

Président : Professeur Messaoud AYAD
Membres : Professeur Fella TERKMANI
Professeur Nabila MOULAÏ

Faculté de Médecine de Blida
Faculté de Médecine d'Alger
Faculté de Médecine de Blida

Dédicaces

A ma chère maman ;

Source inépuisable de tendresse, de patience et de dévouement. Tes prières et ta bénédiction m'ont été utiles tout au long de ma vie.

Quoi que je puisse dire ou écrire, je ne saurai exprimer ma grande affection, ma gratitude et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais te décevoir. Aucun merci ne saurait exprimer mon amour, et ma reconnaissance.

Tu fais certainement partie de ce travail!

Puisse Dieu le tout puissant te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A la mémoire de mon défunt père Mohamed. Nous portons le même prénom et je ne t'oublierai jamais. Ton visage restera gravé dans ma mémoire. J'imagine qu'elle serait ta fierté aujourd'hui ! Puisse Dieu le tout puissant t'accorder le repos de ton âme dans sa sainte miséricorde.

A ma sœur Faiza, tu es une sœur comme on ne peut trouver nulle part ailleurs. Tu as toujours été à mes côtés pendant toutes les étapes de ce travail. Je t'en suis très reconnaissant. Aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments fraternelles, d'amour et d'attachement que j'éprouve à ton égard. Je te dédie particulièrement ce travail en témoignage de ma profonde affection et en souvenirs de notre indéfectible union qui s'est tissée au fil des jours. Puisse Dieu te protéger et renforcer notre lien fraternel. Je te souhaite tout le bonheur du monde.

A mon frère Samir, je ne saurai traduire sur le papier l'affection que j'ai pour toi, toi qui a toujours été présent à mes côtés. J'implore Allah le tout puissant de te préserver santé, bonheur et un avenir radieux inshallah.

A ma grand-mère paternelle Rabéa et ses 90 printemps, j'exprime ma profonde affection. Que Dieu t'accorde santé et longue vie.

A toute ma famille, mes tantes, mes oncles, cousines et cousins.

Remerciements

A ma directrice de thèse

Madame le Professeur Wahiba OUAHIOUNE

Chef de service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques au CHU de Blida. Je tiens à vous remercier madame le professeur, d'avoir accepté de diriger ce travail dont vous êtes l'initiatrice.

Vous m'avez accordé un grand honneur en me confiant la réalisation de ce travail. Qu'il me soit permis de vous témoigner toute ma gratitude et mon profond respect pour avoir encouragé, encadré et soutenu l'élaboration de ce travail qui, grâce à votre esprit entreprenant et rigoureux, et vos précieux conseils, a pu être mené à terme.

Merci aussi, d'avoir été là dans ma modeste carrière, balisée par vos conseils et votre soutien indéfectible dans les moments difficiles. Onze années passées en tant que votre résident, assistant et maître-assistant, ont été pour moi bénéfiques sur le plan scientifique, professionnel et humain. J'espère que les futures pathologistes profiteront autant que moi de toutes vos qualités qui valent tout simplement le respect.

Je ne cesserai d'exprimer ma reconnaissance éternelle, de mon profond respect et de ma haute considération. Puisse Dieu le tout puissant vous accorder la santé et le bonheur.

Au président du jury

Monsieur le Professeur Messaoud AYAD

Chef de service de Radiothérapie Oncologie CLCC, EHS Blida. Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de présider mon jury. Votre expertise ainsi que votre expérience scientifique et votre modestie ont toujours suscité en moi de l'admiration et du respect. Merci également de m'avoir toujours accueilli dans votre service à bras ouverts.

Je suis particulièrement touché par la bienveillance et la cordialité avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger mon travail. Je vous remercie du grand honneur que vous me faites.

Veillez accepter, cher maître, ce travail avec toute mon estime et haute vénération.

Aux membres du jury

Madame le Professeur Fella TERKMANI

Professeur en Anatomie et Cytologie Pathologiques au CHU Mustapha, d'Alger. Votre compétence et votre esprit scientifique sont incontestables. C'est pour moi, un immense honneur de vous avoir dans mon jury. Je vous remercie d'apporter votre jugement d'expert à mon travail. Je vous remercie également pour ce que vous faites pour la pérennité du comité

lecture neuropathologie. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus haute considération et de mon profond respect.

Madame le Professeur Nabila MOULAI -KHELIF

Pathologiste, Maitre de Conférence A au service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU Blida. C'est un grand honneur que vous acceptiez de juger notre travail. Les mots ne sauront exprimer la grande estime que j'ai pour vous.

C'est un plaisir et un immense honneur pour moi de travailler à vos côtés et de bénéficier de votre expérience. Merci également pour votre soutien et vos conseils dans l'élaboration et la réussite de ce travail. Veuillez trouver en ce travail ma plus profonde reconnaissance, et mon respect.

A mes chères collègues et amis

J'adresse tous mes remerciements à mes collègues pathologistes : Pr Bennoui, Dr Moussaoui, Dr Manseur, Dr Boudeffeur, Dr Zammouchi, Dr Hadj Hammou, Dr Zemmouri, Dr Amtout, Dr Khélifi, Dr Ouriachi, Dr Ahmed Allal, Dr Ifaidi, Dr Chaouch, Dr Saci Hadeif, Dr Abdellah. Je remercie Dieu d'avoir croisé votre chemin. Merci de m'avoir soutenu et aidé et d'être à mes cotés. Dieu vous protège tous inshallah.

Je remercie le Dr Fadila KEDIHA, mon binome neuropathologiste au service, pour son soutien et son rôle très actif dans l'élaboration de ce travail. Je lui souhaite une très belle carrière plein de réussite personnelle et professionnelle.

Je remercie encore une fois le Dr Ferial Hadj Hammou pour ses encouragements et son soutien dans la finalisation de ce travail. Je lui souhaite beaucoup de réussite.

Merci également au Pr Yamina YOUSFI de m'avoir initié à cette pathologie aussi difficile que patissante et à qui j'adresse toute ma reconnaissance et mon respect.

Je remercie également mes collaborateurs neurochirurgiens en particulier Dr Yasmine BOUDJLOUD et la secrétaire Houda pour votre disponibilité et votre contribution à l'élaboration de ce travail. Veuillez trouver en ce travail ma profonde reconnaissance.

Je remercie également le Pr Mohamed SI SABER, chef de service de neurochirurgie CHU Tlemcen de nous avoir soutenus. J'exprime mes profonds respects.

A tous les biologistes du service en particulier Amel MERIEM et Radia TOUDJI pour leur collaboration et leur soutien à l'élaboration de ce travail. Je vous adresse mon estime et mon respect pour ce que vous faites au quotidien, sans oublier le reste du personnel.

A tous ceux et celles qui m'ont aidé de près ou de loin à la réussite de ce travail et que j'ai omis involontairement de citer.

Sommaire

I. Introduction	20
II. Données récentes de la littérature sur les médulloblastomes	24
A. Définitions et concepts nosologiques	25
1. Définitions.....	25
2. Concepts nosologiques	25
B. Données épidémiologiques	26
1. Internationales	26
a) Incidence	26
b) Âge.....	26
c) Sexe	27
d) Topographie	27
e) Étiologies/Facteurs de risque.....	28
(1) Étiologies.....	28
(2) Facteurs de risque	28
2. Nationales	29
C. Histoire naturelle des médulloblastomes et facteurs prédisposants.....	30
1. Médulloblastomes et leurs cellules d'origine.....	30
a) Cellules d'origine	30
b) Cellules précurseurs des neurones à grains (voie SHH)	31
c) Les progéniteurs neuronaux de la lèvre rhombique inférieure (voie WNT)	34
d) Cellules souches cérébelleuses (voie MYC)	34
2. Physiopathologie et mécanismes génétiques-épigénétiques et moléculaires	35
D. Microenvironnement tumoral	44
E. Classifications des médulloblastomes : OMS 2016	44
1. Classification histologique : concepts de classification et variantes histologiques	44
2. Classification moléculaire.....	47
a) Médulloblastomes, WNT-activé.....	47
b) Médulloblastomes, SHH-activé.....	47
(1) Médulloblastomes, SHH-activé et TP53 muté.....	48
(2) Médulloblastomes SHH-activé et TP53 Wild type.....	48
c) Médulloblastomes Non WNT/Non SHH	48
(1) Médulloblastomes groupe 3.....	49
(2) Médulloblastomes groupe 4.....	49

3.	Spécificités moléculaires des médulloblastomes entre enfants et adultes.....	49
F.	Présentation clinique	50
G.	Diagnostics différentiels clinico-radiologiques.....	52
H.	Présentation radiologique	52
1.	Tomographie informatisée (CT-scan) ou Tomodensitométrie (TDM).....	52
2.	Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	53
3.	Imagerie diagnostique.....	55
4.	Récidive tumorale du médulloblastome.....	57
I.	Aspects morphologiques.....	57
1.	Médulloblastome classique.....	58
2.	Médulloblastome desmoplastique/nodulaire.....	59
3.	Médulloblastome à nodularité extensive.....	61
4.	Médulloblastome anaplasique/à grandes cellules.....	61
J.	Diagnostic différentiel.....	63
1.	Tumeur embryonnaire à rosettes pluristratifiées (embryonal tumor with multilayered rosettes [ETMR]), avec altération de C19MC.....	63
2.	Autres tumeurs embryonnaires.....	67
3.	Tumeur térétoïde rhabdoïde atypique (atypical teratoid rhabdoid tumor/ATRT).....	69
4.	Gliomes.....	71
K.	Immunophénotype des sous- groupes moléculaires/profil immunohistochimique	72
1.	Immunohistochimie	72
2.	Profil immunohistochimique des MB enfants/adultes	74
3.	Limites de l'immunohistochimie.....	75
L.	Profil génétique et moléculaire	75
1.	Analyses MYC et NMYC.....	75
2.	Séquençage génomique.....	77
3.	Cytogénétique	77
4.	Identification de syndromes familiaux	78
M.	Combinaisons des méthodes diagnostics et de classification : Recommandations	78
N.	Diagnostic intégré / Classification intégrée	79
O.	Facteurs pronostiques	80
1.	Cliniques	80
a)	Age.....	80
b)	Sexe	81
c)	Stade clinique de Chang.....	81
2.	Histologiques	82

3.	Cytogénétique / Biologie moléculaire	83
4.	Médulloblastomes enfants/adultes.....	84
5.	Facteurs impliqués dans la prise en charge thérapeutique	84
a)	Résidu tumoral post chirurgical.....	84
b)	Radiothérapie	84
c)	Chimiothérapie	85
d)	Récidive	85
e)	Métastase.....	86
P.	Système de stratification des risques dans les médulloblastomes	86
Q.	Traitements : principes généraux	88
1.	Prise en charge préopératoire	88
2.	Biopsie et résection.....	89
3.	Recommandations générales en thérapeutique.....	89
4.	Traitement.....	90
a)	Types de traitement.....	90
(1)	Chirurgie.....	90
(2)	Radiothérapie.....	90
(3)	Chimiothérapie	91
b)	La prise en charge thérapeutique à l'ère moléculaire	91
c)	Autres approches thérapeutiques	92
5.	Récidives et métastases.....	94
a)	Récidive	94
b)	Métastase.....	94
III.	Matériel et Méthodes.....	96
A.	Matériel.....	97
1.	Schéma de l'étude.....	97
2.	Population d'étude.....	97
a)	Critères d'inclusion.....	97
b)	Critères d'exclusion	97
3.	Taille de l'échantillon	97
B.	Méthodes	98
1.	Sources et recueil des données	98
a)	Données cliniques.....	98
b)	Données anatomopathologiques.....	98
c)	Données de survie.....	99
2.	Paramètres d'évaluation.....	99

a) Démographiques	99
b) Cliniques	99
c) Anatomopathologiques	99
(1) Phase pré analytique.....	99
(2) Phase analytique : Etude du profil immunohistochimique des MB	100
3. Analyse statistique.....	102
IV. RESULTATS	104
1 Analyse descriptive	105
1-1 Etude épidémiologique.....	105
A- Répartition des MB en fonction de l'âge.....	105
B- Répartition des MB en fonction de la classe d'âge	106
C- Répartition des cas de MB selon le sexe	107
D- Répartition des MB selon la topographie	109
I- 2- Etude clinique	111
A- Fréquence de distribution des MB selon le contexte clinique inaugural.....	111
B- Fréquence de distribution des MB selon la qualité de l'exérèse chirurgicale	113
C- Fréquence de distribution des MB selon le statut métastatique (métastase cérébro-spinale)	114
I- 3 Etude anatomopathologique.....	115
A- Répartition des MB selon le type histologique	115
B- Répartition des types histologiques des MB selon les tranches d'âges	118
C- Répartition des types histologiques de MB selon le sexe	119
D- Répartition des types histologiques des MB selon la topographie	120
I- 4 Profil immunohistochimique des MB.....	121
1. Expression de la synaptophysine dans les MB.....	123
2. Expression de la NSE dans les MB	124
3. Expression de la Chromogranine A dans les MB.....	125
4. Expression de la P53 dans les MB.....	127
□ P53 et types histologiques des MB.....	127
□ P53 et sous-groupes moléculaires des MB.....	129
5. Expression de la GFAP dans les MB.....	130
□ GFAP et types histologiques des MB	130
□ GFAP et sous-groupes moléculaires des MB.....	131
6. Expression de la β caténine dans les MB.....	132
□ β caténine et types histologiques des MB	132
□ β caténine et sous-groupes moléculaires des MB.....	134

7.	Expression du GAB1 dans les MB	136
8.	Expression de la Filamine A dans les MB	138
9.	Corrélation statistique entre GAB1 et Filamine A dans les MB	141
10.	Expression du récepteur p75NGFR dans les MB	141
	<input type="checkbox"/> P75NGFR et les types histologiques des MB.....	141
	<input type="checkbox"/> P75NGFR et groupes moléculaires des MB.....	143
11.	Expression de l'OTX2 dans les MB	144
	<input type="checkbox"/> OTX2 et types histologiques des MB	144
	<input type="checkbox"/> OTX2 et sous-groupes moléculaires des MB.....	146
12.	Tableau croisé de l'ensemble des anticorps testés avec test de corrélation bivariée :	147
13.	Profil immunohistochimique récapitulatif corrélé aux sous-groupes moléculaires des MB	149
I-5	Etude descriptive des sous-groupes moléculaires des MB.....	150
	I-5-A : Distribution des sous-groupes moléculaires des MB.....	150
	I-5-B Distribution des sous-groupes moléculaires des MB selon le sexe.....	151
	I-5-C Distribution des sous-groupes moléculaires des MB selon leur topographie	152
	I-5-D Sous-groupes moléculaires des MB et types histologiques.....	153
	I-5-E Sous-groupes moléculaires des MB et qualité d'exérèse	154
	I-5-F Sous-groupes moléculaires des MB et le statut métastatique	155
	I-5-G Sous-groupes moléculaires des MB et la récurrence	155
	I-5-H Analyse de la corrélation bivariée	157
	<input type="checkbox"/> Sous-groupes moléculaires/sexe/topographie/types histologiques	157
	<input type="checkbox"/> Sous-groupes moléculaire/Qualité d'exérèse/Récurrence/Métastase	157
	I-5-I Profil immunohistochimique des sous-groupes moléculaires des MB.....	158
I-6	Facteurs histo-pronostiques.....	162
A-	Profil démographique et anatomopathologique des MB pédiatriques/adultes	162
	a) Profil démographique des MB pédiatriques / adultes	162
	b) Distribution des MB selon la classe d'âge (enfant/adulte) et le sexe	163
	<input type="checkbox"/> Analyse descriptive	163
	<input type="checkbox"/> Analyse statistique : Corrélation bivariée	164
	c) Distribution des MB selon la classe d'âge et la topographie	165
	<input type="checkbox"/> Etude descriptive	165
	<input type="checkbox"/> Analyse statistique.....	166
	d) Distribution des MB selon la classe d'âge (adulte Vs enfant) et la symptomatologie clinique	166
	<input type="checkbox"/> Etude descriptive	166

□	Analyse statistique.....	167
e)	Distribution des MB selon la population (adulte/enfant) et le stade métastatique	167
f)	Qualité de l'exérèse chirurgicale dans les deux populations (adulte/enfant)	169
□	Etude descriptive	169
□	Analyse statistique.....	169
B-	Profil anatomopathologique des MB dans la population adulte et enfant	170
a)	Distribution du Type histologique dans la population adulte et enfant	170
□	Analyse descriptive	170
□	Analyse statistique.....	171
b)	Distribution des sous-groupes moléculaires dans la population pédiatrique et adulte.....	171
□	Etude descriptive	171
□	Analyse statistique.....	172
c)	Profil anatomo-pathologique des MB dans la population adulte / enfant	173
C-	Stratification des MB selon les groupes à risque	173
a)	Stratification du risque selon l'âge	174
b)	Stratification du risque selon le type histologique.....	174
c)	Stratification du risque selon les sous-groupes moléculaires	175
D-	Analyse bivariée et multivariée par régression.....	176
I-7	Survie.....	178
a)	Survie globale des patients atteints de MB	178
b)	Survie selon le sexe	179
c)	Survie globale et classe d'âge (enfant/adulte)	180
d)	Survie globale et Symptomatologie clinique.....	181
e)	Survie globale et topographie.....	182
f)	Survie globale et récurrence.....	182
g)	Survie globale et Statut métastatique.....	183
h)	Survie globale et qualité de l'exérèse chirurgicale	184
i)	Survie globale et type histologique.....	185
j)	Survie globale et sous-groupes moléculaires	186
k)	Survie globale et groupe à risque.....	187
l)	Récapitulatif des facteurs histo-pronostiques dans les MB.....	188
V.	Discussion	190
VI.	Conclusion	212
ANNEXES.	213

Liste des figures

Figure 1: Évolution historique du médulloblastome.....	26
Figure 2: Topographies des médulloblastomes.....	27
Figure 3: Syndromes de prédisposition aux médulloblastomes.....	29
Figure 4: Rappel anatomique et histologique sur le cervelet.....	31
Figure 5: Origine cellulaire des médulloblastomes.....	32
Figure 6: Prolifération et différenciation des CGP équilibrées par l'interaction des voies de signalisation clés	34
Figure 7: Voies de signalisation dans les médulloblastomes.....	35
Figure 8: MB groupe WNT.....	36
Figure 9: MB groupe SHH.....	38
Figure 10: 12 sous-groupes moléculaires (d'après Cavalli et al. 2017).....	40
Figure 11: MB groupe 3.....	42
Figure 12: MB groupe 4.....	43
Figure 13: Caractéristiques en TDM et IRM des MB.....	54
Figure 14: Topographies radiologiques des médulloblastomes en fonction des sous-groupes moléculaires.....	56
Figure 15: Variantes histologiques des MB (OMS 2016).....	63
Figure 16: Tumeur embryonnaire à rosettes pluristratifiées.....	64
Figure 17: Tumeur embryonnaire à rosettes multicouches (ETMR).....	66
Figure 18: Classification moléculaire des PNET-CNS par profil de méthylation de l'ADN.....	68
Figure 19: Illustration des 04 nouvelles entités morphologiques embryonnaires du SNC.....	69
Figure 20: Tumeur Tératoïde/Rhabdoïde Atypique (ATRT) : Photo Dr Guermi (Service anatomie et cytologie pathologiques, CHU Blida).....	71
Figure 21: Hybridation in situ par Fluorescence.....	76
Figure 22: Concordance partielle entre sous-groupes moléculaires et variantes histologiques.....	79
Figure 23: Diagnostic intégré dans les médulloblastomes.....	80
Figure 24: Stratification du risque dans le médulloblastome.....	87
Figure 25: Stratification du risque dans le médulloblastome.....	88
Figure 26: Algorithme décisionnel thérapeutique adapté à la stratification du risque dans les médulloblastomes.....	93
Figure 27: Schéma de l'étude.....	105
Figure 28: Distribution des fréquences des MB selon l'âge des patients.....	106
Figure 29: Fréquence de distribution des patients selon les classes d'âge.....	107
Figure 30: Fréquence de distribution des patients atteints de MB selon le sexe.....	108
Figure 31: Classes d'âge des patients atteints de MB selon le sexe.....	108
Figure 32: Fréquence de distribution des MB selon leur topographie.....	109
Figure 33: Topographie des MB selon la tranche d'âge.....	110
Figure 34: Topographie des MB selon le sexe.....	110
Figure 35: Fréquence de distribution des MB selon leur tableau clinique inaugural.....	112
Figure 36: Tableau clinique inaugural selon la classe d'âge.....	112
Figure 37: Fréquence de distribution des MB selon le tableau clinique et le sexe.....	113
Figure 38: Fréquence de distribution des MB selon la qualité de l'exérèse.....	114
Figure 39: Fréquence de distribution des MB selon le statut métastatique.....	115
Figure 40: Fréquence des MB selon leur type histologique.....	116
Figure 41: Aspects morphologiques des MB.....	117
Figure 42: Fréquence de distribution topographique des types histologiques des MB selon la classe d'âge.....	119
Figure 43: Fréquence de distribution des types histologiques des MB selon le sexe.....	120
Figure 44: Fréquence de distribution des types histologiques de MB selon leur topographie.....	121

Figure 45: Illustrations de témoins externes validés pour chaque cas de MB.....	122
Figure 46: Immunoeexpression de la Synaptophysine selon le type histologique et le sous-groupe moléculaire	123
Figure 47: Expression de la Synaptophysine dans les MB.....	124
Figure 48: Immunoeexpression de la NSE selon les types histologiques et les groupes moléculaires	125
Figure 49: Expression de la NSE dans les MB.....	125
Figure 50: Immunoeexpression de la Chromogranine A selon le type histologique et le sous-groupe moléculaire	126
Figure 51: Fréquence de l'expression de la Chromogranine A selon le sous-groupe moléculaire	127
Figure 52: Fréquence de l'expression de la P53 selon le type histologique	128
Figure 53: Immunoeexpression de la P53 dans les MB.....	128
Figure 54: Fréquence de l'expression de la P53 selon les sous-groupes moléculaires	129
Figure 55: Fréquence de l'expression de la GFAP dans les différents types histologiques des MB	130
Figure 57: Fréquence de l'expression de la GFAP selon le sous-groupe moléculaire des MB.....	132
Figure 58: Fréquence de l'expression de la β caténine selon le type histologique des MB	133
Figure 59: Niveaux d'expression de la β caténine nucléaire dans les MB	134
Figure 60: Fréquence de l'expression de la β caténine nucléaire (cut off > ou = 10%) selon les sous-groupes moléculaires des MB.....	135
Figure 61: Fréquence de l'expression du GAB1 selon le type histologique des MB	136
Figure 62: Immunoeexpression du GAB1 dans un MB classique voie SHH mutée	137
Figure 63: Immunoeexpression du GAB1 dans un MB desmoplasique/nodulaire voie SHH mutée.	138
Figure 64 : Fréquence de l'expression de la Filamine A selon les types histologiques des MB.....	139
Figure 65: Immunoeexpression de la Filamine A dans les MB.....	140
Figure 66: Fréquence de l'expression du récepteur p75NGFR selon les types histologiques des MB	142
Figure 67: Immunoeexpression de p75NGFR dans les différents types histologiques des MB	142
Figure 68: Fréquence de l'expression du récepteur p75NGFR selon les sous-groupes moléculaires des MB. .	144
Figure 69: Fréquence de l'expression de l'OTX2 selon les types histologiques des MB.....	145
Figure 70: Immunoeexpression de l'OTX2 selon les types histologiques des MB	145
Figure 71 : Fréquence de l'expression de l'OTX2 selon les sous-groupes moléculaires des MB.....	146
Figure 72: Fréquence des MB selon le sous-groupe moléculaire.....	150
Figure 73: Fréquence de distribution des sous-groupes moléculaires des MB selon le sexe.....	151
Figure 74: Topographie des MB selon leur sous-groupe moléculaire.....	152
Figure 75: Sous-groupes moléculaires des MB selon la morphologie.....	153
Figure 76: Fréquence de distribution des sous-groupes moléculaires des MB et qualité de l'exérèse chirurgicale	154
Figure 77: Statut métastatique selon les sous-groupes moléculaires des MB	155
Figure 78: Fréquence des sous-groupes moléculaires des MB selon la récurrence	156
Figure 79: MB desmoplasique/nodulaire voie SHH mutée, P53 probablement non mutée.....	159
Figure 80: MB classique voie WNT mutée	160
Figure 81: MB Non WNT/Non SHH, Adolescente de 17 ans, Syndrome d'HIC	161
Figure 82: Répartition des MB entre petit enfant/grand enfant/adulte	163
Figure 83: Fréquence de distribution des MB adulte/enfant selon le sexe.....	164
Figure 84: Fréquence de distribution topographique des MB selon la classe d'âge (petit enfant/grand enfant/adulte)	165
Figure 85: Fréquence de distribution des MB selon la classe d'âge (adulte/enfant) et la symptomatologie clinique.....	167
Figure 86: Stade métastatique vs adulte/enfant.....	168
Figure 87: Statut métastatique selon la classe d'âge.....	169
Figure 88: Fréquence des types histologiques selon la classe d'âge.....	171
Figure 89: Fréquence de distribution des sous-groupes moléculaires des MB selon la classe d'âge.....	172
Figure 90: Fréquence de distribution des MB selon les groupes à risque	174

<i>Figure 91: Fréquence de distribution des types histologiques selon le groupe à risque.....</i>	<i>175</i>
<i>Figure 92: Fréquence de distribution des sous-groupes moléculaires selon les groupes à risque.....</i>	<i>176</i>
<i>Figure 93: Courbe de survie globale Kaplan Meier des MB.....</i>	<i>179</i>
<i>Figure 94: Courbe de survie Kaplan Meier selon le sexe des patients.....</i>	<i>180</i>
<i>Figure 95: Courbe de survie Kaplan Meier selon la classe d'âge (adulte vs enfant).....</i>	<i>181</i>
<i>Figure 96: Courbe de survie Kaplan Meier selon la symptomatologie clinique.....</i>	<i>181</i>
<i>Figure 97: Courbe de survie Kaplan Meier selon la topographie des MB.....</i>	<i>182</i>
<i>Figure 98: Courbe de survie Kaplan Meier et la récurrence tumorale dans les MB.....</i>	<i>183</i>
<i>Figure 99: Courbe de survie Kaplan Meier et statut métastatique des MB (M+/M-).....</i>	<i>184</i>
<i>Figure 100: Courbe de Kaplan Meier et qualité d'exérèse chirurgicale dans les MB.....</i>	<i>185</i>
<i>Figure 101: Courbe de survie Kaplan Meier et types histologiques des MB.....</i>	<i>186</i>
<i>Figure 102: Courbe de survie Kaplan Meier et Sous-groupes moléculaires des MB.....</i>	<i>187</i>
<i>Figure 103: Courbe de survie Kaplan Meier et groupe à risque des MB.....</i>	<i>188</i>
<i>Figure 104: Etude cytologique "SMEAR" dans le MB.....</i>	<i>220</i>

Liste des tableaux

Tableau 1: Origine cellulaire des MB corrélée aux sous-groupes moléculaires	33
Tableau 2: Classification OMS 2016/ 2021 des tumeurs embryonnaires cérébrales	45
Tableau 3: Critères RANO	55
Tableau 4: Principaux anti corps exprimés par les différents groupes moléculaires	74
Tableau 5: Classification des médulloblastomes selon Chang	82
Tableau 6: Répartition des MB selon l'âge	105
Tableau 7: Distribution des fréquences des MB selon l'âge	106
Tableau 8: Répartition des MB selon le sexe	107
Tableau 9: Fréquence de distribution des MB selon leur topographie	109
Tableau 10: Fréquence de distribution des MB selon le contexte clinique inaugural	111
Tableau 11: Fréquence de distribution des MB selon la qualité de l'exérèse chirurgicale	113
Tableau 12: Fréquence de distribution des MB selon le statut métastatique	114
Tableau 13: Répartition des MB selon le type histologique	115
Tableau 14: Répartition des types histologiques selon la classe d'âge	118
Tableau 15: Types histologiques selon le sexe	119
Tableau 16: Répartition des types histologiques des MB selon la topographie	121
Tableau 17: Expression de la Synaptophysine fonction des types histologiques des MB	123
Tableau 18: Expression de la NSE selon le type histologique des MB	124
Tableau 19: Expression de la Chromogranine A selon le type histologique des MB	126
Tableau 20: Expression de la Chromogranine A selon le sous-groupe moléculaire	126
Tableau 21: Immunoeexpression de la P53 selon le type histologique	127
Tableau 22: Immunoeexpression de la P53 selon le sous-groupe moléculaire des MB	129
Tableau 23: Expression de la GFAP fonction du type histologique des MB :	130
Tableau 24: Expression de la GFAP selon les sous-groupes moléculaires	131
Tableau 25: Expression de la β caténine selon le type histologique des MB	132
Tableau 26: Expression de la β caténine nucléaire selon un cut off de 10%	133
Tableau 27: Expression de la β caténine selon les sous-groupes moléculaires des MB	135
Tableau 28: Expression du GAB1 selon les types histologiques des MB	136
Tableau 29: Immunoeexpression de la Filamine A selon les types histologiques des MB	139
Tableau 30: Analyse de corrélation bivariée entre l'immunoeexpression du GAB1 et de la Filamine A dans les MB	141
Tableau 31: Corrélation bivariée (tableau croisé) entre GAB1 et Filamine A dans les MB	141
Tableau 32: Immunoeexpression du récepteur p75NGFR selon les types histologiques des MB	141
Tableau 33: Immunoeexpression du p75NGFR selon les sous-groupes moléculaires des MB	143
Tableau 34: p75NGFR dans le sous-groupe MB Non WNT/SHH	143
Tableau 35: p75NGFR dans le sous-groupe MB SHH	143
Tableau 36: p75NGFR dans le sous-groupe MB WNT	143
Tableau 37: Immunoeexpression de l'OTX2 selon les types histologiques des MB	144
Tableau 38: Immunoeexpression de l'OTX2 selon les sous-groupes moléculaires	146
Tableau 39: Expression de l'OTX2 dans les MB Non $WNT/Non SHH$	146
Tableau 40: Expression de l'OTX2 dans les MB SHH	147
Tableau 41: Expression de l'OTX2 dans les MB WNT	147
Tableau 42: Corrélation bivariée entre les différents immunomarqueurs testés	148
Tableau 43: Profil immunohistochimique des sous-groupes moléculaires dans notre cohorte	149
Tableau 44: Sous-groupes moléculaires des MB selon l'aspect morphologique et le profil immunohistochimique	149

Tableau 45: Fréquence des MB selon les sous-groupes moléculaires _____	150
Tableau 46: Distribution des sous-groupes moléculaires des MB selon le sexe _____	151
Tableau 47: Sous-groupe moléculaire et Topographie des MB _____	152
Tableau 48: Sous-groupes moléculaires et types histologiques des MB _____	153
Tableau 49: Sous-groupes moléculaires des MB et qualité d'exérèse chirurgicale _____	154
Tableau 50: Sous-groupes moléculaires des MB et Statut métastatique _____	155
Tableau 51: Récapitulatif de traitement des observations _____	156
Tableau 52: Distribution des sous-groupes moléculaires selon la récurrence _____	156
Tableau 53: Corrélation bivariée par test de Pearson : Sous-groupe moléculaire/sexe/Topographie/Histologie _____	157
Tableau 54: Corrélation bivariée par test de Pearson : sg moléculaire/Exérèse/Méta/Récurrence _____	158
Tableau 55: Profil immunohistochimique des sous-groupes moléculaires des MB _____	158
Tableau 56: Répartition des MB selon des classes d'âge (petite enfance/grande enfance/adulte) _____	162
Tableau 57: Résumé descriptif des MB pédiatriques/adultes : _____	162
Tableau 58: Répartition des MB enfant/adulte selon le sexe _____	163
Tableau 59: Corrélation bivariée: Sexe vs enfant/adulte _____	164
Tableau 60: Distribution des MB selon la topographie et les classes d'âge _____	165
Tableau 61: Symptomatologie clinique des MB selon l'âge (adulte/enfant) _____	166
Tableau 62: Statut métastatique vs adulte/enfant _____	168
Tableau 63: Statut métastatique au moment du diagnostic selon la classe d'âge _____	168
Tableau 64: Qualité d'exérèse chirurgicale selon la classe d'âge _____	169
Tableau 65: Corrélation bivariée de la qualité d'exérèse chirurgicale selon la classe d'âge _____	170
Tableau 66: Type histologique selon la classe d'âge _____	170
Tableau 67: Sous-groupes moléculaires et classe d'âge _____	171
Tableau 68: Aspects clinico-morphologiques et moléculaires des MB dans la population adulte/enfant _____	173
Tableau 69: Stratification des groupes à risque (N= 43) _____	173
Tableau 70: Groupes de risque des MB selon la classe d'âge _____	174
Tableau 71: Distribution des groupes à risque avec les types histologiques des MB _____	175
Tableau 72: Groupe à risque selon les sous-groupes moléculaires: _____	176
Tableau 73: Tableau de classification ^{a,b} de la variable classe d'âge _____	177
Tableau 74: Variables de l'équation _____	177
Tableau 75: Analyse univariée _____	177
Tableau 76: Analyse multivariée des facteurs pronostiques dans les deux populations (Enfant vs Adulte): modèle Cox. _____	178
Tableau 77: Survie globale (SG) des MB (N=43) _____	178
Tableau 78: Survie globale (moyenne et médiane) selon le sexe des patients atteints de MB _____	179
Tableau 79: Survie globale selon classe d'âge (adulte/enfant) _____	180
Tableau 80: Survie globale selon la Topographie des MB _____	182
Tableau 81: Survie globale et la récurrence tumorale dans les MB _____	183
Tableau 82: Survie globale et statut métastatique des MB _____	184
Tableau 83: Survie globale et qualité d'exérèse chirurgicale dans les MB _____	184
Tableau 84: Survie globale et types histologiques des MB _____	185
Tableau 85: Survie globale et sous-groupes moléculaires des MB _____	186
Tableau 86: Survie globale et groupe à risque des MB _____	187
Tableau 87: Analyse multivariée des facteurs histopronostiques influençant la survie globale des MB _____	189
Tableau 88: Evolution de la qualité d'exérèse en Algérie _____	195
Tableau 89: Séries comparatives de sous groupe moléculaire _____	198
Tableau 90: Résumé comparatif de quelques séries selon les groupes à risque de MB _____	207
Tableau 91: Protocole de déshydratation et inclusion en paraffine des tissus Automates ST404 _____	221
Tableau 92 : Protocole de coloration à l'Hématoxyline-Eosine des coupes histologiques _____	221

<i>Tableau 93: Liste des anticorps utilisés dans notre étude</i>	<u>222</u>
<i>Tableau 94: Liste des anticorps avec leurs témoins externes</i>	<u>223</u>

Abréviations

A

ADC · : apparent diffusion coefficient
APC · : Adenomatous polyposis coli
ARID1A · : AT-rich interactive domain-containing protein 1A
ARID2 · : AT-rich interactive domain-containing protein 2
ATM · : Ataxia-telangiectasia mutated
AXIN1 · : axis inhibition protein 1
AXIN2 · : axis inhibition protein 2

B

BAI3 · : Brain-specific angiogenesis inhibitor 3
BCOR · : Back central optic radius
Bmp · : Bone morphogenetic protein
BRCA2 · : Breast Cancer 2
BRG1 · : Brahma Related Gene 1

C

C19MC · : chromosome 19 miRNA cluster
CD56 · : (cluster de différenciation 56) ou NCAM (Neural Cell Adhesion Molecule)
CDK4 · : kinase dépendante des cyclines
CDK4/6 · : cycline D-kinases dépendantes des cyclines (CDK) 4/6-INK4
CGH array · : hybridation génomique comparative
CIC · : Capicua Transcriptional Repressor
CKII · : caséine kinase II
CREBBP · : CREB binding protein (Rubeinstein-taybi syndrom)
CSNK1A1 · : Casein kinase I isoform alpha1, Voir
CTDNEP1 · : CTD nuclear envelope phosphatase 1

CTNNB1 · : Catenin Beta 1

D

DDX3X · : gene on chromosome Xp11.3-p11.23
DKK1 · : Dickkopf-related protein 1
DSH · : Dishevelled
DWI · : diffusion weighted images, : diffusion weighted images

E

EPHA7 · : Ephrin type-A receptor 7

F

FAP · : Familial adenomatous polyposis
FBXW7 · : F-Box And WD Repeat Domain Containing 7
FCP · : fosse cérébrale postérieure
FFPE · : Formalin-Fixed Paraffin-Embedded
fgf · : fibroblast growth factors
FLAIR · : FLuid Attenuated Inversion Recuperation
FoxR2 · : Forkhead Box R2

G

GAB1 · GRB2-associated binding protein 1
GCP · granular cell progenitor
GFAP · : Glial fibrillary acidic protein
GFI1 · : Growth factor independent 1b
GLI1 · : glioma gene homologue 1
GLI2 · : Glioma homologue oncogene 2
GNB · : Ganglioneuroblastome
GSK3b · : Glycogen synthase kinase 3 beta
Gy · : Gray

H

HCMV · : Human Cytomegalovirus

I

i 17q · : isochromosome 17 q

iSHH · : Infant SHH

K

KBTBD4 · : kelch repeat and BTB domain containing 4

KCNA1 · : Potassium Voltage-Gated Channel Subfamily A Member 1

Ki67 · : marqueur de prolifération (étude réalisée, à l'origine dans la ville de Kiel (Ki) sur un clone de cellules 67)

KMT2D · : Histone-lysine N-methyltransferase 2D

L

LCR · : Liquide céphalo-rachidien

LOF · : loss-of-function

M

Math1 · : synonym ATOH1:Protein atonal homolog 1

MB · : Médulloblastome, : Médulloblastome

MIP array · : Molecular Inversion Probe

MMR · : Mismatch repair

MN1 · : meningioma 1 gene mutated

mTOR · : mechanistic target of rapamycin

MYC · myelocytomatosis viral oncogene

N

NAA · : N-acetylaspartate

NBCCS · : Nevoid Basal Cell Carcinoma Syndrome

NeuN · : neuronal nuclei (Fox-3, Rbfox3, or Hexaribonucleotide Binding Protein-3)

NPR3 · : Natriuretic Peptide Receptor 3

O

OTX2 · : Homeobox Protein OTX2

P

P53 · : Protéine 53

PALB2 · : Partner and localizer of BRCA2

PAS · : Periodic Acid Schiff

Patch · : Protein patched homolog

PAX8 · paired box gene 8

PD-L1 · : Programmed death-ligand 1

PI3K · : phosphatidylinositol-kinase de type 3

PIK3CA · : sous unité alpha de la phosphatidylinositol-3,4-bisphosphate kinase

PNET · : Primitif NeuroEctodermic Tumor

PRDM6 · : PR/SET Domain 6)

PTEN · : phosphatase and tensin homolog

S

SG : Survie Globale

SHH · : Sonic Hedghog

SIOP · : société internationale d'oncologie pédiatrique

SMARCA4 · : SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 4

Smoothed · : SMO

SNC · : Système Nerveux Central

SNCAIP · : synuclein, alpha interacting protein

SNP array · : Single Nucleotide Polymorphism

SUFU · : Suppression-Fusion gene

SWI-SNF · : SWItch/Sucrose Non-Fermentable

SYNCRIP · : Synaptotagmin Binding
Cytoplasmic RNA Interacting Protein

TTYH1 · : Protein tweety homolog 1

T

TCF4 · : Transcription factor 4
TCF-LEF · : T-cell factor/lymphoid
enhancer-binding factor: facteurs de
transcription de la famille SOX-like
TERT · : telomerase reverse transcriptase
gene
TP53 · Tumor Proteine 53

W

WIF1 · : Wnt inhibitory factor 1
WNT · : Wingless

Z

ZIC1 · : zinc finger protein of cerebellum 1
ZMYM3 · : zinc finger MYM-type
containing 3

I. Introduction

Les médulloblastomes (MB) représentent les tumeurs embryonnaires cérébrales les plus fréquentes chez l'enfant, rarement chez l'adulte ¹. Le neurochirurgien Harvey Cushing a été le premier à les décrire en 1925 comme tumeurs primitives de la fosse cérébrale postérieure des jeunes enfants ².

Les tumeurs embryonnaires (codes CIM10 : O9470 / 3-9474 /3) représentent 25% des tumeurs pédiatriques du SNC selon la classification OMS 2016 ¹ et celle de 2021⁴. Elles sont dominées par le MB ^{3,4}.

L'incidence maximale se situe entre 17 et 34 ans ^{5,6}. Cependant, les MB de l'adulte sont rares (1,45 % des tumeurs primitives du système nerveux central) ^{7,8}.

Les MB pédiatriques présentent des caractéristiques différentes de celles de l'adulte comme la topographie au niveau des hémisphères cérébelleux, une proportion élevée de la variante morphologique desmoplasique, une incidence faible des métastases et des récurrences tardives ⁹.

Il est probable que ces différences soient une conséquence des caractéristiques cytogénétiques et moléculaires distinctes de ces 2 populations ¹⁰.

La prise en charge thérapeutique des MB a longtemps été décevante en neurochirurgie jusqu'aux années 1960. Elle était émaillée d'une survie souvent médiocre durant les premières périodes de la neurochirurgie ¹¹.

Cependant, l'amélioration de la qualité du diagnostic, des techniques d'imagerie, de la chirurgie, des technologies de l'irradiation et des protocoles de chimiothérapie ont conduit à une amélioration de la qualité de survie pour les patients.

L'approche multidisciplinaire reste la base d'une meilleure prise en charge et demeure un défi clinique important en raison d'une installation brutale et d'une évolution rapide de la maladie, émaillée d'un grand nombre de morbi-mortalité malgré des stratégies thérapeutiques agressives ¹².

Néanmoins, la survie des patients atteints de MB s'est nettement améliorée au cours des 50 dernières décennies chez les patients atteints de MB dont l'issue était toujours fatale.

Cette amélioration s'est progressivement vérifiée sur les taux de survie à long terme passant de 22% dans les années 50 à 85% en 2015 ^{13,14}.

Cette évolution significative résulte de la combinaison d'une chimiothérapie systémique et d'une amélioration des mesures de soins de soutien en plus du traitement standardisé régulier par chirurgie et radiothérapie ^{15,16,17}.

En revanche, le rythme et le taux de guérison ont sensiblement ralenti au cours des deux dernières décennies, probablement liés à une thérapie cytotoxique et une stratification clinico-pathologique partielle et imparfaite. La toxicité à long terme de la thérapie reste également un problème récurrent dans la prise en charge des MB ¹⁸.

Afin d'améliorer le taux de guérison et diminuer la toxicité à long terme, un intérêt croissant s'est porté actuellement sur la capacité à intégrer de nouvelles thérapies notamment la thérapie «ciblée» dans le traitement des MB, mais cela nécessitera de changer de paradigme et d'approche neuropathologique dans la stratification des MB.

Les avancées considérables des technologies d'analyse du génome ont sérieusement accéléré les connaissances des bases moléculaires des MB. Par conséquent, ces derniers ne sont plus évalués comme une seule maladie ⁵.

Au cours de ces dernières années, et grâce à l'essor de la biologie moléculaire basée sur l'analyse du génome ainsi qu'à de nombreux immunomarqueurs pertinents, plusieurs groupes histo-moléculaires et voies de signalisation ont été mis à jour aboutissant à de nouvelles méthodes de classification et de stratification des MB ^{19,20,21,22}.

La définition de ces derniers a bénéficié du développement des études du transcriptome (expression de ARNm) et du méthylome (méthylation de l'ADN) ²¹.

Longtemps considérés comme une seule entité, il est désormais clairement établi que les MB comprennent au minimum quatre entités: WNT (Wingless), SHH (Sonic Hedghog), groupe 3 et groupe 4; reconnues dans la classification de l'OMS 2016.

Plusieurs méthodes pertinentes et robustes basées sur le phénotypage et l'hybridation in situ, sont utilisées pour définir le sous-groupe. Une fois cette robustesse reconnue, des efforts ont été menés pour homogénéiser, harmoniser et standardiser ces techniques utilisées actuellement en routine ^{19,22}.

De ce fait, un consensus a été approuvé en 2012 pour en retenir quatre sous-groupes moléculaires ^{23,24,25}.

Sur ces quatre sous-groupes moléculaires, deux sont bien définis (WNT, SHH), et deux moins bien définis (NON WNT/NON SHH : groupe 3 et 4) ayant fait leur apparition dans la classification OMS 2016 et toujours considérés par l'actuelle révision de 2021 comme « entités provisoires ». Chacun de ces sous-groupes se traduit par une présentation clinique, des spécificités démographiques, un profil d'expression immunohistochimique et des anomalies moléculaires ^{4,7,26,27,28}.

Pour une stratification affinée des quatre entités génétiquement définies selon la classification de l'OMS, une combinaison d'immunomarqueurs et de tests génétiques est très utile ^{3,19,29}.

Bien que le consensus sur la définition histologique et génétique des MB comme quatre sous-groupes distincts est admis, le degré d'hétérogénéité intra tumorale et l'étendue du chevauchement entre les quatre sous-groupes reste mal compris ³⁰.

Depuis 2017, l'identification des sous-types des MB dans chacun des sous-groupes moléculaires est secondaire à l'intégration des aberrations cytogénétiques, des voies activées différenciellement, et des données cliniques ³⁰.

Cette analyse intégrée a affiné un peu plus les frontières entre les quatre sous-groupes de MB (WNT, SHH, groupe 3 et 4) et identifié des sous-types (WNT α,β , SHH α,β,g,d , groupe 3 α,β,g , groupe 4 α,β, g) cliniquement et biologiquement pertinents, qui ont permis d'améliorer et d'éclairer la stratégie préclinique, d'affiner la classification clinique actuelle et par conséquent, ajuster la stratification du risque ^{23,31}.

Les transcriptomes des MB des groupes 3 et 4 montrent plusieurs similitudes et chevauchement de caractéristiques cytogénétiques tel que l'isochromosome 17q (i17q) présent dans les deux groupes ²³.

La classification OMS 2021 des tumeurs du SNC considère les groupes 3 et 4 en tant qu'entités provisoires (Non WNT/Non SHH) ⁴.

Les MB apparaissent essentiellement dans l'enfance et sont constitués d'une prolifération embryonnaire solide à petites cellules rondes indifférenciées avec pléomorphisme cellulaire variable et index mitotique élevé.

Ils correspondent tous, en histologie, à un grade IV de l'OMS ¹. Leurs aspects histologiques dépendent de l'origine cellulaire de la prolifération ³².

Même si majoritairement, les MB ont un développement cérébelleux, certains naissent du tronc cérébral ou de la paroi ventriculaire. De ce fait, les récentes avancées en biologie moléculaire ont individualisé des caractéristiques histo-moléculaires étroitement liées à l'origine cellulaire de la tumeur ^{12,19}.

Dans la classification de 2007, les MB étaient classés uniquement sur leur type histopathologique et comportaient cinq groupes : les MB classiques (DCI : 9470/3), les MB desmoplastiques nodulaires (DCI : 9471/3), les MB avec nodularité extensive (DCI : 9471/3), les MB anaplasiques (DCI : 9474/3) et enfin, les MB à grandes cellules (DCI : 9474/3) ².

Dans la classification de 2016, les MB sont évalués et classés, d'une part, selon leurs caractéristiques cytogénétiques et moléculaires, d'autre part, selon leur type histologique.

L'identification de ces sous-groupes moléculaires a un impact crucial sur la prise en charge clinique, la stratification du risque, les stratégies thérapeutiques, la conception et mise en œuvre d'une thérapie adaptée ³³.

Par ailleurs, ces sous-groupes moléculaires ont apporté des implications majeures dans la gestion clinique en milieu hospitalier, dans la mesure où les patients avec des tumeurs moins agressives bénéficient d'un traitement moins intensif ou dégressif « thérapie de désescalade » afin de réduire significativement les effets secondaires notamment endocriniens. En revanche, les patients atteints de MB agressifs ou récurrents recevront une thérapie intensive pour améliorer la survie à court et long terme ^{34, 35, 36, 37, 38, 39}.

L'objectif principal de notre travail est l'étude du profil immunohistochimique et des facteurs histo-pronostiques des patients atteints de MB.

II. Données récentes de la littérature sur les médulloblastomes

A. Définitions et concepts nosologiques

1. Définitions

Les MB se définissent comme étant des tumeurs malignes à différenciation neuroépithéliale, développées à partir du cervelet ou du tronc cérébral de grade IV de l’OMS ^{1,2}.

Ils constituent un groupe hétérogène de tumeurs cérébelleuses. L’essor de la biologie moléculaire a fait émerger des sous-types distincts en fonction du profil d’expression génique et de l’aspect histologique.

L’influence des événements mutationnels précoces des gènes suppresseurs de tumeurs (P53, Patch ...) sur la tumorigenèse restent flous ^{14, 40,41, 42, 43}.

En effet, et à la lumière des avancées récentes, il est devenu de plus en plus évident que les MB soient la conséquence d’un développement normal « qui a mal tourné », conduisant à la prolifération tumorale, particulièrement des cellules progénitrices granulaires (CPG) ^{32, 42, 44}.

2. Concepts nosologiques

Le MB a été décrit depuis le début du 20^{ème} siècle sous divers noms.

Bailey et Cushing ³¹ publient en 1925 la première série anatomo-clinique de 29 cas. Ils sont à l’origine du terme « médulloblastome » comme une entité tumorale distincte, hautement maligne.

Ce terme fait allusion à la cellule d’origine baptisée “médulloblast” : une cellule blastique dotée de capacité de différenciation en neuroblastes. Malgré de nombreuses explorations, l’existence du “médulloblast” n’a jamais été prouvée ⁴⁵.

Jusqu’au années 50, de nombreuses théories suggèrent comme point de départ des MB, les cellules souches neuro-épithéliales issues des zones sous-épendymaires ⁴⁶.

Du fait des similitudes histo-phénotypiques du MB avec les tumeurs embryonnaires extra-cérébrales, **Hart et Earle** en 1973 introduisent le terme de tumeur neuro-ectodermique primitive (PNET) pour les tumeurs malignes supratentorielles à petites cellules ⁴⁷.

Durant les années 80, le terme de PNET sera redéfini par **Rorke** ⁴⁸, en suggérant une nouvelle base de classification approuvée par l’OMS en 1993 ⁴⁹. Cette dernière prend en compte la différenciation cellulaire sans tenir compte du site d’origine.

Les PNETs cérébrales regroupent donc : le médulloblastome, le pinéoblastome, le neuroblastome et l’épendymoblastome ⁴⁸.

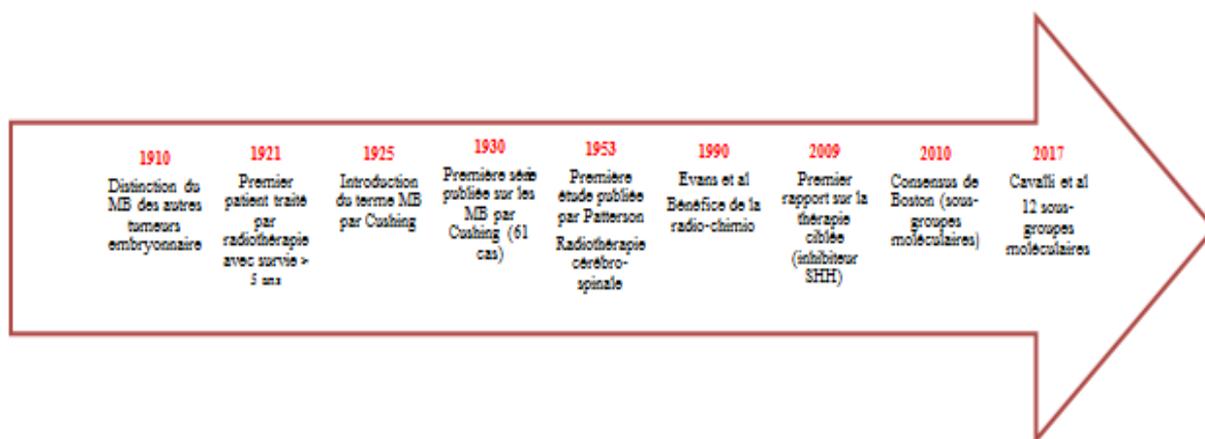


Figure 1: Évolution historique du médulloblastome (Figure du Dr Guermi)

Ce concept nosologie sera adopté par les quatre premières classifications de l'OMS ; 1979, 1993, 2000 et 2007 ⁵⁰.

La classification de l'OMS 2016 révisée en 2021 redéfinit les MB parmi les tumeurs embryonnaires primitives cérébelleuses de grade IV ^{1, 3, 4}.

Le terme de PNET primitives cérébrales a été définitivement abandonné par cette dernière révision sur la base de différences moléculaires majeures avec les PNET extra cérébrales ⁵.

B. Données épidémiologiques

1. Internationales

a) Incidence

Les MB sont des tumeurs cérébrales pédiatriques par excellence. Cependant, des publications récentes estiment qu'en tant que groupe, les gliomes de haut grade sont plus fréquents ⁵¹.

Environ 350 nouveaux cas de MB pédiatriques sont diagnostiqués aux États-Unis chaque année soit 30% des tumeurs cérébrales de l'enfant et 7 à 10% de toutes les tumeurs cérébrales ^{11, 52, 53}.

Son incidence est estimée à 5 cas pour 1 million d'habitants (H) ^{20, 54}.

b) Âge

L'incidence des MB se situe à l'âge de 9 ans. Elle est de 0.54 pour 100,000 H entre 0-4 ans, 0.59 pour 100,000 H entre 5 et 9 ans, 0.33 pour 100,000 H entre 10-14 ans et 0.15 pour 100,000 H entre 15-19 ⁵⁵.

Environ 70% des MB pédiatriques se déclarent dans cette tranche d'âge de la première décennie de la vie. Cependant, des extrêmes sont relevées (nourrisson de 2 semaines et adulte de 55 ans) ¹³.

Environ 1 à 3% des cas sont signalés chez des adultes, surtout avant l'âge de 40 ans ⁵⁶.
L'incidence annuelle des MB chez l'adulte est de 0,05 cas pour 100 000 adultes par an ⁵⁷.

c) Sexe

En 1925, Cushing ³¹ constate un ratio de MB trois fois plus fréquent chez les hommes que les femmes et depuis, la plupart des publications confirment une prédominance masculine continue. En moyenne, le sex ratio homme / femme est de 2: 1 ¹.

d) Topographie

Généralement, les MB se développent sur la ligne médiane de la fosse cérébrale postérieure dont 70 à 80% siègent dans le cervelet moyen avec ou sans extension aux hémisphères cérébelleux latéraux ⁵⁸ (Figure 2).

Les MB ont une capacité d'extension à la cavité du quatrième ventricule, dotés d'un degré de propagation important dans le cerveau et la colonne vertébrale via le liquide céphalorachidien (LCR) ³⁷. Un tiers des cas infiltre le tronc cérébral dorsal ¹¹.

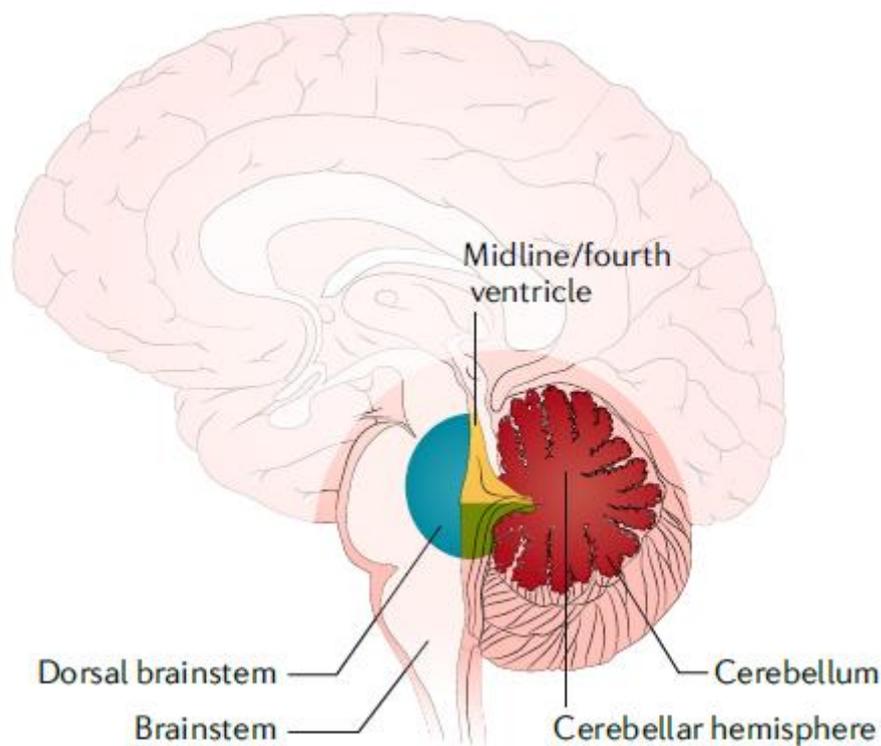


Figure 2: Topographies des médulloblastomes (Coupe sagittale du cervelet et du tronc cérébral) indiquées sur la base de l'IRM et fonction des sous-groupes moléculaires: WNT (bleu); SHH (rouge); Groupe 3 (jaune); Groupe 4 (vert). D'après Northcott 2019 ²⁰, Perrault 2014 ⁵⁹.

e) *Étiologies/Facteurs de risque*

(1) *Étiologies*

L'étiopathogénie des MB est à nos jours encore obscure. Bien que l'exposition aux pesticides, aux hydrocarbures et apparentés, aux composés N-nitrosés et aux métaux a été associée à une incidence plus élevée dans certaines études ¹³.

Cependant, les facteurs héréditaires représentent les seuls facteurs de risque prouvés ^{1 60}. L'association entre plusieurs syndromes cancéreux familiaux chez les enfants atteints de MB comme les syndromes de mutation germinale TP53, le syndrome de Gorlin et le syndrome de Turcot souligne un pourcentage de facteurs héréditaires prédisposants ^{1, 13, 61, 62}.

L'histogénèse des MB reste controversée. Plusieurs hypothèses ont été suggérées sur le développement des MB dont la plus courante dans la littérature est la migration des cellules au cours de l'embryogenèse précoce jusqu'à la naissance où les facteurs génétiques jouent un rôle clé ⁶³. Cette hypothèse s'est nettement clarifiée à la lumière de l'avènement des études génétiques. De ce fait, le cervelet est susceptible d'acquérir de nombreuses et diverses anomalies au cours du développement pouvant être à l'origine de pathologies telles que les MB.

L'étiologie virale ⁶⁴ a été également rapportée du fait de l'immunoréactivité de la protéine pp65 du cytomégalovirus humain (HCMV) dans les MB, mais, l'action oncogène du HCMV reste un sujet de débat. Le HCMV joue probablement un rôle d'oncomodulateur. De nombreuses pistes de recherches tentent d'utiliser le potentiel du HCMV comme nouvelle arme thérapeutique (immunothérapie) ^{13, 56, 64}.

(2) *Facteurs de risque*

Une multitude de conditions génétiques et épigénétiques ²⁰ accroît le risque de survenue de MB dû aux mutations germinales d'une variété de gènes impliqués dans les voies de signalisation et des processus moléculaires pathogènes que nous illustrons dans la Figure 3.

Ces conditions génétiques et épigénétiques comprennent de nombreux syndromes impliquant soit la voie de signalisation SHH (le syndrome de Gorlin ^{65,66}, Syndrome de Curry-Jones ⁶⁷ et céphalopolysyndactylie ou syndrome de Greig ^{68,69}), soit la voie de signalisation WNT tel que le syndrome FAP ⁷⁰ (Figure 3).

D'autres pathologies sont incriminées comme celles liées à la réparation des dommages de l'ADN comme l'ataxie télangiectasie ⁷¹, le syndrome de Bloom ⁷², le déficit constitutionnel de réparation MMR ⁷³, l'anémie de Fanconi ⁷⁴, le syndrome de Li-Fraumeni, le syndrome de rupture de Nimègue ⁷⁵ et le Xeroderma Pigmentosum ⁷⁶. Les anomalies liées au remodelage de la chromatine et / ou la reconnaissance des facteurs de transcription, comme le syndrome de Rubinstein-Taybi ⁷⁷.

Un nombre non négligeable de MB sans syndrome de prédisposition au cancer cliniquement approuvé a été rapporté. En effet, 5.9 % des MB possèdent des mutations germinales des gènes d'APC, BRCA2, PTCH1, SUFU et TP53 ^{20,78}.

Chez des patients porteurs de mutations de gènes d'APC ou de PTCH1 ou des mutations hétérozygotes des gènes BRCA2 ou PALB2, le risque de MB est modérément augmenté. En revanche, le risque est accru en cas de mutation SUFU et TP53 et mutations bi-alléliques des gènes BRCA2 et PALB2 ^{20,78}.

Les mutations germinales du gène SUFU ou PTCH1 (syndrome de Gorlin) ont été détectées chez l'enfant moins de 3 ans, de groupe MB_{SHH}, tandis que les enfants de 5 à 14 ans présentent des mutations germinales TP53 (syndrome de Li-Fraumeni chez des patients atteints de MB_{SHH}) ⁷⁸.

Les mutations du gène APC (syndrome FAP) s'observent chez des patients atteints de MB_{WNT} ⁷⁸.

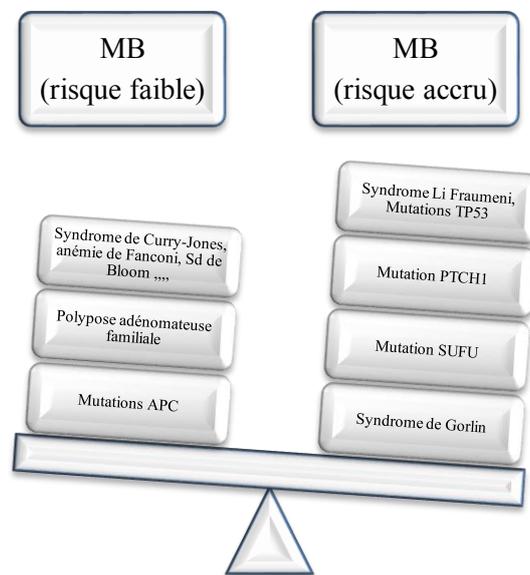


Figure 3: Syndromes de prédisposition aux médulloblastomes (Figure du Dr Guermi)

2. Nationales

Peu d'études ont été réalisées ou publiées en Algérie sur les tumeurs cérébrales primitives et en particulier les MB.

Les données restent partiales et fragmentées disponibles à l'échelle des services seulement, ne reflétant aucune réalité épidémiologique nationale.

Selon le registre des tumeurs d'Alger 2017 ⁷⁹, les tumeurs cérébrales primitives représentent le 9^{ème} cancer soit 3.8% de l'ensemble des tumeurs chez l'homme, 2% chez la femme avec une incidence de 7 cas/100 000 Habitants.

L'origine géographique nationale des tumeurs cérébrales, particulièrement du MB, a été soulevée dans une étude Algérienne publiée en 2014 ⁸⁰. Par ordre décroissant : le sud Algérien (31.8%), le centre Algérien (24.5%), l'ouest (21.4%) et l'est (16.7%).

Chez l'enfant, la fréquence des tumeurs du SNC est de 17.7% (3^{ème} pathologie après les leucémies et lymphomes) avec un pic entre 5 et 9 ans. Ces tumeurs touchent en particulier le jeune enfant (46,6% apparaissent avant 5 ans). Les tumeurs les plus fréquentes sont les gliomes malins (29,2%) et les médulloblastomes (20,8%) ⁷⁹.

Par ailleurs, s'agissant de l'état des lieux en matière de moyens de diagnostic en neuropathologie, des avancées substantielles ont été réalisées dans différents laboratoires d'Anatomie et Cytologie Pathologiques.

Bien que les immunoréactifs soient en grande partie disponibles en routine dans certains laboratoires de référence, la mise en place de plateformes cytogénétiques et moléculaires dédiées à la neuropathologie reste timide (Algérie, plan cancer 2015-2019) ⁸¹.

C. Histoire naturelle des médulloblastomes et facteurs prédisposants

1. Médulloblastomes et leurs cellules d'origine

a) Cellules d'origine

Les MB se développent dans la partie inférieure du cerveau, dénommée fosse postérieure qui abrite, entre autre le cervelet (Figure 4, [Annexe 1](#)).

Le cervelet est subdivisé en une région centrale appelée le vermis, au milieu des hémisphères cérébelleux et parcourues par de nombreuses fissures qui divisent le cortex cérébelleux ⁸².

Le parenchyme cérébelleux est constitué de trois couches cellulaires : la couche moléculaire (CM), une couche linéaire faite d'une rangée de cellules de Purkinje (CP) et enfin la couche granulaire interne (CGI) qui contient des neurones étoilés, cellules de Purkinje, la glie de Bergman, les neurones granulaires, les cellules de Golgi et des astrocytes ⁴² (Figure 4).

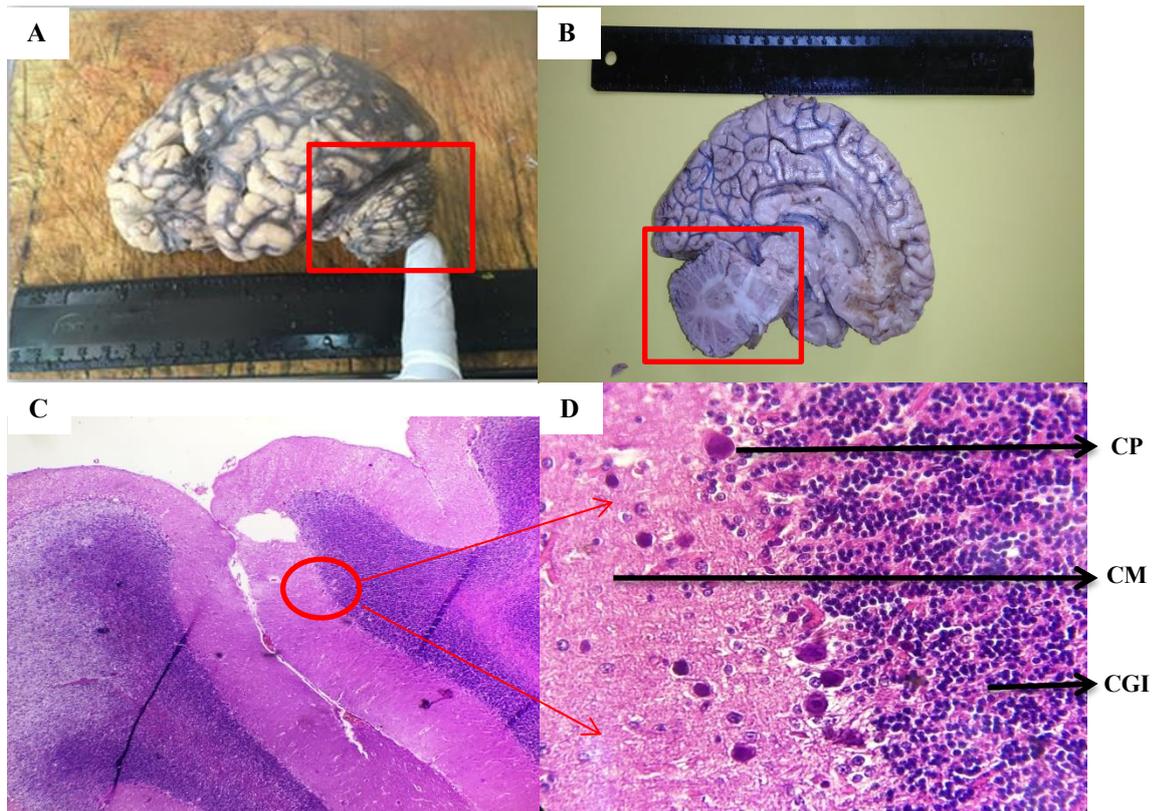


Figure 4: Rappel anatomique et histologique sur le cervelet (pièce nécropsique et illustrations histologiques du Dr Guermi, Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHU Blida)

(A-B) Pièce nécropsique : cerveau et cervelet (petit cerveau de la motricité automatique temporelle (A), organe plissé et corticalisé (B)). (C) Microscopie du cortex cérébelleux (cercle rouge), composé de 3 couches (GX 50). (D) : Couche moléculaire externe (CM, flèche) : substance blanche, couche intermédiaire : cellules de Pukinje (CP), couche granulaire interne (CGI) : petites cellules bleutées (flèche noire).

b) Cellules précurseurs des neurones à grains (voie SHH)

Considérées comme une structure anatomique bien définie du cervelet, les cellules granulaires ou précurseurs des neurones à grains, forment la couche granulaire cérébelleuse et constituent le principal type de cellules neuronales⁸³. Elles régulent la coordination des mouvements, du tonus musculaire et l'équilibre en intégrant les messages synaptiques provenant du tronc cérébral, de la moelle épinière et du cortex cérébral^{42, 84, 85}.

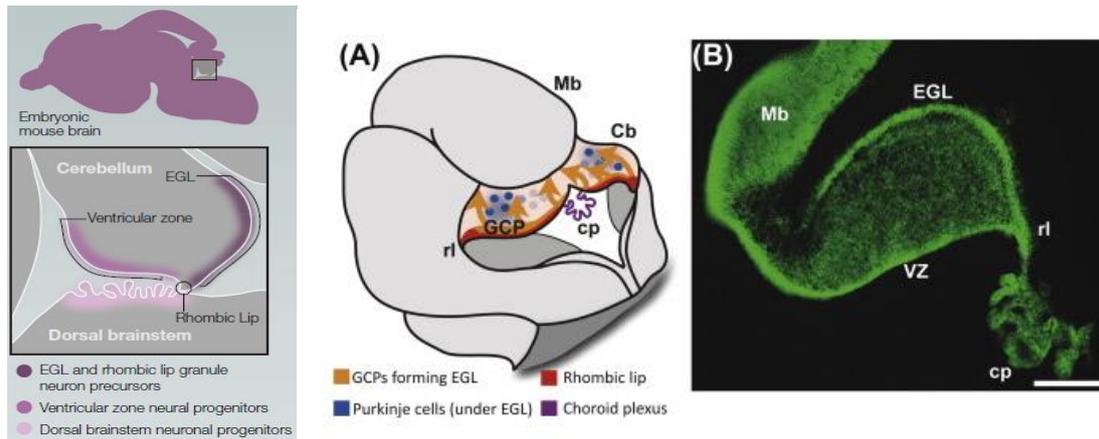


Figure 5: Origine cellulaire des médulloblastomes : mésencéphale. Cb: cervelet. rl : lèvre rhombique. EGL : couche granuleuse externe. GCP : précurseur de cellules granulaires. cp : plexus choroïdes. VZ, zone ventriculaire ⁸⁶.

La couche moléculaire ressemble à la substance blanche, renfermant des fibres, des astrocytes des oligodendrocytes.

Nombreux mécanismes moléculaires régulent le développement et l'établissement de circuits neuronaux par prolifération, différenciation et migration des cellules progénitrices neuronales et gliales.

A partir d'une région spécifique du mésencéphale appelée lèvre rhombique que naissent les neurones granulaires. La lèvre rhombique est située au bord crânien du toit du quatrième ventricule ^{42, 87} (Figure 5).

A partir de cette lèvre rhombique que prolifèrent, se différencient et migrent les cellules précurseurs granulaires le long de la surface externe de l'angle cérébelleux formant ainsi la couche granulaire externe puis se déposent finalement dans la couche granulaire interne ⁴².

L'ensemble des autres neurones cérébelleux de la couche moléculaire (neurones de Purkinje, neurones de Golgi et cellules gliales) proviennent du neuroépithélium de la zone ventriculaire ⁴².

Morphologiquement, les aspects histologiques des MB qui se présentent sous forme de cellules rondes à noyaux bleus et à cytoplasme réduit, ressemblent étroitement aux cellules précurseurs de la couche granulaire ¹.

Une variété de gènes impliqués dans la pathogenèse ⁸⁸, ont également une influence directe dans la prolifération et l'expansion des cellules précurseurs granulaires, largement résumés dans le tableau 1.

Tableau 1: Origine cellulaire des MB corrélée aux sous-groupes moléculaires ⁸⁶

	MB_{WNT}	MB_{SHH}	MB groupe 3	MB groupe 4
Age	Enfants	Nourrissons/Adultes	Enfants	Enfants/Adultes
Predisposition	Turcot (PAF)	Gorlin/Li Fraumeni	?	?
Histologie	MB Classique	MB desmoplasique/nodulaire MB classique/Anaplasique	MB classique MB anaplasique	MB classique MB desmoplasique/nodulaire
Deletion	Monosomie 6	9q délété	MYC	Gain 17q
Gains		NMYC, GLI1/GLI2		
Amplifications				
Mutation	CTNNB1	TP53	?	?
Cellules d'origine	Lèvre rhombique inferieure	Cellules granuleuses précurseurs (CGP)	CGP, cellules souches cérébelleuses	?

L'expression génomique et moléculaire des variantes histologiques : classique et desmoplastique a mis en évidence des cellules granulaires précurseurs localisées dans la zone ventriculaire et dans la couche granulaire du cervelet. En réponse, on suppose que la variante classique provient de la zone ventriculaire et que la variante desmoplastique provient de la couche granulaire ^{89, 90}.

Les cellules souches neuronales récemment identifiées dans le cervelet postnatal sont potentiellement impliquées dans les MB ⁹¹.

Le rôle clé de la voie de signalisation SHH est reconnu dans le contrôle de la prolifération des CGP mais également, dans la prolifération et la régulation des cellules souches neuronales dans le cerveau postnatal ^{42, 92, 93, 94}.

Les évènements de dérégulation génétique et épigénétique perturbant la prolifération des CGP rendent ces cellules extrêmement vulnérables à l'acquisition de mutations et de phénotype cancéreux ⁴². En effet, de nombreuses recherches sur des modèles animaux, accès sur les CGP ont approuvé l'hypothèse selon laquelle la prolifération anormale de CGP donne naissance à des MB ⁴².

Le maintien d'un état progéniteur (indifférencié) est sous l'influence de la signalisation Notch en réponse à une signalisation SHH continue. Cette séquence moléculaire neutralise la différenciation pour permettre une prolifération clonale postnatale massive des CGP, et par conséquence, l'apparition des MB ^{95,96}.

En revanche, des hypothèses soulignent le rôle régulateur postnatal des voies Fgfs et Bpms qui permettent la différenciation des cellules granulaires en neutralisant la voie de signalisation SHH ⁹⁷ (Figure 6).

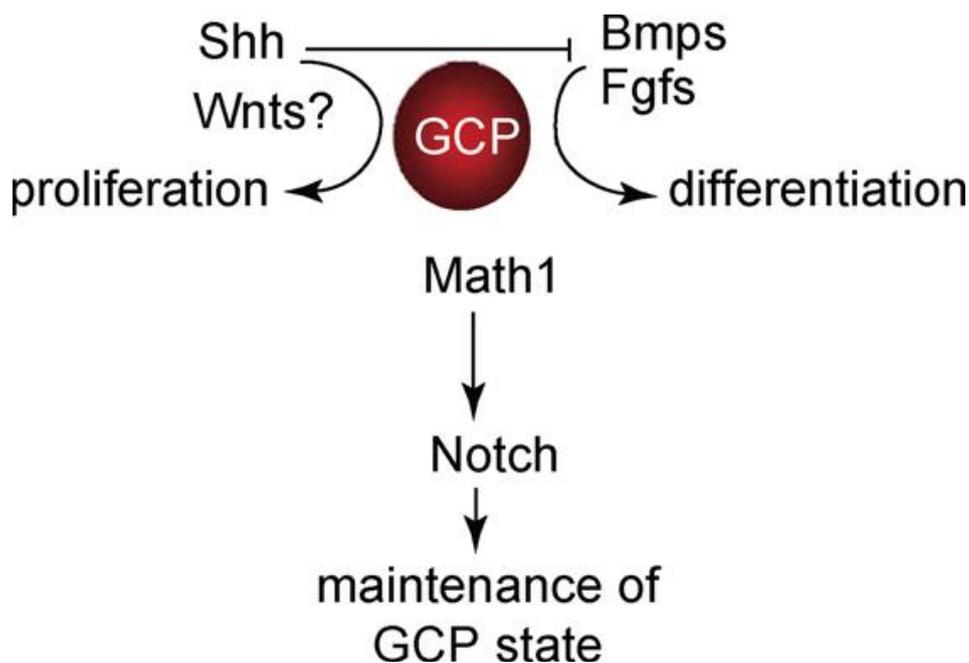


Figure 6: Prolifération et différenciation des CGP équilibrées par l'interaction des voies de signalisation clés. Les CGP sont maintenus dans un état progéniteur par l'action du Notch réglementé par Math1. Noter le signal prolifératif de SHH contrecarré par les voies Bmp et Fgf, qui poussent les CGP à se différencier. D'après Bahesti et al. 2009⁴²

Les interactions cellulaires intrinsèques influençant de manière négative ou positive sur les cellules granulaires précurseurs ainsi que le rôle des voies de signalisation nécessitent des recherches plus approfondies. Néanmoins, les modélisations entre le contrôle moléculaire des CGP et la survenue des MB sont parmi les exemples les mieux caractérisés du développement moléculaire des voies de l'oncogénèse^{98, 94, 99}.

c) Les progéniteurs neuronaux de la lèvre rhombique inférieure (voie WNT)

La transformation des progéniteurs neuronaux de la lèvre rhombique inférieure à l'origine du développement des MB_{WNT} reste actuellement l'hypothèse la plus retenue. Le mécanisme oncogénique implique le rôle synergique entre mutations de *CTNNB1* et *TP53*^{32, 100}.

d) Cellules souches cérébelleuses (voie MYC)

L'hyperexpression de la voie de signalisation *MYC*, couplée à une anomalie de l'apoptose (*TP53*) est à l'origine d'un développement tumoral rapide et agressif¹⁰¹. Cela s'opère soit à partir de neurones ayant un profil de cellules souches progénitrices, soit à partir de CGP profondément dédifférenciées sous l'influence d'une surexpression de *MYC*³².

La surexpression de *MYC* constitue un événement oncogénique majeur pour les MB du groupe 3 en induisant le maintien et la progression cellulaire permettant ainsi la formation d'un clone tumoral³⁴.

Même si de nombreux modèles n'ont pas établis clairement la cellule d'origine du groupe 3, ils n'en demeurent pas moins de bons modèles précliniques de ce sous-groupe agressif de MB^{32, 102, 103}.

2. Physiopathologie et mécanismes génétiques-épigénétiques et moléculaires

Le séquençage a permis d'identifier de nombreuses mutations génétiques et variations structurelles dans les MB ¹⁰⁴ (Figure 7).

Par ailleurs, il est actuellement admis que presque la moitié des MB abritent une altération somatique d'au moins un modulateur de la chromatine (Histones) ¹⁰⁵.

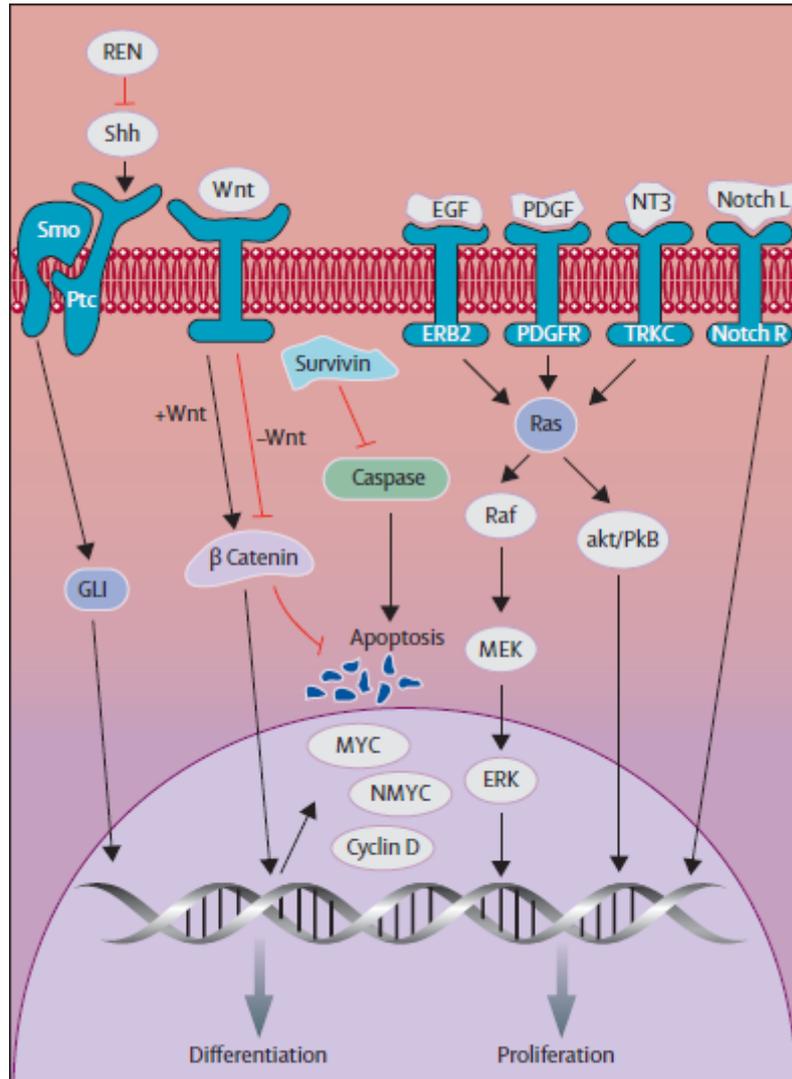


Figure 7: Voies de signalisation dans les médulloblastomes
Ligne rouge : Inhibiteurs / Ligne noire : accélérateurs. D'après Crawford 2007¹⁰⁶

1- MB_{WNT}

- ❖ 85 à 90% des MB_{WNT} abritent des mutations activatrices somatiques de l'exon 3-CTNNB1 (code pour la β -caténine) activant la voie de signalisation WNT par stabilisation intra nucléaire de β -caténine²⁸ (Figure 8).

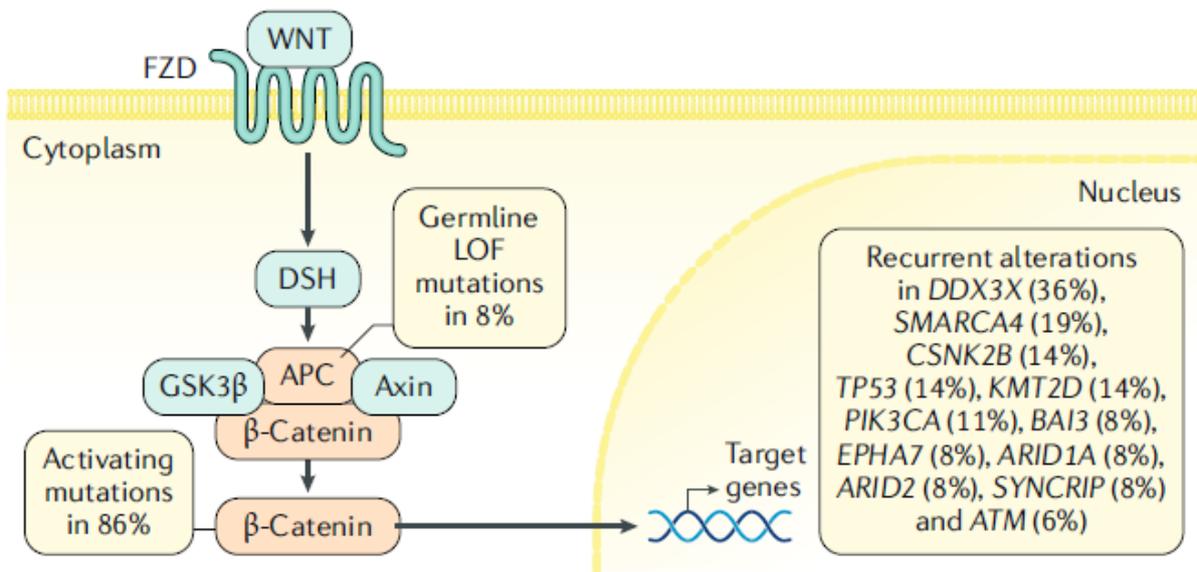


Figure 8: MB groupe WNT

Plusieurs gènes de la voie de signalisation WNT sont altérés dans le MB_{WNT}. Gène APC favorise la dégradation de la β -caténine; axine, constituant du complexe de dégradation de la β -caténine. β -caténine, médiateur de la voie de signalisation WNT. DSH : phosphoprotéine cytoplasmique qui transforme le signal WNT. FZD (frizzled), récepteur du ligand WNT. GSK3 β , protéine kinase active qui cible la β -caténine pour la dégrader. LOF, perte de fonction. Les valeurs en pourcentage indiquent la proportion de patients avec MB_{WNT} qui ont la mutation génétique associée. D'après Northcott et al. 2012²¹

La stabilisation de la β -caténine se traduit par son accumulation dans le noyau, où elle agit comme protéine co-activatrice pour la transcription de facteurs de la famille TCF-LEF¹⁰⁷.

Cette séquence moléculaire aboutit à une régulation positive des gènes susceptibles de la voie de signalisation WNT qui favorisent la croissance et la prolifération cellulaire¹⁰⁸.

Tous les modèles de MB_{WNT} étudiés à ce jour, impliquant des mutations CTNNB1 et TP53, s'accordent sur le rôle clé de ces dernières dans l'apparition de MB_{WNT}¹⁰⁸.

- ❖ Les cas de MB_{WNT} qui n'hébergent pas de mutations somatiques CTNNB1, renferment des mutations du gène suppresseur APC⁷⁸.

Le gène APC fonctionne dans un complexe renfermant axin 1, axin 2, CSNK1A1 et GSK3 β . Ce gène favorise la phosphorylation et la dégradation de la β -caténine.

Ce mécanisme explique l'activation de la voie de signalisation WNT observée dans les MB avec mutation du gène APC et sans mutation CTNNB1 ⁷⁸.

- ❖ Une autre signature moléculaire des MB_{WNT}: la monosomie du chromosome 6, présente chez environ 80 à 85% des patients est souvent associée avec les mutations CTNNB1 ^{28, 53, 108}.
- ❖ Les MB_{WNT} possèdent la seconde charge d'anomalies moléculaires à l'échelle génomique sur l'ensemble des sous-groupes de MB, avec une moyenne d'environ 1800 par génome ¹⁰⁹.

En effet, une multitude de mutations génétiques récurrentes sont identifiées, en l'occurrence, DDX3X (dans 36% des cas), SMARCA4 (encore appelé BRG1= 19%), et TP53 (14%) ¹⁰⁶.

D'autres mutations sont mises en évidence avec un impact clinique (thérapies ciblées) : CSNK2B (14%), PIK3CA (11%) (Figure 8) ^{108, 109, 110, 111, 112}.

- ✓ DDX3X présent dans MB_{WNT} probablement impliqué dans la tumorigenèse des progéniteurs cellulaires de la lèvre rhombique inférieure ^{111, 113, 114}.
- ✓ SMARCA4 agit comme un oncomodulateur sur le complexe SWI – SNF qui module la transcription par la modification de la structure de la chromatine ¹¹⁵.

20% de tous les cancers humains hébergent le complexe SWI-SNF ¹¹⁵.

Les mutations SMARCA4 ainsi que les mutations du complexe SWI – SNF constituent un événement majeur dans le MB_{WNT} ¹¹⁵.

- ✓ Une autre mutation à impact clinique, le CSNK2B qui code pour la β -sous-unité de la caséine kinase II (CKII), impliquée dans la régulation du métabolisme, la signalisation, transcription, traduction et réplication ^{116, 117}.

CKII agit comme régulateur positif de la voie de signalisation WNT par la phosphorylation de la β -caténine et des facteurs de transcription de la famille TCF – LEF ¹¹⁶.

Les implications cliniques exactes de ces mutations dans la survenue de MB restent actuellement mal élucidées.

- ❖ Les MB_{WNT} ont un excellent pronostic, cela peut être en partie expliqué par des anomalies et les altérations de la vascularisation cérébrale ¹¹⁸.

En effet, les MB_{WNT} n'ont pas de barrière hémato-encéphalique étanche, réduite à un réseau vasculaire aberrant et malformé ¹¹⁸.

Cela s'explique par la surcharge en antagonistes de WNT (tels que WIF1 et DKK1) qui régulent négativement la prolifération et la différenciation des cellules endothéliales ^{118, 119}. Cette vascularisation aberrante et fenêtrée caractérise les MB_{WNT} et fournit une théorie

plausible de l'aspect souvent hémorragique de ces tumeurs au moment de leur résection chirurgicale, les rendant ainsi plus accessibles aux chimiothérapies systémiques^{98,118, 119, 120}.

2- MB_{SHH}

Génétiquement, le sous-groupe MB_{SHH} est parmi les mieux élucidés.

La plus part des patients abritent des mutations germinales ou somatiques avec altérations de la voie de signalisation SHH¹⁰ (Figure 9).

Ces mutations impliquent de façon décroissante : perte de fonction du gène PTCH1 (1 patient/2), mutation ou suppression du gène SUFU (1 patient/10), mutation activatrice du gène SMO (1/10), amplification du gène GLI1, GLI2 (1/10) et amplification du gène MYCN (plus rare 7%)¹⁰⁸.

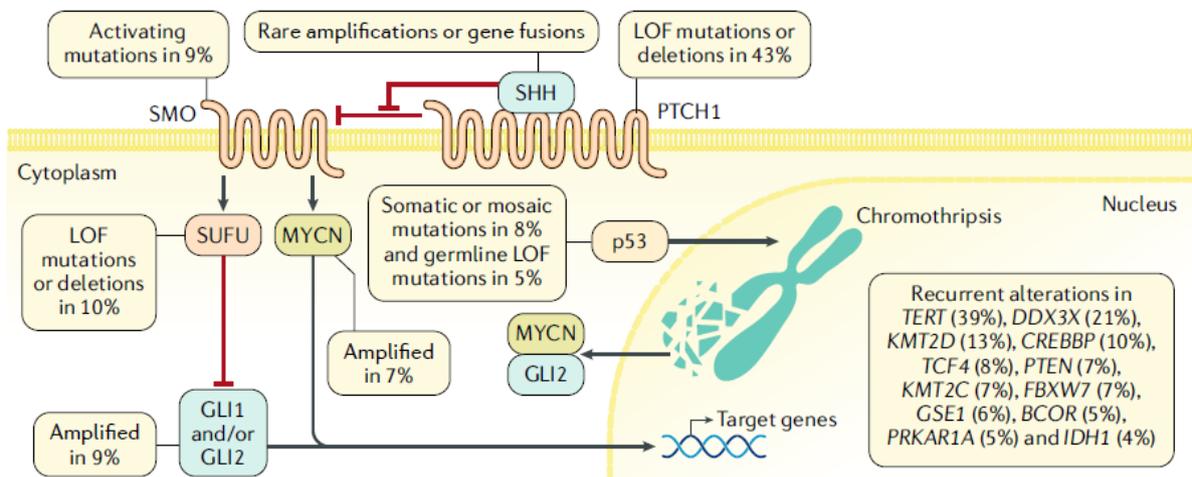


Figure 9: MB groupe SHH

SHH : ligand pour la propagation de la signalisation SHH) voie de signalisation modifiée de manière récurrente chez les patients atteints de MB_{SHH}. **GLI1 et GLI2** : facteurs de transcription essentiels en aval de la signalisation Hedgehog. **LOF** : perte de fonction. **MYCN** : facteur de transcription en aval de la signalisation Hedgehog. **p53** : facteur de transcription régulant divers processus cellulaires grâce à la régulation de l'expression de gènes cibles. **PTCH1** : récepteur pour les ligands Hedgehog. **SMO** : récepteur associé à PTCH1 et transmet le signal Hedgehog. **SUFU** : régulateur négatif de la voie de signalisation SHH. D'après Northcott et al. 2012²⁸.

Ces anomalies génétiques aboutissent à l'activation continue du ligand SHH à l'origine de la perte de la régulation en amont de ces gènes. L'ensemble favorisant ainsi la croissance et la prolifération cellulaire¹⁰.

Les mutations génétiques récurrentes supprimant la fonction de la p53 et du récepteur tyrosine kinase des voies PI3K ont également été identifiées dans les MB_{SHH}²⁸.

Généralement, la suppression de l'action de la p53 est à l'origine de perturbations du cycle cellulaire, de l'apoptose et de la réparation de l'ADN ; alors que, l'activation aberrante de la

voie de signalisation PI3K (PI3K/AKT/mTOR) favorise la croissance et la prolifération cellulaire ^{121, 122}.

Par ailleurs, les MB_{SHH} abritent des anomalies cytogénétiques à type de perte des bras longs du chromosome 9 (9q-) et 10 (10q-) ^{10,20,28}. Cela aboutit à une perte d'hétérozygotie des gènes suppresseurs de tumeurs comme PTCH1 (locus 9q22) et SUFU (locus 10q24) ¹²³.

Les mutations du promoteur TERT (altération de la maintenance des télomères) sont présentes chez 2 patients/5 atteints de MB_{SHH}, rarement dans les autres sous-groupes (moins de 5% des MB Non-SHH) ^{108,124,125}.

Leur distribution démographique est variable : 98% des MB_{SHH} adultes hébergent des mutations du promoteur TERT, tandis que ces mutations concernent 21% des MB_{SHH} de l'enfant et 13% de ceux du nourrissons ⁹⁸.

Cette distribution inégale liée à l'âge des mutations du promoteur TERT dans les MB_{SHH} est à ce jour inconnue. Cependant, il semblerait que la maintenance des télomères est plus active chez les nourrissons et les enfants porteurs de MB_{SHH} ⁹⁸.

Il est actuellement admis que les MB_{WNT} sont globalement plus homogènes sur le plan moléculaire contrairement aux MB_{SHH} considérés plus hétérogènes sur le plan moléculaire, cytogénétique, biologique et clinique ⁹⁸.

Plus récemment, quatre sous-types du sous-groupe SHH ont été individualisés (SHH α , SHH β , SHH γ et SHH δ) sur la base de données de méthylation d'ADN et d'expression génique ³⁰.

D'autres études ont fait la distinction des MB_{SHH} des nourrissons, de ceux des enfants ¹¹⁰. Chez les jeunes enfants (≤ 5 ans) avec MB, deux sous-types distincts infants-SHH (iSHH), appelés iSHH-I et iSHH-II, ont été identifiés ²⁰.

Les MB iSHH-I touchent fréquemment de jeunes nourrissons avec une richesse en mutations SUFU et gain du chromosome 2, en revanche, les tumeurs iSHH-II sont riches en mutations activatrices du SMO et en mutations des gènes oncomodulateurs de la chromatine tels que KMT2D et BCOR ¹²⁶. Ces caractéristiques moléculaires obtenues par ces études s'accordent sur le fait que les MB iSHH-I correspondent aux MB SHH β et iSHH-II à ceux SHH γ ³⁰ (Figure 10).

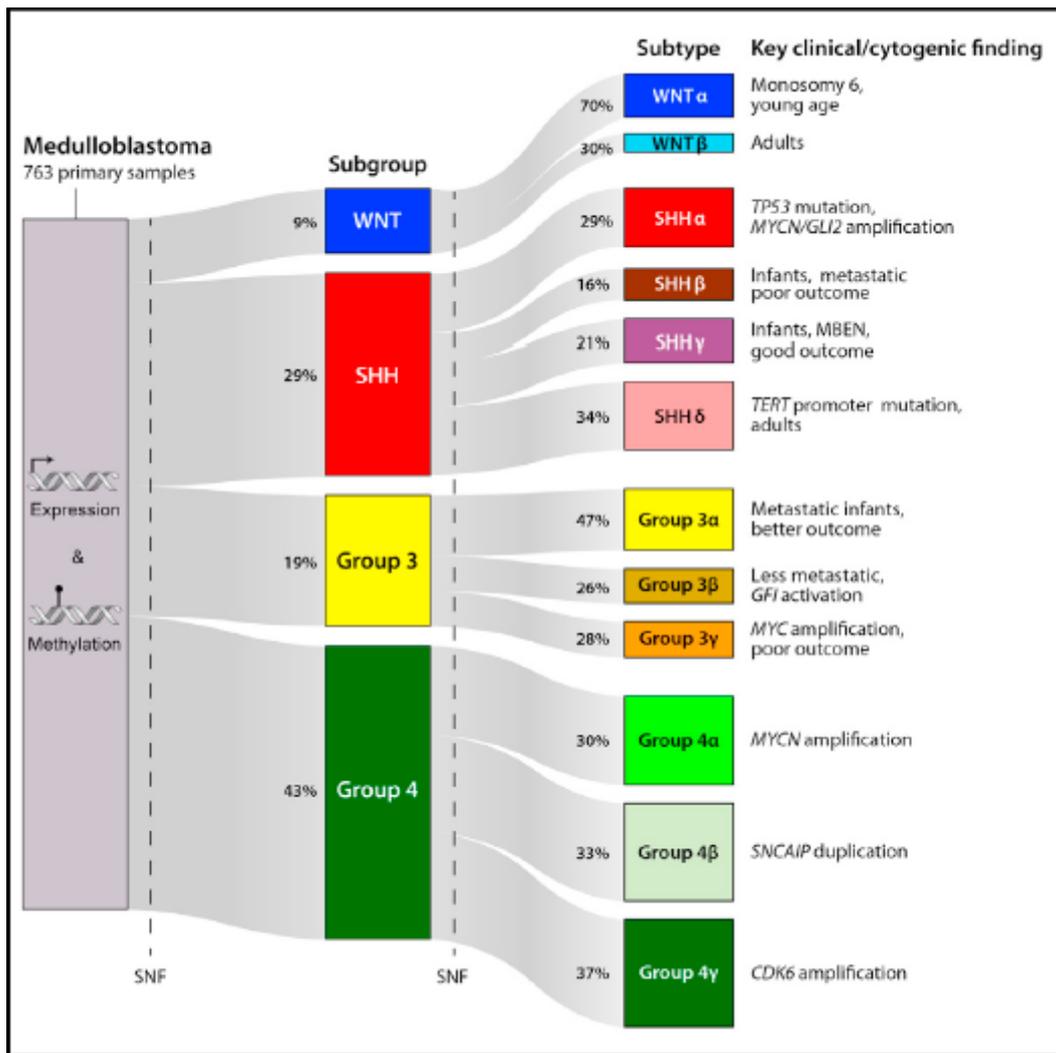


Figure 10: 12 sous-groupes moléculaires (d'après Cavalli et al. 2017) ³⁰

Cette caractérisation des sous types dans les MB_{SHH} a un impact pronostic majeur ³³. Les nourrissons/enfants avec iSHH-II (SHH γ) présentent une survie sans progression à 5 ans de 75,4%, tandis que ceux avec iSHH-I (SHH β) ont une PFS à 5 ans de 27,8% ¹²⁶.

Les enfants d'âge scolaire et adolescents faisant partie du sous-groupe MB_{SHH} montrent une proportion importante de mutation TP53. Cette dernière est rare chez les nourrissons et les adultes ^{20,98,108,110}. Les mutations de TP53 coïncident souvent avec une amplification NMyc et / ou amplification GLI2 ¹²⁷.

Sur le plan pronostic, les MB_{WNT} hébergeant des mutations TP53 ont un excellent pronostic ¹²⁵ contrairement, aux MB_{SHH} avec mutation du gène TP53 qui ont une survie plus faible ⁴⁰.

Ces différences de pronostic corrélées au statut TP53 restent peu connues ¹²⁸. En dépit de ce fait, les MB_{SHH} TP53 mutée sont néanmoins, reconnus par l'OMS et considérés actuellement comme un sous type (MB_{SHH}TP53 mutée) ¹¹⁴.

Chez l'adulte, il est fréquemment retrouvé dans les MB_{SHH} des altérations du PTCH1 ou SMO⁹⁸. Étant donné que ces altérations moléculaires se produisent en amont dans la voie SHH, les MB_{SHH} de l'adulte sont des candidats parfaits pour la thérapie ciblée ayant recours aux inhibiteurs du SMO et les études récentes dans ce sens ont démontré des résultats plus qu'encourageants^{129, 130}.

Cependant, vu le rôle essentiel de la voie de signalisation SHH dans le développement neurosensoriel, l'instauration d'une thérapie ciblée à base d'inhibiteurs de SMO chez de jeunes enfants les expose à de graves anomalies de croissance¹³¹.

3- MB groupe 3

L'amplification MYC constitue l'évènement majeur caractéristique du groupe 3 et se produit dans environ 17% des cas (Figure 11) mais cela reste extrêmement rare dans les autres sous-groupes¹⁰⁸.

Une variété de signatures moléculaires accompagnent l'activation du MYC dans MB groupe 3, à type de synthèse accrue des protéines ribosomales et des protéines impliquées dans la transcription et la traduction de l'ARNm^{132, 133}.

En revanche, d'autres mutations génétiques sont moins fréquentes dans les MB du groupe 3 : SMARCA4 (9%), KBTBD4 (6%), CTDNEP1 (5%) et KMT2D (5%)¹⁰⁸.

D'autres événements moléculaires sont identifiés dans le groupe 3 tels que l'amplification de NMYC (5%) et OTX2 (3%)²⁰. OTX2 est un facteur de transcription impliqué essentiellement dans le développement du cerveau, l'oeil et la glande pinéale^{134, 135, 136}. OTX2 agit comme un régulateur transcriptionnel dans les MB groupe 3 et du MB groupe 4³. Il est directement impliqué dans la différenciation des cellules progénitrices cérébelleuses en favorisant l'engagement des cellules dans le cycle cellulaire^{136, 137}.

Sur le plan cytogénétique, les MB du groupe 3 hébergent fréquemment (une fois sur deux) une aneuploïdie à type d'isochromosome 17q (duplication du bras q et perte du bras p). Il s'y associe également un gain de chromosomes 1q et perte de chromosomes 8, 10q et 16q²⁸.

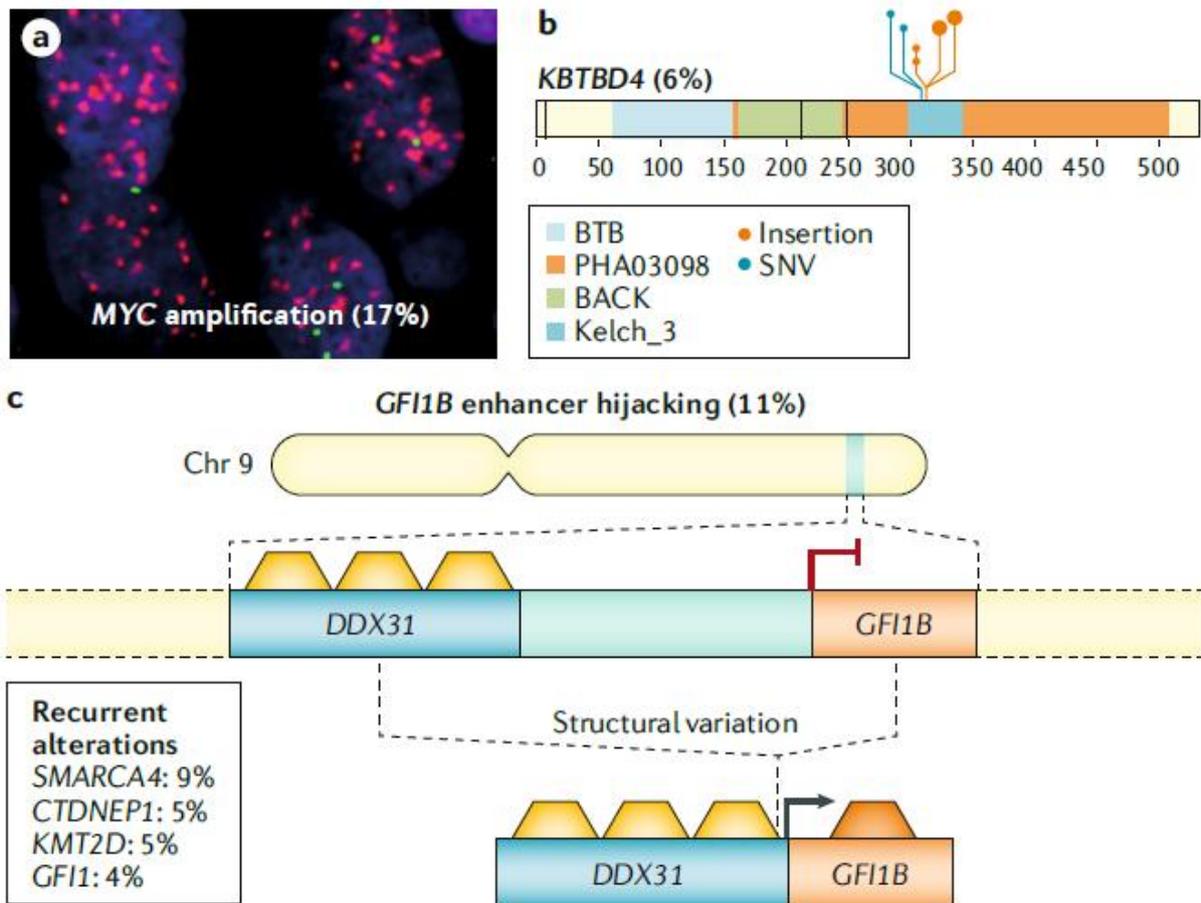


Figure 11: MB groupe 3

Aperçu des altérations somatiques courantes dans le médulloblastome du groupe 3. A : amplification MYC (FISH). b | somatique mutations dans KBTBD4 Hotspot. Les symboles indiquent les positions groupées des mutations fréquemment observées chez les patients du groupe 3. c | sur le chromosome 9q ou se repositionnent les amplifications présentes : DDX31 conduisant à une surexpression de GFI1B. DDX3, GFI1B, code pour le facteur de croissance indépendant 1B, facteur de transcription impliqué dans le développement et la différenciation de lignée hématopoïétique. KBTBD4, code la répétition Kelch et le domaine BTB contenant 4 protéines de fonction inconnue. MYC, code pour le proto-oncogène c-Myc, qui a un rôle intégral dans la progression du cycle cellulaire, l'apoptose et la transformation cellulaire. SNV : variant mononucléotidique. D'après Northcott et al. 2012²⁸.

Plusieurs sous-types différents du MB groupe 3 ont été proposé sans réel consensus^{108,110,138}.

4- MB groupe 4

Encore mal connu, il regroupe de façon aléatoire tous les MB non WNT/ non SHH et sans amplification MYC (groupe 3)¹⁰⁸.

L'événement moléculaire le plus caractéristique impliqué dans ce sous-groupe est une surexpression d'activateur de PRDM6, présente chez environ 17% des patients¹⁰⁸ (Figure 12).

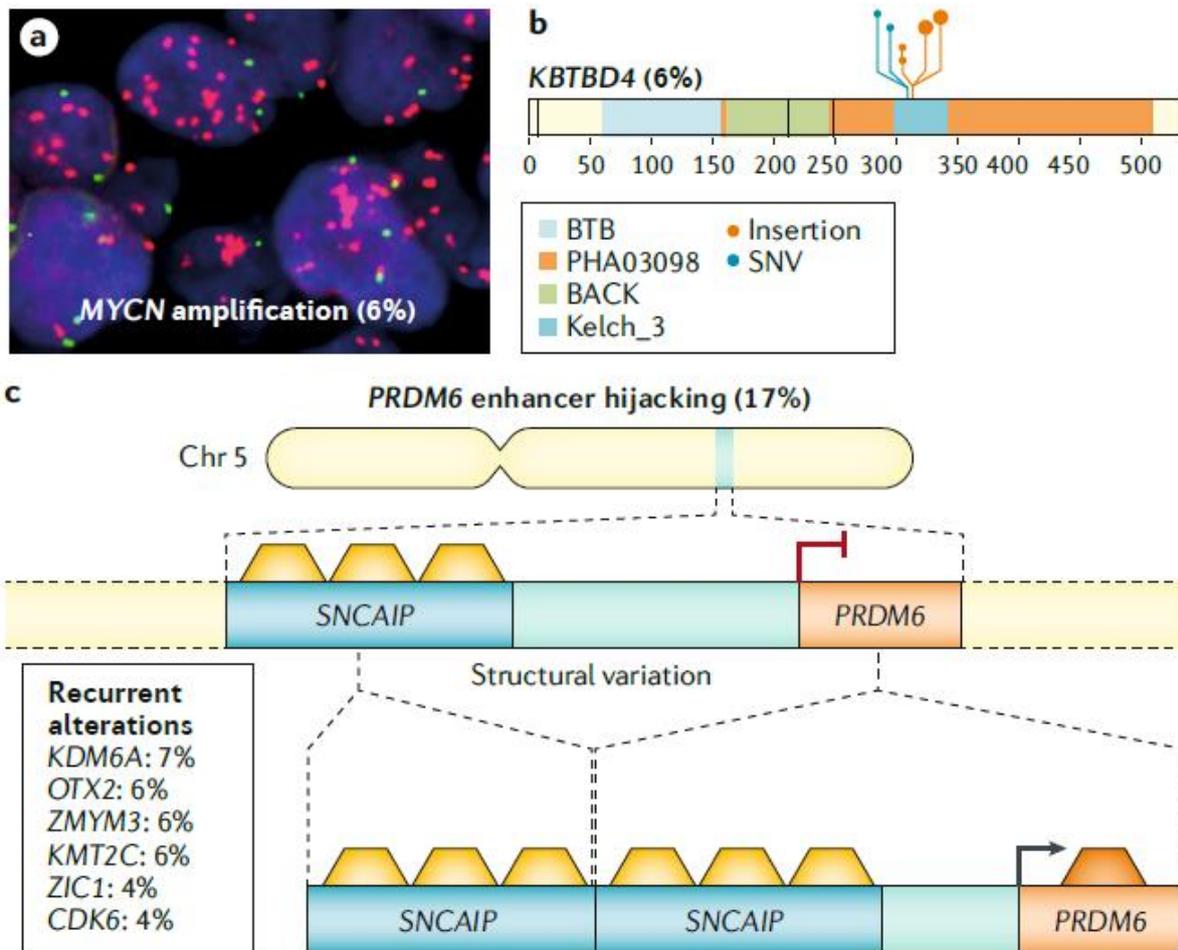


Figure 12: MB groupe 4

Aperçu des altérations somatiques courantes dans le médulloblastome du groupe 4. a | une amplification MYCN (FISH). b | Mutations somatiques hotspot dans KBTBD4. Les positions des mutations récurrentes observées chez les patients du groupe 4. c | sur le chromosome 5q, des amplificateurs présentes dans SNCAIP et PRDM6, conduisant à l'expression de PRDM6. KBTBD4 : code pour Kelch et domaine BTB contenant 4 protéines de fonction inconnue. MYCN : code pour l'oncogène MYC neuroblastome-like. PRDM6 : code le domaine PR / SET 6, facteur de transcription inhibiteur avec une activité histone méthyltransférase. SNCAIP, code la protéine d'interaction synucléine- α dans les neurones. SNV : variant mononucléotidique. D'après Northcott 2012²⁸

L'expression aberrante de PRDM6 dans la pathogénie du MB groupe 4 n'a pas encore été étayée sur le plan fonctionnel²⁸.

Ce groupe abrite d'autres mutations dont beaucoup impliquent des oncomodulateurs des histones, des mutations du gène KDM6A (encore appelé UTX : touche 9% des patients du groupe 4), ainsi que des amplifications de NMYC, OTX2, CDK6, surexpression de GFI1 et / ou GFI1B (10%)¹⁰⁸.

Une autre mutation, cliniquement exploitable, est retrouvée également dans les MB groupe 3, concerne le CDK6, dont le rôle de régulateur du cycle cellulaire qui, avec CDK4, pilote la transition G1 – S^{139, 140}. Ces derniers font l'objet d'études cliniques plus poussées dont le traitement du MB avec inhibiteurs CDK4 / CDK6 avec des résultats précliniques significatifs^{141, 142}.

Les anomalies cytogénétiques et aberrations chromosomiques enrichissent fréquemment les MB du groupe 4, en particulier les gains de chromosome 7 (1 patient/2) et 17q (4 patients/5) et les délétions des chromosomes 8, 11 et 17p (> 75%)²⁸. Présentes dans les MB groupe 3 et MB groupe 4, les implications clinico-pathologiques de l'isochromosome 17q restent à définir.

Plusieurs sous-types de MB groupe 4 ont été proposés dans le sillage des autres sous-groupes^{108,110}. Deux sous-types (groupe 4 à haut risque et groupe 4 à faible risque) ont été proposés dans une étude²⁰, alors qu'une autre a identifié trois sous-types (groupe 4 α , groupe 4 β et groupe 4 γ)³⁰. Ces sous-types ont été individualisés sur la base d'arguments cytogénétiques et démographiques, présentant des pronostics différents (PFS), ce qui permet d'affiner l'actuelle stratification des risques pour le groupe 4¹¹⁰.

En effet, on considère que les MB groupe 4 à faible risque présentant une perte du chromosome 11 ou un gain de chromosome 17 ont un pronostic favorable, contrairement à ceux dit « à haut risque » sans ces anomalies cytogénétiques qui montrent un pronostic plus réservé¹⁴³.

Même si le consensus actuel sur les sous-groupes moléculaires, adopté récemment par l'OMS reconnaît officiellement quatre groupes, toute fois, l'hétérogénéité clonale intra groupe et inter groupe a été soulevée dans plusieurs publications^{108,110}.

D. Microenvironnement tumoral

Le microenvironnement tumoral dans les MB a suscité peu d'études. Les MB présentent des caractéristiques similaires au tissu cérébral sain en matière d'infiltrat immunitaire, contrairement aux autres tumeurs cérébrales telles que l'astrocytome pilocytique, le glioblastome et l'épendymome. Ces derniers possèdent un infiltrat immunitaire plus conséquent^{144,145}.

Des macrophages marqués au CD163 ont été mis en évidence à l'aide de l'immunohistochimie plus dans les MB_{SHH} que dans les tumeurs du groupe 4¹⁴⁶.

Le profil immunosuppresseur PD-L1 a été étudié et comparé entre les différents groupes de MB, démontrant une faible expression dans de rares cas de MB_{SHH}^{145,147,148}.

E. Classifications des médulloblastomes : OMS 2016

1. Classification histologique : concepts de classification et variantes histologiques

Depuis l'ère Cushing, des ajustements de la classification histologique des MB ont successivement amélioré notre façon de classer ces tumeurs au gré des évolutions techniques et thérapeutiques^{1,5,33}.

L'OMS a adopté en 1976 de façon consensuelle une classification histologique commune de façon à harmoniser les nombreux systèmes préexistants sous le terme «Typage histologique des tumeurs du système nerveux central» en 1979 ^{2,49, 149}.

De nouvelles caractéristiques et entités nouvellement définies sur les MB ont fait évoluer les concepts de classifications OMS successivement en 1993 ⁴⁹, 2000 ^{150,151} et 2007 ².

Rubinstein et Northfield ¹⁵² sont les premiers à avoir authentifié et répertorié trois variantes morphologiques distinctes: le MB dans sa variante papillaire, médullomyoblastome et médulloblastome desmoplasique.

La classification OMS 2007 reconnaît et classe les MB sur des critères purement morphologiques en cinq variantes : les MB classiques, les MB desmoplasiques / nodulaires, les MB à nodularité extensive, les MB anaplasiques et les MB à grandes cellules ².

La révision de la classification OMS en 2016 apporte des modifications substantielles, basées sur le concept de « classification intégrée » en incluant d'une part, des caractéristiques moléculaires « sous-groupes définis génétiquement », et d'autre part, selon la morphologie en « groupes histopathologiques » (**Tableau 2**). Ce concept est maintenu dans la nouvelle classification OMS 2021 ⁴.

Des modifications mineures ont été apportées à la classification morphologique de 2007 par le regroupement des MB anaplasiques et ceux à grandes cellules en une seule entité ¹⁵³.

Tableau 2: Classification OMS 2016/ 2021 des tumeurs embryonnaires cérébrales
Classification OMS 2016 **Classification OMS 2021**

Embryonal tumours		Medulloblastoma
Medulloblastomas, genetically defined		Medulloblastomas, molecularly defined
Medulloblastoma, WNT-activated	9475/3*	Medulloblastoma, WNT-activated
Medulloblastoma, SHH-activated and <i>TP53</i> -mutant	9476/3*	Medulloblastoma, SHH-activated and <i>TP53</i> -wildtype
Medulloblastoma, SHH-activated and <i>TP53</i> -wildtype	9471/3	Medulloblastoma, SHH-activated and <i>TP53</i> -mutant
Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH	9477/3*	Medulloblastoma, non-WNT/non-SHH
<i>Medulloblastoma, group 3</i>		
<i>Medulloblastoma, group 4</i>		
Medulloblastomas, histologically defined		Medulloblastomas, histologically defined
Medulloblastoma, classic	9470/3	
Medulloblastoma, desmoplastic/nodular	9471/3	
Medulloblastoma with extensive nodularity	9471/3	
Medulloblastoma, large cell / anaplastic	9474/3	Other CNS embryonal tumours
Medulloblastoma, NOS	9470/3	Atypical teratoid/rhabdoid tumor
Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered	9478/3*	<i>Cribriform neuroepithelial tumor</i>
<i>Embryonal tumour with multilayered rosettes, NOS</i>	9478/3	Embryonal tumor with multilayered rosettes
Medulloepithelioma	9501/3	CNS neuroblastoma, <i>FOXR2</i> -activated
CNS neuroblastoma	9500/3	CNS tumor with <i>BCOR</i> internal tandem duplication
CNS ganglioneuroblastoma	9490/3	
CNS embryonal tumour, NOS	9473/3	CNS embryonal tumor
Atypical teratoid/rhabdoid tumour	9508/3	
<i>CNS embryonal tumour with rhabdoid features</i>	9508/3	

Cependant, cette révision de 2016 ainsi que la nouvelle de 2021, signalent des entités morphologiques particulières ayant déjà fait l'objet de plusieurs publications sans pour autant obtenir un consensus commun: le MB avec contingent myogénique (médullomyoblastome) et le MB à différenciation mélanocytaire (MB mélanocytaire) ¹. Même si elles n'ont pas été

reconnues par l'OMS, elles doivent être signalées et classées soit dans la variante classique ou dans la variante anaplasique en cas de mise en évidence de contingent morpho-immunohistochimique dédifférencié.

L'autre point soulevé dans cette classification réside dans le fait d'établir un cut-off précis du contingent anaplasique isolé au sein des variantes non anaplasiques propres ou celles à grandes cellules, dans la mesure où son existence n'est pas systématiquement corrélée à un mauvais pronostic ¹⁹.

Par ailleurs, l'OMS introduit une nouvelle entité sous le nom « médulloblastomes NOS (not otherwise specified) qui regroupe toute prolifération pour laquelle soit le prélèvement est exigü ou difficile à typer mais permet néanmoins de porter le diagnostic de tumeur embryonnaire à type de médulloblastome ¹⁴.

L'actuelle classification OMS 2021 reconnaît les groupes histologiquement définis suivants ^{1, 4, 13, 19}.

1. **MB classique**: variante histologique la plus fréquente représentée par des nappes massives de cellules bleues densément compactes, petites à moyennes, rondes à ovales, basophiles avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé et une activité mitotique et apoptotique élevées ¹.

Une raréfaction du réseau réticulinique visualisée à la coloration histochimique (aux sels d'argent réticuline) est constatée dans cette variante ¹.

2. **MB à grandes cellules / anaplasiques**: Les MB à grandes cellules sont composés de nappes de cellules à gros noyaux ronds et proéminents, avec activité mitotique élevée et une apoptose fréquente, tandis que les MB anaplasiques sont caractérisés par des aspects de l'anaplasie. Le chevauchement cytologique entre ces deux variantes est important ; elles ne se différencient que par l'importance de l'anaplasie ¹.

3. **MB desmoplasique / nodulaire**: la desmoplasie est définie par la présence de nodules pâles pauvres en réticuline, à différenciation neurofibrillaire entrecoupés par des cellules indifférenciées très mitotiques, possédant des noyaux pléomorphes et hyperchromatiques ¹.

La coloration histochimique à la réticuline met en évidence la desmoplasie inter nodulaire.

4. **MB avec nodularité extensive (MBEN)** : similaire à la variante desmoplasique /nodulaire mais se différencie par une architecture lobulaire extensive avec des zones sans réticuline plus proéminentes, plus allongées. La coloration réticuline met en évidence une desmoplasie inter nodulaire. La différenciation neurofibrillaire est très prononcée dans les îlots et nodules avec une importante expression nucléaire de l'anticorps NeuN en immunohistochimie ^{1,3}.

L'ensemble de ces variantes morphologiques est classé grade IV par l'OMS. Cependant, la signification pronostique est variable, directement corrélée aux particularités clinico-pathologiques de chaque type de tumeur, comme indiqué par la classification OMS ^{2,11,13,154}.

2. Classification moléculaire

En 2010, la réunion à Boston du groupe d'experts internationaux s'est soldée par un consensus de classification des MB en quatre groupes différents portant le nom de la voie de signalisation activée: Wingless (WNT), Sonic hedgehog (SHH), Group 3 et Groupe 4 fondée sur un ensemble de caractéristiques cliniques, démographiques, génétiques, cytogénétiques et transcriptomiques ^{3, 21, 110}.

a) *Médulloblastomes, WNT-activé*

L'identification de ce sous-groupe à l'histologie est impossible. Il implique une activation de la voie de signalisation WNT encore appelée la voie β -caténine ¹⁵⁵.

Les MB_{WNT} activés sont les moins fréquents par rapports aux autres groupes moléculaires et ne représentent que 10% des MB sporadiques ³⁴.

La mise en évidence de l'activation de la voie WNT peut être démontrée par différents moyens en laboratoire : l'immunohistochimie par l'immunoréactivité des cellules tumorales à la β caténine, en biologie moléculaire par la présence d'une monosomie du chromosome 6 en technique FISH et d'éventuelles mutations sur l'exon 3 du gène CTNNB1 par séquençage ⁴¹
¹⁵⁵.

Les MB_{WNT} activés touchent fréquemment les enfants d'âge scolaire et les adultes que les nourrissons. La survie globale à 5 ans est excellente chez l'enfant (95%) et chez l'adulte (100%) ^{23, 154, 156}.

Vu le pronostic très favorable de ces tumeurs chez l'enfant (≤ 16 ans), il est important, en effet, de déceler ce sous-groupe ³³. Donc il est fortement recommandé de détecter une accumulation nucléaire de la β caténine par immunohistochimie et / ou par séquençage du gène CTNNB1 ^{34, 41}.

Le recours à d'autres méthodes comme le Nanostring ou le méthylome est fonction des plates-formes disponibles ³.

b) *Médulloblastomes, SHH-activé*

Ce sous-groupe s'identifie par un profil d'activation de la voie sonichedgehog (SHH) ^{1, 4}.

Les MB_{SHH} sont un groupe hétérogène, lié à une variété d'aberrations génétiques au pronostic moins favorable que les MB_{WNT} ²⁴.

Les particularités cliniques et démographiques des personnes atteintes de MB_{SHH} peuvent être divisées en survie favorable (risque standard) et défavorable (haut risque) en fonction du statut mutationnel de TP53 ¹⁴⁰.

(1) Médulloblastomes, SHH-activé et TP53 muté

Leur définition repose sur la mise en évidence d'une activation de la voie SHH et la présence d'une mutation de TP53 ¹.

Ces tumeurs du grand enfant restent rares, avec un pronostic mauvais. L'expression de la P53 doit être analysée en fonction du sous-groupe moléculaire ^{1,100}.

En effet, les patients atteints de MB_{SHH} activé / TP53 mutée ont un pronostic sombre par rapport à ceux avec TP53 non mutée. Ce sous-type est également associé à un taux élevé d'anaplasie et d'amplification NMYC, qui sont des événements cellulaires tout aussi dramatiques ^{40,127}.

Pour toutes ces raisons, le statut de mutation TP53 a été intégré dans la classification de l'OMS 2016 pour les tumeurs du SNC et fait l'objet d'une évaluation de routine systématique dans tous les MB SHH-activé ¹.

Globalement, la survie des MB du sous-groupe SHH rejoint sensiblement celle des MB du groupe 4 et intermédiaire entre celui des MB_{WNT} et du groupe 3 et varie considérablement en fonction de l'âge et du sous-type histologique ¹⁵⁶.

(2) Médulloblastomes SHH-activé et TP53 Wild type

Dans ce cas, les modifications génétiques de la voie SHH ne s'accompagnent pas d'une anomalie du gène TP53 ^{1,3,23,34}.

Ces tumeurs du petit enfant, du jeune enfant ou de l'adulte présentent une morphologie variable en histologie et peuvent appartenir à différents types histopathologiques, de pronostic différent ^{3,34,33}.

D'autres anomalies génétiques peuvent être associées aux MB_{SHH} comme la mutation du promoteur de TERT, l'amplification de NMYC ou la perte de 17p ^{23,124,157}.

c) Médulloblastomes Non WNT/Non SHH

Considérer comme des entités moléculaires provisoires dans l'OMS 2016 et 2021, en effet, leur définition est moins claire et non consensuelle à l'heure actuelle ^{1,153}. Ils regroupent l'ensemble des MB exclus, après stratification, de tout groupe WNT-activé et SHH-activé ^{24,153}.

Ils sont prédominants et représentent 3 MB sur 5 ²³. L'entité morphologique dominante est le MB classique ou anaplasique /à grandes cellules. La distinction entre les deux sous-groupes est fonction de la biologie moléculaire étant donné que l'immunohistochimie est peu discriminative pour ce sous-groupe ¹.

Ce sous-groupe de MB Non WNT/ Non SHH est scindé en groupe 3 et 4, dans lesquels la prédisposition génétique des mutations n'a pas encore été reconnue ¹⁵⁸.

Ces groupes sont associés à une incidence plus élevée de dissémination tumorale importante ; environ 30% des patients présentent des métastases au moment du diagnostic ¹⁵⁴.

Même si la distinction entre ces groupes reste confuse, les caractéristiques des MB de groupe 3 et ceux du groupe 4 varient en fonction de caractéristiques démographiques, cliniques, transcriptionnelles, et génétiques liées à une diversité moléculaire ^{23, 24, 30}.

(1) Médulloblastomes groupe 3

Ce groupe est défini par la fréquence de tumeurs avec amplification de MYC dont sa distribution varie selon l'âge (fréquente avant 3 ans) ^{1, 21}.

Environ 30% des MB appartiennent au groupe 3 et, morphologiquement, la variante «classique» des MB est la plus représentée ^{108, 123, 138, 154}.

(2) Médulloblastomes groupe 4

35% des MB appartiennent au groupe 4 dont l'incidence maximale se situe à la fin de l'enfance et au début de l'adolescence ^{23, 154}. Ce groupe se manifeste le plus fréquemment (80 % des cas) par les altérations du chromosome 17 : délétion du 17p, gain du 17q, iso-chromosome 17 ^{1, 19, 159}.

Le pronostic dans ce groupe rejoint celui des tumeurs du sous-groupe SHH : intermédiaire entre celui du sous-groupe WNT et du groupe 3 ¹⁶⁰.

L'existence d'une maladie métastatique et /ou d'amplification MYC dans ce groupe ont un mauvais pronostic ^{20, 161}.

Récemment, la mise en évidence de sept nouveaux sous-groupes moléculaires a permis de mieux catégoriser et reclasser les patients permettant une prédiction pronostique plus ajustée : risque favorable (91% de survie); risque standard (81% de survie); risque élevé (42% de survie); et à très haut risque (28% de survie) ^{30, 110}.

3. Spécificités moléculaires des médulloblastomes entre enfants et adultes

Actuellement, il n'est pas clairement établi que les MB de l'adulte représentent un continuum avec ceux des MB de l'enfant ou un sous-groupe moléculaire bien distinct ou tout simplement appartiennent à l'un des sous-groupes identifiés chez l'enfant.

Néanmoins, des différences cytogénétiques et moléculaires entre les 2 populations subsistent, probablement secondaires aux différences biologiques liées à l'âge ⁷.

Par ailleurs, l'existence de différences cliniques observées souvent entre les adultes et les enfants est la conséquence d'une distribution différente des sous-groupes moléculaires notamment liée à l'âge ³³.

Les MB_{SHH} ont une incidence plus élevée chez l'adulte, expliquée probablement par les différences cliniques observées comme, la localisation plus fréquente au niveau des hémisphères cérébelleux et la prédominance de la variante histologique desmoplasique chez l'adulte ^{7, 9, 10}. En effet, Northcott et al ¹⁰ ont rapporté récemment d'importantes spécificités à propos des 2 groupes de population :

- Les MB de l'adulte avec activation de la voie SHH (MB_{SHH}) ont été observés de façon préférentielle chez les hommes, localisés principalement dans les hémisphères cérébelleux et moins souvent métastatiques, tandis que ces mêmes tumeurs chez l'enfant, ont concerné de façon égale les garçons et les filles, situées souvent dans le vermis et plus souvent métastatiques¹⁰.
- Sur le plan moléculaire, de multiples aberrations s'abritent chez l'enfant dans les MB_{SHH} contrairement à la population adulte, dont l'amplification NMYC et la délétion du bras long du chromosome 10 (10q) sont les plus marquantes¹⁰.
- Sur le volet cytogénétique, les patients adultes ayant un MB_{SHH} et une délétion 10q ont eu des probabilités de survie globale et sans progression particulièrement basses en comparaison avec la population pédiatrique, suggérant que les gènes commandés par le bras long du chromosome 10 sont différents dans les 2 populations¹⁰.
- Les MB_{SHH} de l'enfant ayant une variante histologique desmoplasique sont de meilleur pronostic que les formes histologiques classiques ce qui est moins le cas chez l'adulte¹⁰.
- Enfin, la survenue de métastases constitue un facteur pronostic très mauvais chez l'adulte contrairement à l'enfant, bien que la dissémination métastatique leptoméningée ait été bien plus fréquente dans les MB_{SHH} de l'enfant¹⁰.

F. Présentation clinique

Les MB se caractérisent par leur croissance et progression très rapide dans un laps de temps très court.

L'intervalle médian entre le début des symptômes et le diagnostic est évalué à 3,3 mois (65 jours)¹⁶². Rarement, les patients peuvent présenter des symptômes jusqu'à 6 mois avant le diagnostic et les patients plus jeunes ont un intervalle de temps de diagnostic significativement plus long¹⁶².

Les groupes moléculaires agressifs de MB ont un intervalle pré-diagnostique plus court¹⁶³.

En raison de sa localisation dans la fosse cérébrale postérieure, les symptômes actuels du MB sont souvent vagues, peu spécifiques et, naturellement, le diagnostic peut être retardé.

La symptomatologie clinique dépend de la localisation tumorale, la taille, la durée et l'effet de compression sur les structures environnantes²⁶.

Vue la proximité du cervelet au tronc cérébral, souvent la première manifestation à apparaître est l'instabilité de la marche, l'ataxie, des difficultés d'écriture, s'ensuit progressivement à mesure que la tumeur se développe, une compression des hémisphères cérébelleux puis le tronc cérébral¹.

Au fur et à mesure que la tumeur se développe, surtout vers le bas, les nerfs crâniens inférieurs sont touchés à l'origine de paralysies nerveuses.

Si la tumeur grossit pour occuper et bloquer l'aqueduc de Sylvius, l'hydrocéphalie s'installe.

L'hydrocéphalie peut à son tour conduire à des manifestations de type hypertension intra crânienne (HIC) entraînant maux de tête, nausées, vomissements, irritabilité, léthargie, altération du comportement, troubles de la mémoire ou de l'attention, etc.

Une augmentation de la pression intra crânienne peut occasionnellement donner lieu à une paralysie du VI.

La métastase vertébrale se développe généralement par ensemencement leptoméningé asymptomatique.

En raison de l'accélération de la croissance tumorale, les symptômes peuvent s'aggraver rapidement avec le temps, à l'origine d'investigation diagnostic, y compris l'IRM cérébro-spinale.

Comme les sutures du crâne sont ouvertes jusqu'à 18 mois après la naissance, l'augmentation de la pression intracrânienne chez de jeunes enfants peut être compensée par une macrocéphalie et des intervalles peu symptomatiques prolongés, conduisant à des diagnostics retardés chez un nombre important d'enfants ¹⁶⁴.

Des manifestations respiratoires et cardiaques peuvent apparaître, elles sont liées à une compression des centres respiratoires et cardiaques du tronc cérébral.

A un stade avancé, c'est la survenue d'un coma profond, d'un œdème papillaire ou même d'une déficience visuelle.

La symptomatologie clinique des MB est variable et peu commune. Il n'existe pas de système de staging bien établi permettant ainsi une approche thérapeutique et pronostique codifiées.

En 1969, Chang et al ont suggéré un système de staging des MB inspiré de la classification TNM des autres tumeurs ^{165, 166}.

Selon la taille et l'étendue de la tumeur primitive, la catégorie T a été divisée en quatre (T1, T2, T3a, T3b ou T4) et la catégorie M avait cinq (M0, M1, M2, M3 et M4) en fonction du degré de propagation de la tumeur dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) ou métastases extra-CNS ⁶³.

Finalement, le stade M a été considéré comme le plus utile dans l'évaluation pronostique, tandis que le stade T est moins utile comme indicateur pronostique ¹⁶⁷.

Plusieurs études ont stratifié les patients en groupes pronostiques «à haut risque» et «risque standard» selon plusieurs paramètres : l'âge du patient, la maladie résiduelle après la chirurgie, la variante histologique et le stade métastatique (M) ^{11, 168}.

Cette stratification des risques est un bon prédicateur pronostic, soumise à de nombreuses modifications directement liées à l'essor de l'immunohistochimie et de la biologie moléculaire, en plus des paramètres sus cités ¹⁴.

Les catégories à risque standard et à risque élevé ont des taux de survie à long terme respectivement d'environ 85% et 70% ¹⁵⁴.

G. Diagnostics différentiels clinico-radiologiques

L'obtention d'une guérison à long terme tout en évitant d'éventuelles invalidités secondaires aux différentes thérapeutiques justifie un *management* diagnostic précis des tumeurs cérébrales.

Le diagnostic anatomo-clinique des MB est relativement faisable. Néanmoins, toute tumeur de la fosse cérébrale postérieure n'est pas toujours un MB ¹.

Le diagnostic différentiel d'une masse de la fosse cérébrale postérieure surtout chez les enfants se pose souvent entre l'astrocytome pilocytique et l'épendymome ¹.

Les autres tumeurs à ne pas méconnaître sont : la tumeur térétoïde / rhabdoïde atypique (AT/RT), tumeur embryonnaire à rosette multicouche (ETMR), gliome du tronc cérébral dans sa forme exophytique, le papillome du plexus choroïde ainsi que les tératomes chez les nourrissons et l'hémangioblastome chez l'adulte ¹.

La métastase est le premier diagnostic à soulever chez l'adulte car c'est la lésion de la fosse cérébrale postérieure la plus fréquemment rencontrée ¹³.

H. Présentation radiologique

Divers moyens d'investigation diagnostique sont utilisés pour confirmer le diagnostic clinique du MB. Le moyen diagnostique de première ligne est l'imagerie cérébrale.

Jusqu'à l'introduction du scanner en 1971, le recours à la pneumo-encéphalographie et la ventriculographie étaient assez fiables et presque précis dans le diagnostic du MB quel que soit les groupes d'âge ¹¹. L'angiographie a également donné des résultats utiles ¹³.

Avec l'avènement de l'IRM, la TDM est devenue un complément à celle-ci.

1. Tomographie informatisée (CT-scan) ou Tomodensitométrie (TDM)

La tomodensitométrie est souvent utilisée comme imagerie diagnostique de première ligne en raison de sa disponibilité et de son prix relativement abordable ¹¹.

Elle est considérée comme un bon outil de diagnostic précoce, d'évaluation des rapports de la tumeur, d'évaluation postopératoire de la qualité de la résection tumorale, de détection d'un éventuel résidu tumoral, des récurrences, des dépôts tumoraux dans le LCR ainsi que le suivi et la surveillance ^{15,23}.

Les MB apparaissent souvent sous forme d'une masse hétérogène, hyperdense, aux contours bien délimités au contact du quatrième ventricule dans le scanner. Il existe également une zone hypodense d'œdème péri tumoral avec rehaussement après injection de produit de contraste ^{169, 170} (Figure 13).

07% des tumeurs ne se rehaussent pas après injection du produit de contraste ¹⁷¹.

Une composante kystique peut également être notée. Les dépôts tumoraux leptoméningés apparaissent comme des zones de densité accrue dans l'espace sous-arachnoïdien.

Les calcifications peuvent être observées dans environ 10 à 20% des MB ¹.

2. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

Les rapports anatomiques et vasculaires entre la tumeur et les structures cérébrales avoisinantes sont mieux visualisés en IRM avec ou sans gadolinium.

L'IRM de dépistage de l'ensemble de l'axe vertébral est capable de détecter et d'évaluer la dissémination tumorale, lorsqu'elle est présente en préopératoire.

L'IRM de la colonne vertébrale entière est fortement recommandée ¹⁷².

Différentes séquences d'IRM peuvent fournir différentes informations pour aider au diagnostic et à la planification d'une stratégie thérapeutique.

Les MB sont hypo-intenses en imagerie pondérée T1 (T1WI) avec rehaussement hétérogène de gadolinium dans 90% des cas, alors qu'ils sont généralement iso à hyper intenses sur l'imagerie pondérée en T2 (T2WI) ^{173,174}.

L'hétérogénéité dans T1WI et T2WI résulte de la formation de kystes, de la calcification ou de la nécrose ¹⁷⁴.

À l'imagerie par diffusion (DWI), la lésion apparaît en hyper signal marqué avec un ADC (*apparent diffusion coefficient*) réduit, témoin d'une diffusion restreinte et reflet d'une hypercellularité tumorale. Cela se traduit par un aspect généralement hyper-intense au niveau du cerveau environnant ^{169,175}.

Les valeurs de cette réduction de l'ADC apparaissent superposables à celles retrouvées dans les autres tumeurs embryonnaires comme l'ATRRT, inférieures à celles de l'épendymome et elles même inférieures à celles de l'astrocytome pilocytique ^{176,177}.

Typical features in cranial CT and MRI

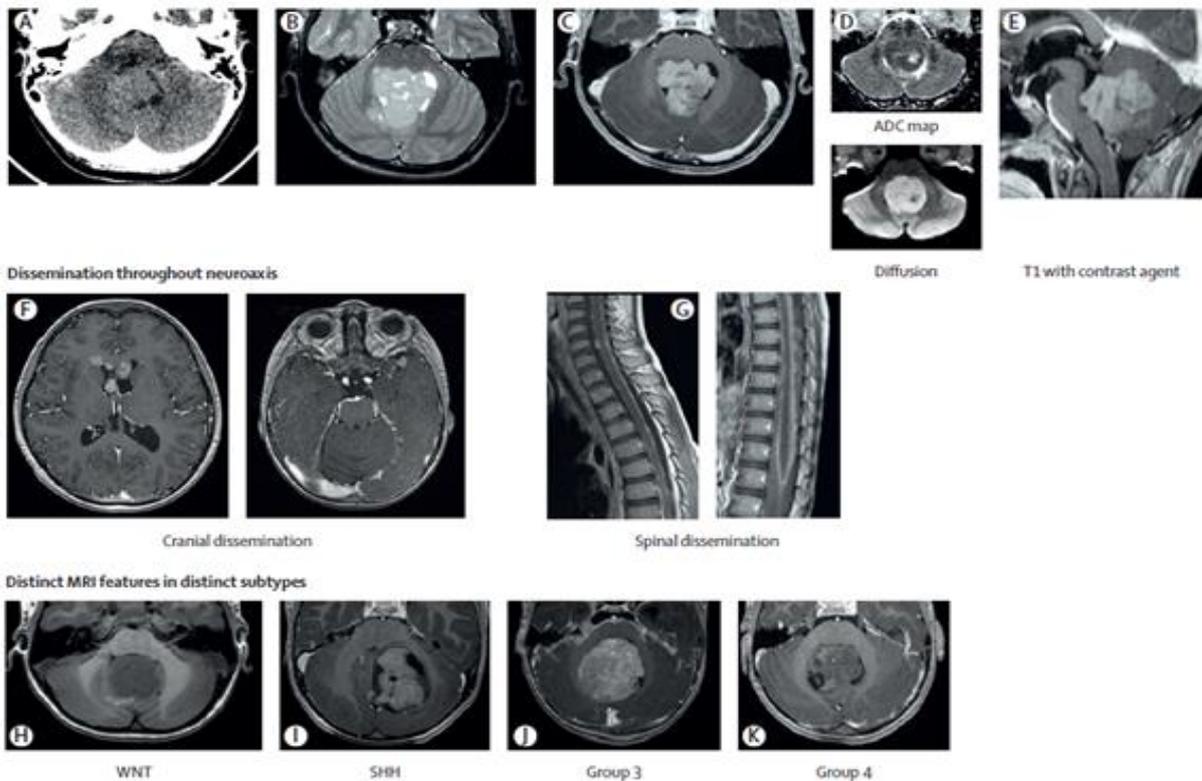


Figure 13: Caractéristiques en TDM et IRM des MB ^{59, 169}

- (A) Hyper intensité en TDM, contrairement aux astrocytomes de bas grade qui sont hypo-intenses.
 (B) Aspect iso-intense à légèrement hyper-intense sur images par résonance magnétique pondérée T2.
 (C) Certaines parties de la tumeur augmentent de manière hétérogène.
 (D) Imagerie en diffusion avec coefficients de diffusion apparents : densité cellulaire élevée.
 (E) La plupart des médulloblastomes proviennent du toit du quatrième ventricule. La propagation de l'aqueduc est un signe typique de croissance intra ventriculaire.
 (F) Médulloblastome se dissémine généralement le long des voies du liquide céphalo-rachidien (LCR). L'ensemencement du LCR est courant lors du diagnostic et lors de la récurrence tumorale.
 (G) Imagerie avec produit de contraste de toute le neuraxe à la recherche d'une désamination spinale. L'IRM permet de donner des indications diagnostiques du sous-type: hémorragie dans le WNT (H); localisation hémisphérique du cervelet dans SHH (I); important rehaussement et propagation leptoméningée dans le groupe 3 (J) amélioration légère ou nulle dans le groupe 4 (K).

L'imagerie par perfusion montre un rehaussement après injection mais d'intensité relativement variable. Ce rehaussement s'affiche comme linéaire à la surface tumorale prenant un aspect glacé (glaçage). Cet aspect est souvent hétérogène et modéré mais possiblement absent ¹⁷⁴.

Les données des séquences de diffusion restent hétérogènes allant de l'absence de perfusion à une hyper-perfusion marquée ^{173, 178}.

La spectroscopie (MRS) peut être relativement évocatrice en montrant surtout un pic élevé de choline, un pic de myoinositol associés à une baisse de la créatine et du N-acétyl, pics

d'acétate, avec élévation occasionnelle des pics d'acide lactique et lipidiques et effondrement du pic du NAA¹.

3. Imagerie diagnostique

L'IRM du cerveau est la méthode de choix pour évaluer le MB mais aussi dans le diagnostic différentiel. Cependant, l'hyper-intensité sur scanner de la masse pourrait aider à différencier le MB de l'astrocytome pilocytique¹⁶⁹.

L'imagerie par spectroscopie peut aider à différencier le MB des métastases et des tumeurs gliales^{170,179}. Un pic d'alanine est aussi possible des MB mais moins important que celui observé dans les méningiomes¹⁸⁰.

L'association des données spectroscopiques avec une réduction importante de l'ADC en séquence de perfusion corrélée aux données de l'IRM classique permet d'évoquer le diagnostic de médulloblastome¹⁷⁷.

Les recommandations pour l'imagerie IRM diagnostic et suivi ont été formulées dans le cadre du Comité d'évaluation en neuro-oncologie pédiatrique (RANO)¹⁸¹ (Tableau 3).

Tableau 3: Critères RANO¹⁸¹

Critères	Réponse complète	Réponse partielle	Maladie stable	Progression
Prise de Gado	Absence	Diminution < 50%	Régression d'au moins de 50% ou progression d'au moins de 25%	Augmentation de plus de 25%
T2/Flair	Stable ou diminué	Stable ou diminué	Stable ou diminué	Augmentation de plus 25%
Nouvelles lésions	Absence	Absence	Absence	Absence
Stéroïdes	Absence	Stable ou diminué	Stable ou diminué	Non applicables
Statut clinique	Stable ou amélioré	Stable ou amélioré	Stable ou amélioré	Altéré

L'IRM cérébrale au moment du diagnostic et en post opératoire doit inclure une coupe T1 axiale ou tridimensionnelle (3D), une séquence de récupération d'inversion atténuée par fluide en T2 (T2 FLAIR), des coupes ou images par diffusion (DWI) et des séquences post-contraste T1 (T1 GADO)^{173, 177}. Tranche séquentielle dont l'épaisseur ne doit pas dépasser 4 mm sans espace, nécessitant bobines modernes à réseau phasé pour garder le temps d'acquisition dans des limites raisonnables.

Le groupe de travail RANO recommande que toute tumeur ne renforçant pas le contraste doit être une caractéristique clé d'un MB ¹⁸¹.

Le MB présente souvent un signal élevé sur séquence de diffusion (DWI) en raison d'une diffusion restreinte (liée à l'hypercellularité) avec une chute de la valeur des coefficients de diffusion (ADC) ¹⁸¹.

La majorité des MB s'affichent radiologiquement de façon hétérogène (85-100%) et montrent peu d'œdème, des remaniements à type de kystes ou nécrose (50 à 90% des tumeurs), des calcifications (10–40%) et des saignements (5–15%) ce qui accentue leur hétérogénéité ¹⁸².

Récemment, de nombreuses études ont montré quelques spécificités radiologiques des sous-groupes moléculaires et ont démontré que le sous-groupe moléculaire pouvait être correctement prédit par la neuro-imagerie dans 65% ⁵⁹ (Figure 14).

- Les MB_{SHH} activés touchent préférentiellement les hémisphères cérébelleux, ont plus d'œdème que les autres sous-groupes de MB avec une forte restriction de diffusion ⁵⁹.
- Les MB_{WNT} activés sont fréquemment localisés autour du foramen de Luschka, citerne à angle cérébello-pontique ou le pédoncule cérébelleux, avec une tendance à l'hémorragie. ¹⁸³
- Les tumeurs des groupes 3 et 4 sont les principaux sous-groupes rencontrés dans la partie médiane du quatrième ventricule ⁵⁹.
- Les tumeurs du groupe 4 sont caractérisées par une absorption minimale ⁵⁹.



Figure 14: Topographies radiologiques des médulloblastomes en fonction des sous-groupes moléculaires ¹⁸⁴

SHH : hémisphères cérébelleuses, WNT : tronc cérébral dorsal, Gp3/4 : ligne médiane 4^{ème} V

En raison de la tendance accrue des MB du groupe 4 à disséminer le long du névraxe, le MB peut produire des micros métastases et une adhérence aux méninges, et donc nécessiter une IRM rachidienne précise ⁵⁹.

Les analyses postopératoires peuvent montrer des artefacts chirurgicaux ou des saignements.

L'IRM rachidienne ou spinale doit être réalisée en préopératoire ou 2 à 3 semaines en postopératoire chez tous les patients et également pendant le suivi afin de détecter toute rechute locale et/ou métastase systémique ¹⁸⁵.

Toute imagerie spinale doit inclure des images séquentielles en T1 après injection du produit de contraste, des plans sagittaux et axiaux ou séquences 3D.

Les coupes axiales doivent être prises dans le but de repérer les veines péri médullaires de la prise de contraste pathologique ¹⁸¹.

L'absence de progression intracrânienne est très prédictive d'une absence de dissémination sous-arachnoïdienne sur l'IRM vertébrale ¹⁸⁶.

Les nodules tumoraux sous-arachnoïdiens ne se repèrent en images séquentielles T1 qu'après injection de produit de contraste ¹⁸⁶.

L'IRM en séquence de diffusion (DWI) est un outil très sensible pour déceler d'éventuels nodules, et aide à différencier la récurrence tumorale de celle induite par la thérapie ¹⁸⁷.

Ces investigations radiologiques constituent un élément capital et doivent être faites avant l'instauration d'une éventuelle thérapeutique ¹⁸¹.

Les patients surtout jeunes, doivent être évalués et suivis pour la préservation de la fécondité.

Les séquelles neurologiques, neurocognitives, endocriniennes, auditives, oculaires, les nerfs périphériques et la fonction rénale doivent être régulièrement documentés, et tous les patients doivent bénéficier d'un soutien psychologique et social ¹⁸⁸.

4. Récidive tumorale du médulloblastome

Les patients présentant des manifestations cliniques correspondant à une récurrence tumorale devraient bénéficier d'un scanner thoraco-abdominal ou encore TEP scan.

Le TEP scan ne doit pas être utilisé en routine pour le diagnostic ou pour le suivi post opératoire.

Par ailleurs, l'électroencéphalographie (EEG) ne doit pas être utilisée dans le diagnostic ou le suivi des patients sans manifestations convulsives.

I. Aspects morphologiques

Les MB obéissent à une définition morphologique en quatre sous-groupes reconnus par l'OMS 2016 ¹ (Figure 15). D'autres variantes histologiques ne sont pas encore reconnues par l'OMS.

Cette définition est primordiale dans la stratification histo-pronostique pré-thérapeutique des MB. Néanmoins, cette stratification histologique est émaillée de difficultés dans certains cas particuliers liés à : hétérogénéité tumorale, prélèvement peu représentatif, critère de desmoplasie, appréciation et impact pronostic des foyers d'anaplasie focaux ^{1,19}.

Cet ensemble de contrainte et de particularité est à l'origine de problème de reproductibilité et de variabilité inter-observateur. Ces particularités s'additionnent à l'émergence de sous-groupes moléculairement définis combinés aux variantes morphologiques.

En réponse, une lecture par deux neuropathologistes et/ ou une relecture à deux étapes est fortement recommandée au niveau régional (comité lecture de neuropathologie) ou mieux national. Par exemple, en France, il s'agit du RENOCLIP ¹⁸⁹. Ces procédures de relecture sont réalisées pour les protocoles à l'échelle nationale, régionale et/ou internationale.

1. Médulloblastome classique

C'est la variante histologique la plus répondeuse. Il peut être associé à des groupes moléculaires différents.

➤ Cytologie

En examen cytologique par écrasement « SMEAR » (**Annexe 4, Figure 104**), le MB se caractérise par sa richesse en cellules tumorales. Celles-ci se traduisent par un volumineux noyau basophile hyperchromatique qui moule la membrane (cytoplasme réduit). La chromatine est fine avec un nucléole peu visible ¹⁹⁰.

L'index mitotique est important avec nombreux corps apoptotiques.

La présence parfois de rosettes d'Homer Wright (palissade de cellules tumorales autour d'une trame fibrillaire) rend le diagnostic plus aisé. En absence de ces dernières, d'autres tumeurs doivent être évoquées tels que le lymphome et l'épendymome.

En cas d'étalement de mauvaise qualité, les cellules granuleuses du cervelet peuvent être prises à tort comme cellules néoplasiques.

➤ Microscopie

En microscopie, le MB est une tumeur neuroépithéliale embryonnaire, dense, constituée de petites cellules rondes indifférenciées avec pléomorphisme cellulaire discret à modéré et index mitotique élevé (au-delà de 70%) ¹.

Généralement, il n'existe pas de réseau desmoplasique, de pléomorphisme nucléaire marqué, ni de contingent de grandes cellules.

Les rosettes neuroblastiques de Homer-Wright ornent souvent cette variante. Une disposition en palissades perpendiculaires à la surface piale est parfois observée conférant à la prolifération un aspect spongioblastique ². Une prolifération micro-vasculaire ainsi que des micros foyers de nécrose sont possibles.

La présence de nodules clairs témoin d'une différenciation neurofibrillaire est parfois relevée. Ils ne sont pas associés à une accentuation du réseau réticulinique internodulaire (desmoplasie intra-tumorale), vérifiée sur la coloration histo-chimique à la réticuline ¹⁹¹.

Ces aspects biphasiques correspondent à des MB classiques avec nodules, la réticuline n'est pas accentuée en histo-chimie. Ils ne doivent pas être confondus avec la variante desmoplasique/ nodulaire ¹⁹¹.

Par ailleurs, la desmoplasie péri tumorale témoin d'une infiltration et d'une extension leptoméningée par les cellules tumorales peut être relevée dans le MB classique de manière focale sans signification histo-pronostique particulière ¹⁹¹.

Un contingent anaplasique focal est décrit, dont l'impact pronostic n'est pas clairement démontré ¹. Cependant, il peut survenir au sein d'une récurrence ^{192, 193, 194}.

L'existence de contingents de différenciation gliale, rhabdomyoblastique ou mélanotique est plausible ^{195, 196}.

➤ **Immunohistochimie**

Le profil immunohisto-chimique de la variante classique se vérifie par une positivité des marqueurs neuronaux habituels. La Synaptophysine et le Neu-N peuvent être peu ou pas exprimés.

L'immunoréactivité de la Vimentine et du CD56 existent sans spécificité particulière ¹⁹⁷.

La positivité avec l'anticorps anti-neurofilament est peu fréquente à l'exception d'une éventuelle présence de foyers de différenciation neurocytaire. Dans 10 % des cas, il existe une expression focale de la GFAP sous forme d'un marquage en croissant intra cytoplasmique ³.

L'immunoréactivité à l'anticorps anti-GFAP montre souvent une positivité des astrocytes réactionnels essentiellement observée dans les cas pédiatriques. Cependant, l'immunoréactivité des cellules tumorales à la GFAP est également remarquée de façon hétérogène dans les formes classiques et desmoplasique/nodulaire en internodulaire ¹⁹⁷. Cela s'observe essentiellement chez l'adulte ³⁴.

Dans certains cas, aucun de ces marqueurs n'est exprimé ^{198, 197}.

L'index de prolifération Ki67 de distribution hétérogène, est élevé ^{2, 199}.

2. Médulloblastome desmoplastique/nodulaire

Cette variante histologique présente des caractéristiques assez discriminantes sous forme d'une alternance de zones nodulaires claires dépourvues de réseau réticulinique, et, de zones de cellules peu différenciées internodulaires, faites de cellules séparées par un réseau de fibres de collagène, souligné par la réticuline ²⁰⁰.

De fait, la coloration aux sels d'argent est indispensable et le diagnostic doit être retenu même si les aspects desmoplastiques sont focaux.

Par conséquent, il est important que l'étude du matériel prélevé soit assez exhaustive car ce type histologique est lié de manière indépendante à un bon pronostic.

Les MB desmoplasique/nodulaire peuvent siéger sur la ligne médiane dans les hémisphères cérébelleux alors que les MB classiques sont préférentiellement médians ¹.

➤ **Cytologie**

En cytologie « SMEAR », l'étalement cellulaire n'est pas facile vu la consistance du tissu tumoral. Outre les caractéristiques cytologiques semblables à la forme classique, des cellules arrondies moins basophiles à différenciation neurocytaire sont également relevées ¹⁹⁰. Ces dernières peuvent être confondues avec une composante oligo-like d'un astrocytome pilocytique ou épendymome ¹.

➤ **Microscopie**

La prolifération tumorale est soutenue par un réseau réticulinique d'abondance variable, délimitant des nodules pâles sur coloration de routine ¹.

Au niveau des zones internodulaires, les cellules néoplasiques sont indifférenciées, basophiles semblables à celles décrites dans la forme classique. En revanche, les zones nodulaires offrent à décrire des cellules néoplasiques à différenciation neurocytaire aux rapports nucléocytoplasmiques moins marqués par rapport aux zones internodulaires ¹.

L'index mitotique peut être élevé dans ces zones.

➤ **Immunohistochimie**

Les nodules encore appelés îlots pâles montrent un Ki67 faible avec forte expression de la Synaptophysine dans ces territoires qui contraste avec sa quasi-absence à la périphérie des nodules ¹⁹⁷.

La différenciation neurofibrillaire est plus ou moins marquée. Elle peut être forte avec une immunoréactivité nette au Neu-N ¹⁹¹.

Il n'existe pas de rosettes neuroblastiques dans ce type tumoral ¹. La présence des deux éléments : nodules et contingent desmoplastique prolifératif est nécessaire pour porter le diagnostic ²⁰¹ (Figure 15).

Une expression de la P53 en immunohistochimie est rarement détectée ⁴⁰. Lorsqu'elle est exprimée de façon diffuse, elle peut s'associer à une mutation TP53 somatique ou constitutionnelle dans le cadre d'un syndrome de Li-Fraumeni ³⁴.

Ils expriment GAB1, p75NGFR, YAP1 et Filamine A mais n'expriment pas OTX2. Ces MB peuvent être associés à des altérations génétiques variées ²⁸.

3. Médulloblastome à nodularité extensive

Cette variante histologique, très rare, se caractérise par d'innombrables nodules clairs de grande taille, en tourbillons, faits de cellules neurocytiques au sein d'une importante matrice de type neuropile. Il s'y associe des rangées internodulaires de cellules indifférenciées dans un réseau desmoplastique¹. Ce dernier contingent riche en réticuline est relativement peu abondant³. Scindé du type précédent dans la classification de l'OMS 2016, il conserve néanmoins le même code DCI (9471/3)¹.

20 % des MB à nodularité extensive surviennent chez les enfants de bas âge (moins de 3 ans), en revanche, ils restent exceptionnels chez l'adulte (un cas a été rapporté à ce jour).

Par ailleurs, cette tumeur se caractérise par son excellent pronostic après traitement²⁰². La récurrence est possible mais les métastases sont rares et elles ne semblent pas avoir une incidence pronostique lorsqu'elles sont découvertes au moment du diagnostic.

Comparativement au MB desmoplastique/nodulaire dont il partage certains caractères morphologiques, la variante à nodularité extensive appartient au sous-groupe génétique SHH et peut être associée au syndrome de Gorlin (41 % des patients)¹²⁰.

Sur le volet microscopique, le MB à nodularité extensive se caractérise par une architecture lobulée¹. Le contingent abondant de cellules neurocytiques au sein des zones pales est souvent disposé en colonne ou en tourbillons.

Cette différenciation neurocytique se traduit en immunohistochimie par une immunoréactivité marquée à l'anticorps anti-Neu-N³. Vu ce caractère morphologique particulier, cette variante a été surnommée auparavant « neuroblastome cérébelleux ».

Le contingent cellulaire internodulaire, très réduit dans la variante sus décrite par rapport à la variante desmoplastique/nodulaire, présente souvent un index de prolifération Ki67 élevé par rapport à la quasi-absence de cellules marquées dans les zones claires¹.

L'immunohistochimie peut aider à différencier la variante morphologique « à nodularité extensive » et la variante « desmoplastique/nodulaire » (formes nodulaires) des autres types histologiques compte tenu de la fréquence du sous-groupe SHH dans ces tumeurs.

4. Médulloblastome anaplasique/à grandes cellules

Cette forme morphologique est constituée de cellules indifférenciées avec un pléiomorphisme nucléaire majeur, des nucléoles proéminents, des monstruosité (ou cannibalisme cellulaire) avec un index mitotique et apoptotique élevés^{19,192}.

Deux critères permettent de poser le diagnostic : une anaplasie sévère et une morphologie à grandes cellules²⁰³.

Les règles d'évaluation de la sévérité de l'anaplasie restent discutables. Une immunoréactivité en « dot » intracellulaire à la synaptophysine est fréquemment constatée, en particulier dans la variante à grandes cellules¹⁹.

Une expression cytoplasmique de la Synaptophysine en dot a un impact pronostique en particulier dans un groupe de risque moléculaire standard.

L'immunoréactivité de la GFAP dans la forme anaplasique/à grandes cellules reste exceptionnelle ¹.

Ces critères morphologiques à savoir : l'anaplasie/à grandes cellules, doivent être majoritaires au sein de la prolifération selon l'OMS 2016 pour retenir cette entité morphologique et pour qu'elle soit retenue, elle doit occuper plus de 50% de la surface tumorale ¹.

Le caractère desmoplasique constaté en péri tumoral (invasion de la leptoméninge par les cellules tumorales) peut s'observer dans le MB anaplasique comme dans le classique, de manière isolée, sans signification particulière ¹⁹¹.

La signification de ce facteur dépend néanmoins du stade métastatique ou non, du groupe génétique et de l'âge du patient ^{7, 34, 35}.

La variante anaplasique/à grandes cellules, métastatique d'emblée, le plus souvent au moment du diagnostic, surtout dans la petite enfance, est considérée actuellement comme un critère de mauvais pronostic indépendant et par conséquence, classée à haut risque ³³.

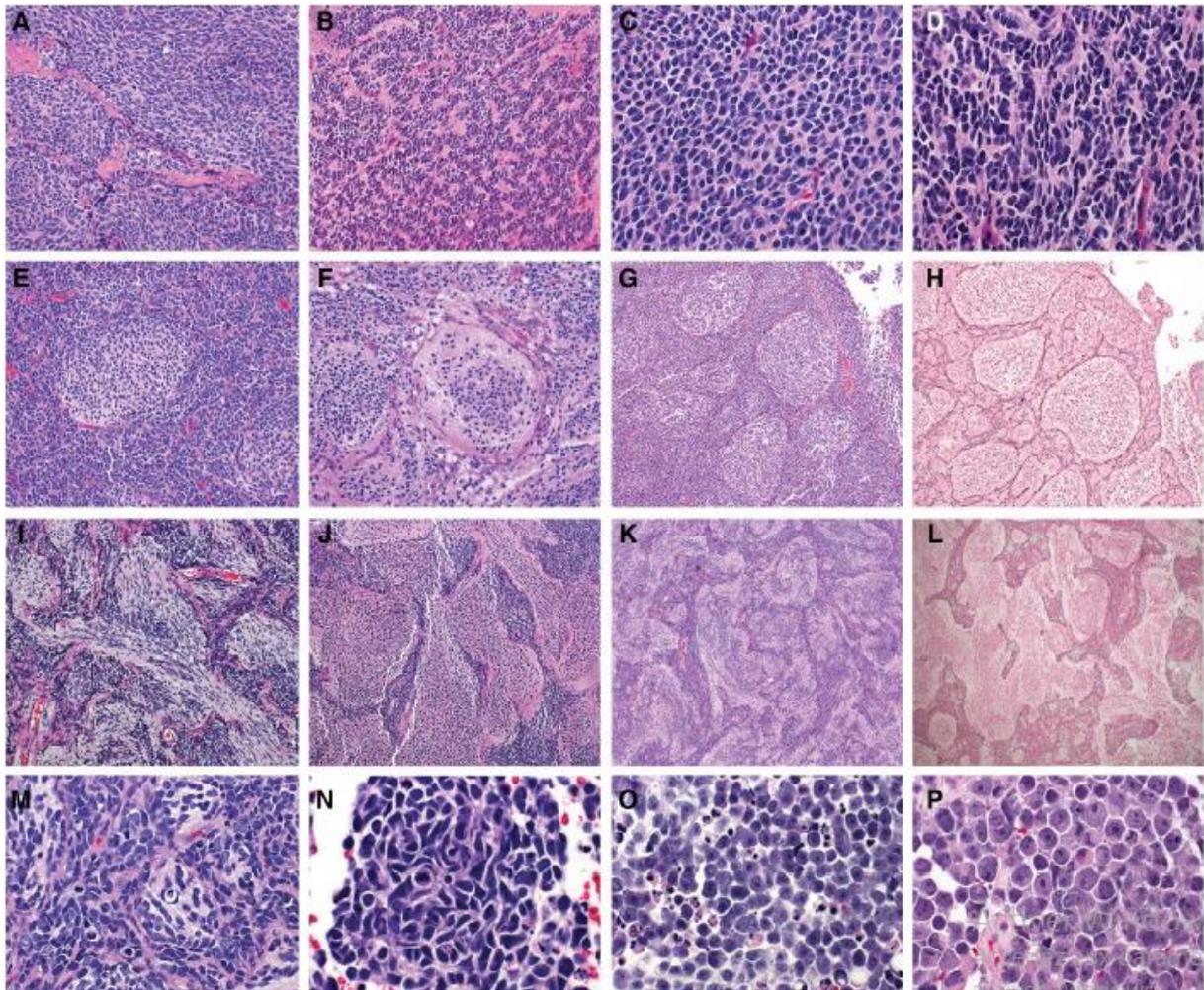


Figure 15: Variantes histologiques des MB (OMS 2016) ²⁰¹

Variante classique (A-D) : cellules rondes indifférenciées (A), rosettes d'Homer Wright (B), pléomorphisme cytologique avec moulage nucléaire (C-D).

Variante desmoplasique/nodulaire (E-H) : architecture nodulaire avec accentuation de la trame nodulaire, nodules pals de différenciation neurocytaire, cellules indifférenciées en inter nodulaire.

Variante de MB à nodularité extensive (MBEN) (I-L) : fusionnement des nodules pals donnant un aspect de «ruissellement» linéaire entre les nodules avec accentuation du réseau réticulinique même dans les régions inter nodulaires (L).

Variante anaplasique/Grandes cellules :

Variante anaplasique (M-P) : caractérisée par un pléomorphisme cytologique et nucléaire marqué, moulage nucléaire et apoptoses des cellules.

La variante à grande cellules (O et P) se caractérise par de grandes cellules discohésives.

J. Diagnostic différentiel

1. Tumeur embryonnaire à rosettes pluristratifiées (embryonal tumor with multilayered rosettes [ETMR]), avec altération de C19MC

S'agissant de cette entité morphologique, qui figurait dans la classification OMS 2007, elle a été reconnue et reclassée comme entité distincte dans la révision de 2016 et maintenue dans la réédition de 2021^{1,2}.

C'est une tumeur embryonnaire du SNC, agressive, de pronostic réservé, définie par des critères morphologiques caractéristiques avec de multiples rosettes pluristratifiées et des altérations génétiques spécifiques à type d'amplifications et des fusions localisées sur le locus C19MCou 19q13^{204, 205, 206, 207}.

Trois sous entités morphologiques sont répertoriées dans cette entité : Tumeur embryonnaire avec neuropile abondant et vraies rosettes (embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes [ETANTR]), épendymoblastome et médullo-épipithéliome²⁰⁸ (Figure 16).

Elles partagent le même profil immunohistochimique (LIN28A+) et la même altération génétique (C19MC).

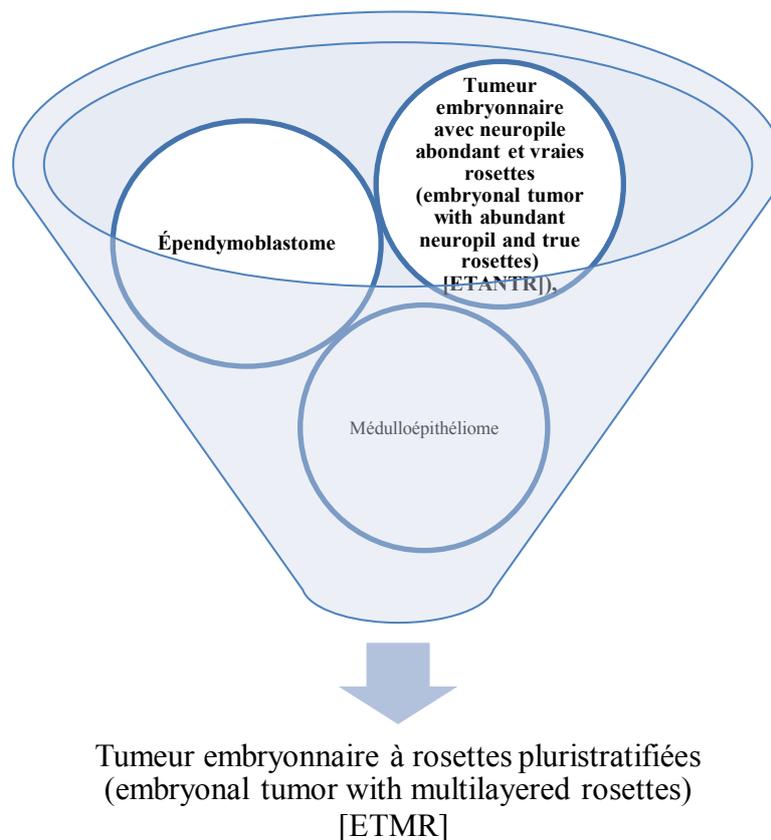


Figure 16: Tumeur embryonnaire à rosettes pluristratifiées (Figure du Dr Guermi)

La présence de cette altération génétique est caractéristique, indépendamment des aspects morphologiques, et indispensable pour classer une sous entité tumorale dans ce groupe^{1, 209}. Ces dernières sont classées grade IV par l'OMS¹.

Leur topographie est ubiquitaire dans tout le cerveau, préférentiellement dans le cervelet dans 30 % des cas¹. Le diagnostic différentiel se pose surtout avec les MB^{1, 208}. Elles touchent globalement les enfants de moins de 4 ans avec prédominance nette chez les moins de 2 ans ; le sex ratio est égal entre filles et garçons^{206, 210, 211}.

Radiologiquement, la prise de contraste est forte ; elles peuvent se remanier (kystes ou des calcifications) ²¹².

La dissémination dans les espaces leptoméningés existe mais le plus souvent à un stade évolué¹.

Les rosettes communes aux trois entités morphologiques se caractérisent par leur aspect pluristratifié avec une lumière ou fente centrale vide ²⁰⁶.

L'index mitotique et le Ki67 sont marqués dans les rosettes au niveau des noyaux au pôle basal et dans le contingent diffus de petites cellules ²⁰⁶.

Dans la sous entité tumorale ETANTR (Figure 17), l'architecture est biphasique avec un contingent indifférencié qui simule de véritables aspects de MB et des zones fibrillaires, peu cellulaires, ressemblant à un neuropile, ponctuées souvent de cellules tumorales ganglionnaires ou neurocytiques ²¹⁰.

Ce contingent peut être minime, focal ou absent sur prélèvements biopsiques ²⁰⁶. Les cellules ganglionnaires en particulier, peuvent prêter à confusion avec un ganglioneuroblastome d'où l'intérêt d'un examen exhaustive du matériel tumoral et surtout, le nécessaire recours à l'immunohistochimie ²⁰⁶.

En revanche, dans l'épendymoblastome, il n'y a ni contingent de type neuropile, ni de cellules ganglionnaires ²¹³.

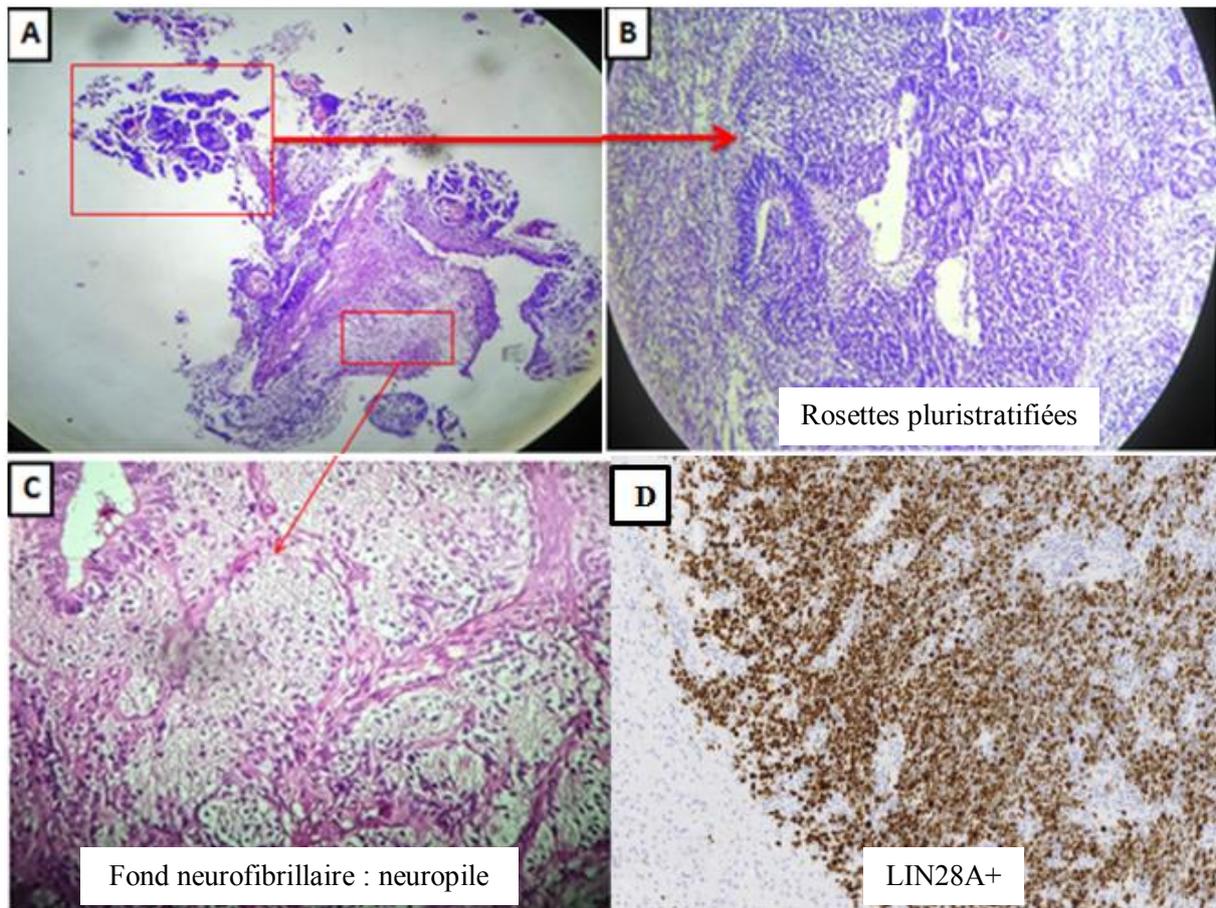


Figure 17: Tumeur embryonnaire à rosettes multicouches (ETMR)
 (A) Parenchyme cérébelleux siège d'une tumeur embryonnaire bi phasique (GX 4) composée de nombreuses rosettes pluristratifiées (flèche) (B) de cellules indifférenciées. (C) : Neuropile : fond neurofibrillaire mature (GX 20). (D) : LIN28 : expression nucléaire des cellules tumorales. Dr Guermi, Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques. CHU Blida.

Dans le médulloépithéliome, entité histologique très rare, des organisations papillaires et tubulaires ou trabéculaires, entourées d'une membrane basale prenant la coloration histochimique PAS sont observées. Cette tumeur embryonnaire peut comporter divers contingents hétérologues (ostéoïde, musculaire, mésenchymateux ou épithélial)^{214,215}.

Toutes ces sous entités expriment une immunoréactivité à l'anticorps anti-INI1 (non perdu). L'anticorps anti-LIN28A est le marqueur diagnostique positif de ces sous entités^{206,210,211}.

Le profil moléculaire est spécifique, il se traduit par la présence d'un amplicon focal au niveau 19q13²⁰⁷. Cet amplicon étant un marqueur spécifique et sensible de diagnostic¹⁵⁷.

L'amplification C19MC est mise en évidence par technique FISH²⁰⁷. Des réarrangements complexes au locus 19q13.42, une fusion de C19MC ainsi que le gène TTYH1 ont été démontré plus récemment^{209,216}.

Par ailleurs, d'autres altérations chromosomiques existent tels qu'un gain des chromosomes 2, 7q et 11q et perte du chromosome 6q²⁰⁷.

Ces tumeurs sont agressives avec un pronostic réservé (survie globale de 14 à 35 % à 3 ans)¹²⁰⁶. L'exérèse chirurgicale complète et la radiothérapie restent une stratégie thérapeutique primordiale²¹⁷.

La classification 2016 de l'OMS reconnaît également la tumeur embryonnaire avec rosettes pluristratifiées NOS qui se définit comme étant une tumeur embryonnaire avec des rosettes pluristratifiées dans laquelle les altérations du locus C19MC n'ont pas pu être caractérisées ou recherchées¹.

2. Autres tumeurs embryonnaires

Elles ont des caractéristiques morphologiques plus ou moins diverses et n'ont pas encore bénéficié d'une classification suivant leurs anomalies génétiques et leurs particularités immunohistochimiques²⁰⁵.

Certaines s'apparentent aux ETMR et possèdent des similitudes morphologiques des sous entités précédemment décrites (médulloépithéliome, neuroblastome et ganglioneuroblastome)²⁰⁵. D'autres intègrent les tumeurs embryonnaires non spécifiques NOS^{1,4}.

Les classifications moléculaires qui découlent des avancées réalisées en séquençage ont fait émerger récemment de nombreuses entités²⁰⁵.

Quatre entités génétiquement définies ont ainsi été individualisées au sein des tumeurs embryonnaires du SNC (Figure 18-19)²⁰⁵. Leur identification repose sur des données morphologiques et moléculaires²⁰⁵.

Ces entités sont : les neuroblastomes avec activation FoxR2, des tumeurs de type Ewing avec altération CIC (EFT-CIC), des tumeurs neuroépithéliales de haut grade avec altération MN1 HGNET-MN1 (ressemblant à ce qui fut l'astroblastome) et des tumeurs neuroépithéliales de haut grade avec altération BCOR²⁰⁵.

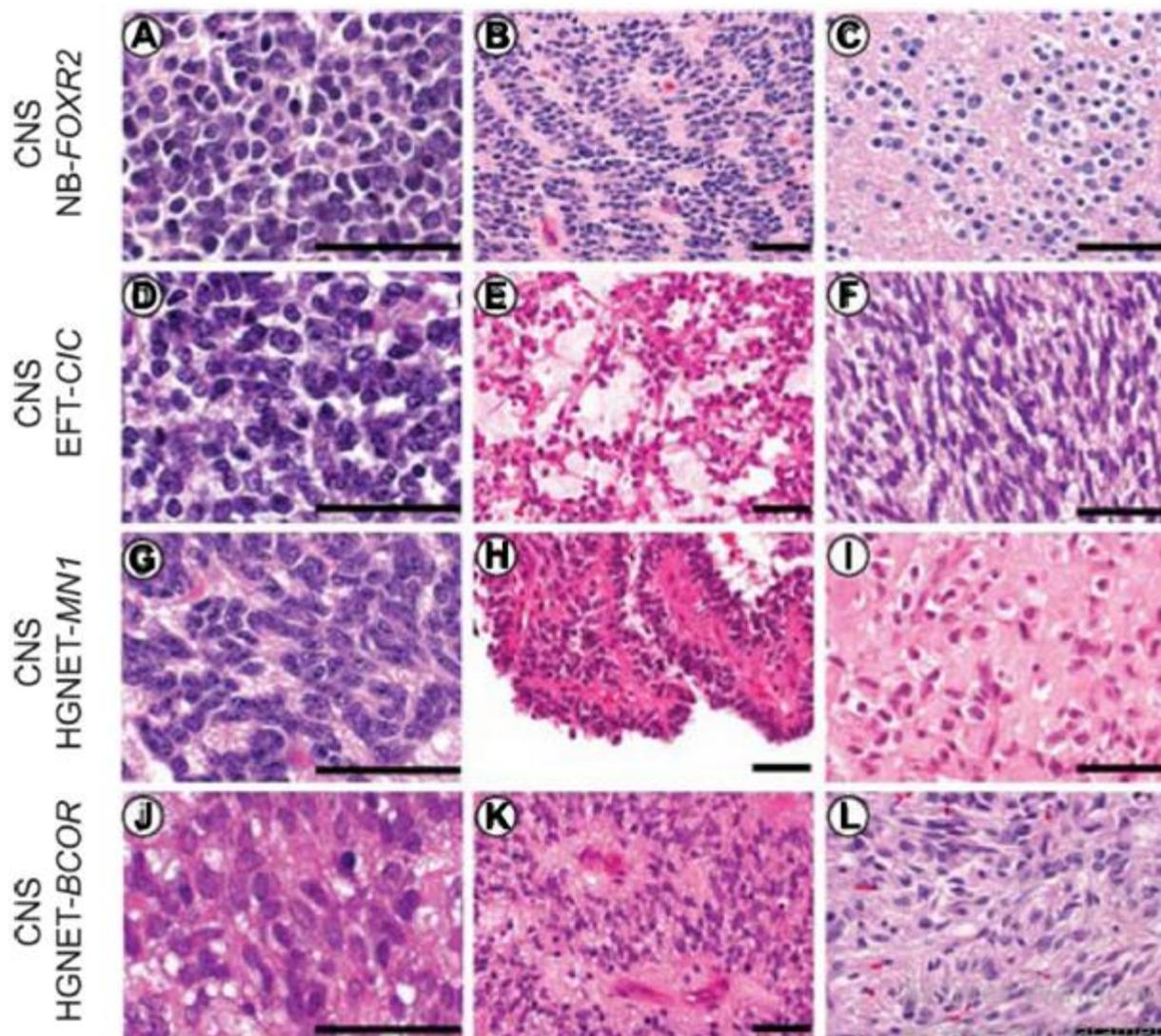


Figure 19: Illustration des 04 nouvelles entités morphologiques embryonnaires du SNC ²⁰⁵
 (A-C) L'entité CNS NB-FOXR2 est caractérisée par des cellules embryonnaires rondes monomorphes avec un pléomorphisme cytologique minime. Des noyaux en palissades et une différenciation neurocytaire sont fréquemment rencontrés.
 (D-F) L'entité CNS EFT-CIC sont composées de petites cellules monotones. L'architecture de la tumeur est variable et comprend une disposition fasciculaire et alvéolaire.
 (G-I) l'entité CNS HGNET-MN1 tumeurs composées de cellules neuroépithéliales monotones. Une architecture pseudopapillaire et une hyalinisation stromale dense sont souvent rencontrées.
 (J-L) L'entité CNS HGNET-BCOR caractérisée par des cellules ovales à allongées. Des zones acellulaires périvasculaires sont souvent présentes et les aspects fibrillaires gliaux sont typiques.
 D'après Sturm et al. 2017 ²⁰⁵

3. Tumeur térétoïde rhabdoïde atypique (atypical teratoid rhabdoid tumor/ATRT)

La tumeur térétoïde rhabdoïde atypique est une tumeur de grade IV de l'OMS ¹. C'est une tumeur embryonnaire du SNC caractérisée par des cellules peu différenciées et incluant fréquemment un contingent de cellules rhabdoïdes dont la perte ou l'inactivation de SMARCB1 (INI1) ou plus rarement de SMARCA4 (BRG1) est un élément diagnostique distinctif ^{1, 218, 219}.

C'est une tumeur maligne, hautement agressive, cependant, elle reste rare même si son incidence tend à augmenter en particulier chez les enfants de moins de 2 ans ²²⁰ où elle est relativement plus fréquente que les autres tumeurs embryonnaires primitives ²²¹. Elle peut s'observer dans un contexte familial ou sporadique ²²⁰.

L'ATRT, plus souvent supra-tentorielle est, cependant assez récurrente au niveau cérébelleux en particulier chez les enfants de moins de 2 ans ¹. Elle présente peu de spécificités particulières en imagerie ¹.

Les disséminations leptoméningées au moment du diagnostic peuvent être observées dans près d'un quart des cas ¹.

En per opératoire, elle est particulièrement molle, ponctuée de foyers nécrotiques et de zones fibreuses dont ses rapports au tissu adjacent sont plus ou moins respectés ¹.

En histologie, elle se présente sous forme de nappes de cellules rondes, volumineuses et indifférenciées, à noyau excentré, muni d'un nucléole proéminent rappelant souvent des cellules rhabdoïdes, inconstamment présentes ¹¹⁹.

L'immunohistochimie, méthode de choix, est donc indispensable pour établir le diagnostic d'ATRT étant donné que l'aspect morphologique peut être confondu avec celui d'un MB ²¹⁸.

Les contingents rhabdoïdes voire les cellules indifférenciées expriment de manière hétérogène les anticorps anti-EMA, anti-actine musculaire lisse et anti-Vimentine ¹.

L'immunoréactivité aux anticorps anti-GFAP, Neurofilament, Synaptophysine et les cytokératines est souvent présente avec un Ki67 particulièrement élevé ¹.

Cependant, la perte d'immunoréactivité aux anticorps anti-INI1 et BRG1 est la seule spécificité phénotypique permettant un diagnostic de certitude ²¹⁹.

La perte d'expression nucléaire d'INI1 au niveau des cellules tumorales alors qu'il est conservé dans les cellules endothéliales (témoin interne) reste un excellent atout diagnostique ¹ (Figure 20).

Cette perte d'immunoréactivité nucléaire à l'anticorps anti INI1 est étroitement liée à une anomalie du gène correspondant (une inactivation somatique biallélique de SMARCB1 (INI1, hSNF5, BAF47), en revanche, il n'en est pas de même pour les tumeurs liées à une perte d'expression de SMARCA4 (BRG1) ^{219,222}.

Une monosomie 22 est souvent observée, cependant, il n'existe pas d'anomalie du chromosome 17, fréquente dans les MB ¹¹⁹.

Par ailleurs, certains MB peuvent abriter des mutations aberrantes hétérozygotes de SMARCA4 ²¹.

Les progrès de la biologie moléculaire ont fait émerger récemment des sous-groupes dans ces tumeurs, définis sur la base de leur épigénétique avec un impact pronostic différent ^{223,224}.

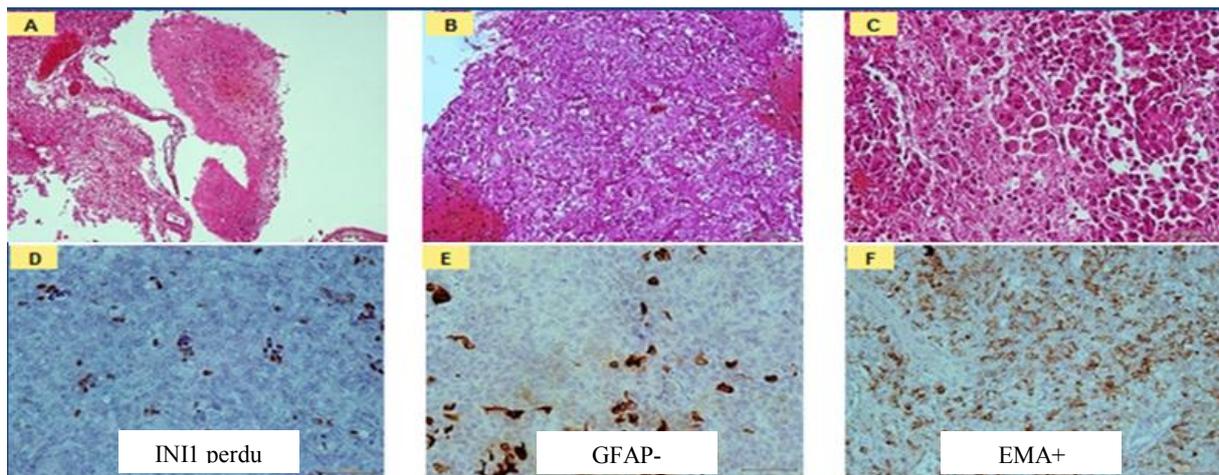


Figure 20: Tumeur Tératoïde/Rhabdoïde Atypique (ATRT) : Photo Dr Guermi (Service anatomie et cytologie pathologiques, CHU Blida)
 Parenchyme cérébelleux (A, HE GX 4) infiltré par une tumeur à cellules rondes (B, HE GX 10) cellules tumorales rhabdoïdes, mitoses nombreuses et nécroses (C, HE GX 40) immunomarquage : INI1 perdu avec contrôle interne (vaisseaux) positif (D, GX 40) GFAP: astrocytes réactionnels (E) EMA diffusément positive (F).

4. Gliomes

Les gliomes de haut grade restent relativement rares chez l'enfant¹. Ils regroupent les astrocytomes anaplasiques (grade III) et les glioblastomes (grade IV) représentant ainsi 1/5 des gliomes pédiatriques qui sont parfois associés à une composante embryonnaire^{1,225}.

Les gliomes astrocytaires diffus de haut grade, hémisphériques sont rares¹. Les gliomes de l'enfant diffèrent de ceux de l'adulte par leur pronostic et leur profil moléculaire^{1,226,227}.

Certains gliomes peuvent comporter un contingent à cellules rondes d'allure neuro-ectodermique et prêter à confusion avec un MB même si un immunomarquage intense avec l'anticorps anti-neurofilament, une positivité avec l'anti corps anti-olig2 permettent de les reclasser²²⁸.

En matière de tumeurs de la fosse cérébrale postérieure, les données cliniques et radiologiques sont aussi importantes à prendre en compte¹. En effet, la méconnaissance du siège de la tumeur particulièrement sur un prélèvement biopsique ou l'ignorance d'une autre localisation tumorale peuvent amener le pathologiste vers des investigations complémentaires inutiles.

K. Immunophénotype des sous- groupes moléculaires/profil immunohistochimique

1. Immunohistochimie

La classification des MB selon le sous-groupe moléculaire par immunohistochimie est une méthode rapide et fiable ; une excellente corrélation étant observée entre cette méthode et les études moléculaires ^{29,201}.

L'immunohistochimie constitue une méthode pertinente et accessible même dans les structures où la biologie moléculaire fait défaut ^{201,229}. Son rôle est primordial dans la stratification pronostique et thérapeutique des groupes moléculaires ³⁴.

En effet, outre la nécessité d'une définition histologique correcte des MB en leurs attribuant l'une des quatre variantes morphologiques reconnues par l'OMS, il est primordial d'adopter une approche pratique dans l'évaluation phénotypique et moléculaire des MB par l'identification, la plus affinée, des quatre groupes selon la classification de l'OMS ^{1, 34}.

Même si une combinaison de l'immunohistochimie et des tests génétiques est la plus utile, de nombreux marqueurs immunohistochimiques permettent actuellement de stratifier une grande partie des entités moléculaires ^{3,34}.

La facilité et le coût relativement bas d'un panel d'anticorps (**Tableau 4**) rend son utilisation en laboratoire simple ^{34,230}. Ainsi, son adoption actuellement comme méthode de stratification moléculaire est consensuelle ^{34,201}.

Les MB_{SHH} activé, comme les tumeurs WNT activé, ont des caractéristiques immunohistochimiques particulières qui ont conduit à proposer une série d'anticorps pour déterminer le sous-groupe moléculaire ^{3,34}.

Pour toutes ces raisons, un panel d'anticorps a été proposé permettant ainsi de stratifier une bonne partie des groupes moléculaires avec diverses combinaisons incluant : β -caténine, GAB-1, YAP-1 ou FilamineA, p75-NGFR et OTX2 (**Tableau 4**) ^{3,34,230}.

➤ **MB_{WNT}**

L'évaluation immunohistochimique (IHC) des MB_{WNT} activé n'est pas si simple pour les neuropathologistes et l'utilisation de l'IHC comme méthode de groupe s'est avérée insuffisante seule et difficile à standardiser en neuropathologie ^{28,34,41,231}.

Les MB_{WNT} montrent une positivité nucléo-cytoplasmique de la β caténine en IHC (témoin interne : cellules endothéliales) ^{34,155}. Un seuil de 10% est nécessaire pour la considérer comme positive (concordance du seuil-niveau à 95%) ^{41,155}.

Un seuil de positivité nucléaire entre 5 et 10% pourrait conduire à mal classer certains cas justifiant ainsi une confirmation par biologie moléculaire à la recherche d'une mutation CTNNB1^{41,155}.

Une positivité de la β caténine, cytoplasmique pure ou nucléaire (exprimée par moins de 5% des noyaux) n'exclue pas une anomalie de la voie WNT d'où la nécessité de la coupler à des tests génétiques (mutation CTNNB1, perte de l'hétérozygotie LOH et monosomie du Chromosome 6) ^{41,232,233}.

Les MB_{WNT} expriment également la Filamine A ³⁴. Cette dernière est retrouvée également dans le groupe SHH d'où l'intérêt de l'interpréter toujours au sein d'un panel d'immuno-marqueurs ³⁴.

Le YAP1 peut être également exprimé par les MB_{WNT} ^{34,234}. Cet anticorps est considéré comme plus robuste que la Filamine A en technique de routine ^{3,201}.

L'OTX2 est également fortement exprimé dans ce groupe ^{3,34}.

Le PAX 8 est exprimé de façon diffuse dans les MB_{WNT}, surtout dans la variante desmoplasique/nodulaire ²³⁵.

➤ **MB_{SHH}**

Ce sous-groupe est mis en évidence devant une immunoréactivité combinée de GAB1, YAP1 et Filamine A et ne montre pas de positivité nucléaire avec l'anticorps anti- β caténine ³⁴.

L'immunoréactivité de YAP1 et Filamine A est souvent diffuse contrairement au GAB1, qui est souvent variable ³⁴.

L'anticorps anti-GAB1 habituellement utilisé ³⁴ s'est avéré moins fiable ³. Il a été recommandé de lui substituer les anticorps OTX2 et P75NGFR ³. Ce dernier est fortement exprimé (cytoplasmique) dans ce sous-groupe avec une négativité de l'OTX2 ^{3,236}.

Le sous-groupe SHH se caractérise par une immunoréactivité importante au facteur de transcription PAX8, essentiellement dans la variante histologique desmoplasique/nodulaire ²³⁵. Il semblerait être un marqueur d'impact pronostic favorable ²³⁵.

L'étude immunohistochimique de la protéine P53 peut être un élément utile, en particulier, dans la détermination des deux groupes SHH (SHH TP53 muté Vs SHH TP53 wild type) ^{3,34}.

Cette étude serait sensible pour prédire la présence d'une mutation du gène correspondant, en se basant sur un score associant l'intensité et la distribution du marquage (seuil de positivité établi sur la combinaison marquage fort et distribution > 50 %) ²³⁷.

Néanmoins, la positivité immunohistochimique peut traduire une activation de la protéine liée à un autre mécanisme qu'une mutation de TP53 ⁴⁰.

La négativité immunohistochimique n'exclut pas formellement la mutation ^{1,34}.

La positivité immunohistochimique pourrait être un indicateur intéressant et donc inciter à rechercher la mutation ^{10,34}.

Le séquençage des MB activés par voie SHH peut être limité aux tumeurs qui montrent une immunoréactivité nucléaire de p53 (> 5% des noyaux), et / ou des signes cytologiques d'anaplasie ou les deux ³.

Etant donné la fréquence des MB_{SHH} activé/TP53- muté chez les enfants d'âge scolaire, cette mutation doit être soigneusement analysée vu son impact pronostique ^{40, 238}.

D'autres marqueurs immunohistochimiques ciblant les éléments de la voie SHH (GLI1/GLI2) ont été utilisés dont leur optimisation et leur validation restent discutables ³⁴.

➤ MB Non WNT/Non SHH

C'est un groupe considéré comme provisoire dans la dernière classification révisée de l'OMS 2016 qui renferme tous les MB n'exprimant pas de marqueurs histo-moléculaires retrouvés dans le sous-groupe SHH et WNT ^{1, 34}.

C'est le groupe le plus fréquent, sans spécificité morphologique ²³.

Il ne montre pas d'immunoréactivité des anticorps anti GAB1, Filamine A, PAX8 ni le YAP1 (contrôle interne vasculaire) avec une expression cytoplasmique de la β caténine ³⁴.

En revanche, l'OTX2 est exprimé également dans ce sous-groupe ²³⁶.

Tableau 4: Principaux anti corps exprimés par les différents groupes moléculaires ³

Sous-groupe moléculaire	β caténine	GAB1	Filamine A	p75NGFR	OTX2
WNT	+ (nucléaire)	-	+	-	+
SHH	- (nucléaire)	+	+	+	-
Non WNT/Non SHH	- (nucléaire)	-	-	-	+

2. Profil immunohistochimique des MB enfants/adultes

Le degré de similitude histo-moléculaire entre les MB adultes et pédiatriques n'est pas clairement établi ¹⁷. Des profils sensiblement différents existent lorsqu'on compare les adultes et les enfants / nourrissons ¹⁶⁰.

Cependant, la distribution des cas dans les groupes est très différente chez les adultes par rapport aux enfants ^{9, 10, 239}.

Les études sur les MB adultes publiées à ce jour suggèrent que les tumeurs du groupe 3 y sont exceptionnelles, alors que les tumeurs SHH représentent environ les deux tiers des cas ⁹⁶. Cela semble être particulièrement intéressant pour les thérapies ciblées ⁵⁶.

3. Limites de l'immunohistochimie

Cette stratification moléculaire par méthode immunohistochimique présente un certain nombre de limites non négligeables :

- Validation minutieuse des anticorps afin de juguler d'éventuelles erreurs d'interprétation.
- L'immunohistochimie ne peut actuellement distinguer les sous-groupes 3 et 4 (Non WNT/Non SHH), bien qu'un panel supplémentaire pour aider à les différencier a été proposé (NPR3 pour le groupe 3 et KCNA1 ou OTX 2 pour les tumeurs du groupe 4)²³¹. Cependant, ce panel n'est pas consensuel²⁴⁰.
- L'apparition du problème de sous-groupe indéterminé comme par exemple: les MB YAP1 positif, négatif pour GAB1 et la β -caténine cytoplasmique ou bien Filamine A positive avec une β -caténine cytoplasmique, YAP1 positif et OTX2 positif²⁰¹.

Le recours à des tests moléculaires peut être justifié dans ces cas indéterminés, cependant la concordance immunohistochimique et moléculaire reste excellente (81.2% à 96,9%)²³⁰.

- Malgré son coût peu important et sa simplicité de réalisation en technique de routine, la β caténine peut être à l'origine de nombreux faux négatifs^{41,232}. En revanche, un test génétique (mutation CTNNB1) est considéré comme une caractéristique déterminante du sous-groupe WNT^{34,41}.
- Le statut P53 est fortement recommandé dans la subdivision du sous-groupe SHH¹. Celui-ci peut aider lorsque l'immunoréactivité est >50% mais des valeurs inférieures justifient le recours au séquençage vu l'impact pronostic négatif du sous-groupe SHH_{TP53} muté²³⁷.

L. Profil génétique et moléculaire

1. Analyses MYC et NMYC

L'amplification MYC et NMYC (Figure 21) ont été décrites comme facteurs pronostiques importants dans les MB pédiatriques^{23,202,241}, et l'impact pronostic négatif de l'amplification MYC est confirmé chez l'adulte^{22,29}.

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour détecter l'amplification du gène : FISH, CGH array / SNP array / profilage d'inversion moléculaire (MIP) / méthylation array^{3,28,34}.

L'analyse FISH est considérée comme le gold-standard pour l'analyse du nombre de copie MYC et NMYC dans les MB dans la pratique neuropathologique³⁴. Elle permet une estimation du nombre de copies pour des gènes spécifiques au niveau cellulaire, la détection d'hétérogénéité intra tumorale, et nécessite seulement quelques quantités de tissu tumoral paraffiné^{1,34,242,243}.

Le taux d'échec de la technique FISH sur les tissus FFPE (paraffinés) avoisine les 15% des cas ^{3, 244, 245}. De ce fait, les tissus tumoraux non fixés ou congelés sont recommandés ^{3, 243, 244}.

Dans la majorité des cas amplifiés, les cellules tumorales hébergent l'amplification de façon homogène ²⁴³. Pour autant, dans certains cas, la tumeur peut également montrer une amplification équivoque focale et inégale ³⁴. Cependant, une évaluation pronostique est nécessaire concernant les cas avec une amplification focale / inégale ^{1,3, 34, 201, 243}. Dans l'étude SIOP PNET5, le seuil d'amplification MYC est $\geq 5\%$ (dans 200 noyaux) ^{3,243,246}.

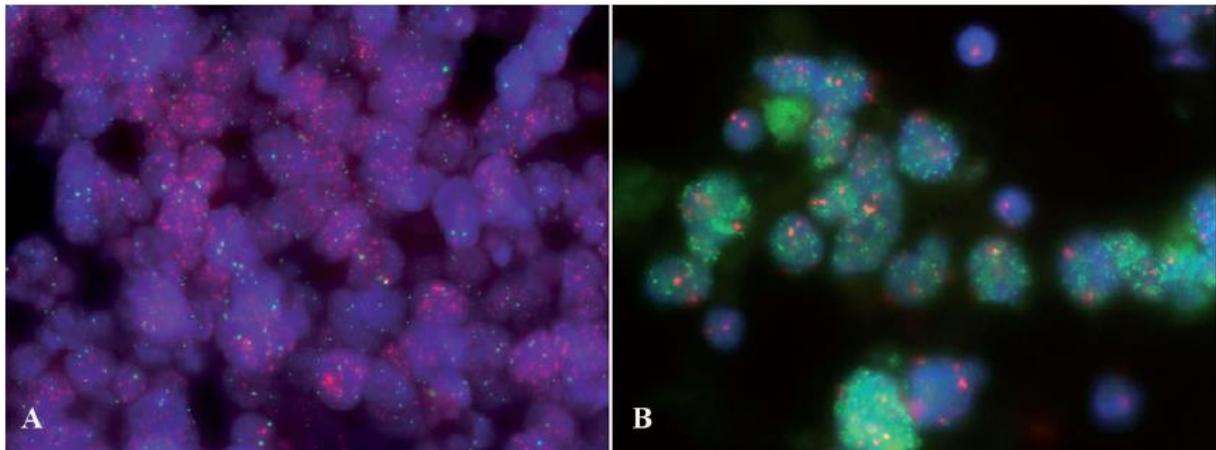


Figure 21: Hybridation in situ par Fluorescence
(A) d'amplification MYC (MYC = rouge, CEP8 = vert) et (B) amplification NMYC (MYCN = vert, CEP2 = rouge). D'après Pietsch et al. 2016 ³.

La technique FISH fournit une classification moléculaire ou une stratification du risque ³⁴. Cependant, elle n'est généralement pas utilisée comme méthode de routine.

La technique se caractérise par l'avantage d'un délai d'exécution rapide de 3 à 6 jours ²⁰¹ (5 jours pour le panel d'anticorps) ²³⁰.

Par rapport aux autres méthodes, la FISH est capable de détecter une amplification MYC ou NMYC dans des populations de cellules sous-clonales focales sur tissu paraffiné et peut être réalisée même avec du tissu tumoral exigu ^{29,201}.

Les tests FISH ne peuvent pas déboucher définitivement sur un sous-groupe moléculaire dans la plupart des cas ²³. Par exemple, la perte complète ou partielle du chromosome 6 est généralement utilisée pour confirmer le diagnostic du groupe WNT, mais pris isolément ne suffit pas au diagnostic du groupe moléculaire WNT puisque 10% à 15% des MB_{WNT} sont dépourvus d'anomalies du chromosome 6 ^{34, 201, 247}.

Également, les anomalies du chromosome 6 ne sont pas spécifiques au groupe WNT, en particulier dans les MB de l'adulte où une petite proportion est également rencontrée dans les MB_{SHH} et le groupe 4 ^{24,41}.

De même, l'isochromosome 17q est également observé au sein des groupes 3 et 4 mais pris isolément ne suffit pas à déterminer de façon exacte le sous-groupe moléculaire ^{10, 23, 30}.

L'isochromosome 17q est associé à un mauvais pronostic, mais l'association avec le sous-groupe moléculaire n'a pas été uniformément confirmée²⁴⁸. L'association de l'isochromosome 17q avec les groupes Non-WNT / Non-SHH, est un facteur de confusion important¹

Le recours à la FISH pour l'isochromosome 17q peut être d'une aide diagnostic devant une tumeur embryonnaire du cervelet largement disséminée ou inopérable avec peu de matériel tumoral (biopsie-diagnostic)^{28,34}.

Du fait de sa relative spécificité, un test FISH positif pour l'isochromosome 17q pourrait aider à placer la tumeur définitivement dans la catégorie des MB²⁴².

En plus d'un rôle diagnostique ou pronostique, la FISH peut être prédictive de l'efficacité thérapeutique dans certaines circonstances¹²⁶. Dans les MB_{SHH}, la suppression de PTCH1 est associée à une réponse à l'inhibiteur Vismodegib¹²⁶.

2. Séquençage génomique

L'analyse du génome par séquençage utilisée par des plateformes dans certains centres a identifié des anomalies moléculaires supplémentaires avec un impact clinique^{22, 245, 249}. Par exemple, la perte du chromosome 11 est un facteur de bon pronostic dans les MB de groupe 4 non métastatiques³³.

3. Cytogénétique

L'analyse des données de profilage a-CGH et SNP, disponibles dans certaines séries d'étude sur les MB ont démontré des différences claires dans les aberrations chromosomiques^{157, 256}.

La perte complète ou partielle du chromosome 6 est présente dans 85% des MB_{WNT}, mais possible dans les sous-groupes SHH et 4 de l'adulte⁴¹.

La perte de 9q est la plus fréquemment détectée dans les tumeurs SHH (47%), mais a également été retrouvée dans les tumeurs du groupe 3 (21%)^{20, 21, 108}.

La perte de 17p avec ou sans gain de 17q concomitant est la plus souvent retrouvée dans le groupe 3 (perte 17p: 42%, gain 17q: 62%) et groupe 4 (perte 17p: 63%, gain 17q: 73%)^{20 28}.

La perte de 17p est également présente dans le groupe SHH (25%)^{20, 28}.

D'autres aberrations chromosomiques enrichissent les sous-groupes spécifiques incluent Gain 1q (groupe 3, 35%), gain 3q (SHH, 27%), gain 7 (groupe 3 et 4, 55 et 47%, respectivement),

Perte 8 p (groupe 3 et 4, 33 et 41%, respectivement), gain 8q (Groupe 3, 22%), perte 10q (plus fréquente dans le groupe 3, 49%) mais aussi présent dans SHH (26%) et groupe 4 (15%)²⁸.

Gain 2 q dans le groupe 3 (17%) et groupe 4 (20%), perte 16q (plus fréquente dans le groupe 3, 50%), et gains 18 dans le groupe 3 (26%) et le groupe 4 (16%)²⁸.

4. Identification de syndromes familiaux

Cette identification doit s'inscrire dans des programmes de dépistage dans le but de détecter précocement des MB chez tout patient atteint du syndrome de Gorlin ou du syndrome de Li-Fraumeni tel que publié dans les lignes directrices de l'American Association for Cancer Research (AACR) par son groupe de travail sur la prédisposition au cancer ^{251, 252}.

Les MB_{SHH} atteignent fréquemment des patients porteurs de syndromes familiaux et hébergeant des mutations germinales telles que PTCH1 (NBCCS / syndrome de Gorlin), TP53 (syndrome de Li-Fraumeni) et SUFU ^{40, 60, 61, 238}. Ces patients nécessitent un dépistage des tumeurs malignes secondaires et un conseil génétique familial ²⁵³.

L'identification de ces syndromes est à l'origine d'implications thérapeutiques potentielles, en particulier chez les patients porteurs de mutations germinales PTCH1 (risque de carcinome basocellulaire en cas d'irradiation) ⁹⁸.

Les mutations de TP53 sont souvent germinales dans les MB des enfants / adolescents ⁴⁰.

Les patients atteints du syndrome de Li-Fraumeni ont un pronostic sombre en raison de tumeurs particulièrement agressives et du risque élevé de tumeurs malignes secondaires chez les survivants ²⁵³.

En tant que tel, il est recommandé que tous les patients pédiatriques diagnostiqués avec des MB_{SHH} doivent bénéficier d'un conseil génétique afin de séquencer leurs échantillons de tumeur à la recherche de mutation germinale pour TP53, PTCH1, SUFU en temps réel ¹⁶³.

M. Combinaisons des méthodes diagnostics et de classification : Recommandations

Les connaissances et les avancées techniques accumulées sur le MB ont radicalement changé notre attitude dans l'évaluation neuropathologique ²⁴².

Une analyse histologique initiale doit être effectuée afin d'établir le diagnostic de MB en attribuant également à ce dernier une variante histologique ¹.

Si le tissu paraffiné est bien adéquat (étape pré analytique bien exécutée), la désignation du groupe moléculaire doit être déterminée à l'aide de méthodes combinées phénotypiques et moléculaires, établies dans un laboratoire de référence ^{20, 201}. Ce dernier devrait disposer de méthodes qui peuvent séparer l'ensemble des sous-groupes moléculaires, y compris le groupe 3 et groupe 4 par transcriptome ou méthylation ^{22, 123, 254}.

Alors que de nombreux laboratoires ne disposent pas de plateforme de biologie moléculaire, la plupart sont capables, néanmoins, d'identifier des sous-groupes moléculaires (WNT, SHH ou Non WNT / Non SHH) sur la base d'immunomarqueurs ^{34, 229}.

Dans les laboratoires à faible recrutement, où l'accessibilité à des immunoréactifs spécifiques aux sous-groupes MB est impossible, le recours à des centres de référence s'impose vu l'impact pronostique de cette stratification ^{14, 34, 230}.

Les tests FISH restent importants pour la stratification des risques, en particulier pour MYC et NMYC^{3, 123}.

Dans MB_{WNT}, l'évaluation de la monosomie 6 par FISH et/ou le séquençage de CTTNB1 sont des outils de confirmation importants surtout devant un profil phénotypique ambigu^{41, 247}.

Dans MB_{SHH}, la mutation PTCH1 peut prédire la réponse aux inhibiteurs du SMO⁹⁸. Cette mise en évidence peut être nécessaire en particulier dans le cadre d'une récurrence⁹⁸.

La mise en évidence d'une expression de la P53 par immunohistochimie ou par séquençage a un impact pronostic important dans MB_{SHH} surtout dans la population pédiatrique et devrait être effectuée systématiquement dans le sous-groupe moléculaire SHH³⁴.

Ces anomalies de la P53 peuvent être observées dans MB_{WNT}⁴⁰. La signification pronostic est moins claire et pas uniformément requise²⁰¹.

Tous ces résultats pertinents liés à la classification histologique, aux définitions génétiques et aux anomalies moléculaires doivent être combinés dans une approche de diagnostic intégré¹⁵³.

N. Diagnostic intégré / Classification intégrée

La correspondance partielle entre la variante histologique et le sous-groupe moléculaire ainsi que les variations pronostics au sein de la même variante histologique (Figure 22) et / ou sous type moléculaires entre enfants et adultes poussent l'ensemble des pathologistes à une approche plus globale en intégrant l'ensemble des données¹⁵³.

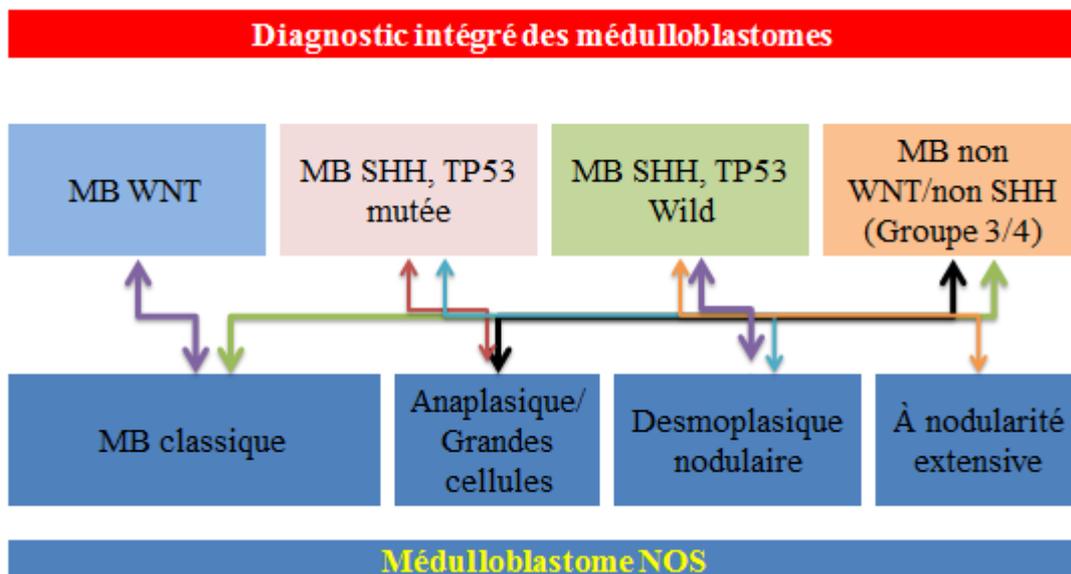


Figure 22: Concordance partielle entre sous-groupes moléculaires et variantes histologiques¹

Ce diagnostic intégré est présenté en plusieurs étapes qui comprennent le diagnostic histologique, le grade, le profil immunohistochimique et les données moléculaires³.

La valeur du concept «diagnostic intégré» (Figure 22-23) est clairement illustré dans les tumeurs embryonnaires, particulièrement dans les MB où la combinaison de données histologiques et moléculaires fournit des informations diagnostiques concrètes ²⁵⁵.

Dans la classification intégrée, le patient serait étiqueté sur le compte rendu anatomopathologique définitif comme ayant un médulloblastome d'un type histologique défini, avec le grade OMS et le groupe moléculaire ¹⁵³.

Médulloblastomes génétiquement définis					
	MB _{WNT}	MB Non _{WNT/SHH}	MBSHH TP53 mutée	MBSHH TP53 Wild	
Phénotype	βcaténine+ OTX2+ Filamine A+ YAP1+ p75NGFR+ GAB- P53-	βcaténine- OTX2+ Filamine A- YAP1- p75NGFR- GAB- P53-	βcaténine- OTX2- Filamine A+ YAP1+ p75NGFR+ GAB+ P53+	βcaténine- OTX2- Filamine A+ YAP1+ p75NGFR+ GAB+ P53-	IHC
Aberrations cytogénétiques	Monosomie 6	Iso-chromosome 17 MYC/CDK6	Perte 9q NMYC/GLI1	Perte 9q	FISH Méthylation MIP
Mutations récurrentes	CTNNB1/APC	Mal élucidé	PTCH1/SMO/TERT/ TP53	PTCH1 TERT SMO	Séquençage

Figure 23: Diagnostic intégré dans les médulloblastomes ¹⁵³.

FISH = hybridation in situ par fluorescence.

MIP = test de sonde d'inversion moléculaire.

NGS = séquençage de nouvelle génération.

MIP et NGS : Actuellement en validation pour une application dans le diagnostic clinique.

Les groupes 3 et 4 sont des variantes provisoires.

O. Facteurs pronostiques

1. Cliniques

a) Age

L'âge est considéré depuis longtemps comme facteur pronostic indépendant dans les MB ⁶¹.

Les patients post-pubertaires au moment du diagnostic ont un meilleur pronostic, et ceux qui sont dans les tranches 20–40 ans ou plus de 40 ans ont un mauvais pronostic, avec une durée de survie médiane respectivement de 116 mois (9,7 années) et 92 mois (7,7 années) ^{256, 257}.

En faite, la différence de survie entre les enfants, les adolescents et les adultes est liée à la durée du suivi : les différences apparaissaient seulement 4 ans après le diagnostic, avec des survies plus réservées chez les adultes ²⁵⁸.

b) Sexe

Dans les MB de l'adulte, l'influence du sexe est relativement significative sur la survie : les taux de survie globale et sans progression sont meilleurs chez la femme par rapport à l'homme ^{1, 6, 257, 259, 260, 261, 256, 262}.

Dans les MB de la petite enfance moins de 3 ans, on note une absence de différence nette entre les garçons et les filles ; par contre au-delà de 3 ans, les garçons ont un taux de mortalité supérieur de 26 % à celui des filles ²⁶³.

Cette différence significative de survie et d'évolutivité de la maladie selon le sexe reste méconnue ²⁶³. Des hypothèses sont, néanmoins, supposées dans ce sens :

- Un comportement tumoral intrinsèquement différent entre les 2 sexes (probablement plus indolente, plus localisée et plus facilement opérable chez les femmes) ²⁶³.
- Les hormones femelles semblent protéger des récurrences ²⁶³.
- La puberté précoce confère aux enfants une sensibilité aux traitements et essentiellement chez la fillette ^{264, 265}.

Par ailleurs, les profils génomiques dans cette pathologie ont récemment mis en évidence le fait que les MB du jeune enfant sont moléculairement différents de ceux des plus grands : la mutation de la voie SHH concerne essentiellement les moins de 3 ans ^{159, 28} et des garçons ⁹ avec un pronostic classé risque intermédiaire, alors que les MB exprimant une mutation de la voie WNT, touchant de façon équivalente les 2 sexes ont un bon pronostic ^{9, 160}.

c) Stade clinique de Chang

Ce système de stadification décrit l'étendue de l'infiltration tumorale (T1 – T4) et subdivise les stades métastatiques en M0 (aucun signe de métastases), M1 (tumeur microscopique : cellules dans le LCR), M2 (ensemencement nodulaire macroscopique dans le cervelet, l'espace sous-arachnoïdien cérébral, ou troisième, ou quatrième ventricule), M3 (ensemencement nodulaire grossier dans l'espace sous-arachnoïdien spinal) et M4 (extra-neuraxial) (**Tableau 5**) ¹⁶⁵.

Le stade T n'est pas d'intérêt pronostique dans les MB pédiatriques ²⁶⁶. Cependant, les données sur les MB adultes montrent le rôle du stade T dans le pronostic ^{6, 267}. En conséquence, la stadification doit donc être faite chez l'adulte ⁶.

Le stade M est un facteur pronostique indépendant chez l'enfant ^{266, 268}, mais sa valeur chez l'adulte est moins claire ²⁶⁸. Quelques études rapportent de mauvais résultats pour les patients atteints de métastases, tandis que d'autres les nuançaient ^{269, 270, 271}.

Cette stadification doit être utilisée pour attribuer aux patients un groupe pronostic ²⁶⁹.

Tableau 5: Classification des médulloblastomes selon Chang ¹⁶⁵

T1	Tumeur de moins de 3 cm de diamètre limité au vermis, au toit du IV ^e ventricule, voire aux hémisphères cérébelleux
T2	Tumeur de diamètre supérieur ou égal à 3 cm, envahissant une structure adjacente ou comblant partiellement le IV ^e ventricule
T3 a	Tumeur envahissant deux structures adjacentes ou comblant complètement le IV ^e ventricule, avec extension à l'aqueduc de Sylvius, au foramen de Magendie ou au foramen de Luschka, entraînant ainsi une hydrocéphalie
T3b	Tumeur atteignant le plancher du IV ^e ventricule ou le tronc cérébral et comblant le IV ^e ventricule
T4	Tumeur s'étendant au-delà de l'aqueduc de Sylvius jusqu'au III ^e ventricule ou envahissant la moelle cervicale supérieure
M0	Pas d'évidence de métastase sous-arachnoïdienne ou hémotogène
M1	Cellules métastatiques dans le liquide céphalorachidien
M2	Dépôt nodulaire sous-arachnoïdien dans le cervelet, l'espace sous-arachnoïdien cérébral, le III ^e ventricule ou les ventricules latéraux
M3	Envahissement méningé de l'espace médullaire sous-arachnoïdien

2. Histologiques

Chez l'adulte, la forme desmoplasique est la plus répandue (15 à 40 % des cas) ^{257, 263}, observée plus fréquemment que dans la population pédiatrique.

Cette variante histologique de MB est considérée comme de meilleur pronostic ^{23, 34, 272} même si d'anciennes publications le nuançait ^{273, 274}.

Le pronostic favorable des formes desmoplasiques pourrait résulter de leur localisation hémisphérique prédominante et ainsi leur accessibilité permettant une possible résection chirurgicale complète ⁷.

Cet avantage peut être lié à un facteur pronostic intrinsèque propre : une croissance moins rapide (cellularité diminuée et/ou index d'apoptose augmenté) assez fréquemment observée dans cette variété histologique ²⁷⁵.

Par ailleurs, l'association d'une variante desmoplasique avec le syndrome de Gorlin a un pronostic exceptionnellement meilleur chez le nourrisson ⁶².

Contrairement à cette dernière, la variante anaplasique des MB est considérée comme étant un facteur pronostic indépendant à l'origine de récurrence précoce accrue et de décès dans la population pédiatrique ^{150, 168}.

Bien que la variante anaplasique soit considérée comme une caractéristique à haut risque chez les adultes ^{203, 240, 262}, cela est moins évident car le grade anaplasique ne constitue pas à lui seul un facteur pronostic ¹⁹³.

Pris ensemble, histologie à grandes cellules / anaplasique et les MB Non WNT/ Non SHH (groupe 3/4) semblent avoir un mauvais pronostic chez les adultes par rapport aux enfants ¹
160

3. Cytogénétique / Biologie moléculaire

Le groupe WNT est le sous-groupe le mieux connu et le plus homogène ^{110,233,276,277}.

Il regroupe des MB moins agressifs avec un excellent pronostic ^{110,233}.

Le décès est le plus souvent secondaire à des complications liées aux traitements plutôt qu'à l'évolution de leur tumeur ¹.

L'histologie classique est la plus répandue, associée fréquemment à une monosomie 6, à des mutations de l'oncogène CTNNB1 et une surexpression de la β -caténine en position nucléaire^{3,34}.

Dans ce groupe, le nourrisson est rarement touché avec un sex ratio=1²³.

Le groupe SHH a un pronostic moins favorable que le groupe précédent. Cependant, il est probablement dépendant de l'âge du patient ³⁴.

L'incidence des MB de ce groupe suit une distribution binaire : les MB sont très fréquents chez les nourrissons (moins de 3 ans) et chez l'adulte, et beaucoup plus rares chez l'enfant ⁷.

Le pronostic dans ce groupe est intermédiaire et similaire à celui observé dans le groupe 4, entre le groupe MB_{WNT} (pronostic excellent) et le groupe 3 (pronostic sombre) ²⁰².

Le MB_{SHH} a une survie globale favorable par rapport aux tumeurs du sous-groupe 3 et 4 ^{24,240}.

L'amplification NMYC et les mutations TP53 du groupe SHH confèrent aux MB un pronostic plutôt mauvais chez les enfants par rapport aux adultes ^{1,3,34,40,110}.

Les mutations TP53 chez les adultes sont probablement constituées de mutations somatiques par rapport aux enfants, puisqu'elles sont rarement associées à des syndromes génétiques tels que le syndrome de Li-Fraumeni ⁴⁰.

En tant que tel, elles pourraient ne pas conférer la même signification pronostique chez l'adulte par rapport aux enfants ³⁰. Chez les enfants, le mauvais pronostic associé à l'amplification NMYC ne s'étend pas aux tumeurs du groupe 4. Cependant, chez l'adulte, le pronostic de l'amplification NMYC reste à déterminer ²⁷⁶.

Le groupe 3 regroupe des MB agressifs survenant le plus souvent chez le nourrisson et se caractérise par la fréquence des métastases, une histologie de type anaplasique/à grandes cellules, une amplification des gènes MYC (à l'exception des gènes NMYC) ²⁰

Les tumeurs dans ce sous-groupe ont un pronostic sombre ¹. Elles sont observées presque exclusivement chez le nourrisson et l'enfant, et particulièrement les garçons ¹.

Le groupe 4 concerne des MB partageant des similitudes avec ceux observés dans le groupe SHH (pronostic intermédiaire) et présentant typiquement un isochromosome 17q et une amplification NMYC²³. Ce groupe représenterait 35 % de tous les MB avec une grande majorité de MB Non WNT/Non SHH²³.

Une autre caractéristique de ce groupe est la fréquence de la perte du chromosome X chez les filles et avec sexe ratio de 2:1¹.

4. Médulloblastomes enfants/adultes

La corrélation stricte entre type génétique et histopathologique n'a pas été constatée chez l'enfant^{1, 3, 23, 34}.

Il est important, pour évaluer le pronostic ainsi que les stratifications pré-thérapeutiques, de combiner les deux²³. En effet, les sous-groupes moléculaires ont un impact pronostique différent suivant l'âge et le type histologique²⁰².

Les amplifications MYC sont rares. Elles sont toujours associées à un mauvais pronostic, en particulier dans le sous-groupe SHH^{20,30, 110}.

L'amplification de CDK6 est préférentiellement observée chez l'adulte et aussi considérée comme un facteur de mauvais pronostic^{141, 160}.

L'incidence des métastases est diversement évaluée, elles sont plus fréquemment observées dans les groupes 3 et 4 chez l'adulte^{24, 269}.

Ces différences substantielles, concernant le pronostic des MB constatées chez l'adulte, justifie une stratification selon le risque, différente de celle de l'enfant.

5. Facteurs impliqués dans la prise en charge thérapeutique

a) Résidu tumoral post chirurgical

La tumeur résiduelle après la chirurgie est un facteur pronostique indépendant chez certains enfants^{266, 278}, mais pas chez d'autres²⁷⁹ ou chez des adultes⁵⁶. À noter, dans les mêmes groupes, les résultats chez les adultes diffèrent des nourrissons et des enfants⁹.

Dans la population pédiatrique, il est généralement admis qu'un résidu tumoral après chirurgie > 1,5 cm² est un facteur de mauvais pronostic^{6, 278}. À l'opposé, chez l'adulte, l'existence d'un reliquat tumoral affecte peu la survie^{6, 56, 259, 256, 280, 281}.

b) Radiothérapie

Le schéma de dose standard d'irradiation définie dans la littérature des MB de l'enfant est de 36 Gy en 20 fractions sur le névraxe, avec un boost sur la fosse cérébrale postérieure de 54 à 55,8 Gy²⁸².

L'irradiation crano-spinale est cependant associée à un risque accru de cancers radio-induits, de déficits endocriniens, de perte auditive, d'infertilité, de maladie cardiaque, de dégradation neurocognitive et de troubles psychiatriques ²⁷².

De plus, chez l'adulte, les anomalies de la myélopoïèse radio-induites (myéloablation) peuvent limiter l'instauration d'éventuels autres traitements ⁷.

Afin de diminuer la dose d'irradiation délivrée aux organes « non-cible » et par conséquent de réduire les effets secondaires en particulier hématologiques, certains protocoles thérapeutiques ont maintenant recours aux protons ^{7, 283, 284}.

L'utilisation de la protonthérapie pourrait en effet avoir un impact certain sur le devenir à long terme des patients puisqu'elle permettrait l'utilisation d'une chimiothérapie avec une meilleure tolérance pendant ou après l'irradiation crano-spinale ²⁸⁵.

c) Chimiothérapie

Dans les MB pédiatriques, un consensus général recommande une approche thérapeutique basée sur la combinaison d'une chimiothérapie à la radiothérapie permettant ainsi, une amélioration significative des courbes de survie ^{168, 286}.

La tolérance aux drogues par les adolescents et les adultes, utilisées dans les protocoles pédiatriques est jugée assez difficile voire impossible chez l'enfant d'où la nécessité soit d'une réduction des doses, soit d'une utilisation discontinuée dans 75 % des cas ^{270, 287, 288, 289}.

La survie globale dans le groupe à risque standard n'est pas différente entre les patients traités par irradiation crano-spinale seule (≥ 34 Gy) et les patients traités par des doses crano-spinales < 34 Gy en association avec une chimiothérapie ^{6, 7, 20}.

Le peu de bénéfice à l'utilisation d'une chimiothérapie première dans le groupe à risque standard après chirurgie a été rapporté ^{256, 270, 280, 290}, mais les protocoles étaient différents d'une étude à une autre et un certain nombre de patients a reçu différents traitements successifs sur une longue période.

d) Récidive

La présence de récurrences tardives dans les MB de l'adulte est fréquemment constatée par rapport aux MB de l'enfant où les récurrences se développent plus rapidement ^{260, 267, 291}.

La durée moyenne d'apparition de récurrences après la chirurgie est estimée de 2 à 4 ans ^{260, 291, 292, 293}. La période à risque de récurrence n'est pas clairement définie ⁶. Cependant, la survie des patients peut être prolongée de plusieurs années par des thérapies agressives ²⁹⁴. La survie après diagnostic de récurrence est évaluée d'au moins 2–3 ans ^{256, 281}.

Il est toujours possible de proposer un traitement optimal de la récurrence en tenant compte d'éventuelles autres lésions métastatiques qui peuvent apparaître durant l'évolution de la maladie ³³.

L'importance des différences observées entre survie globale et survie sans progression à 5 ans dans certaines études démontrent l'efficacité des traitements de rattrapage des patients en récidive ²⁸⁰.

Les récurrences se développent préférentiellement dans la fosse cérébrale postérieure et fréquemment dans les leptoméninges de l'axe spinal ^{260, 280, 281, 293}.

Les récurrences supra tentorielles sont en revanche rares ^{272, 281}.

Définir un profil type du patient à risque de récurrence tardive, en intégrant des données cliniques et pathologiques reste difficile. Il est probablement lié aux multitudes des facteurs influençant le pronostic ²⁹⁵. Cependant, une stratification moléculaire plus affinée des MB reste l'élément clé dans la prise en charge.

e) Métastase

La survenue de métastases au moment du diagnostic est un facteur pronostic impactant sérieusement la survie globale et la survie sans progression, à la fois chez l'enfant ^{7, 168, 296} et l'adulte ^{6, 256, 293, 297}.

Les MB métastatiques de l'adulte ont souvent un pronostic sombre à court terme ²⁶⁹.

Le stade métastatique peut être favorisé par le non respect du délai entre la chirurgie et l'instauration de la radiothérapie.

Les quelques études prospectives ayant évalué l'intérêt d'une chimiothérapie d'emblée après chirurgie chez les patients adultes portant un MB métastatique a démontré que la chimiothérapie pouvait être administrée en toute sécurité sans affecter les doses et le délai de la radiothérapie, et que la présence de métastases au moment du diagnostic était un important facteur pronostic puisque les survies sans progression à 5 ans étaient respectivement à 75% pour les patients M- qui chutent à 45 % chez les patients M+ ^{7, 292}.

P. Système de stratification des risques dans les médulloblastomes

La stratification des risques, appliquée dans les MB a longtemps été basée sur des données cliniques (l'âge du patient, le stade métastatique) et la qualité de l'exérèse ¹⁸.

Sur la base de ces critères, les patients avec tumeurs résiduelles (> 1,5 cm²), l'âge < 3 ans au moment du diagnostic et / ou présence d'une maladie métastatique sont classés comme patients à haut risque, tandis que les autres sont classés comme patients à risque moyen ²⁹⁸.

Après un traitement, les taux de guérison des patients à risque moyen et élevé sont respectivement de 85 et 70% ^{279, 299}.

Cependant, même si plus de 70% des patients ont des MB classiques, leur réponse au traitement est très variable ³³, ce qui suggère que les MB classiques sont très hétérogènes et cette classification histologique a une valeur pronostique limitée ^{20, 30}.

Récemment, la mise en évidence des quatre sous-groupes moléculaires dans le MB, reconnus par l’OMS en 2016 avec de nouvelles données génétiques et cliniques, a permis de proposer un nouveau système de stratification des risques, plus affiné et plus personnalisé, basé sur des données cliniques, histologiques et moléculaires^{143,242}.

Actuellement, cette détermination du stade clinique (âge, résidu tumoral post opératoire et métastases), des variantes histopathologiques et du sous-groupe moléculaire sont des conditions préalables primordiales pour la stratification du risque clinique permettant ainsi la mise en place d’une stratégie thérapeutique adaptée au risque^{3,33}.

Les nouveaux systèmes de stratification des risques proposés pour les MB sont résumés dans les Figures 24 et 25.

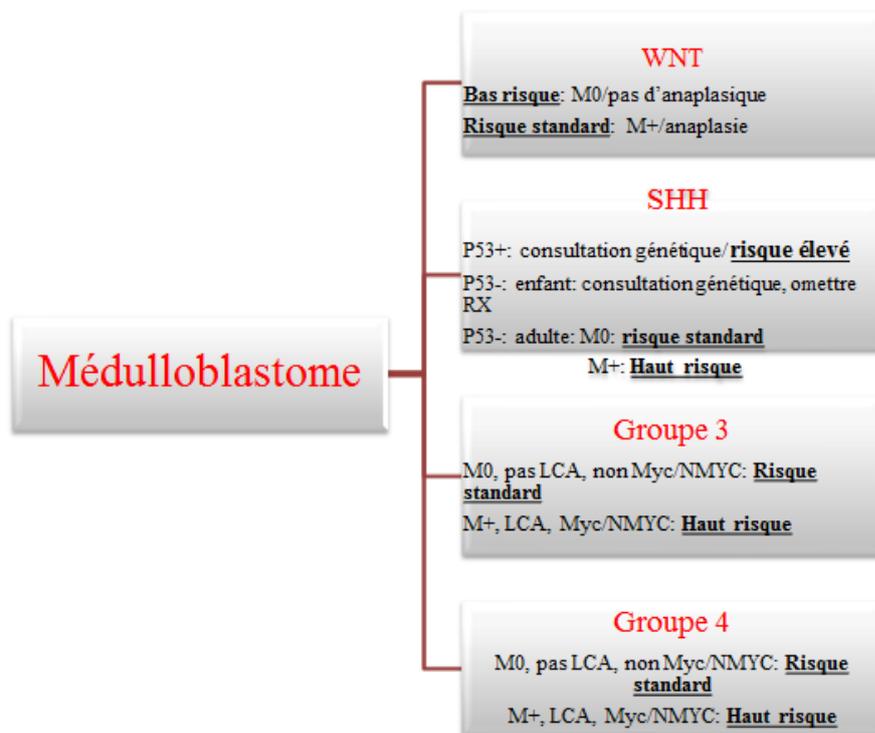


Figure 24: Stratification du risque dans le médulloblastome³

M0 : pas de métastase au moment du diagnostic

M1 : métastase au moment du diagnostic

LCA : large cell/anaplasia

RX : radiothérapie.

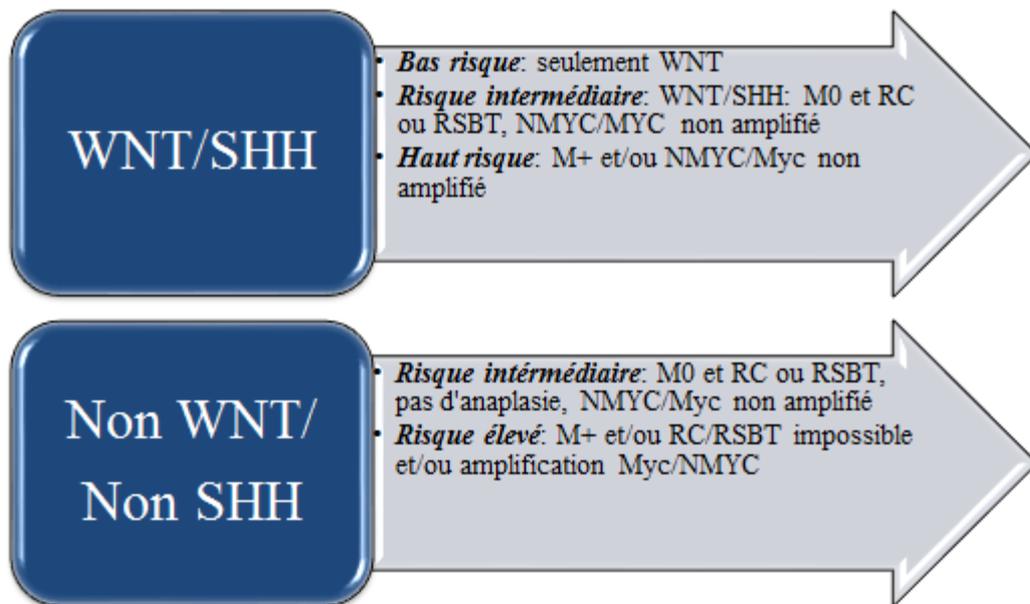


Figure 25: Stratification du risque dans le médulloblastome²⁴²
M0 : pas de métastase au moment du diagnostic
M+ : métastase au moment du diagnostic
RC : résection complète
SBT : résection sub totale

Q. Traitements : principes généraux

1. Prise en charge préopératoire

Le MB se traduit souvent comme un tableau inaugural d'urgence avec signes et symptômes d'hypertension intracrânienne.

Une imagerie préopératoire rapide basée sur une TDM, une IRM ou les deux, est nécessaire pour diagnostiquer et caractériser la masse ainsi que ses rapports.

L'algorithme de traitement chirurgical dépend de la gravité de l'hydrocéphalie obstructive.

Dans la mesure du possible, une chirurgie avec exérèse définitive de la tumeur est recommandée afin de pallier à l'hydrocéphalie³⁰⁰.

Après ablation de la tumeur, dans la plupart des cas, une autre dérivation du LCR n'est pas nécessaire.

En cas de chirurgie immédiate impossible, un drain ventriculaire externe d'urgence par la pointe de Kocher, ou par un trou de Frazier doit être placé temporairement. Une autre alternative est possible, basée sur une ventriculostomie par voie endoscopique³⁰¹.

L'œdème tumoral doit être réduit par l'administration de corticostéroïdes avant la chirurgie, généralement avec 8 mg de Dexaméthasone par jour, en une seule dose le matin³⁰². La prophylaxie antiépileptique primaire n'est pas indiquée chez les patients sans convulsions.

La prise en charge préopératoire doit bénéficier d'une discussion multidisciplinaire devant toute tumeur cérébrale quelque soit sa topographie.

2. Biopsie et résection

Une résection totale (RT) avec un volume résiduel inférieur à 1.5 cm² doit être obtenue chez tous les patients pour juguler l'urgence, améliorer le pronostic et faciliter un diagnostic histologique plus affiné ²⁷⁸.

Si une résection totale est anatomiquement faisable, une chirurgie en deux temps doit être envisagée au cas où l'opération initiale n'aboutirait pas à une RT ²⁷⁸.

L'IRM postopératoire doit être réalisée dans les 48 h ¹⁷⁰.

Chez les patients atteints de MB du groupe 4, une survie sans progression est davantage améliorée lorsqu'une RT est obtenue ²⁷⁸.

Dans les cas où une RT n'est pas faisable, une résection maximale épargnant les zones éloquentes doit être réalisée ^{266, 303, 304}.

Pour les tumeurs médianes, il est recommandé donc une approche télovélaire ³⁰⁵.

3. Recommandations générales en thérapeutique

Les lignes directrices de l'Association Européenne de Neuro-oncologie (EANO) et European Rare Cancer (EURACAN) fournissent des recommandations pour le diagnostic, le traitement et le suivi des patients post-pubertaires et adultes présentant un MB, largement inspirées de leurs équivalents pédiatriques plus étayés ¹⁶⁹.

La directive est basée sur la classification OMS 2016 des tumeurs du SNC et sur les développements scientifiques publiés depuis les années 80 ¹⁶⁹.

Ce groupe vise à orienter les décisions de diagnostic et de prise en charge thérapeutique et à limiter les traitements et le coût ¹⁶⁹.

Compte tenu de la rareté des données observées chez l'adulte par rapport à la population pédiatrique, les recommandations sont basées sur les données de l'enfant lorsque cela est possible. Les recommandations pédiatriques peuvent être utilisées au cas échéant ¹⁶⁹.

La directive exige, par ailleurs, des structures de soins multidisciplinaires et des managements définis de diagnostic et de traitement ¹⁶⁹.

L'EANO et l'EURACAN recommandent de traiter les patients atteints de cette maladie rare dans des unités neuro-oncologiques spécialisées et expérimentées ¹⁶⁹. En effet, ces unités fourniraient un circuit de traitement adapté en incluant par ailleurs des jeunes adultes dans des essais pédiatriques ¹⁶⁹.

4. Traitement

Le traitement du MB comprend une résection chirurgicale la plus large possible, une chimiothérapie chez les patients hors nourrissons (définis comme des patients ≥ 3 ans), et une irradiation crano-spinale ^{1, 18}.

L'impact pronostic du traitement est fortement corrélé à l'âge du patient, aux caractéristiques clinico-pathologiques et moléculaires ⁵⁶.

En raison de la gravité des séquelles neurocognitives, neuroendocriniennes et les déficits psychosociaux secondaires au traitement standard actuel du MB, l'intégration de nouvelles données moléculaires constitue une motivation importante pour identifier des stratégies thérapeutiques améliorées, moins toxiques et plus efficaces ³⁰⁶.

a) Types de traitement

(1) Chirurgie

La chirurgie reste actuellement la clé dans la prise en charge du MB.

Idéalement, une RT de la tumeur doit être tentée au moment du diagnostic initial, avant toute radiothérapie adjuvante ou chimiothérapie ²⁷⁸.

L'étendue de la résection chirurgicale reste un facteur pronostique même à l'ère moléculaire, et une résection subtotale est systématiquement associée à un résultat moins favorable (tumeur résiduelle $<1,5 \text{ cm}^2$) ²⁷⁸.

Les reprises chirurgicales dont le but de réduire une tumeur résiduelle doivent être envisagées dans la mesure du possible ²⁷⁸. Cependant, des données récentes prouvent que les patients après résection totale ou subtotale partagent le même pronostic; ainsi, la résection trop ambitieuse d'un petit résidu tumoral recouvrant le tronc cérébral doit être évitée étant donné le risque élevé de mutisme cérébelleux et des dommages structurelles (les nerfs crâniens et le tronc cérébral) ^{278, 306}.

En tant que telle, toute mise en œuvre d'une chirurgie a pour objectif l'obtention d'un maximum de tissus pour l'analyse histopathologique et moléculaire ²⁴³. En effet, le diagnostic moléculaire est un élément déterminant dans la stratification des risques, corolaire d'une planification et d'une gestion thérapeutique adaptée ^{243, 254}.

(2) Radiothérapie

L'irradiation de l'ensemble de l'axe crano-spinal avec un boost focal sur le site tumoral primaire est la méthode la plus répandue ¹⁸.

Auparavant, le MB était incurable chez l'enfant et l'instauration d'une irradiation crano-spinale à dose réduite ou absente avait un pronostic sombre ^{307, 308}.

En raison des effets secondaires graves de l'irradiation, des efforts pour réduire, différer ou arrêter la radiothérapie ont été systématiquement proposés, en particulier chez les enfants de 3 à 5 ans ¹⁸.

Bien que l'irradiation à dose réduite ait souvent échoué, la modulation dans la délivrance de rayonnements a minimisé la surexposition des tissus cibles et l'exposition des tissus non cibles ³⁰⁹.

En effet, une réduction régulière de la marge du boost (de toute la fosse postérieure, avec une marge de 2 cm autour le lit tumoral ³¹⁰, puis une marge de 1 cm ³¹¹, jusqu'à une marge de 0,5 cm a considérablement réduit le champ de rayonnement à forte dose sans effet négatif à ce jour sur la survie.

La protonthérapie est une autre modalité d'irradiation avec une dose d'entrée plus faible sur la cible sans surexposer les tissus non cibles, augmentant ainsi le potentiel de conformité ³¹².

L'irradiation par faisceaux de protons est une méthode encourageante du fait d'un degré de toxicité plus faible ^{312,313}. Cependant, la toxicité de ces nouvelles modalités doit être rigoureusement évaluée avec un recul plus mesuré avant que ces modalités de traitement ne remplacent l'utilisation de thérapies actuelles ^{285,314}.

(3) Chimiothérapie

La chimiothérapie adjuvante a été introduite comme moyen de traitement des MB dans les années 1970 dans le but d'améliorer la survie ³¹⁵ et dans les années 1990 en tant que moyen supplémentaire à l'irradiation cranio-spinale à dose réduite chez les patients non métastatiques de 36,0 Gy à 23,4 Gy ³⁰⁷.

Avec l'évolution des connaissances, la chimiothérapie s'est avérée être un complément précieux à la chirurgie et à la radiothérapie et a considérablement contribué à l'amélioration de la survie ^{299,279}.

Le bénéfice de la chimiothérapie post-radiothérapie par rapport à la chimiothérapie pré-radiothérapie chez les patients avec un MB non métastatique a bien été démontré ^{316,317}.

Les molécules les plus utilisées sont le cisplatine, le carboplatine, vincristine, cyclophosphamide et lomustine ³¹⁷.

Le but de la chimiothérapie est comparable à celui de la radiothérapie ; c'est-à-dire délivrer la dose minimale requise pour atteindre un maximum d'efficacité contre la maladie et avec une toxicité moindre.

b) La prise en charge thérapeutique à l'ère moléculaire

Définir une approche thérapeutique curative maximale et une toxicité minimale constitue une problématique majeure liée à la particularité du MB en tant que maladie hétérogène ^{30,132}. En effet, l'instauration des thérapies à différents groupes à risque sur la base de données cliniques et histo-moléculaires s'avère compliquée et peu consensuelle ^{110,126}.

Les algorithmes de stratification des risques qui prennent en compte les variantes histopathologiques ont été proposés et testés rétrospectivement ^{34,244} mais, intégrer les

caractéristiques histopathologiques aux sous-groupes moléculaires pour planifier un traitement optimal reste à clarifier (problème du groupe Non WNT/Non SHH).

La mise en place de moyens de stratification moléculaire (tests moléculaires) promet une nouvelle ère de la gestion clinico-thérapeutique des MB qui a pour effet immédiat la possibilité d'adapter la thérapie en fonction du risque (désescalade / intensification)^{56,110}.

Par exemple, des réductions de dose conventionnelle peuvent être tentées chez les patients à faible risque (comme ceux avec MB_{WNT}) pour réduire les effets secondaires morbides liés au traitement. Inversement, les patients du groupe 3 auront une thérapie plus intensifiée^{20,56}.

Les essais actuels qui ont adopté cette approche à l'aube de l'ère moléculaire sont les SJMB12 (NCT01878617), PNET5 (NCT02066220) et Essais ACNS1422 (NCT02724579)²⁰. Tous offrent une dose réduite de radiothérapie aux patients atteints de MB_{WNT} (15,0 Gy ou 18,0 Gy)²⁰.

c) *Autres approches thérapeutiques*

L'avenir du traitement du MB repose sur l'essor de la biologie moléculaire (Figure 26).

Des molécules ont été testées au préalable dans la perspective d'atténuer la morbidité développementale et cognitive à long terme sans affecter les taux de survie, et donc améliorer la qualité de vie des patients¹⁵⁶.

La stratification de groupes moléculaires s'est révélée être un élément clé dans le pronostic et la prédiction de thérapies plus personnalisées et adaptées aux patients^{23, 158}.

Étant donné les connaissances avancées sur le sous-groupe SHH, ainsi que le rôle tumorigène du SMO dans la voie SHH²³⁸, des molécules qui ciblent ce dernier ont été développées avec succès³¹⁸.

Parmi eux, le Vismodegib qui a donné des résultats prometteurs avec une réponse à la fois à court et à long terme, en particulier chez des patients atteints de MB_{SHH} à risque standard^{286, 319}.

Un autre inhibiteur de SMO a été développé : **Sonidegib**, chez les patients atteints de récurrence de la maladie³²⁰.

D'autres puissants inhibiteurs de SMO (saridegib, l'érismodegib) font l'objet d'essai actuellement et semblent y avoir un effet substantiel sur la régression tumorale et la suppression de la progression tumorale^{321, 322}.

Pour les MB Non WNT / Non SHH comprenant les groupes moléculaires 3 et 4, la gemcitabine, un analogue nucléosidique, et le pemetrexed, un anti-métabolite des folates sont actuellement étudiés en combinaison pour évaluer leur rôle dans le pronostic¹⁷. La combinaison de ces deux médicaments s'est révélée active, en particulier contre les MB du groupe 3³²³.

Les schémas thérapeutiques contenant du témozolomide sont bien tolérés et ont une bonne action antitumorale contre les MB récidivants ou réfractaires ¹⁷.

Des inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) comme l'imatinib, le sorafénib, le lapatinib, le nilotinib, le dasatinib, le ponatinib et le bafetinib qui bloquent les propriétés de migration et d'invasion des cellules tumorales se sont avérés être des agents alternatifs efficaces dans le traitement des MB ²⁹⁴.

L'immunothérapie constitue une autre approche thérapeutique innovante en cours d'évaluation pour le traitement du MB ^{324, 325}.

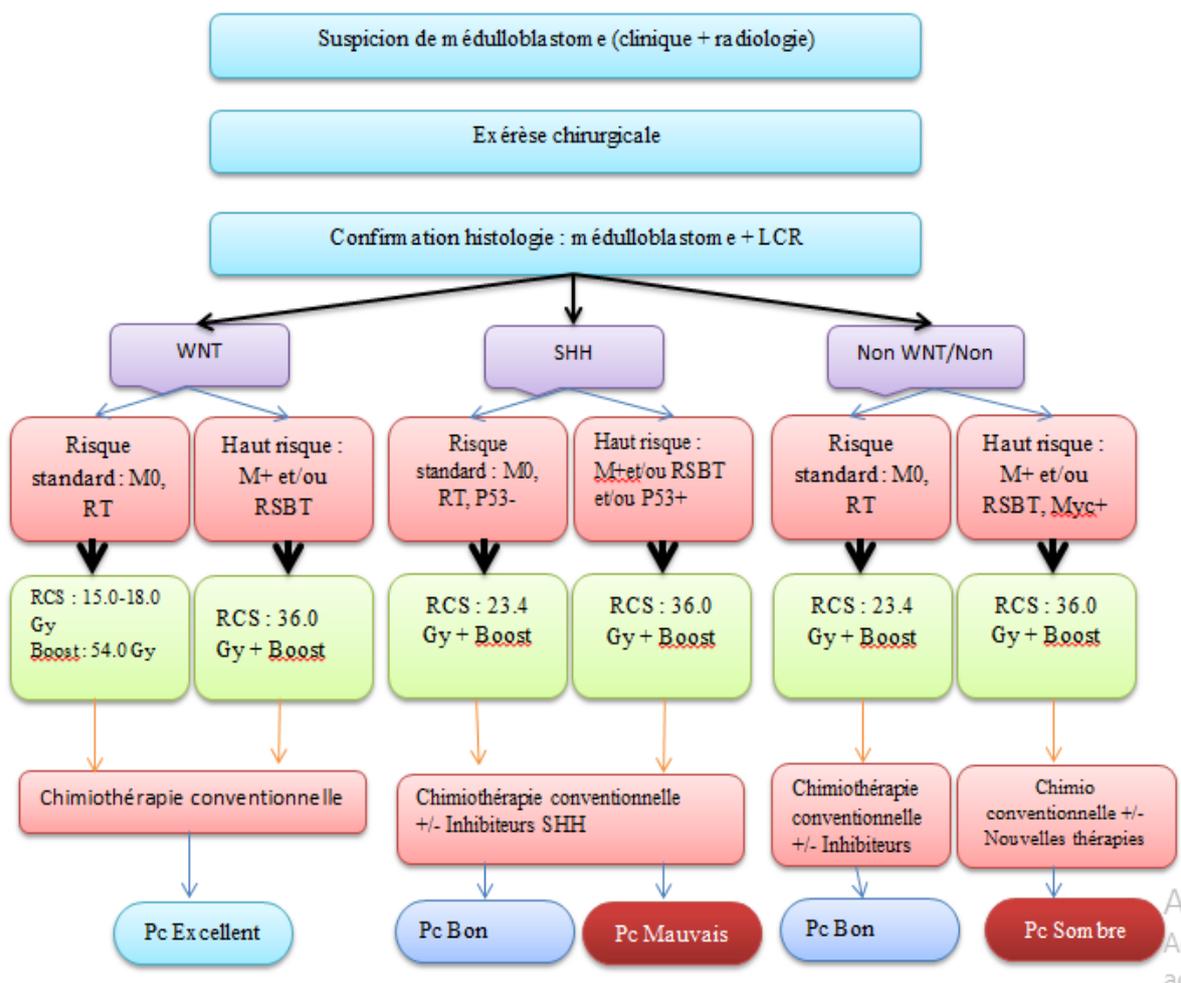


Figure 26: Algorithme décisionnel thérapeutique adapté à la stratification du risque dans les médulloblastomes²⁹⁹

Chimiothérapie conventionnelle : multi-agents systémiques intraveineux non myéloablatifs.

RT : résection totale/RSBT : résection subtotale.

RCS : radiothérapie cérébro-spinale

5. Récidives et métastases

a) Récidive

La majorité des échecs au traitement se développent dans les 2 à 3 premières années, puis le taux d'échec tend à diminuer. La récurrence tumorale survient le plus souvent dans la fosse postérieure et peut ou pas être associée à une dissémination sous-arachnoïdienne dans l'axe craniospinal ¹¹.

La dose post-opératoire de la radiothérapie inadéquate ou tardive et un volume important de tumeur résiduelle sont les principales causes de récurrence et son pronostic ne s'est pas beaucoup amélioré malgré le développement dans les stratégies de traitement ³²⁶.

La résection chirurgicale post récurrence, la ré-irradiation, la radio-chirurgie stéréotaxique, la chimiothérapie à haute dose ou l'utilisation de thérapies ciblées, ont été essayées avec un succès plus sur la récurrence localisée que pour celle disséminée ^{327, 328, 329}.

Les MB récidivants ont tendance à évoluer vers des formes histologiques de plus en plus anaplasiques ^{1,3}.

Enfin, les tumeurs SHH ont tendance à disséminer localement tandis que les groupes 3 et 4 métastasent volontairement ²⁹⁵.

b) Métastase

Les MB s'échappent via le LCR et ont tendance à former des tumeurs de taille variable le long des surfaces ventriculaires, dans l'espace sous-arachnoïdien, ou le long des racines nerveuses ²⁶⁹.

Cette dissémination peut être favorisée par des ponctions vertébrales ou par des manipulations de la lésion pendant l'opération.

Le liquide est prélevé au décours des dérivations initiales ou sur ponction lombaire postopératoire réalisée au-delà de 10 à 14 jours pour éviter les faux négatifs.

L'étalement cellulaire en microscopie se caractérise par son extrême richesse en cellules tumorales. Celles-ci ont un cytoplasme réduit et un volumineux noyau ovoïde et hyperchromatique ³³⁰. La chromatine est fine avec de rares nucléoles. Parfois les cellules tumorales s'organisent en rosettes à centre fibrillaires dites d'Homer Wright.

En l'absence de ces rosettes, on peut être amené à discuter d'autres tumeurs à cellules rondes telles qu'un lymphome ou surtout dans cette topographie un épémdyome ³³⁰.

L'étude cytologique du LCR est tributaire de la qualité de l'étalement cellulaire. Si ce dernier est médiocre, les cellules granuleuses du cervelet normal peuvent être prise à tort pour des cellules néoplasiques.

Des métastases extra cérébrales ont été signalées : moelle osseuse, ganglions lymphatiques et viscères. Bien que très rares, les localisations cutanées, hépatiques, pulmonaires, médiastinales et rétropéritonéales ont été rapportées ¹¹.

III. Matériel et Méthodes

A. Matériel

1. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude descriptive prospective et pronostique de 43 cas de MB issus d'une population pédiatrique et adulte avec un diagnostic de MB selon les critères morphologiques et phénotypiques de la classification OMS 2016 des tumeurs du système nerveux central.

Notre cohorte d'étude a été colligée au service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU Blida sur une période 3 années (2 Janvier 2018 au 2 Janvier 2021).

Les objectifs de notre travail

Objectif principal : étudier le profil immunohistochimique et identifier les facteurs histopronostiques du MB.

Objectifs secondaires

- ✓ Etudier le profil épidémiologique des MB.
- ✓ Définir les variantes histologiques des MB selon la classification OMS 2016.
- ✓ Etablir une stratification du risque de la maladie dans le MB en fonction des variables cliniques, histologiques et/ou moléculaires.
- ✓ Etablir une relation entre facteurs pronostics cliniques, pathologiques et moléculaires.

2. Population d'étude

Définition du MB : il s'agit d'une tumeur embryonnaire maligne rare, à prédominance pédiatrique qui siège exclusivement au niveau de la fosse cérébrale postérieure

a) Critères d'inclusion

Tout patient présentant un MB de la fosse cérébrale postérieure.
Tout âge confondu (population pédiatrique et adulte).

b) Critères d'exclusion

- Toutes tumeurs embryonnaires de la fosse cérébrale postérieure autres que les MB et/ou tumeurs embryonnaires supra tentorielles.
- Les MB NOS.
- Les MB exprimant de façon diffuse l'anticorps LIN28A.
- Les MB récidivants.
- Les MB autolysés.

3. Taille de l'échantillon

Pendant l'élaboration de notre thèse, et vu le caractère prospectif, descriptif et pronostique de notre étude, nous avons réévalué la taille de notre échantillon selon la formule suivante :

$$n = t^2 \times p \times (1-p) / m^2$$

- n : Taille d'échantillon minimale pour l'obtention de résultats significatifs pour un événement et un niveau de risque fixé.
- t : Niveau de confiance (la valeur type du niveau de confiance de 95 % sera 1,96).
- p : proportion estimée de la population qui présente la caractéristique.
- m : Marge d'erreur (généralement fixée à 5 %).

Il en ressort que trente (30) cas est un nombre suffisant pour notre recherche.

B. Méthodes

1. Sources et recueil des données

Le recueil et l'exploitation des données ont été établis à l'aide des fiches cliniques pré établies, remplies à partir des dossiers cliniques des patients. L'ensemble des prélèvements nous ont été adressés du service de Neurochirurgie du CHU Blida, du CHU Tlemcen, de l'EPH Cherchell, de l'EPH Médéa, de l'EPH Djelfa mais également du secteur privé.

a) Données cliniques

La collecte des données a été faite par le biais de deux fiches standardisées (**Annexes 2 et 3**) effectuées pour chaque malade ; une clinique et l'autre anatomopathologique.

La fiche clinique (**Annexe 2**) nous a permis de recueillir de données concernant :

- Données démographiques (nom, prénom, âge, sexe)
- La symptomatologie clinique.
- La notion de prédisposition génétique.
- Les données de l'imagerie (TDM cérébrale, IRM cérébro-spinale avec les 3 séquences : diffusion-perfusion-spectro-IRM).
- La qualité de l'exérèse.
- Ponction lombaire.
- Stade clinique de Chang.
- Réponse thérapeutique.

b) Données anatomopathologiques

L'exploitation des données anatomopathologiques a été établie à partir d'une fiche dédiée (**Annexe 3**) en précisant les paramètres suivants :

- Type de prélèvement.
- Etude du LCR en post-chirurgie.
- Variante histologique.
- Histochimie.
- Profil immunohistochimique à base d'un panel d'anticorps à visée diagnostic positif et diagnostic différentiel.
- Profil immunohistochimique à base d'anticorps permettant de déterminer les sous-groupes moléculaires.

- Facteurs histopronostiques.

c) *Données de survie*

Les données de survie ont été recueillies à partir des dossiers cliniques ou par téléphone. Le calcul de la survie s'est établi sur l'intervalle entre le dépôt du prélèvement à notre service et la date des dernières nouvelles (décès/vivant ou perdu de vue).

2. Paramètres d'évaluation

a) *Démographiques*

L'âge (groupes d'âge : petite enfance < 5 ans, grande enfance de 5 à 16 ans et adultes > 16 ans), sexe, topographie (hémisphères cérébelleuses/Vermis, ligne médiane/plancher du V4 et Tronc cérébral).

b) *Cliniques*

- ✓ Predisposition génétique.
- ✓ Symptomatologies cliniques.
- ✓ Statut métastatique (LCR/IRM cérébro-spinale) et le stade de Chang.
- ✓ Qualité de l'exérèse chirurgicale sur la base d'une imagerie IRM 48H ou 10j.
- ✓ Traitements complémentaires : chimiothérapie/radiothérapie.
- ✓ Récidive.

c) *Anatomopathologiques*

(1) Phase pré analytique

(i) *Prise en charge des prélèvements/Examen per opératoire « SMEAR »*

Dans l'évaluation neuropathologique peropératoire, l'examen extemporané par technique de SMEAR est considéré comme un élément essentiel d'une évaluation peropératoire.

- ✓ **Etude macroscopique** : c'est une phase particulière en neuropathologie car, le plus souvent, les prélèvements se résument à des fragments qui sont inclus systématiquement en totalité. Les pièces d'exérèse sont exceptionnelles.

La fixation au formol tamponné à 10% est obligatoire avant toute analyse histo-phénotypique. La durée de cette dernière varie en fonction de la nature des prélèvements (biopsies ou fragments plus conséquents).

L'aspect macroscopique des tumeurs du système nerveux central a été fourni par les clichés IRM avec les différentes séquences.

La prise en charge du LCR a été effectuée en même temps que les prélèvements lorsqu'ils ont été adressés conjointement. Ce liquide a bénéficié d'une centrifugation à 1500 tours/minutes avec étalement et coloration au MGG.

- ✓ **Examen extemporané per opératoire** : lorsqu'il a été demandé par le neurochirurgien, nous avons privilégié la technique d'écrasement « SMEAR » en parallèle à la cryosection standard.

Les aspects morphologiques fournis par chaque modalité se complètent dans l'élaboration du diagnostic final.

Lors de la réalisation d'un frottis cytologique, seul une petite quantité de tissu a été nécessaire, idéalement moins de 1 mm. Un excès de tissu contribue simplement à un excès d'épaisseur du frottis et à l'empilement des cellules.

Seule une pression modérée a été appliquée entre les lames de verre en écrasant le tissu. Elle se déroule en plusieurs étapes énumérées dans **l'Annexe 4**.

(ii) *Préparation des prélèvements tissulaires*

Après l'étape de fixation au formol, d'une durée de 24 heures pour les prélèvements biopsiques et de 48 heures pour les pièces opératoires ; les prélèvements tissulaires ont été déshydratés et inclus dans des blocs de paraffine suivant les étapes en **Annexe 5**.

Des coupes histologiques de 3 μ ont été réalisées pour chaque bloc. Les coupes ont été étalées sur des lames porte-objet et séchées dans une étuve à 100 C° pendant 30 minutes. Une coloration à l'Hématoxyline-éosine (HE) a été réalisée dans un automate suivant les étapes en **Annexe 5**.

Nous avons reçu pour relecture des blocs de paraffine d'un seul patient.

(2) **Phase analytique : Etude du profil immunohistochimique des MB**

(i) *Analyse démographique et morphologique des MB*

L'étude histologique des MB a été réalisée sur la base de la classification des tumeurs du SNC OMS 2016 maintenue dans sa version 2021 concernant le chapitre des MB.

La lecture a été réalisée par deux neuropathologistes du service. Certains cas ont nécessité un troisième avis externe.

Cette étude histologique a été effectuée grâce à une coloration standard de routine (HE), utilisée pour évaluer les caractéristiques architecturales et cytologiques y compris la différenciation neurocytaire, ganglionnaire, astrocytaire ainsi que l'anaplasie.

Le recours à la coloration histochimique à base de Réticuline a été nécessaire pour la mise en évidence de la desmoplasie obligatoire dans le diagnostic des MB variante desmoplasique/nodulaire ainsi que la variante pauci-nodulaire et le MB à nodularité extensive tels que décrits dans la classification OMS 2016 et celle de 2021.

(ii) *Profil immunohistochimique des MB*

Une étude immunohistochimique a été réalisée soit en technique manuelle ou sur automate avec le recours systématique aux témoins externes (positif et négatif) sur chaque lame.

Le procédé a été utilisé selon le principe de polymère lié à la peroxydase (HRP) en deux ou trois étapes.

→ **Profil immunohistochimique à visée diagnostic**

Nous avons en premier lieu utilisé un panel d'anticorps à visée diagnostic nous permettant ainsi de confirmer le diagnostic de MB en corrélation avec les données de l'imagerie et en utilisant les marqueurs neuroendocrines : Synaptophysine, Chromogranine A, NSE et Ki67. Ces marqueurs neuroendocrines ont été réalisés et étudié systématiquement.

Le NeuN et le Ki67 ont été étudié au cas par cas.

→ **Profil immunohistochimique à visée diagnostic différentiel**

Le panel d'anticorps précédemment réalisé a été systématiquement couplé à un second panel afin d'exclure les autres diagnostics différentiels en corrélation aux aspects morphologiques à savoir : INI1 (diagnostic différentiel avec l'AT/RT), GFAP, Olig2 et CD34 (Tumeurs gliales et glioneuronales), LIN28A (Tumeurs embryonnaires à rosettes multicouches), EMA (épendymomes), CD20 et CD3 (lymphomes).

→ **Profil immunohistochimique à visée stratification moléculaire**

En première intention, nous avons utilisé les anticorps anti : β caténine, Filamine A, GAB1 et la P53. En second intention, nous avons utilisé les anticorps anti : OTX2 et p75NGFR.

Les détails des anticorps ont été fournis dans l'[Annexe 6 \(Tableau 93\)](#).

L'identification des MB_{WNT} a été basée sur l'immunoréactivité nucléaire de la β caténine.

La β caténine a été considérée comme « positive » lorsqu'au moins 10 % des noyaux tumoraux étaient positifs^{41,155}. Le bloc tumoral le plus représentatif de chaque cas a été choisi sur coloration standard. L'interprétation immunohistochimique a été corrélée à un contrôle positif interne : les cellules endothéliales (cytonucléaire).

L'évaluation du marquage de la β -caténine a été effectuée par deux neuropathologistes sans connaître le résultat et notée quantitativement. L'immunomarquage nucléaire est considéré comme positif si plus de 10 % des noyaux tumoraux sont exprimés, focal (moins de 10% des noyaux cellulaires tumoraux), ou négatif. L'immunoréactivité cytoplasmique a été notée comme présente ou absente.

L'expression de Filamine A (cytoplasmique) et OTX2 (nucléaire) a été recherchée dans les MB_{WNT}.

La mise en évidence des MB_{SHH} a été réalisée grâce à l'expression du GAB-1 (cytoplasmique) et du p75NGFR (cytoplasmique).

L'identification des MB Non WNT/Non SHH a été effectuée par le recours à l'OTX2.

L'interprétation de chaque anticorps a été soumise à des témoins externes positifs et négatifs spécifiques pour chaque anticorps (Amygdale, Appendice, cervelet..... etc) (**Annexe 6, Tableau 94**).

L'immunomarquage de la p53 a été réalisé dans l'ensemble des groupes moléculaires même si son intérêt pronostic a été validé que dans les MB_{SHH}²³⁷.

Les deux paramètres interprétés sont : intensité du marquage (0 = aucune, 1 = faible et 2 = forte) et nombre de noyaux exprimés (1 à 25 %, 25 % à 50 % et > 50 % des cellules tumorales) selon le H-score.

Les cas ont été considéré comme positifs lorsqu'une forte expression nucléaire a été observée (noyaux lumineux) dans plus de 50 % de cellules tumorales.

Afin d'évaluer la fiabilité de l'immunomarquage pour prédire le groupe moléculaire de MB, 5 anticorps ont été regroupés en 2 panels :

- Le premier panel regroupait la β -caténine, GAB-1 et Filamine A.
- Le second panel d'anticorps comprenait p75-NGFR et OTX2.

Le recours à deux panels d'anticorps est lié au problème de reproductibilité inter observateur de la β -caténine ainsi que la variabilité du cut off selon les différentes séries (5%, 10%) mais surtout à l'absence de consensus clair reconnu. Nous avons décidé d'utiliser un cut off à 10%.

(iii) *Profil épidémiologique Enfant/Adulte*

Etant donné le pronostic sensiblement différent, nous avons classé les MB en groupes pédiatriques (petite enfance < 5 ans, grand enfance ≥ 5 ans et ≤ 16 ans) et adultes (> 16 ans).

(iv) *Facteurs histopronostiques*

- Cliniques.
- Histologiques.
- Groupes moléculaires.
- Profil enfant/adulte.
- Stratification du risque « groupes pronostiques».

3. Analyse statistique

Nous avons estimé les effectifs et les pourcentages pour les variables qualitatives et, les moyennes et les écarts-type pour les variables quantitatives.

Le test Khi2, le test exact de Fisher et le test de Student ont été utilisés pour comparer deux pourcentages. Le test d'Anova a été utilisé pour comparer deux moyennes.

Le risque ratio (RR) accompagné de son intervalle de confiance (IC) a été calculé pour certaines variables qui présentaient un lien statistiquement significatif.

Le test de corrélation Pearson a été utilisé pour déterminer une corrélation entre deux variables quantitatives.

Les associations entre les caractéristiques cliniques (sexe, âge au moment du diagnostic et groupe de risque) et les caractéristiques histopathologiques et moléculaires ont été étudié en utilisant le test du Khi2 pour l'analyse multivariée.

Les taux et les courbes de survies ont été calculés par la méthode de Kaplan-Meier avec le test de Log-Rank.

La survie globale (OS) a été définie comme l'intervalle entre le début du traitement et la date du décès au moment de l'étude ou dernier suivi chez les patients vivants.

Le seuil de signification statistique a été fixé à **0.05**.

Le recueil et le traitement des paramètres de l'étude ont été réalisés par outil informatique (**SPSS dans sa 23^{ème} version**).

IV. RESULTATS

1 : Analyse descriptive

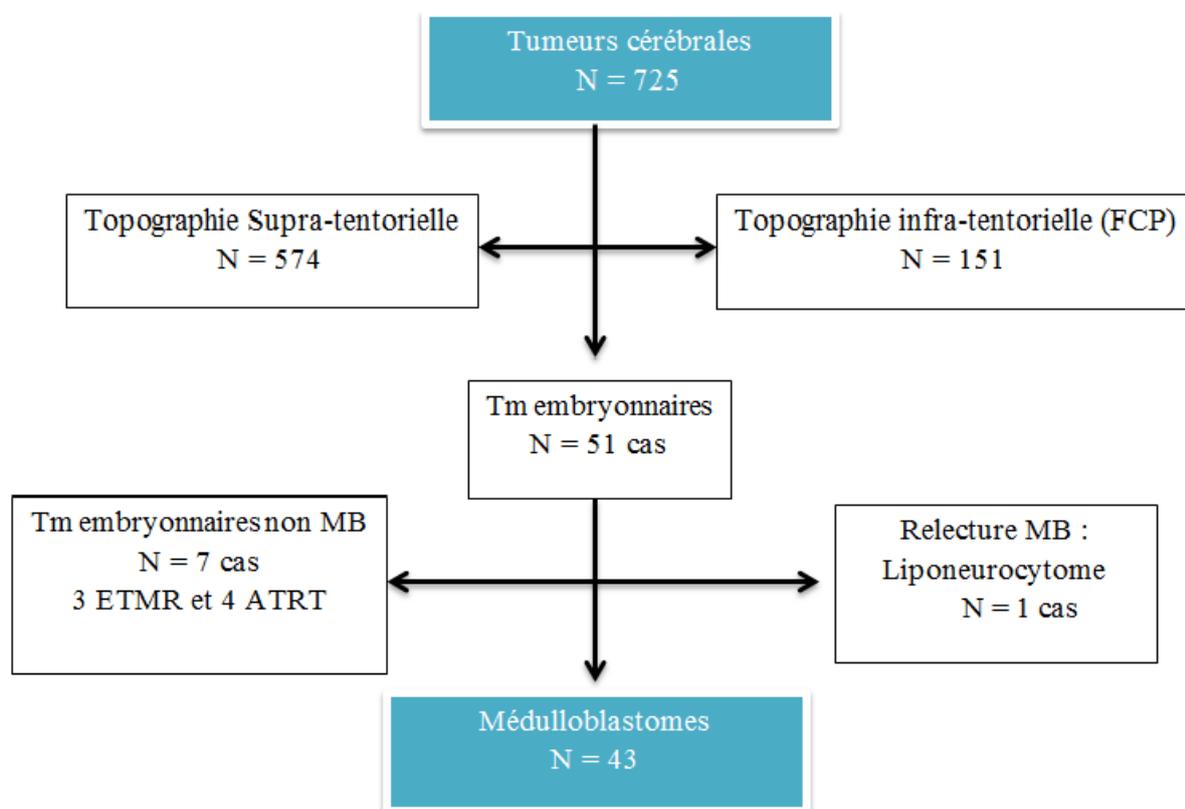


Figure 27: Schéma de l'étude

1-1 : Etude épidémiologique

A- Répartition des MB en fonction de l'âge

La moyenne d'âge des patients atteints de MB au moment du diagnostic était de 14 ans avec un écart type de 14.36 ans (**Tableau 6 et Figure 28**). La médiane était de 08 ans, tout âge confondu. Les extrêmes d'âge se situaient entre 1 an et 64 ans

Tableau 6: Répartition des MB selon l'âge

N	43
Moyenne	14,72
Médiane	8,00
Mode	3 ^a
Ecart type	14,365
Minimum	1
Maximum	64

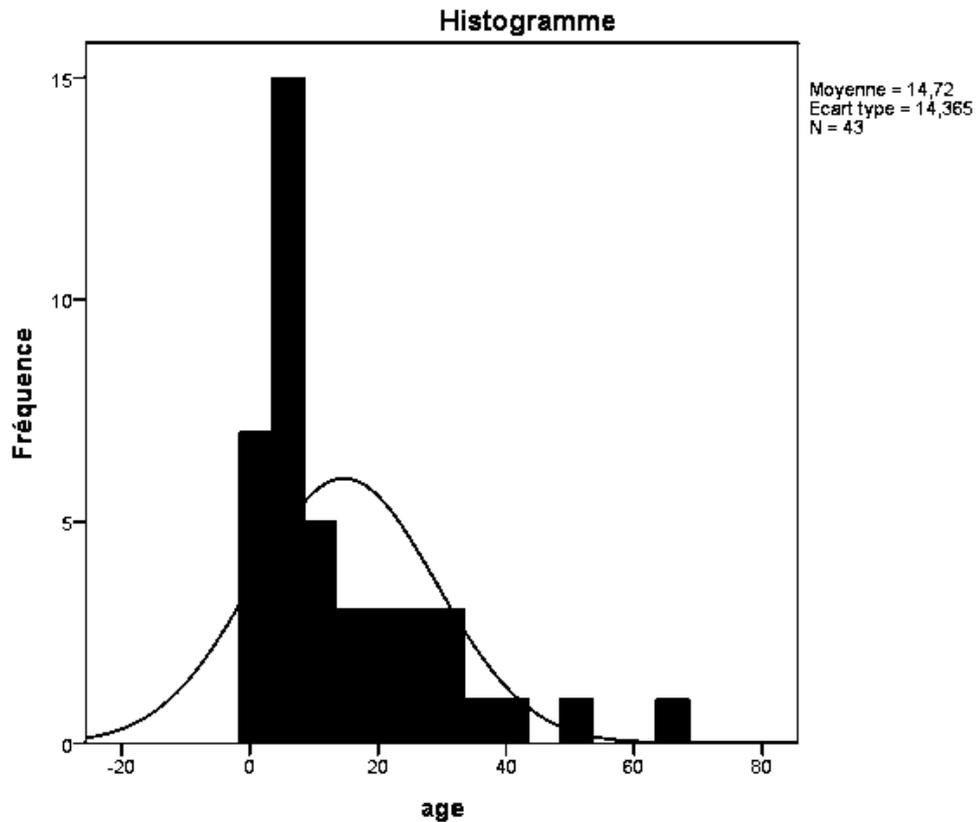


Figure 28: Distribution des fréquences des MB selon l'âge des patients

B- Répartition des MB en fonction de la classe d'âge

Nous avons retrouvé deux pics de fréquence de nos cas MB : chez l'enfant entre 3 et 5 ans avec 23.26% des cas et l'adolescent entre 10 et 16 ans avec 16.28 (Tableau 7 et Figure 29). La fréquence est nettement basse après 40 ans.

Tableau 7: Distribution des fréquences des MB selon l'âge

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
0 à 3 ans	8	18,6	18,6	18,6
3 à 5 ans	10	23,3	23,3	41,9
5 à 10 ans	6	14,0	14,0	55,8
10 à 16 ans	7	16,3	16,3	72,1
16 à 25 ans	4	9,3	9,3	81,4
25 à 40 ans	6	14,0	14,0	95,3
40 à 70 ans	2	4,7	4,7	100,0
Total	43	100,0	100,0	

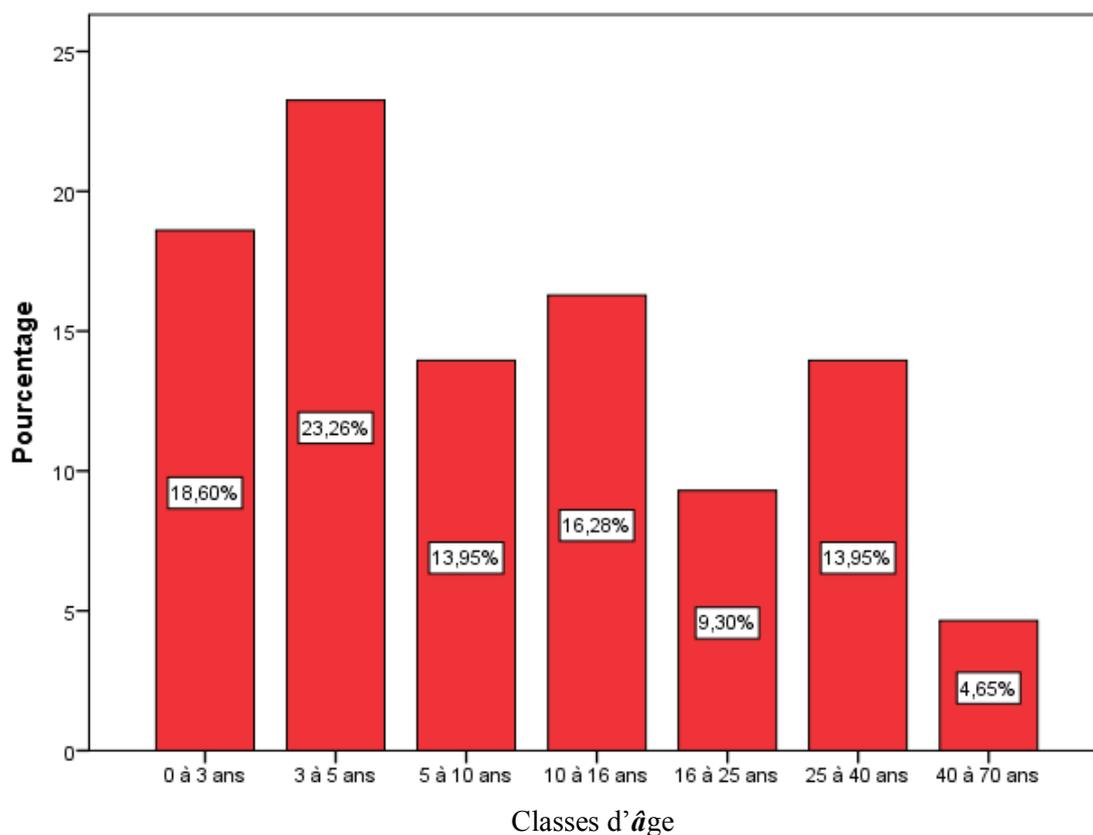


Figure 29: Fréquence de distribution des patients selon les classes d'âge

C- Répartition des cas de MB selon le sexe

Notre cohorte de MB était réparti en 26 hommes (60.5%) et 17 femmes (39.5%) tout âge confondu. Le ratio était de 1.53 (**Tableau 8, Figure 30 et 31**).

Tableau 8: Répartition des MB selon le sexe

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Masculin	26	60,5	60,5	60,5
Féminin	17	39,5	39,5	100,0
Total	43	100,0	100,0	

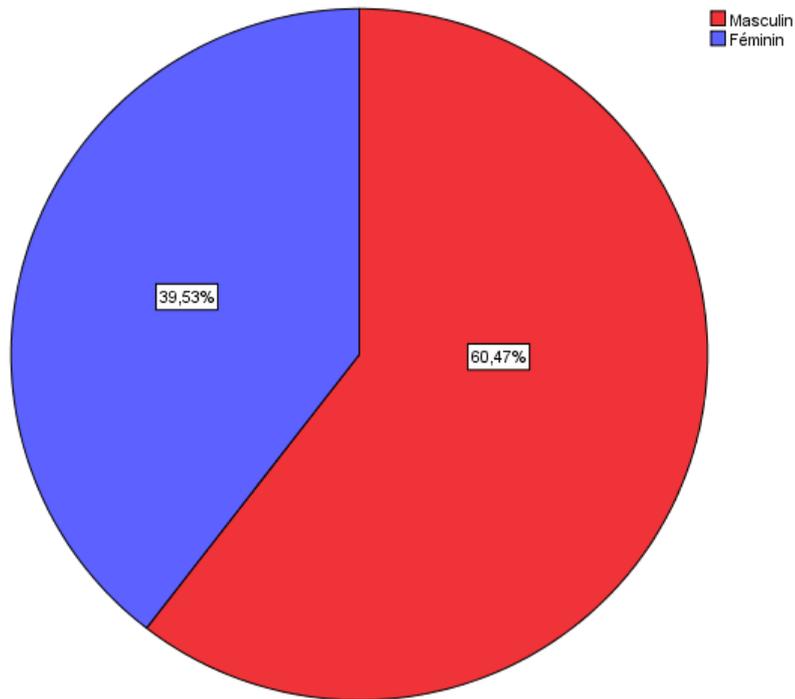


Figure 30: Fréquence de distribution des patients atteints de MB selon le sexe

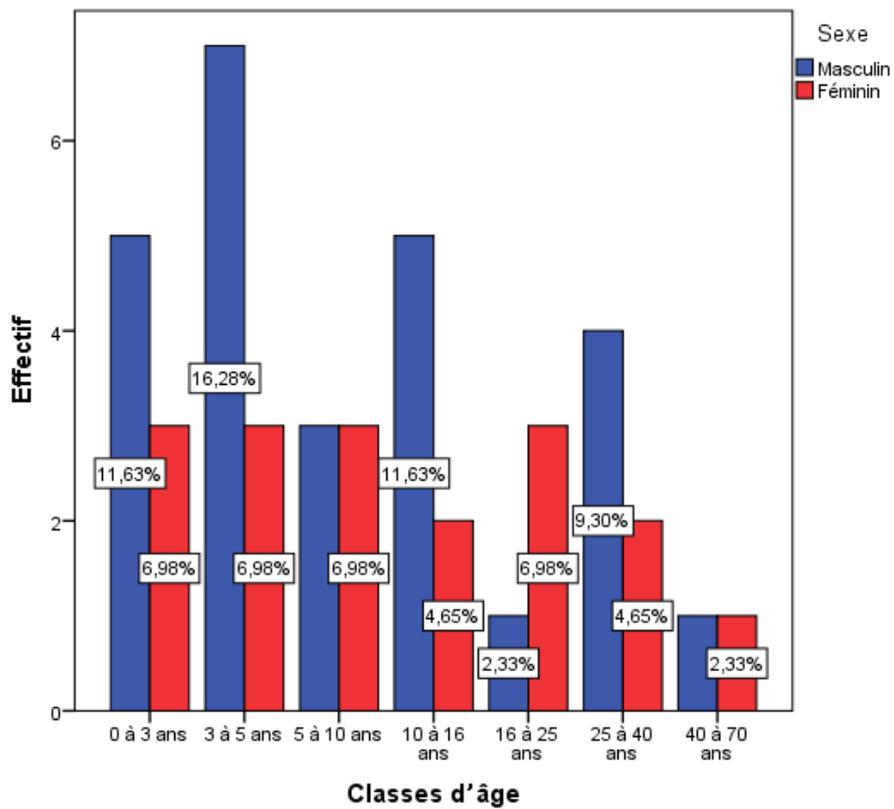


Figure 31: Classes d'âge des patients atteints de MB selon le sexe

D- Répartition des MB selon la topographie

Les MB étaient de siège cérébello-vermien dans 62.79% des cas, 34.88% des cas sur la ligne médiane-4^{ème} ventricule et 2.33 % des cas sur le tronc cérébral dorsal (**Tableau 9**, **Figure 32**).

Les MB de siège cérébello-vermien et tronc cérébral dorsal prédominaient chez l'enfant entre 3 et 5 ans (**Figure 33**). Les MB de la ligne médiane-4^{ème} ventricule prédominaient chez les enfants entre 3 et 5 ans et l'adolescent entre 10 et 16 ans.

Nous avons retrouvé une nette prédominance masculine quel que soit la topographie des MB (**Figure 34**).

Tableau 9: Fréquence de distribution des MB selon leur topographie

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Vermis, Hémisphères cérébelleux	27	62,8	62,8	62,8
Ligne médiane, 4 ^{ème} ventricule	15	34,9	34,9	97,7
Tronc cérébral dorsal	1	2,3	2,3	100,0
Total	43	100,0	100,0	

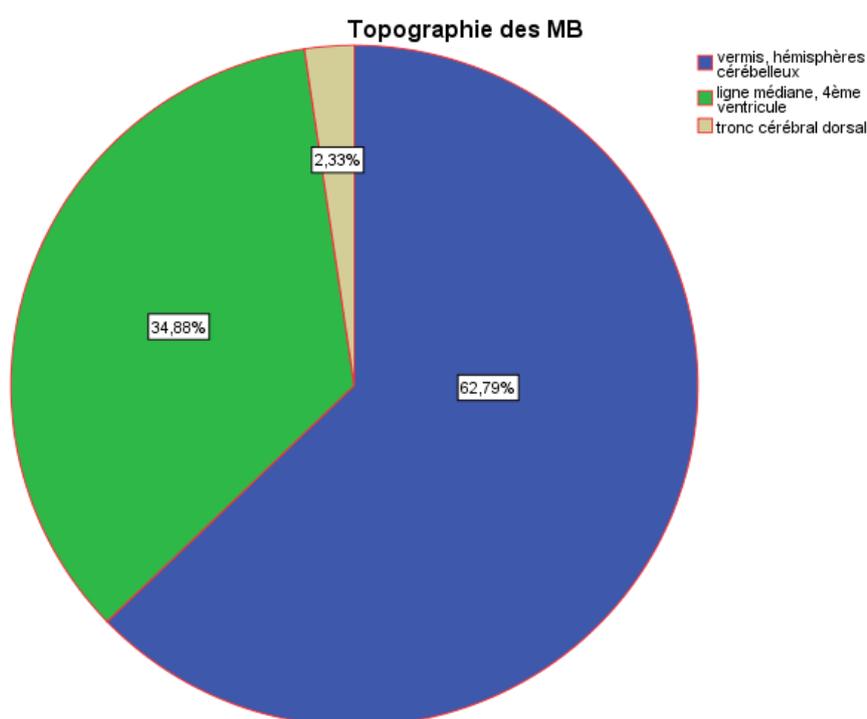


Figure 32: Fréquence de distribution des MB selon leur topographie

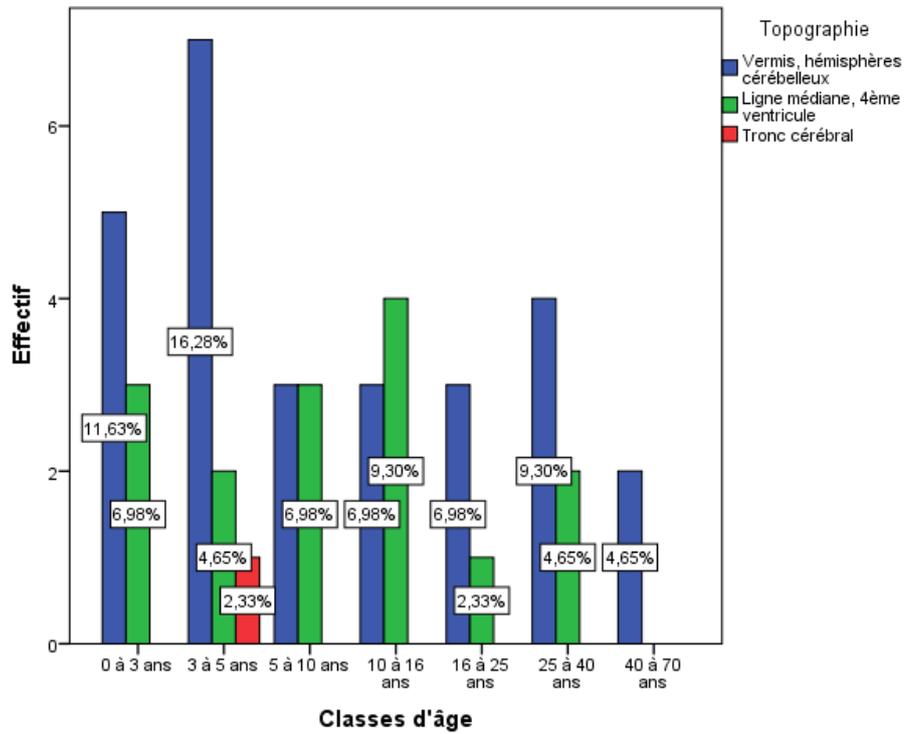


Figure 33: Topographie des MB selon la tranche d'âge

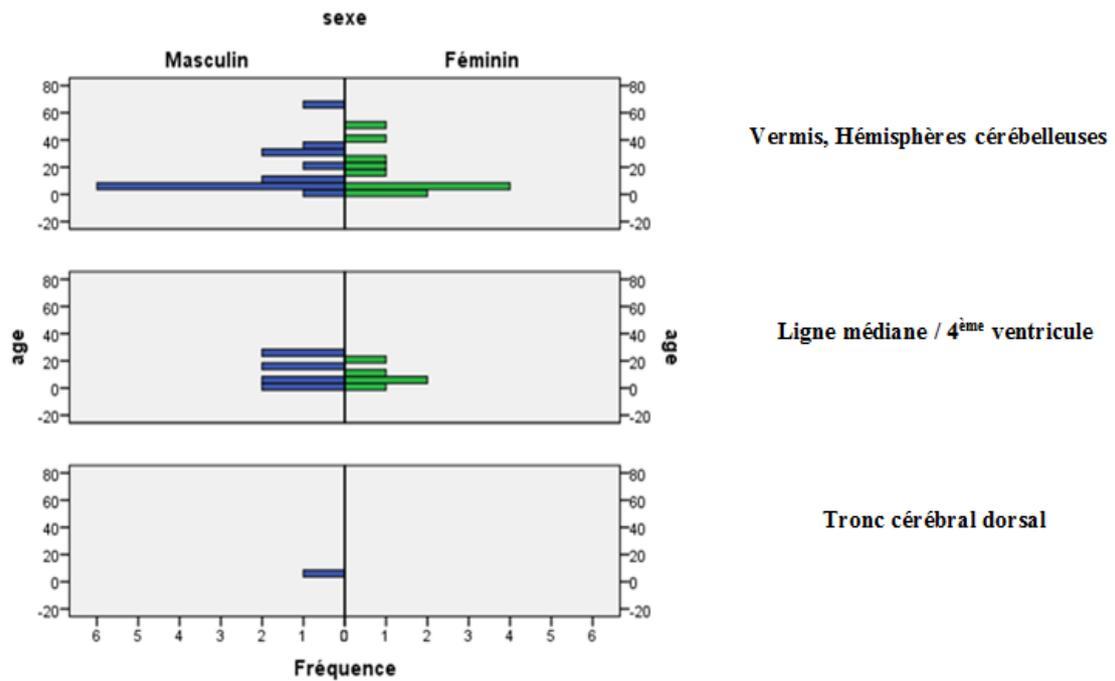


Figure 34: Topographie des MB selon le sexe

I- 2- Etude clinique

A- Fréquence de distribution des MB selon le contexte clinique inaugural

Le tableau clinique inaugural chez nos patients atteints de MB a été dominé par l'hypertension intra crânienne (HIC) avec une fréquence de 67.57%. Elle était associée à un syndrome cérébelleux dans 24.32% (**Tableau 10, Figure 35**).

Hypertension intra crânienne a été le tableau clinique inaugural le plus commun quel que soit l'âge (**Figure 36**). Elle s'accompagnait d'un syndrome cérébelleux chez l'enfant de moins de 5 ans et l'adolescent entre 10 et 16 ans.

L'analyse de corrélation bivariée par le test de Pearson n'a pas démontré une différence statistiquement significative entre l'âge et la symptomatologie clinique ($p = 0.7$).

Quel que soit le sexe, l'hypertension intra crânienne a dominé le tableau clinique de nos patients sans différence statistiquement significative au test de corrélation de Pearson ($p = 0.5$) (**Figure 37**).

Tableau 10: Fréquence de distribution des MB selon le contexte clinique inaugural

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
HIC	25	58,1	67,6	67,6
Déficit	1	2,3	2,7	70,3
syndrome cérébelleux	2	4,7	5,4	75,7
HIC+ Sd cérébelleux	9	20,9	24,3	100,0
Total	37	86,0	100,0	
Manquant	6	14,0		
Total	43	100,0		

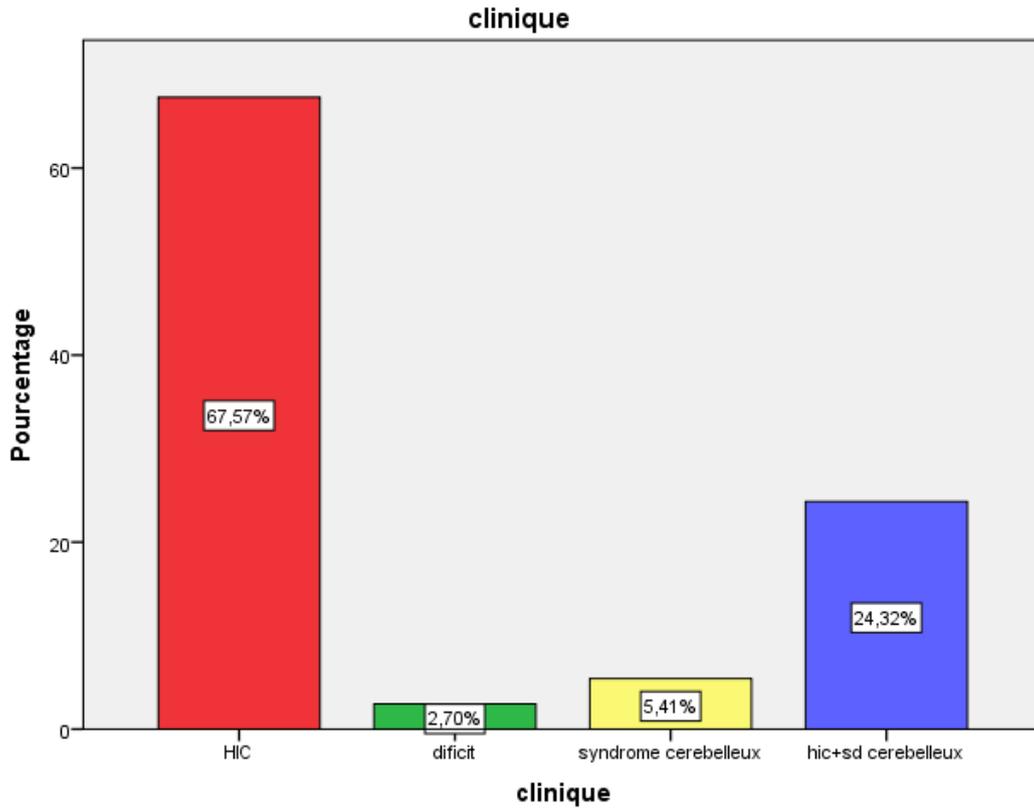


Figure 35: Fréquence de distribution des MB selon leur tableau clinique inaugural

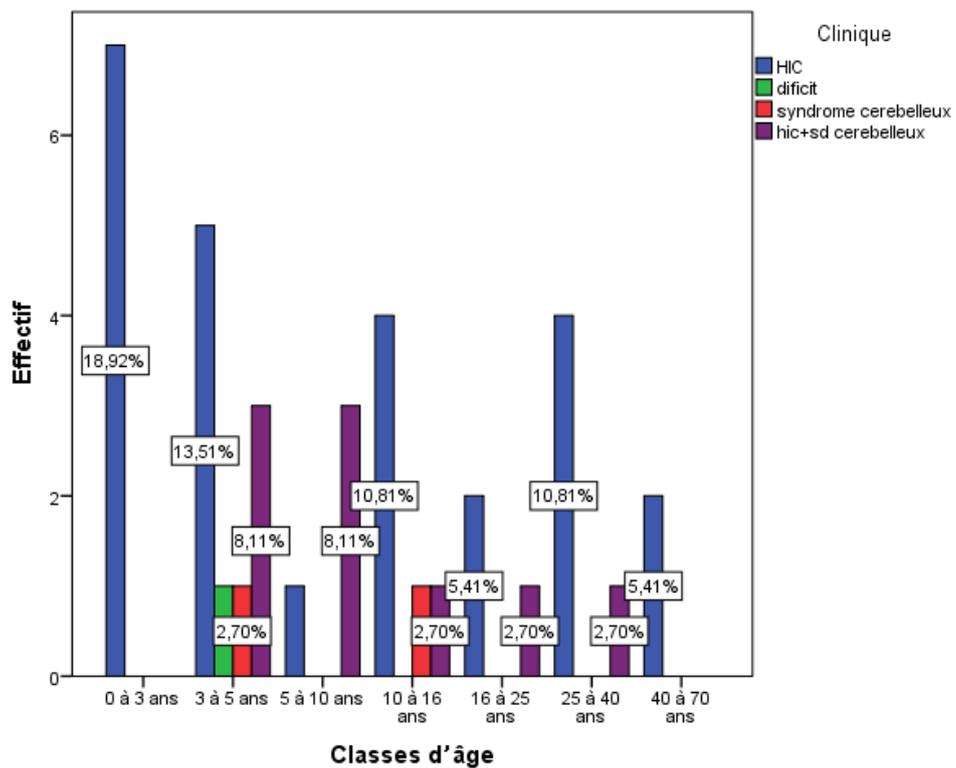


Figure 36: Tableau clinique inaugural selon la classe d'âge

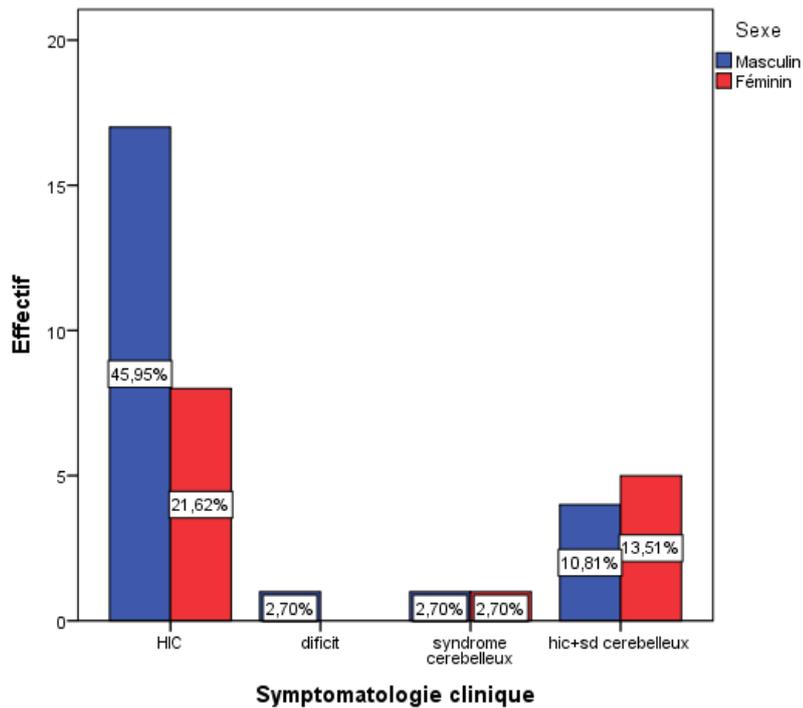


Figure 37: Fréquence de distribution des MB selon le tableau clinique et le sexe

B- Fréquence de distribution des MB selon la qualité de l'exérèse chirurgicale

La qualité de l'exérèse chirurgicale a été considérée comme macroscopiquement totale dans 25 cas (59.13%), macroscopiquement sub totale dans 5 cas (11.62%) et partielle dans 13 cas (30.23%) (Tableau 11, Figure 38).

Tableau 11: Fréquence de distribution des MB selon la qualité de l'exérèse chirurgicale (évaluée en per opératoire)

Exérèse	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Partielle	13	30,2	30,2	30,2
Totale (macroscopiquement)	25	58,1	58,1	88,4
Sub Totale	5	11,6	11,6	100,0
Total	43	100,0	100,0	

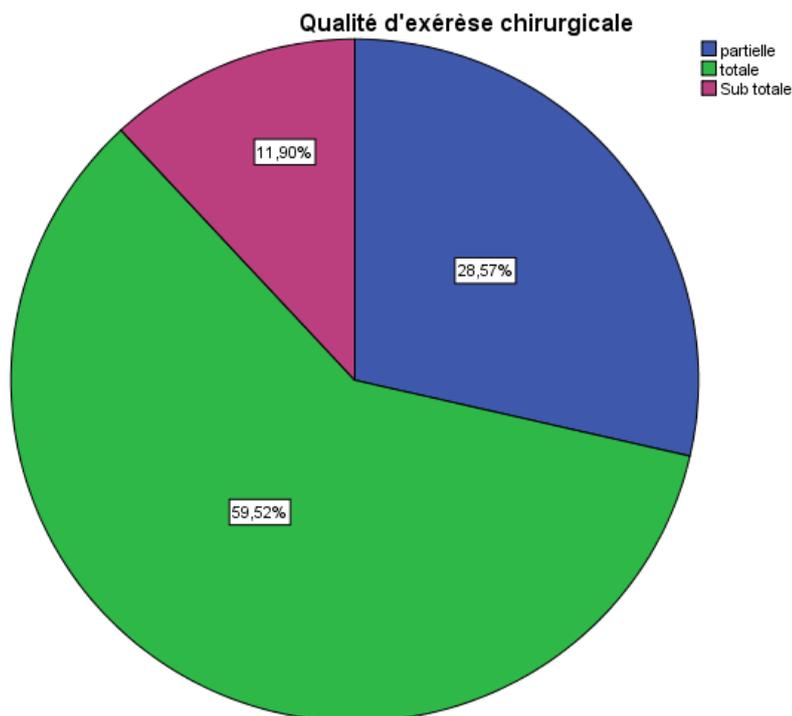


Figure 38: Fréquence de distribution des MB selon la qualité de l'exérèse

C- Fréquence de distribution des MB selon le statut métastatique (métastase cérébro-spinale)

Le statut métastatique au moment du diagnostic des MB n'a pu être évalué que dans 28 dossiers/43 (65.11%) (**Tableau 12**).

La présence d'une métastase cérébro-médullaire a été relevé dans 9 cas/28 cas (32.14%) (**Figure 39**).

Tableau 12: Fréquence de distribution des MB selon le statut métastatique

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Valide	M+	9	20,9	32,1	32,1
	M-	19	44,2	67,9	100,0
	Total	28	65,1	100,0	
Manquant	NP	15	34,9		
	Total	43	100,0		

NP : non précisé, M : métastase cérébro-spinale

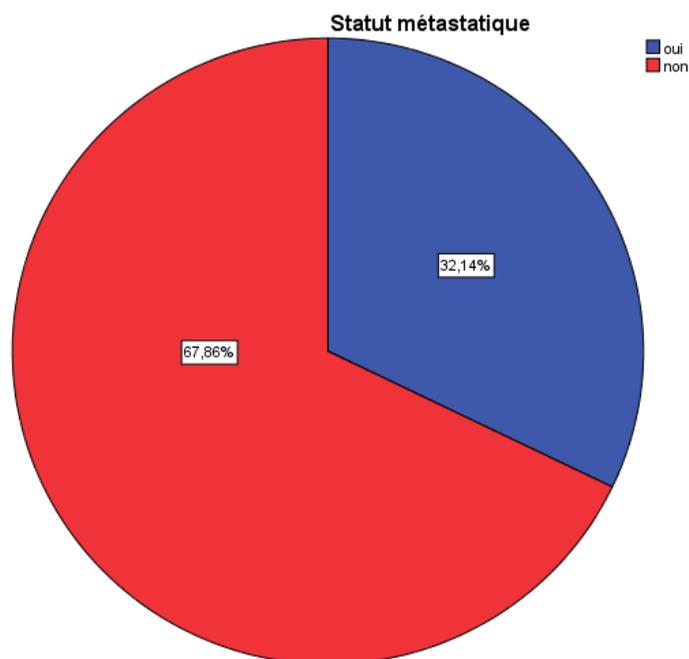


Figure 39: Fréquence de distribution des MB selon le statut métastatique

I- 3 : Etude anatomopathologique

A- Répartition des MB selon le type histologique

Les MB ont été dominés par le type desmoplasique/nodulaire avec une fréquence de 60,47% suivis des MB classiques avec 23,26% puis les MB anaplasiques/à grandes cellules avec 13,95% (Tableau 13, Figure 40-41).

Le MB à nodularité extensive n'a été observé que dans un cas (2,33%).

Tableau 13: Répartition des MB selon le type histologique

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
MB classique	10	23,3	23,3	23,3
MB desmoplasique /nodulaire	26	60,5	60,5	83,7
MB à nodularité extensive	1	2,3	2,3	86,0
MB anaplasique/ à grandes cellules	6	14,0	14,0	100,0
Total	43	100,0	100,0	

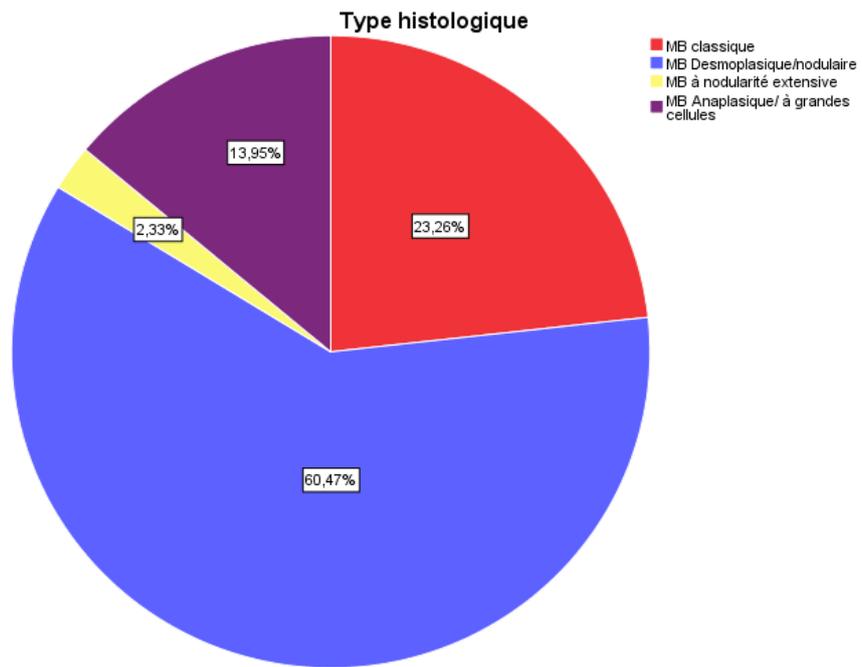


Figure 40: Fréquence des MB selon leur type histologique

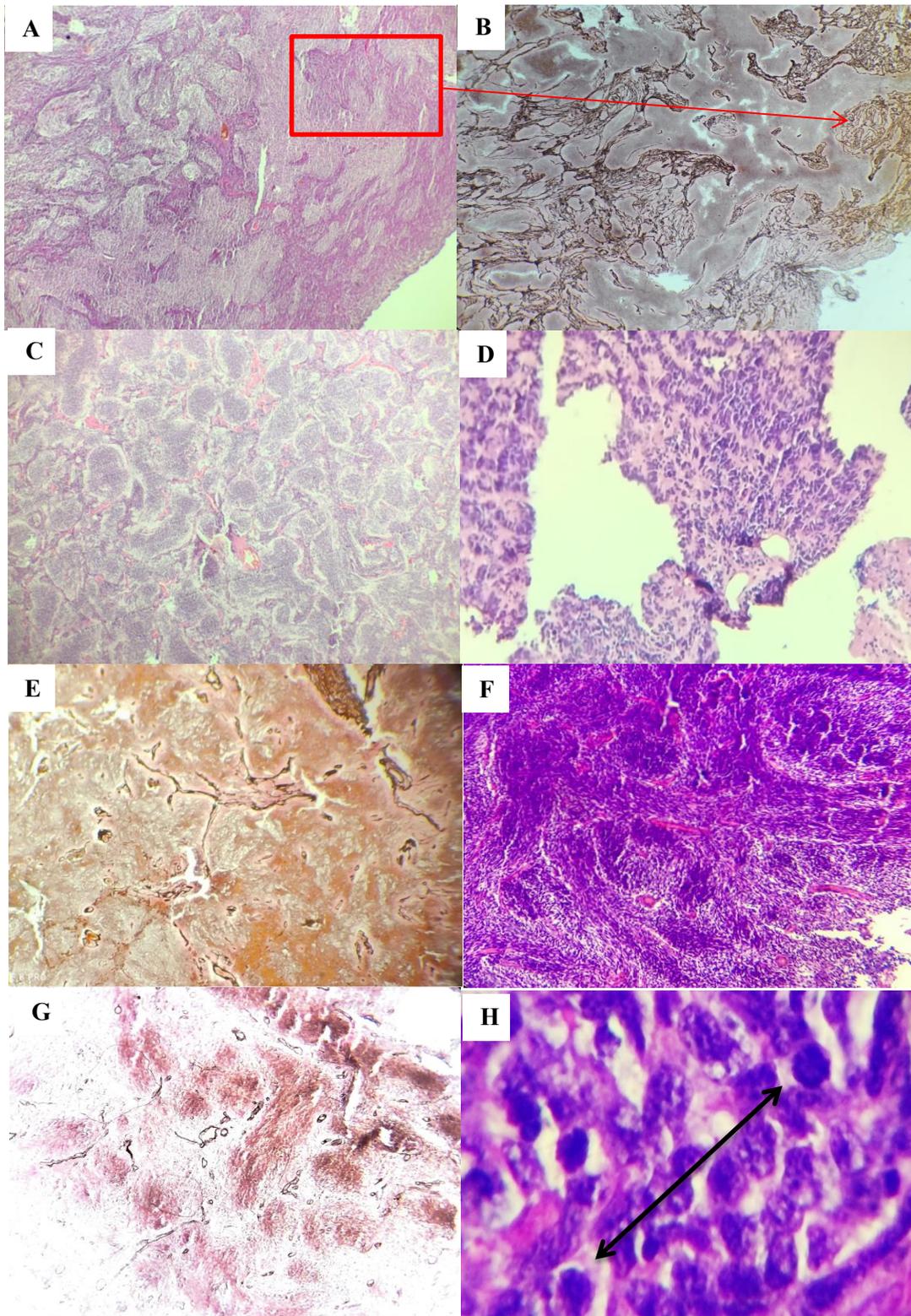


Figure 41: Aspects morphologiques des MB

A-B : MB variante desmoplasique/nodulaire (GX 10). Nodules pâles de cellules neurofibrillaires bien différenciées avec cellules blastiques internodulaires (A). Nodules clairs (GX 10) entourés par un réseau réticuline dense, flèche rouge(B). **C :** MB à nodularité extensive (GX 10). Nodules clairs avec images de courant cellulaire et contingent blastique internodulaire peu abondant.

D-E : MB variante classique (GX 10): arrangement cellulaire en palissade autour d'une trame fibrillaire réalisant des rosettes d'Homer Wright (D). Réseau réticulinique absent avec vaisseaux témoin positif (E). **F-G :** MB classique avec nodules clairs (F). Absence d'accentuation du réseau réticulinique (G). **H :** MB anaplasique (GX 40 : grandes cellules à noyaux multinucléolés avec mitoses et corps apoptotiques. Nombreuses figures de mitoses (flèche noire).

B- Répartition des types histologiques des MB selon les tranches d'âges

Le MB desmoplasique/nodulaire a été prédominant chez l'enfant entre 3 et 5 ans et l'adulte jeune entre 16 et 25 ans. Le MB classique survenait à tout âge mais a été plus constaté chez l'enfant entre 5 et 10 ans (**Tableau 14, Figure 42**).

L'analyse bivariée utilisant le test de corrélation de Pearson n'a pas montré une différence statistiquement significative entre le type histologique et les classes d'âge étudiées ($p = 0.8$).

Tableau 14: Répartition des types histologiques selon la classe d'âge

		Type histologique				Total
		MB classique	MB desmoplasique/ nodulaire	MB à nodularité extensive	MB anaplasique/ à grandes cellules	
Classes d'âge	0 à 3 ans	2	4	1	1	8
	3 à 5 ans	2	8	0	0	10
	5 à 10 ans	2	3	0	1	6
	10 à 16 ans	1	5	0	1	7
	16 à 25 ans	1	3	0	0	4
	25 à 40 ans	1	3	0	2	6
	40 à 70 ans	1	0	0	1	2
Total		10	26	1	6	43

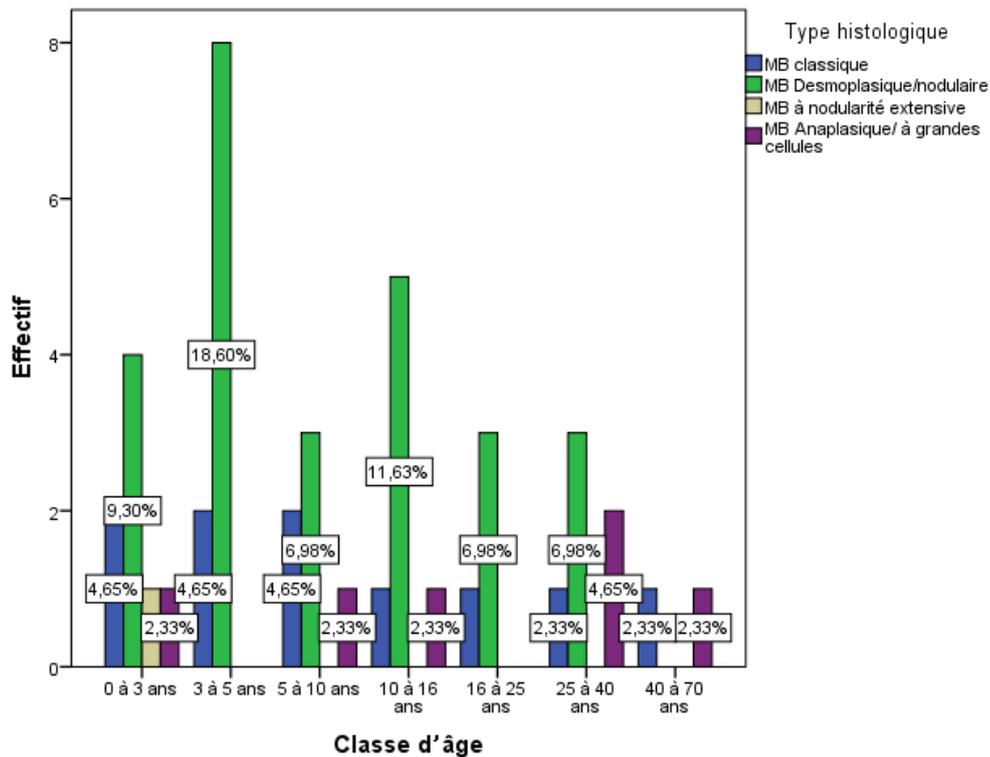


Figure 42: Fréquence de distribution topographique des types histologiques des MB selon la classe d'âge

C- Répartition des types histologiques de MB selon le sexe

L'atteinte masculine a été prédominante quel que soit le type histologique ($p = 0.65$) avec 60% des MB classiques (6 cas/10), 61.53% des MB desmoplasique/nodulaire (16 cas/26) et 66.66% des MB anaplasiques/ à grandes cellules (4 cas/6) (Tableau 15, Figure 43).

Nous n'avons pas retrouvé une différence statistiquement significative entre le type histologique des MB et le sexe au test de corrélation bivariée de Pearson ($p = 0.95$).

Tableau 15: Types histologiques selon le sexe

		Type histologique				Total
		MB classique	MB Desmoplasique/nodulaire	MB à nodularité extensive	MB Anaplasique/ à grandes cellules	
Sexe	Masculin	6	16	0	4	26
	Féminin	4	10	1	2	17
Total		10	26	1	6	43

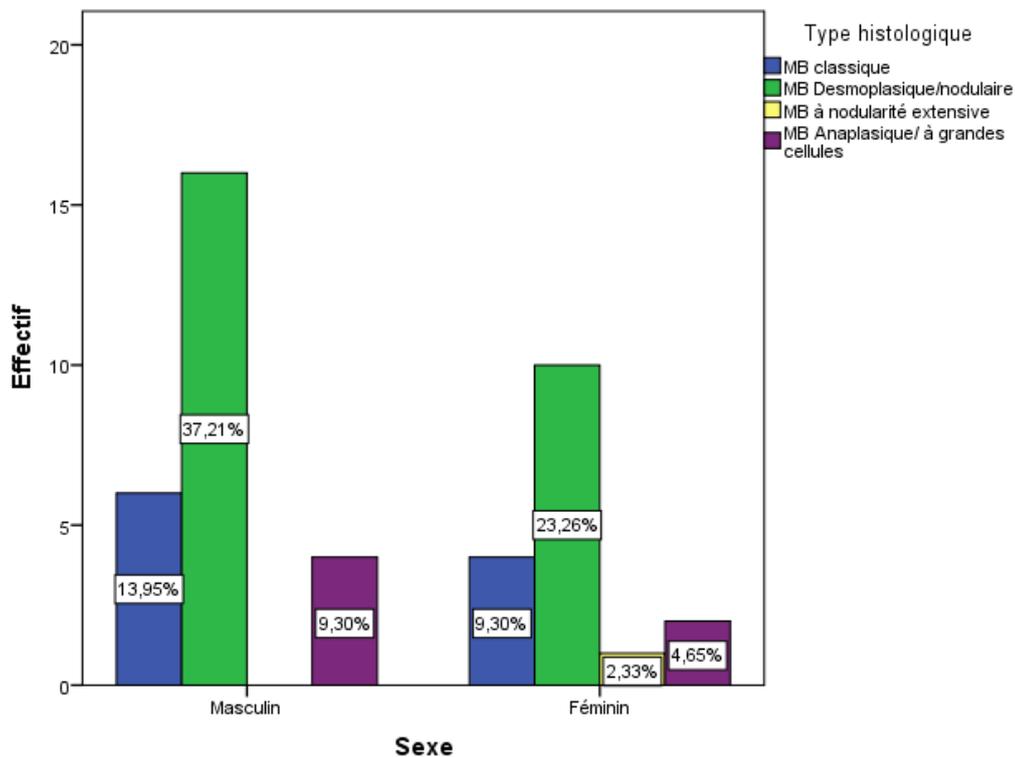


Figure 43: Fréquence de distribution des types histologiques des MB selon le sexe

D- Répartition des types histologiques des MB selon la topographie

Nous avons constaté une prédominance des MB classiques au niveau vermio-cérébelleux à hauteur de 70% (7 cas /10) et 30% au niveau de la ligne médiane-4^{ème} ventricule avec 30% des cas (3 cas/10) (**Tableau 16, Figure 44**).

Les MB desmoplasique/nodulaire ont siégé au niveau vermio-cérébelleux à hauteur de 57.69% (15 cas/26), au niveau de la ligne médiane-4^{ème} ventricule à hauteur de 38.64% (10 cas/26). Un cas de MB desmoplasique/nodulaire siégeait au niveau du tronc cérébral dorsal (3.8%).

Le MB anaplasique/ à grandes cellules prédominait au niveau vermio-cérébelleux avec 66.66% des cas (4 cas/6). Il représentait 33.33% (2 cas/6) des cas au niveau de la ligne médiane-4^{ème} ventricule.

Tableau 16: Répartition des types histologiques des MB selon la topographie

Type histologique		Topographie			Total
		Vermis, Hémisphères cérébelleux	Ligne médiane, 4ème ventricule	Tronc cérébral dorsal	
MB classique		7	3	0	10
MB Desmoplasique/nodulaire		15	10	1	26
MB à nodularité extensive		1	0	0	1
MB Anaplasique/ à grandes cellules		4	2	0	6
Total		27	15	1	43

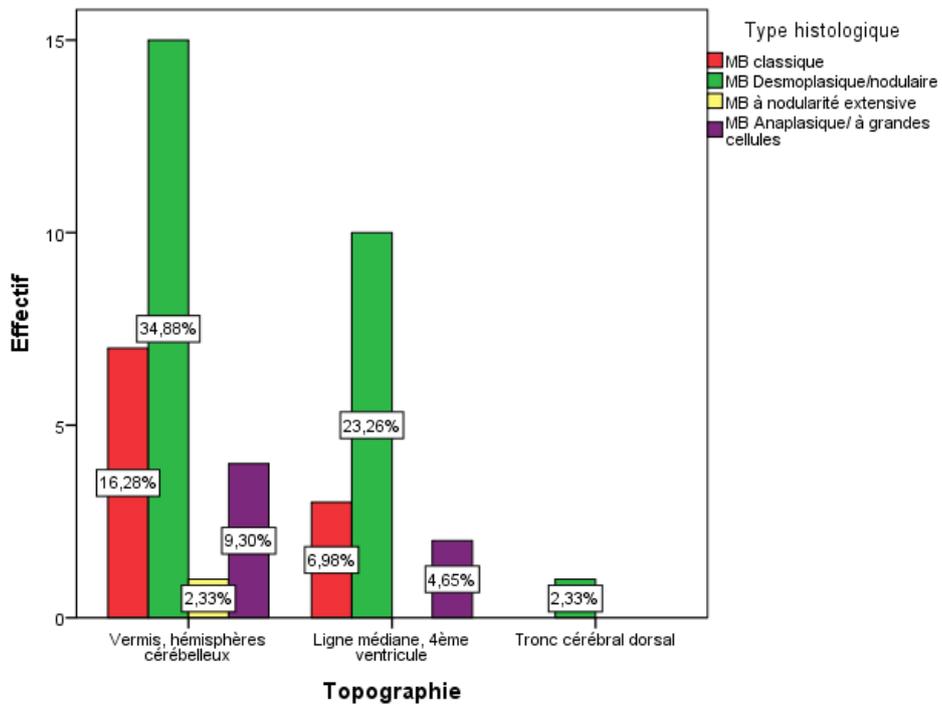


Figure 44: Fréquence de distribution des types histologiques de MB selon leur topographie

I- 4 Profil immunohistochimique des MB

L'interprétation immunohistochimique a nécessité tout d'abord la réalisation de témoins positifs externes et internes (**Figure 45**).

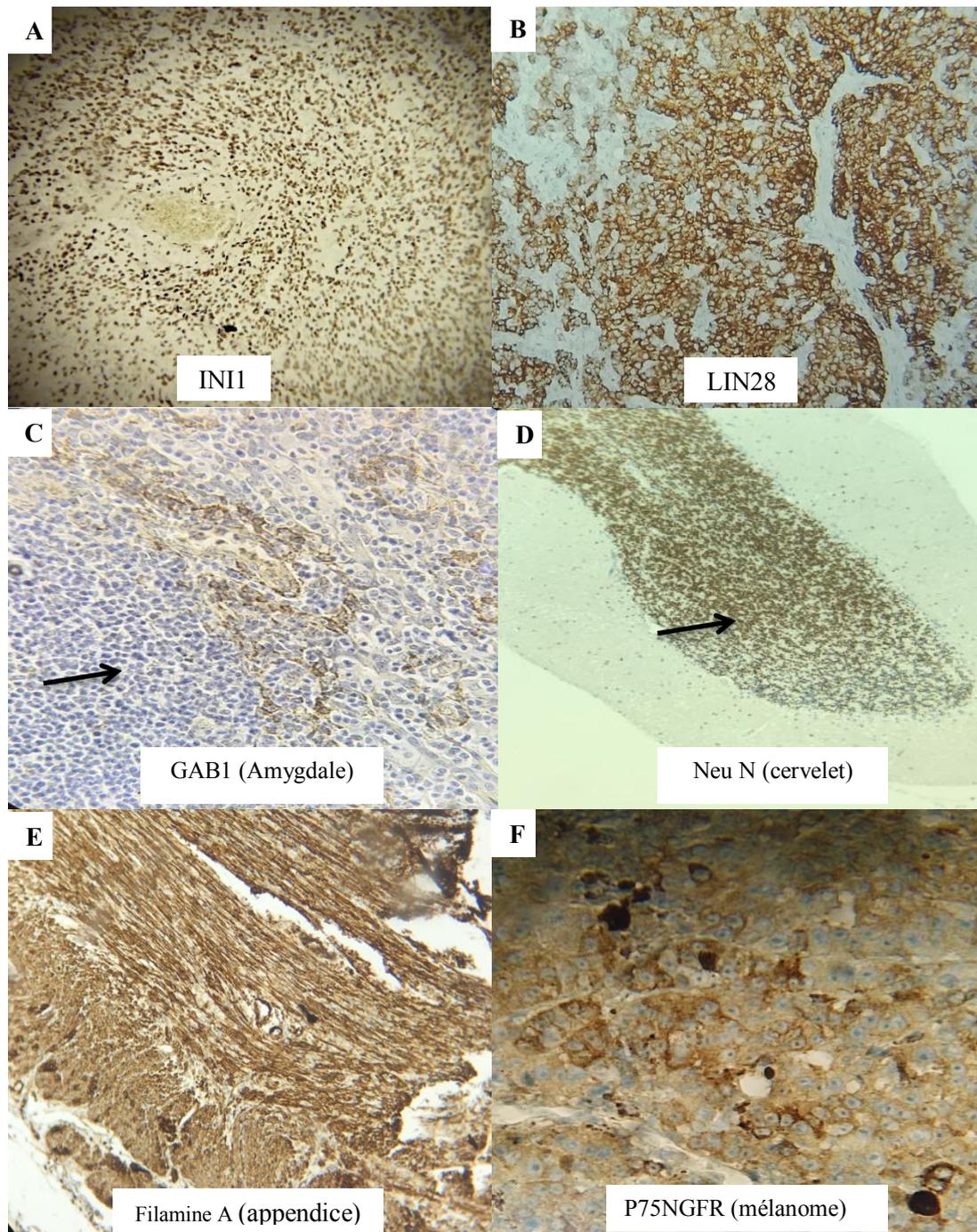


Figure 45: Illustrations de témoins externes validés pour chaque cas de MB
A-B : INI1 et LIN28A (GX 20) : marqueurs à viser diagnostic afin d'exclure une ATRT (A) et ETMR (B). **C :** GAB1 : témoin externe : amygdale (flèche) (GX 20). **D :** NeuN : témoin externe : cellules granulaires cervelet (Flèche) (GX 10). **E :** Filamine A : témoin externe : appendice (GX 10). **F :** p75NGFR : témoin externe : mélanome (GX 40)

1. Expression de la synaptophysine dans les MB

L'immunoexpression de la Synaptophysine dans nos cas de MB a été constaté dans 7 MB classiques sur les 10 (70%), 84.61% des MB desmoplasique/nodulaire et 50% des MB anaplasiques/à grandes cellules (**Tableau 17, Figure 46-47**) ($p = 0.097$). Le seul cas de MB à nodularité extensive n'a pas exprimé la Synaptophysine en immunohistochimie.

Nous n'avons pas retrouvé une différence statistiquement significative entre l'immunoexpression de la synaptophysine et le type histologique au test de corrélation bivariée Pearson ($p = 0.219$).

L'immunoexpression de la Synaptophysine selon les groupes moléculaires était superposable à celle constatée dans les types histologiques ($p = 0.034$) (**Figure 46**).

Tableau 17: Expression de la Synaptophysine fonction des types histologiques des MB

		Type histologique				Total
		MB classique	MB Desmoplasique/ nodulaire	MB à nodularité extensive	MB Anaplasique/ à grandes cellules	
Synaptophysine	Positive	7	22	0	3	32
	Négative	3	4	1	3	11
Total		10	26	1	6	43

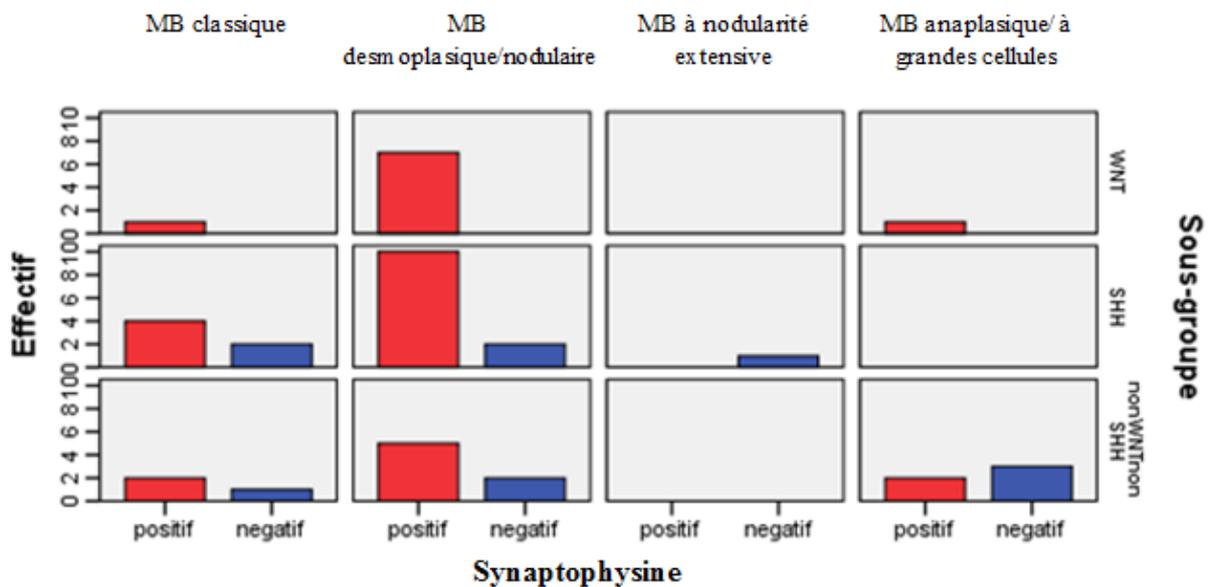


Figure 46: Immunoexpression de la Synaptophysine selon le type histologique et le sous-groupe moléculaire

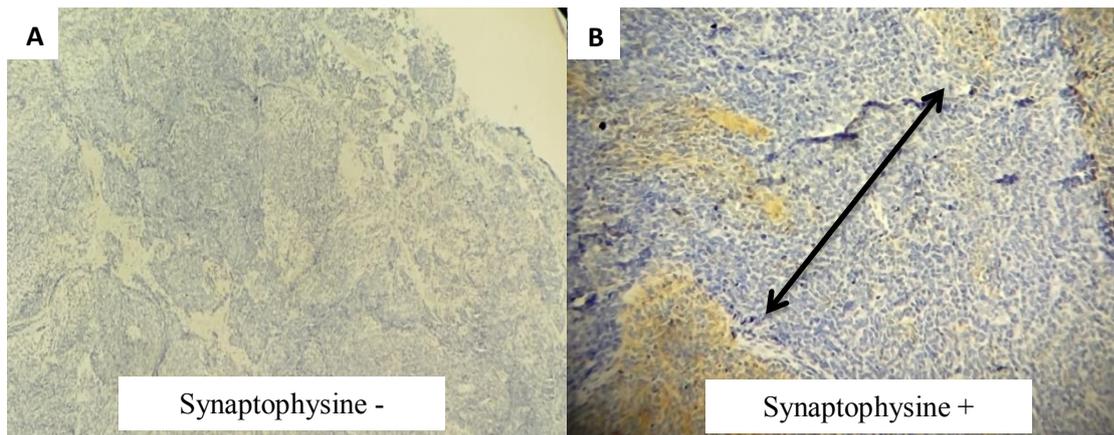


Figure 47: Expression de la Synaptophysine dans les MB
*A: MB desmoplasique/nodulaire chez une fillette de 6 ans : immunonégativité de la Synaptophysine (GX 10).
 B: MB desmoplasique/nodulaire chez un garçon de 16 ans: immunoexpression cytoplasmique de la Synaptophysine en intranodulaire (flèche rouge) dans un MB desmoplasique/nodulaire (GX 20)*

2. Expression de la NSE dans les MB

L'immunoexpression de la NSE a été à 100% dans les MB classiques, MB à nodularité extensive et le type anaplasique/ à grandes cellules (**Tableau 18, Figure 48-49**). 96.15% des MB desmoplasique/nodulaire ont exprimé la NSE ($p = 0.880$).

Tableau 18: Expression de la NSE selon le type histologique des MB

		Type histologique				Total
		MB classique	MB Desmoplasique/ nodulaire	MB à nodularité extensive	MB Anaplasique/ à grandes cellules	
NSE	Positive	10	25	1	6	42
	Négative	0	1	0	0	1
Total		10	26	1	6	43

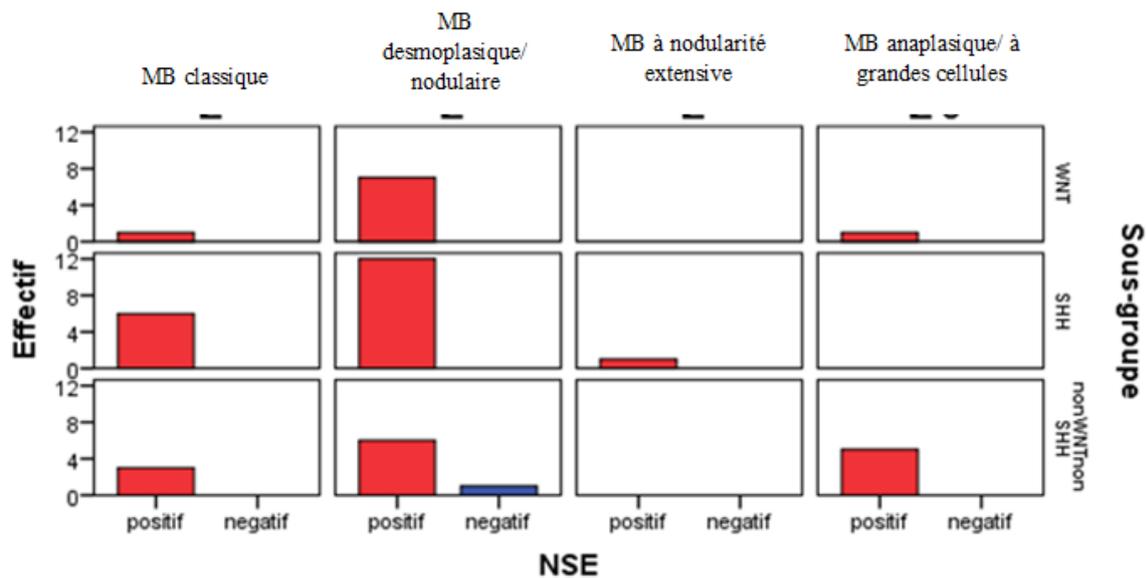


Figure 48: Immunoexpression de la NSE selon les types histologiques et les groupes moléculaires

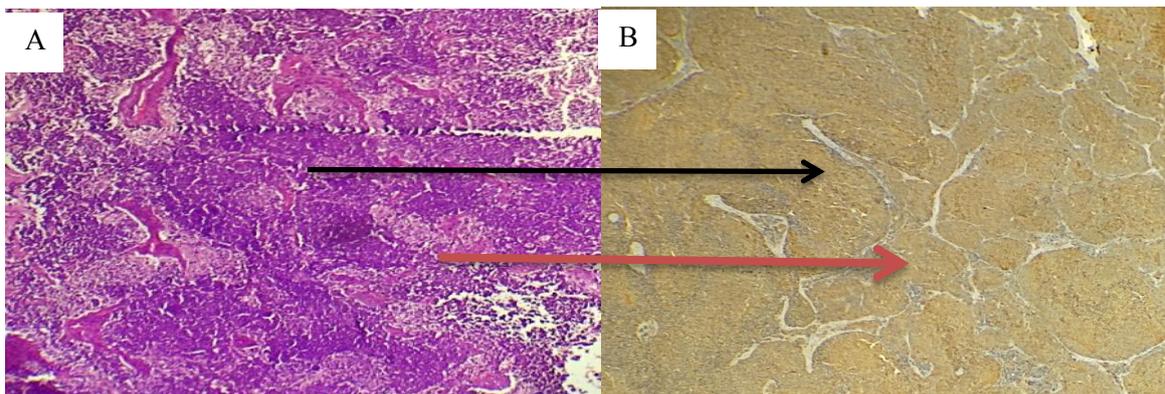


Figure 49: Expression de la NSE dans les MB

A : MB desmoplasique/nodulaire chez un garçon de 5 ans (HE, GX 10). B : expression de la NSE en intra (flèche noire) et internodulaire (flèche rouge) (GX 10)

3. Expression de la Chromogranine A dans les MB

Tous les types histologiques ont exprimé la Chromogranine A de façon diffuse avec des intensités variables ($p = 0.09$). Un cas de MB anaplasique/à grandes cellules a été négatif sur les 06 cas recensés (Tableau 19-20, Figure 50-51).

L'analyse de corrélation bivariée utilisant le Test de Pearson ne montrait pas une différence statistiquement significative entre l'immunoexpression de la Chromogranine A et les sous-groupes moléculaires des MB ($p = 0.2$).

Tableau 19: Expression de la Chromogranine A selon le type histologique des MB

		Type histologique				
		MB Desmoplastique/ MB à nodularité		MB Anaplasique/ à grandes cellules		
		MB classique	nodulaire	extensive	grandes cellules	Total
Chromogranine A	Positive	10	26	1	5	42
	Négative	0	0	0	1	1
Total		10	26	1	6	43

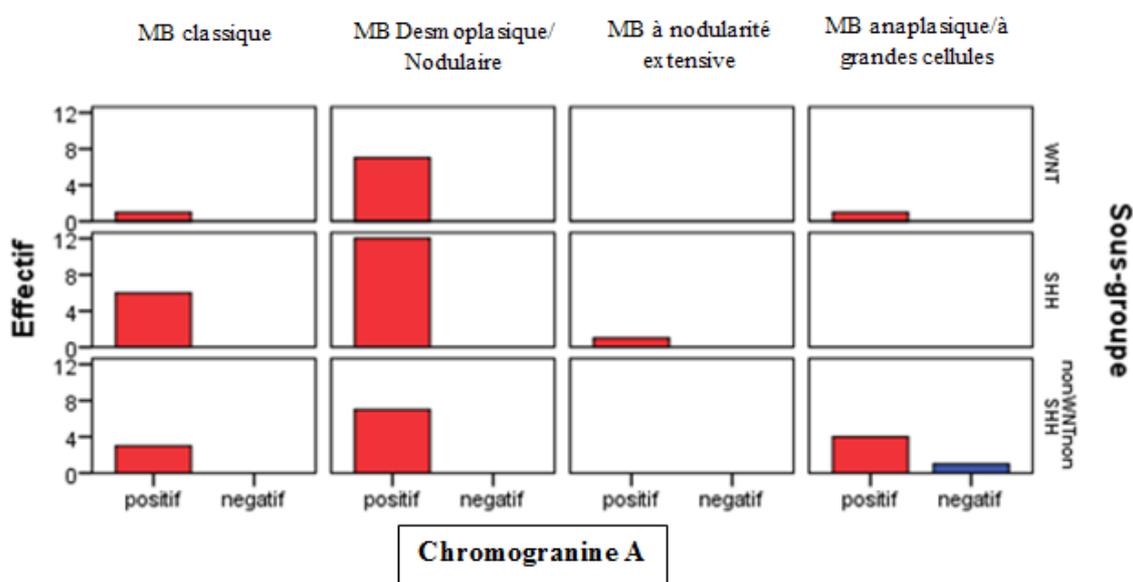


Figure 50: Immunoexpression de la Chromogranine A selon le type histologique et le sous-groupe moléculaire

Tableau 20: Expression de la Chromogranine A selon le sous-groupe moléculaire

		Sous-groupe moléculaire			
		MB _{WNT}	MB _{SHH}	Non _{WNT/SHH}	Total
Chromo	Positive	9	19	14	42
	Négative	0	0	1	1
Total		9	19	15	43

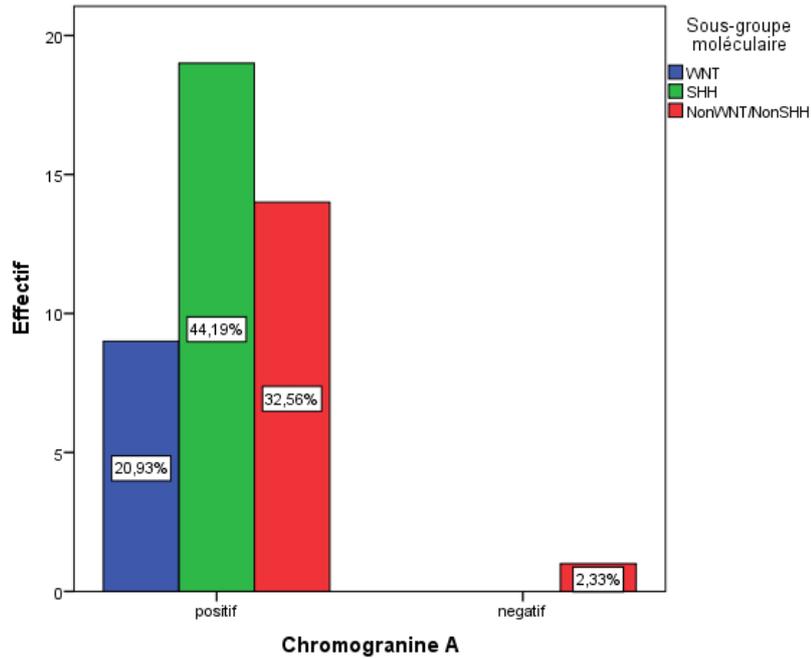


Figure 51: Fréquence de l'expression de la Chromogranine A selon le sous-groupe moléculaire

4. Expression de la P53 dans les MB

✓ P53 et types histologiques des MB

La P53 réalisée en immunohistochimie a montré une expression intense de plus de 50% dans 7.69% des MB desmoplasique/nodulaire et dans 16.66% des MB anaplasiques ($p = 0.136$) (Tableau 21, Figure 52-53). 93.02% des MB quelque soit le type histologique montraient une expression de la P53 inférieure à 50%.

Tableau 21: Immunoexpression de la P53 selon le type histologique

		Type histologique				Total
		MB classique	MB Desmoplasique/ nodulaire	MB à nodularité extensive	MB Anaplasique/ à grandes cellules	
P53%	Négative	3	13	0	5	21
	< 25%	4	8	0	0	12
	25-50%	3	3	1	0	7
	>50%	0	2	0	1	3
Total		10	26	1	6	43

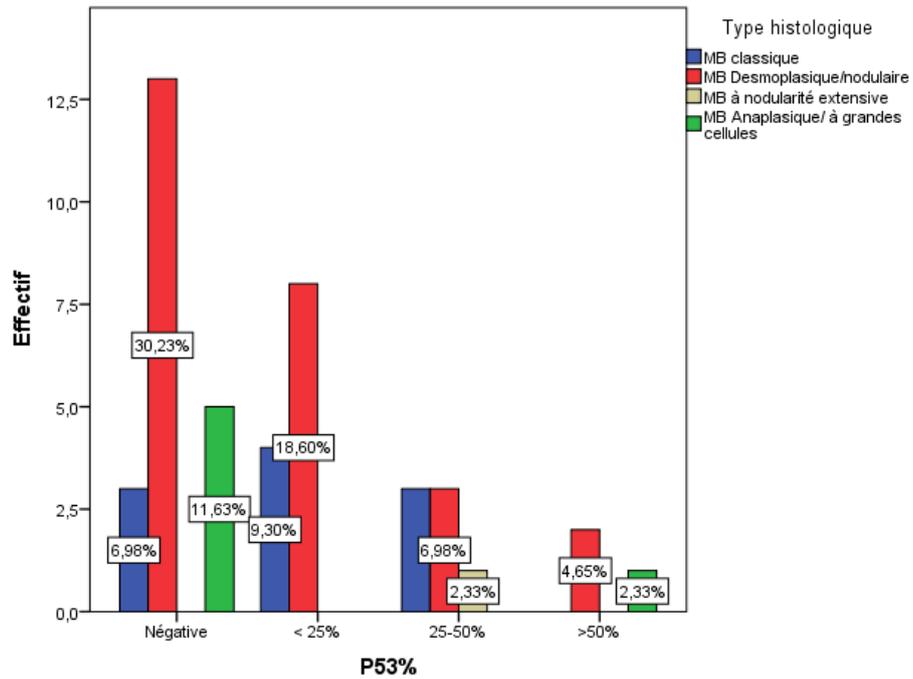


Figure 52: Fréquence de l'expression de la P53 selon le type histologique

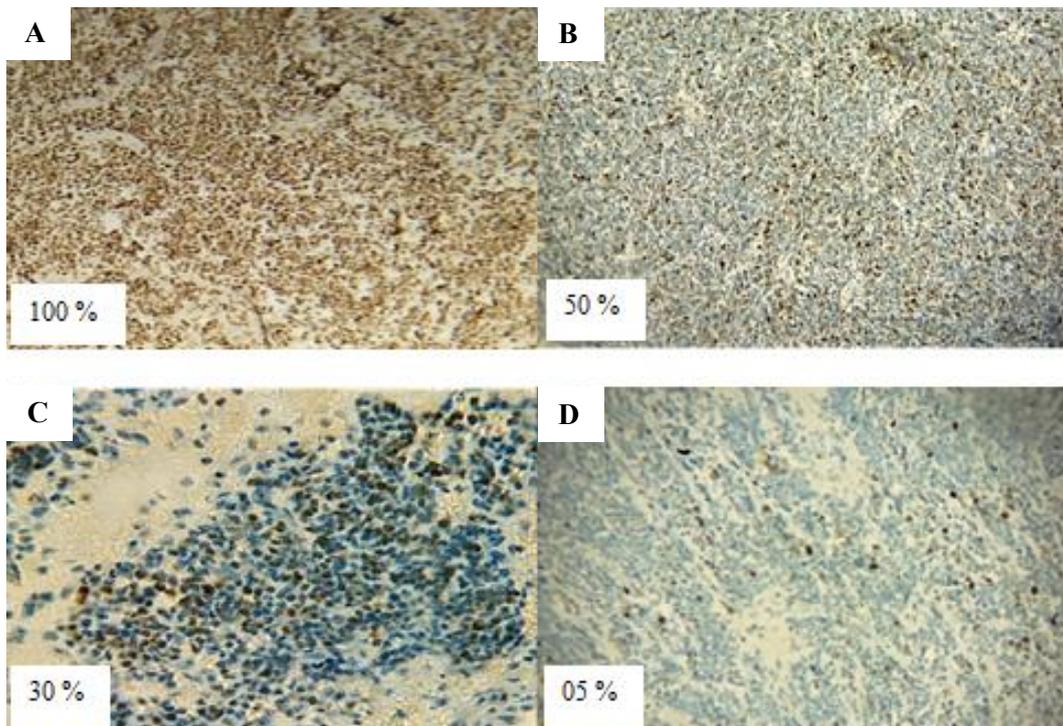


Figure 53: Immunoeexpression de la P53 dans les MB

- A : MB anaplasique chez un enfant de 10 ans avec une expression de la P53 évaluée à 100% (GX 20).
- B : MB desmoplasique chez une fillette de 13 ans avec une expression de la P53 évaluée à 50% (GX 20).
- C : MB classique chez un garçon de 13 ans avec une expression de la P53 estimée à 30% (GX 40).
- D : MB desmoplasique/nodulaire chez un garçon de 4 ans avec une expression de la P53 estimée à 5% (GX40).

✓ P53 et sous-groupes moléculaires des MB

L'immunoexpression de la P53 au-delà de 50% de la population tumorale a été retrouvée dans 6.97% de façon homogène dans les 3 groupes étudiés ($p = 0.7$) (Tableau 22, Figure 54).

L'analyse de corrélation bivariée par le test de Pearson n'a pas montré une différence statistiquement significative entre l'immunoexpression nucléaire de la P53 et les sous-groupes moléculaires des MB ($p = 0.4$).

Tableau 22: Immunoexpression de la P53 selon le sous-groupe moléculaire des MB

		Sous-groupe moléculaire			Total
		MB _{WNT}	MB _{SHH}	Non WNT/SHH	
P53%	Négative	4	8	9	21
	< 25%	3	5	4	12
	25-50%	1	5	1	7
	>50%	1	1	1	3
Total		9	19	15	43

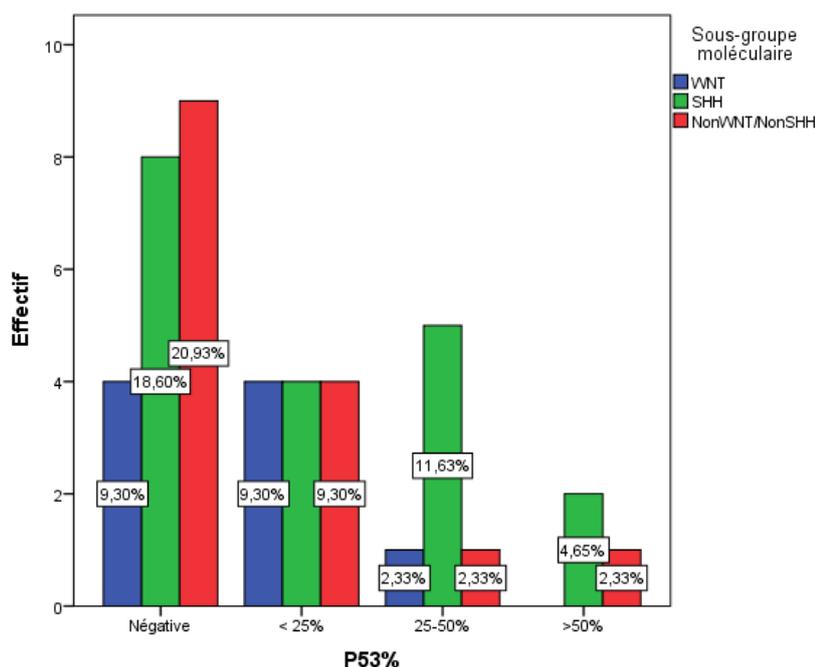


Figure 54: Fréquence de l'expression de la P53 selon les sous-groupes moléculaires

5. Expression de la GFAP dans les MB

✓ GFAP et types histologiques des MB

L'immunoréactivité de la GFAP a été constatée dans 41.86% des MB avec prédominance du type histologique desmoplasique/nodulaire (42.30%) (**Tableau 23, Figure 55**) ($p = 0.5$). 50% des MB anaplasiques/ à grandes cellules n'ont pas exprimé ce marqueur glial (**Figure 56**). L'analyse de la corrélation bivariée par le test de Pearson n'a pas montré une différence significative entre l'immunoexpression de la GFAP par rapport aux types histologiques ($p = 0.3$).

Tableau 23: Expression de la GFAP fonction du type histologique des MB

		Type histologique				
		MB Desmoplasique/ nodulaire		MB à nodularité extensive	MB Anaplasique/ à grandes cellules	Total
GFAP		MB classique				
Positive		3	11	1	3	18
Négative		7	15	0	3	25
Total		10	26	1	6	43

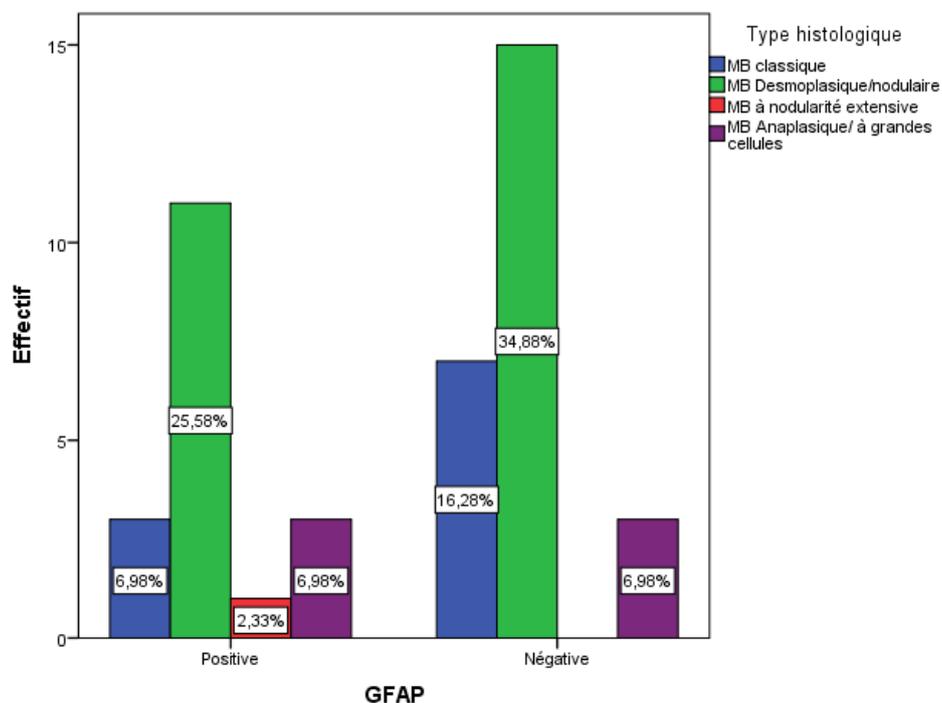


Figure 55: Fréquence de l'expression de la GFAP dans les différents types histologiques des MB

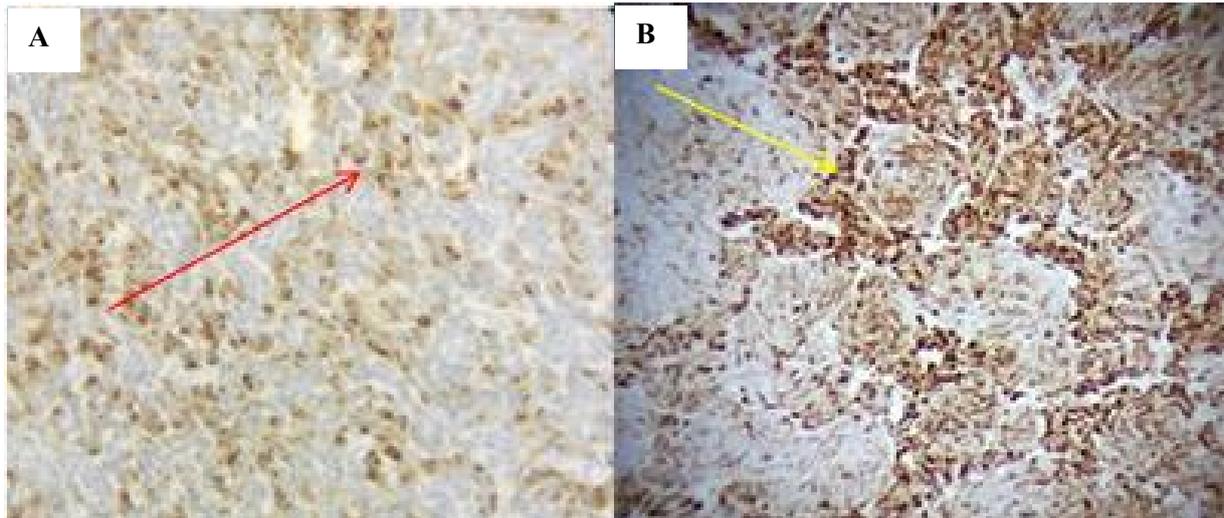


Figure 56: Immunoeexpression du marqueur glial GFAP dans le MB

A : Expression cytoplasmique para nucléaire en croissant dans un MB anaplasique (flèche rouge, GX 20). **B :** Expression cytoplasmique internodulaire intense et intranodulaire faible dans un MB desmoplasique/nodulaire (flèche jaune, GX20)

✓ *GFAP et sous-groupes moléculaires des MB*

L'immunoexpression du marqueur glial GFAP a été retrouvé dans 44.44% des MB_{WNT}, 47.36% des MB_{SHH}, 66.66% des MB Non_{WNT/SHH} ($p = 0.7$). Elle a été négative dans 58.13% (Tableau 24, Figure 57).

L'analyse bivariée de corrélation par le test de Pearson n'a pas révélé une différence statistiquement significative entre l'immunoexpression de la GFAP et les sous-groupes moléculaires des MB ($p = 0.09$).

Tableau 24: Expression de la GFAP selon les sous-groupes moléculaires

		Sous-groupe moléculaire			Total
		WNT	SHH	NonWNT/nonSHH	
GFAP	Positive	4	9	5	18
	Négative	5	10	10	25
Total		9	19	15	43

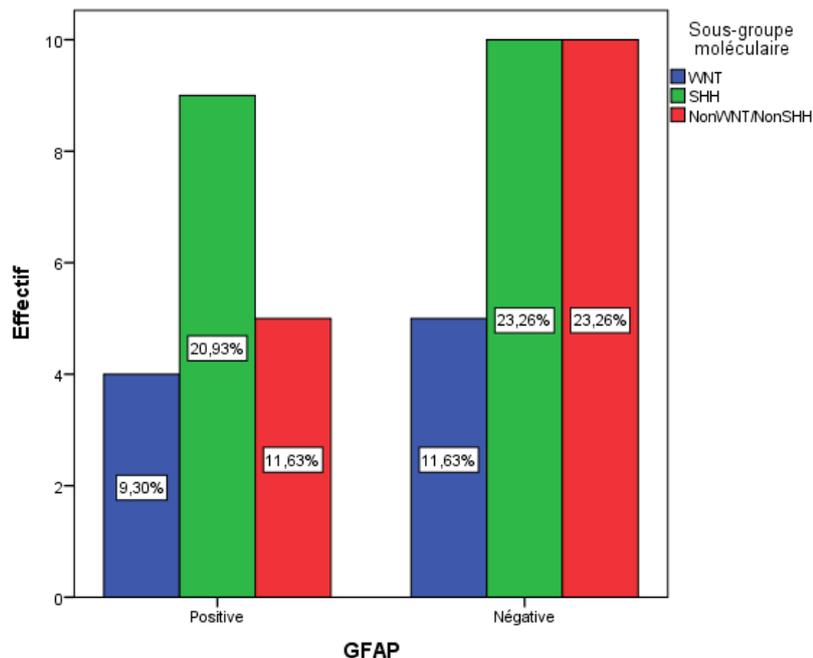


Figure 57: Fréquence de l'expression de la GFAP selon le sous-groupe moléculaire des MB

6. Expression de la β caténine dans les MB

✓ β caténine et types histologiques des MB

Les MB ont exprimé la β caténine nucléaire en IHC dans 12.82% des cas dont 60% ont été des MB desmoplasique/nodulaire et 40% de MB classique ($p = 0.01$). Les MB anaplasique/ à grandes cellules n'ont pas exprimé la β caténine dans notre cohorte (Tableau 25, Figure 58). 9.3% (4/43 cas) des cas ont été non contributifs techniquement après deux tentatives.

L'immunoexpression nucléaire de la β caténine au-delà de 10% a été de 6.97% (3 cas/43 cas) (Tableau 26, Figure 59) dont 66.66% dans le type desmoplasique/nodulaire et 33.33% dans la forme classique ($p = 0.9$).

L'analyse de corrélation bivariée par le test de Pearson n'a pas montré une différence statistiquement significative entre l'immunoexpression de la β caténine nucléaire > 10% et les types histologiques des MB ($p = 0.2$).

Tableau 25: Expression de la β caténine selon le type histologique des MB

		Type histologique				Total
		MB classique	MB Desmoplasique/ nodulaire	MB à nodularité extensive	MB Anaplasique/ à grandes cellules	
β cat	Nucléaire	2	3	0	0	5
	Cytoplasmique	8	22	0	4	34
	Non contributive	0	1	1	2	4
Total		10	26	1	6	43

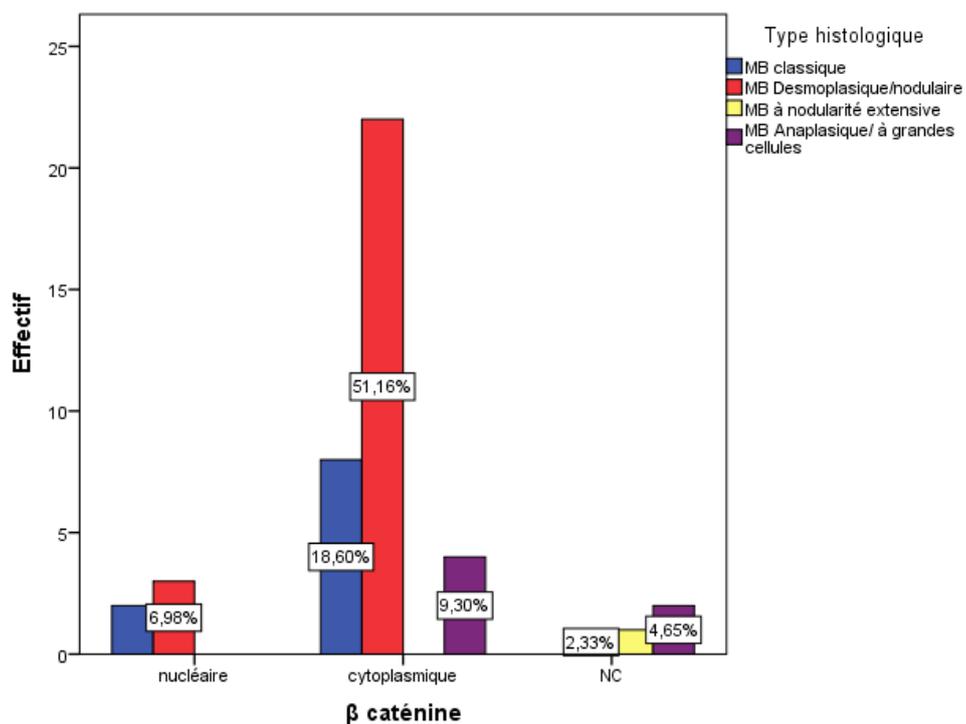


Figure 58: Fréquence de l'expression de la β caténine selon le type histologique des MB

Tableau 26: Expression de la β caténine nucléaire selon un cut off de 10%

	Type histologique					Total
	MB			MB		
	MB classique	Desmoplasique/ nodulaire	MB à nodularité extensive	Anaplasique/ à grandes cellules		
β catNUC	<1%	8	23	1	6	38
	1-10%	1	1	0	0	2
	> 10%	1	2	0	0	3
Total		10	26	1	6	43

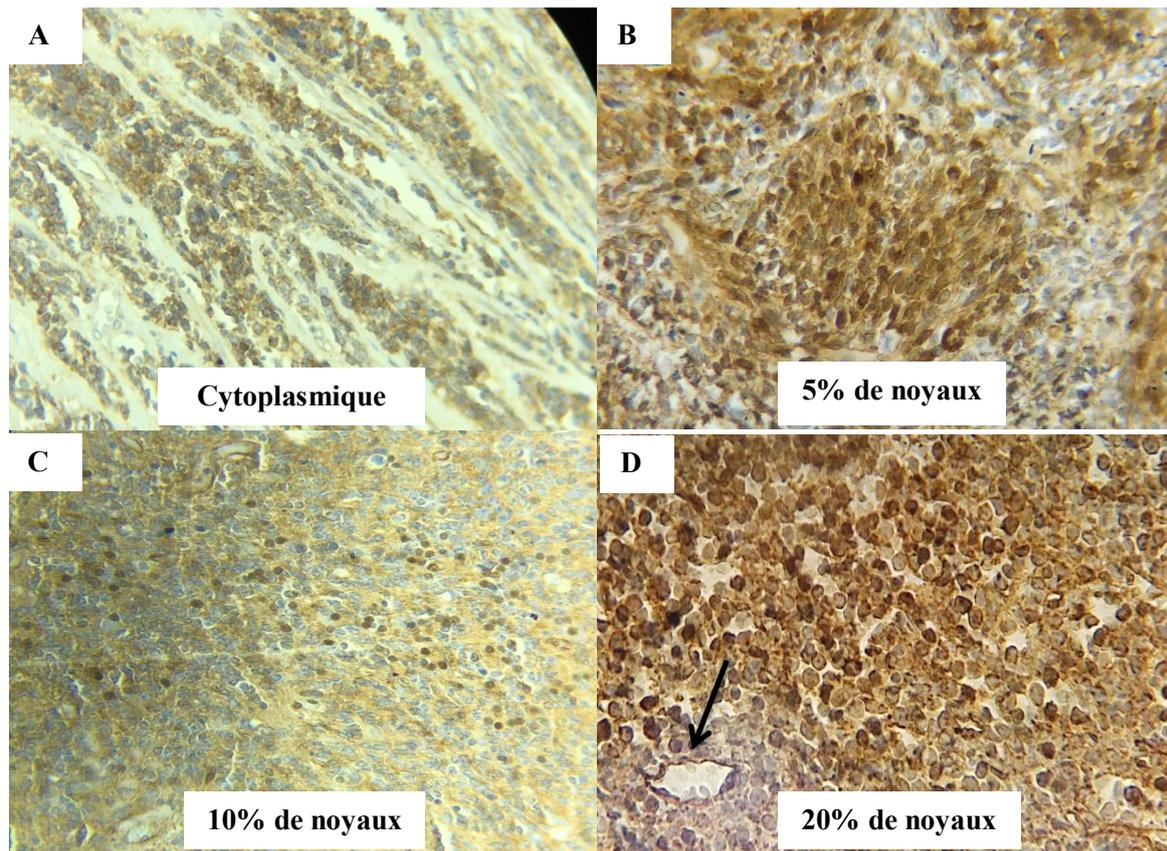


Figure 59: Niveaux d'expression de la β caténine nucléaire dans les MB
A : immunoexpression cytoplasmique pure (GX 20). *B* : immunoexpression nucléaire estimée à 5% (GX 20)
C : immunoexpression nucléaire estimée à 10% (GX 20). *D* : immunoexpression estimée à 20% (GX 40).
Flèche : témoin interne : vaisseaux (cytoplasme et noyau des cellules endothéliales).

✓ β caténine et sous-groupes moléculaires des MB

L'immunoréactivité nucléaire à la β caténine au-delà de 10% des cellules tumorales a été constaté dans 11.62% des MB dont 60% des MB_{WNT} et 40% des MB_{SHH} ($p=0.07$).

Aucun cas de MB Non_{WNT/SHH} n'a surexprimé de la β caténine en nucléaire (**Tableau 27, Figure 60**).

L'analyse de corrélation bivariée de Pearson a montré une différence significative entre l'immunoexpression nucléaire de la β caténine et les sous-groupes moléculaires WNT si > 10% et SHH si l'expression se situait entre 1 et 10% ($p=0.01$).

Tableau 27: Expression de la β caténine selon les sous-groupes moléculaires des MB

		Sous-groupe moléculaire			Total
		MB _{WNT}	MB _{SHH}	Non _{WNT/SHH}	
β cat	Nucléaire	3	2	0	5
	Cytoplasmique	6	16	12	34
	NC	0	1	3	4
Total		9	19	15	43

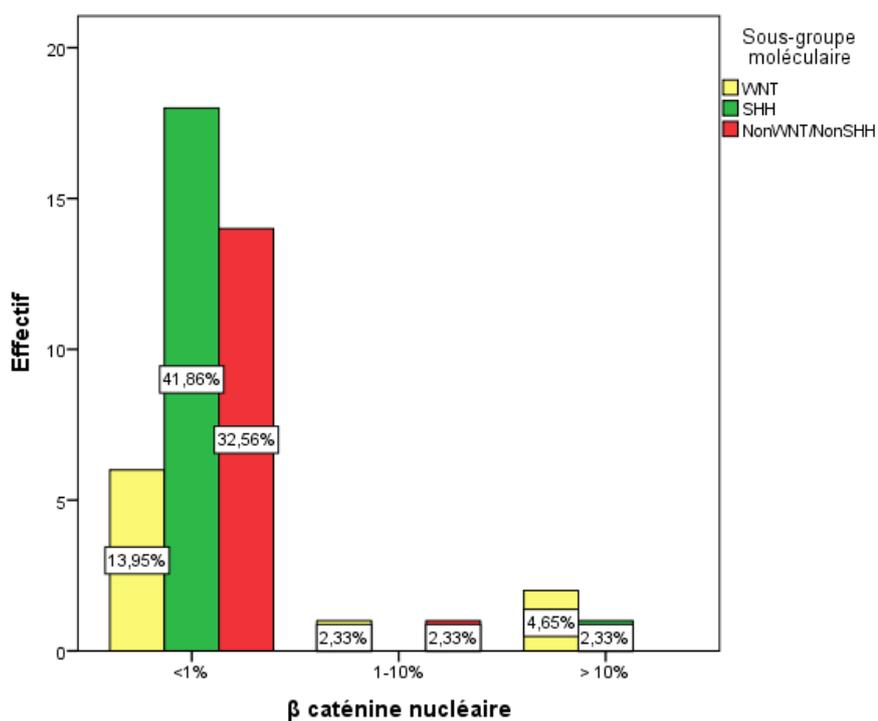


Figure 60: Fréquence de l'expression de la β caténine nucléaire (cut off > ou = 10%) selon les sous-groupes moléculaires des MB

7. Expression du GAB1 dans les MB

L'immunoexpression du GAB1 a été constaté dans 60% (6 cas/10) des MB classiques, 42.3% (11cas/26) des MB desmoplasique/nodulaire et dans aucun cas de MB anaplasique/ à grandes cellules (0/6 cas) (**Tableau 28, Figure 61-62-63**).

Il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre le type histologique des MB et l'immunoexpression du GAB1 ($p = 0.18$).

L'analyse de corrélation bivariée de Pearson n'a pas démontré une différence statistiquement significative entre les types histologiques et l'immunoexpression du GAB1 ($p = 0.07$).

Tableau 28: Expression du GAB1 selon les types histologiques des MB

		Type histologique				Total
		MB classique	MB Desmoplasique/ nodulaire	MB à nodularité extensive	MB Anaplasique/ à grandes cellules	
GAB1	Positif	6	11	1	0	18
	Négatif	4	13	0	6	23
	NC	0	2	0	0	2
Total		10	26	1	6	43

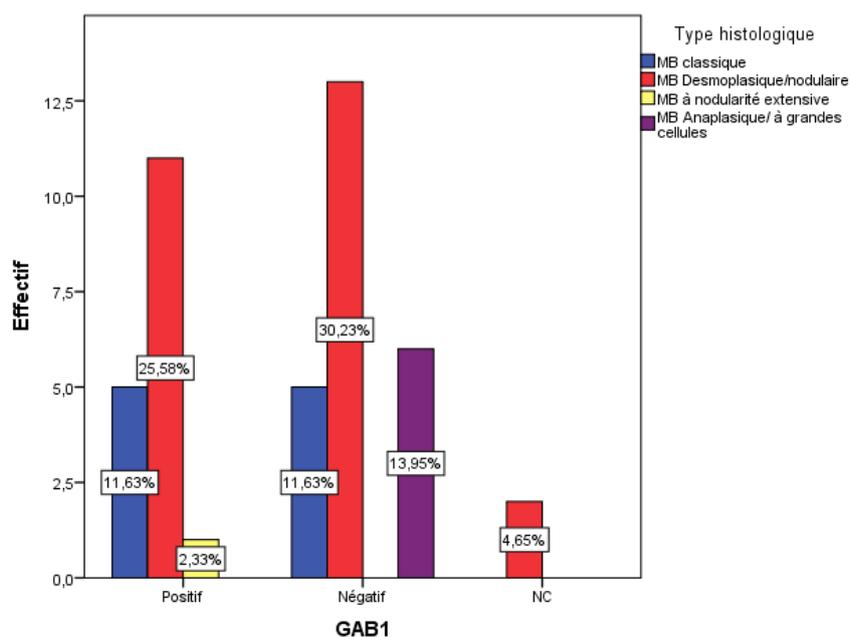


Figure 61: Fréquence de l'expression du GAB1 selon le type histologique des MB

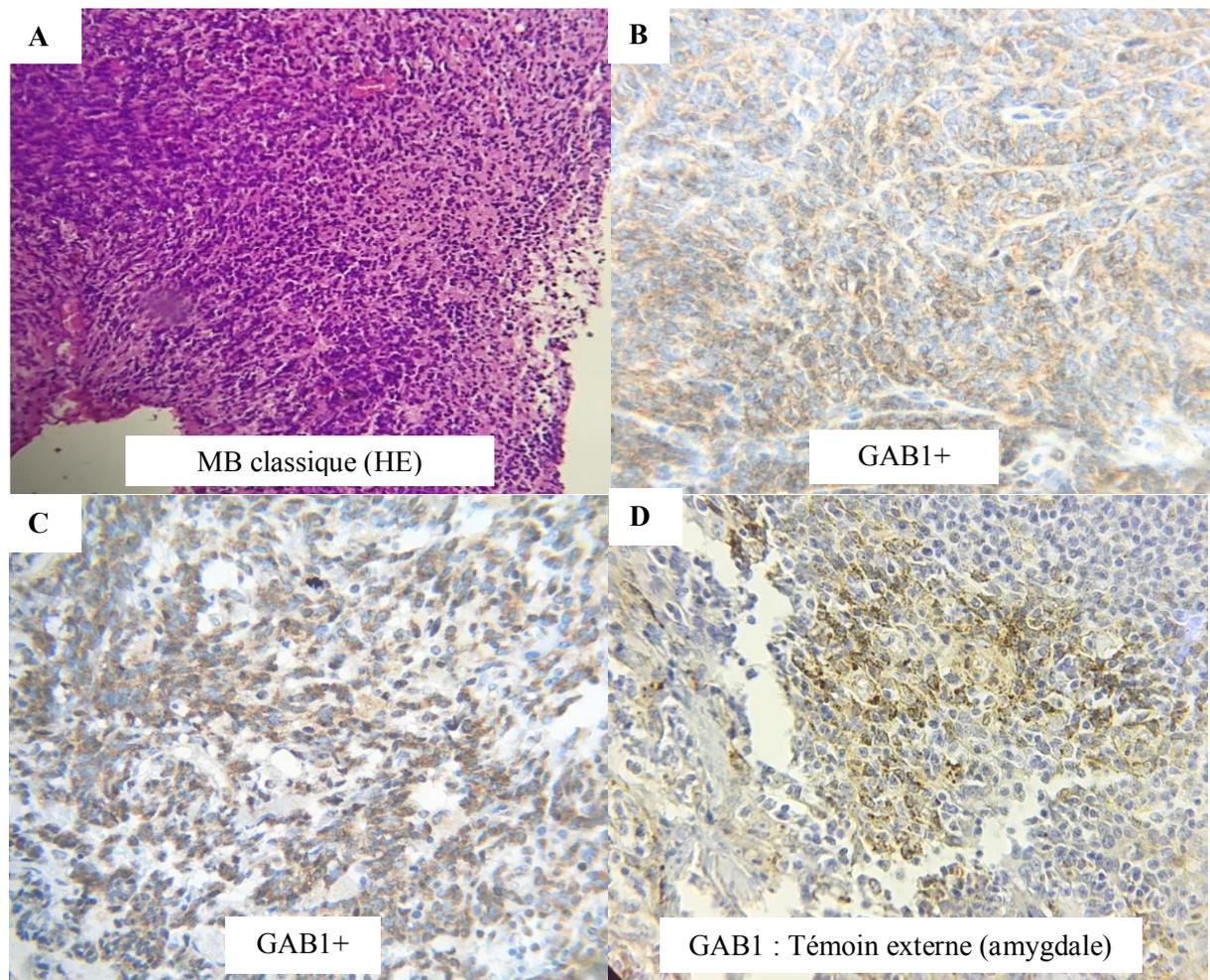


Figure 62: *Immunoexpression du GAB1 dans un MB classique voie SHH mutée. Homme de 22 ans*
A : Morphologie du MB classique sans accentuation du réseau réticulinique (GX 10). B-C : immunoexpression cytoplasmique du GAB1 (GX40). D : témoin externe : amygdale (GX40).

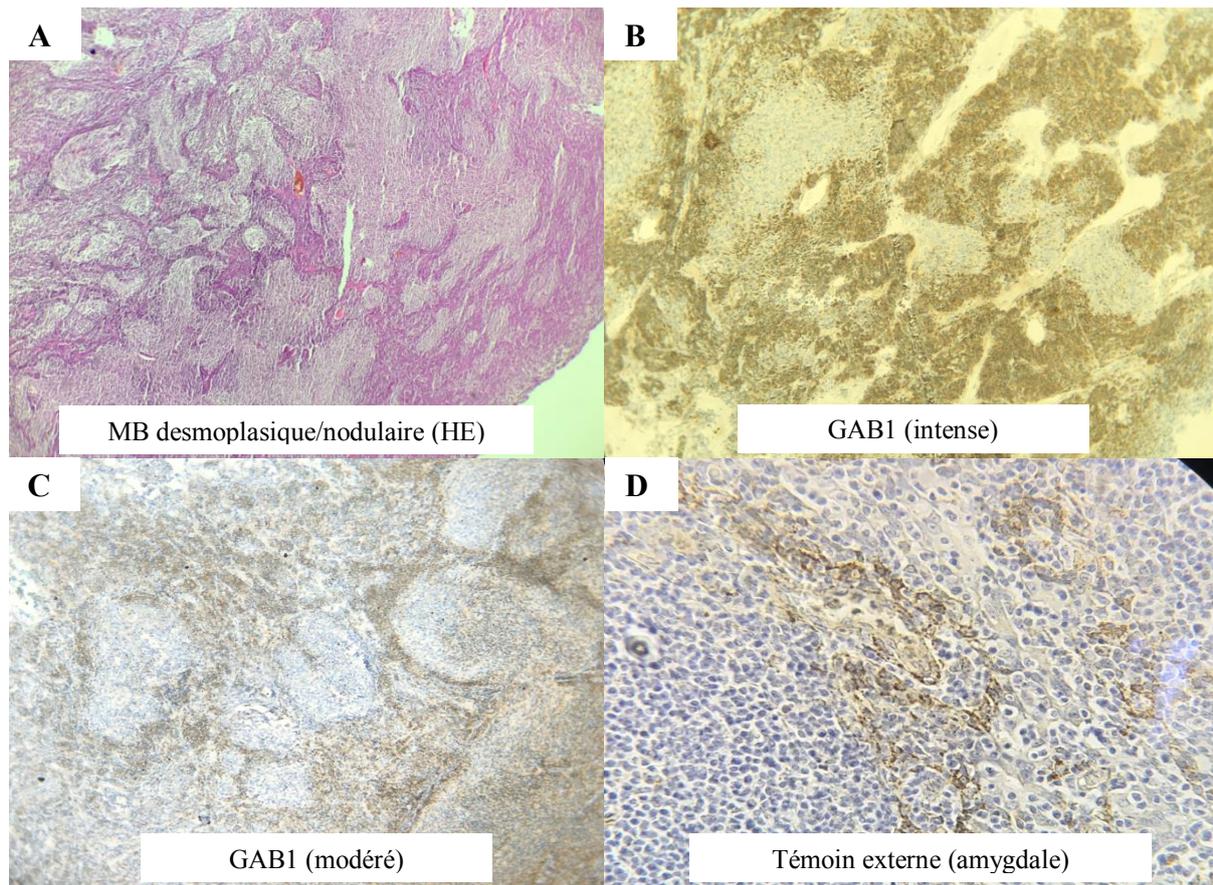


Figure 63: Immunoeexpression du GAB1 dans un MB desmoplasique/nodulaire voie SHH mutée. Garçon de 05 ans
A : morphologie d'un MB desmoplasique nodulaire (GX10). **B :** immunoeexpression cytoplasmique d'intensité marquée du GAB1 en internodulaire (GX10). **C :** immunoeexpression cytoplasmique d'intensité modérée du GAB1 en internodulaire également (GX10). **D :** témoin externe : amygdale (GX10).

8. Expression de la Filamine A dans les MB

L'étude immunohistochimique a été interprétée dans 42 cas. Un cas est revenu non contributif techniquement à deux reprises.

L'immunoeexpression de la Filamine A a été relevé dans 73.07% des MB desmoplasique/nodulaire, 70% des MB classique, 100% des MB à nodularité extensive et 20% des MB anaplasique/à grandes cellules (**Tableau 29, Figure 64-65**).

Il n'a pas été constaté de lien statistiquement significatif entre le type histologique et l'immunoeexpression de la Filamine A en immunohistochimie ($p = 0.29$).

L'analyse de corrélation bivariée par le test de Pearson n'a pas montré une différence statistiquement significative entre l'immunoeexpression de la Filamine A et les types histologiques des MB ($p = 0.1$).

Tableau 29: Immunoexpression de la Filamine A selon les types histologiques des MB

		Type histologique					
		MB Desmoplasique/ nodulaire		MB à nodularité extensive		MB Anaplasique/ à grandes cellules	Total
	MB classique						
Filamine A	Cytoplasmique +	7	19	1	1		28
	Négative -	3	6	0	4		13
	NC	0	1	0	0		1
Total		10	26	1	5		42

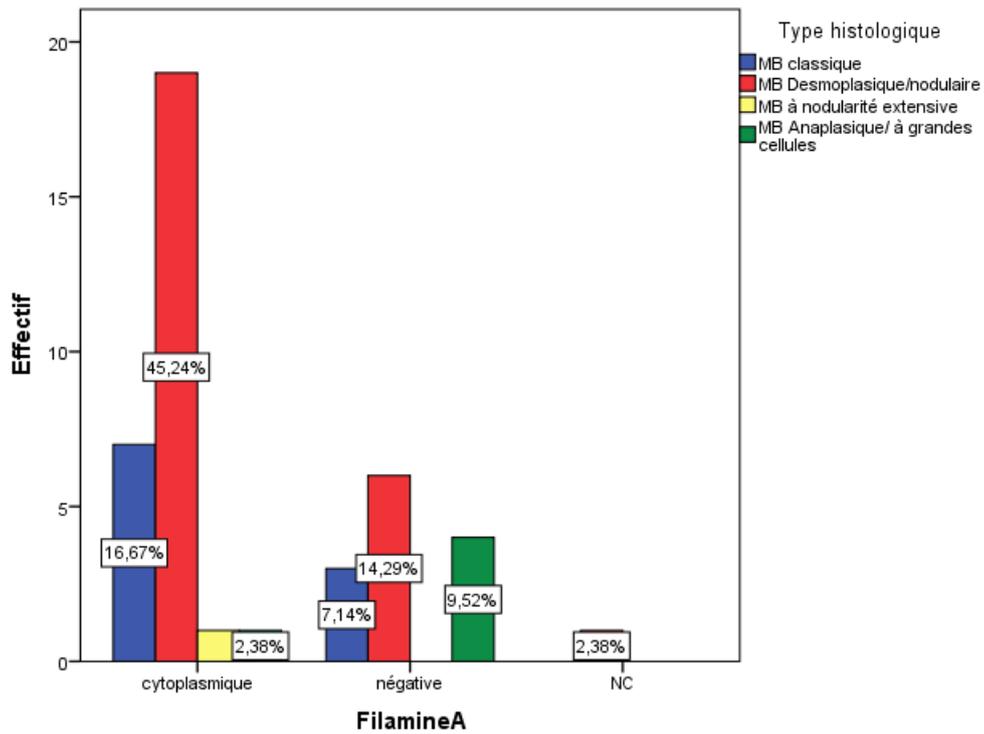


Figure 64 : Fréquence de l'expression de la Filamine A selon les types histologiques des MB

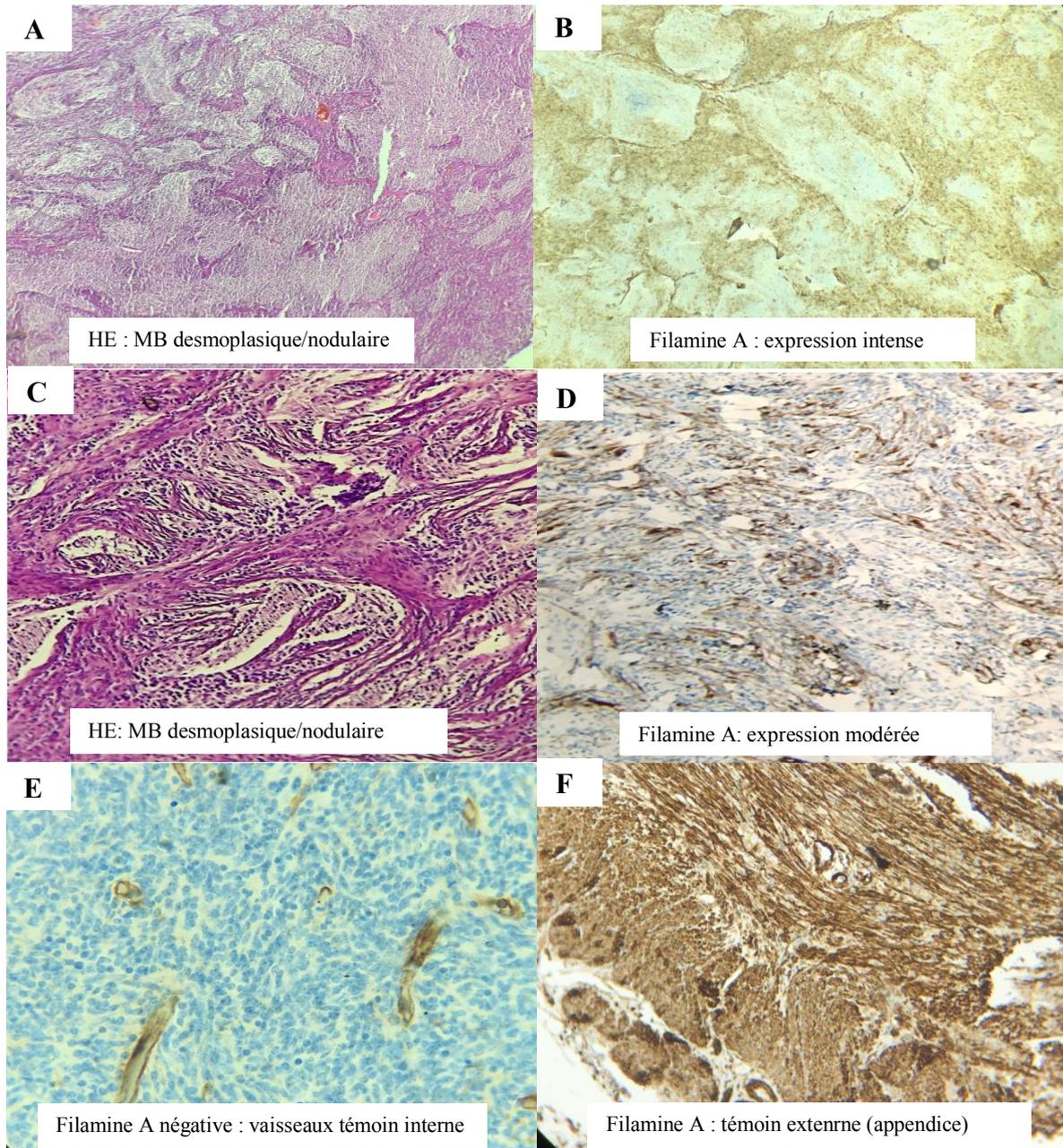


Figure 65: Immunoeexpression de la Filamine A dans les MB

A-B-C-D : Immunoeexpression cytoplasmique internodulaire dans un MB desmoplasique/nodulaire (GX 10). **E :** Filamine A négative dans un MB classique avec Vaisseaux témoins positifs (GX20). **F :** Filamine A : Témoin externe : Appendice (GX 20).

9. Corrélation statistique entre GAB1 et Filamine A dans les MB

Dans notre cohorte de MB, nous avons retrouvé un lien statistiquement significatif entre l'immunoexpression du GAB1 et la Filamine A ($p = 0.000$) (Tableau 30-31).

Tableau 30: Analyse de corrélation bivariée entre l'immunoexpression du GAB1 et de la Filamine A dans les MB

		GAB1			Total
		Positif	Négatif	NC	
Filamine A	Cytoplasmique	17	10	1	28
	Négative	1	12	0	13
	NC	0	0	1	1
Total		18	22	2	42

Tableau 31: Corrélation bivariée (tableau croisé) entre GAB1 et Filamine A dans les MB

		Filamine	
		A	GAB1
Filamine A	Corrélation de Pearson	1	,528**
	Sig. (bilatérale)		,000
	N	42	42
GAB1	Corrélation de Pearson	,528**	1
	Sig. (bilatérale)	,000	
	N	42	43

** . La corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral).

10. Expression du récepteur p75NGFR dans les MB

✓ P75NGFR et les types histologiques des MB

L'immunoexpression du p75NGFR a été retrouvée dans 50% des MB classiques (5 cas/10), 46.15% des MB desmoplasique/nodulaire (12 cas / 26). Le seul cas de MB à nodularité extensive a exprimé cet anticorps (Tableau 32, Figure 66-67). Les 06 cas de MB anaplasiques / à grandes cellules n'ont pas exprimé le p75NGFR ($p = 0.103$).

Tableau 32: Immunoexpression du récepteur p75NGFR selon les types histologiques des MB

		Type histologique				Total
		MB		MB Anaplasique/		
		MB classique	Desmoplasique/nodulaire	MB à nodularité extensive	à grandes cellules	
P75NGFR	Positif	5	12	1	0	18
	Négatif	5	14	0	6	25
Total		10	26	1	6	43

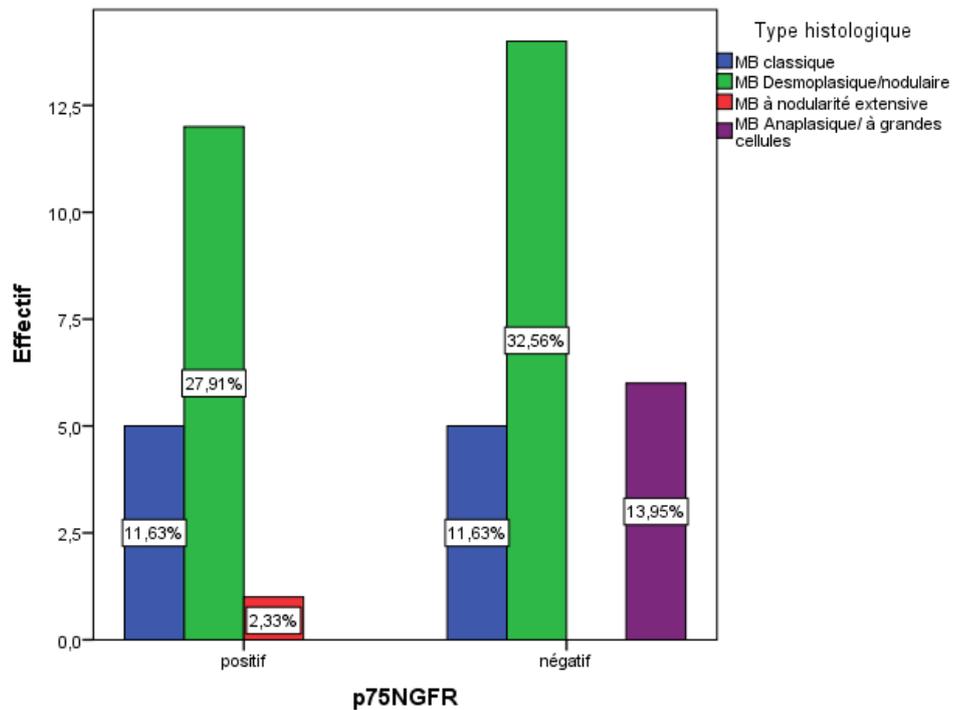


Figure 66: Fréquence de l'expression du récepteur p75NGFR selon les types histologiques des MB

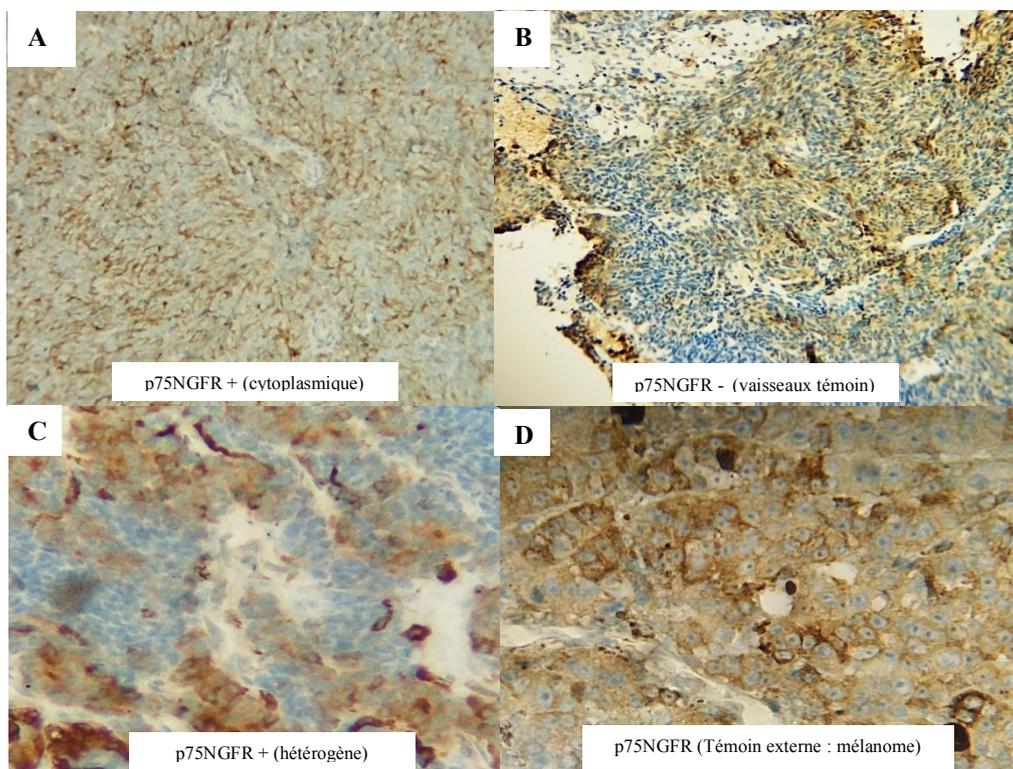


Figure 67: Immunoeexpression de p75NGFR dans les différents types histologiques des MB
 A : Expression membranaire diffuse du p75NGFR dans un MB classique (GX 20). B : p75NGFR négatif dans un MB classique avec témoin interne vasculaire positif (GX 20). C : expression membrano-cytoplasmique hétérogène du p75NGFR dans un MB desmoplasique/nodulaire (GX 40). D : Témoin externe positif (Mélanome, GX 40).

✓ *P75NGFR et groupes moléculaires des MB*

94.73% des MB_{SHH} ont exprimé le p75 NGFR (18/19 cas) ($p = 0.000$) tandis que les MB_{WNT} (0/9) et les MB Non_{WNT/SHH} (15/15) n'ont pas exprimé cet anticorps (**Tableau 33, Figure 68**).

Nous avons constaté une corrélation statistiquement significative entre p75NGFR vs MB Non_{WNT/SHH} ($p = 0.000$), p75NGFR vs MB_{SHH} ($p = 0.000$), p75NGFR vs MB_{WNT} ($p = 0.004$) (**Tableau 34-35-36**).

Tableau 33: Immunoexpression du p75NGFR selon les sous-groupes moléculaires des MB

		Sous-groupe moléculaire			Total
		MB _{WNT}	MB _{SHH}	MB Non _{WNT/SHH}	
p75NGFR	Positif	0	18	0	18
	Négatif	9	1	15	25
Total		9	19	15	43

Tableau 34: p75NGFR dans le sous-groupe MB Non_{WNT/SHH}

		MB Non _{WNT/SHH}		Total	<i>p</i>
		Non _{WNT/SHH}	WNT/SHH		
p75NGFR	Positif	0	18	18	0.000
	Négatif	15	10	25	
Total		15	28	43	

Tableau 35: p75NGFR dans le sous-groupe MB_{SHH}

		MB _{SHH}		Total	<i>p</i>
		SHH mutée	SHH non mutée		
p75NGFR	Positif	18	0	18	0.000
	Négatif	1	24	25	
Total		19	24	43	

Tableau 36: p75NGFR dans le sous-groupe MB_{WNT}

		WNT		Total	<i>p</i>
		mutée	non mutée		
p75NGFR	Positif	0	18	18	0.004
	Négatif	9	16	25	
Total		9	34	43	

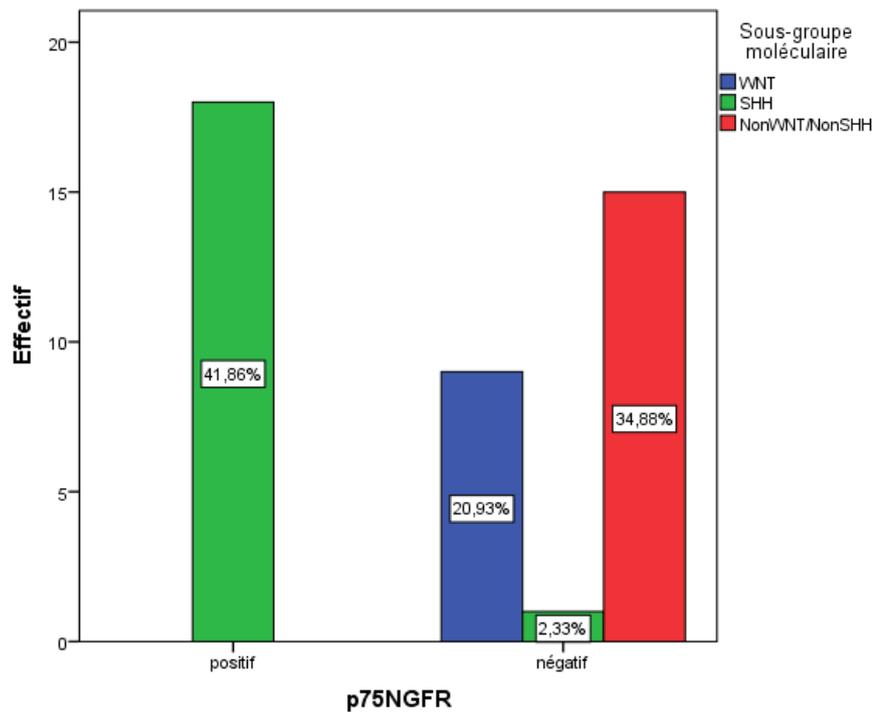


Figure 68: Fréquence de l'expression du récepteur p75NGFR selon les sous-groupes moléculaires des MB.

11. Expression de l'OTX2 dans les MB

✓ OTX2 et types histologiques des MB

L'immunoexpression de l'OTX2 a été détecté dans 50% des MB classique (5 cas/10), 50% des MB desmoplasique/nodulaire (13 cas /26) et aucun cas des MB anaplasique/ à grandes cellules ($p = 0.08$). Le seul cas MB à nodularité extensive n'a pas exprimé cet anticorps (**Tableau 37, Figure 69-70**).

Tableau 37: Immunoexpression de l'OTX2 selon les types histologiques des MB

		Type histologique				
		MB				
		MB classique	Desmoplasique/nodulaire	MB à nodularité extensive	MB Anaplasique/à grandes cellules	Total
OTX2	Positif	5	13	0	6	24
	Négatif	5	13	1	0	19
Total		10	26	1	6	43

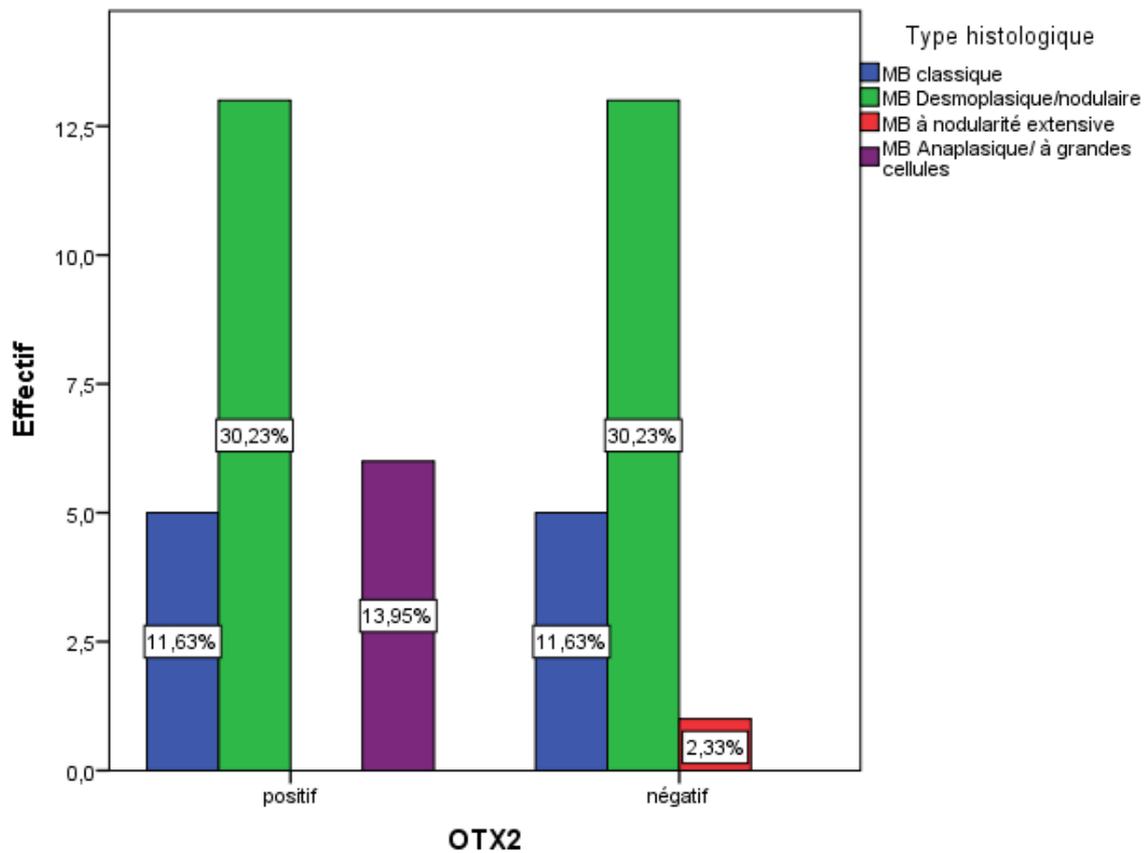


Figure 69: Fréquence de l'expression de l'OTX2 selon les types histologiques des MB

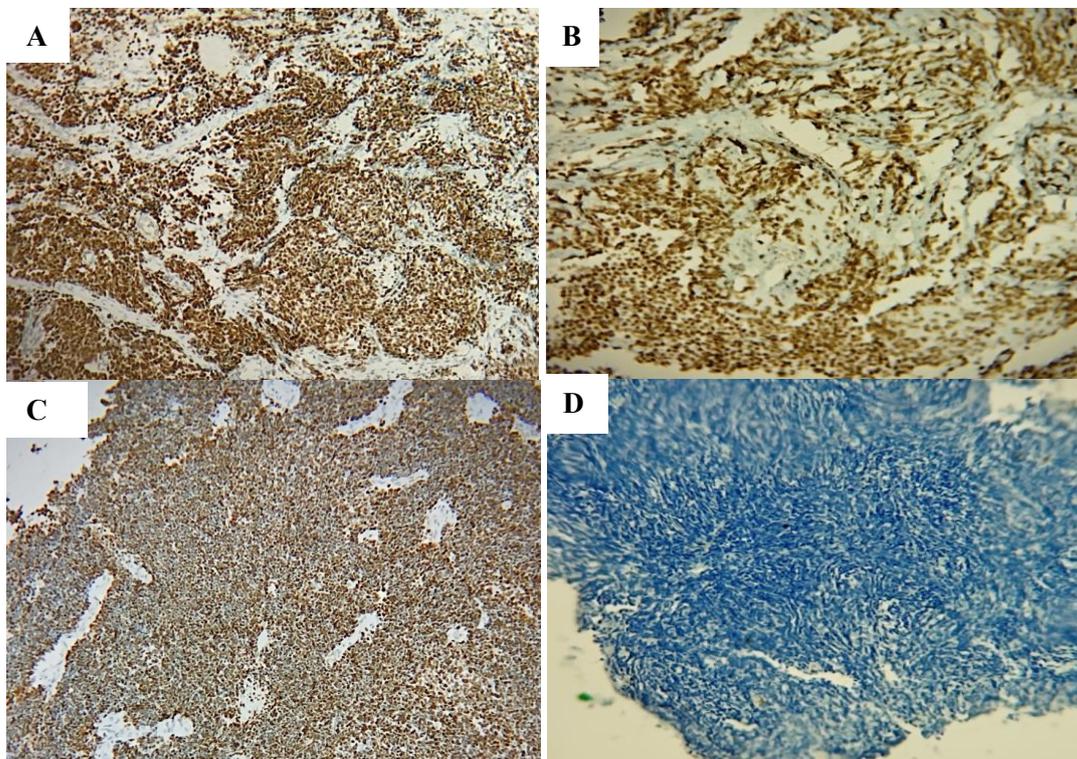


Figure 70: Immunoexpression de l'OTX2 selon les types histologiques des MB

A-B: Expression nucléaire de l'OTX2 dans un MB desmoplasique/nodulaire (GX 10-GX 40). C : OTX2 nucléaire dans un MB classique (GX 10). D : OTX2 négatif dans un MB desmoplasique/nodulaire (GX 20)

✓ *OTX2 et sous-groupes moléculaires des MB*

L'immunoexpression de l'OTX2 a été détecté dans 100% des cas de MB_{WNT} (9/9) ($p = 0.002$) et 100% des cas de MB Non_{WNT/SHH} (15/15) ($p = 0.000$). Aucun cas de MB_{SHH} n'a exprimé cet anticorps ($p = 0.000$) (Tableau 38-39-40-41).

Tableau 38: Immunoexpression de l'OTX2 selon les sous-groupes moléculaires

		Sous-groupe moléculaire			Total
		MB _{WNT}	MB _{SHH}	MB Non _{WNT/SHH}	
OTX2	Positif	9	0	15	24
	Négatif	0	19	0	19
Total		9	19	15	43

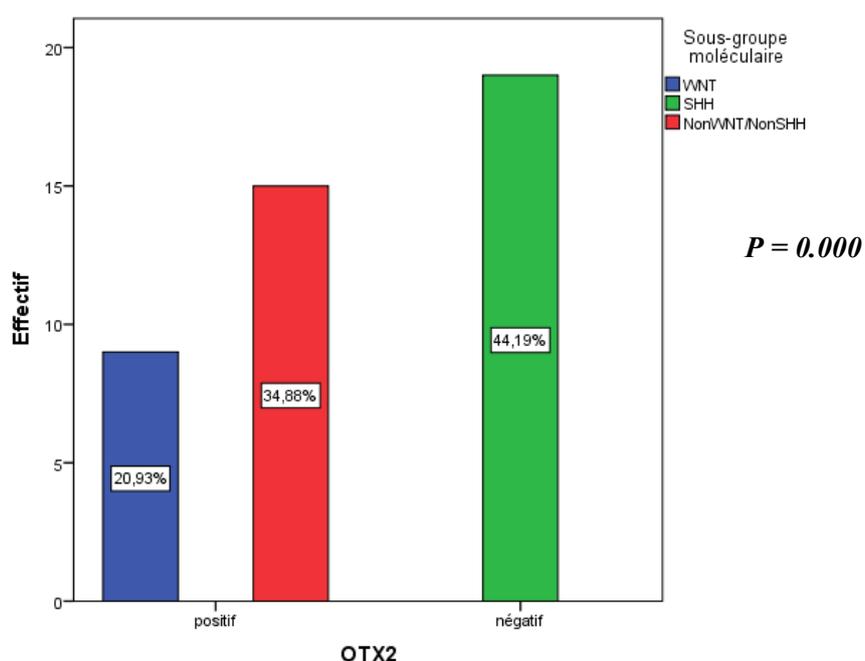


Figure 71 : Fréquence de l'expression de l'OTX2 selon les sous-groupes moléculaires des MB

Tableau 39: Expression de l'OTX2 dans les MB Non WNT/Non SHH

		Non WNT/SHH		Total	$P = 0.000$
		Non SHH/WNT	SHH/WNT		
OTX2	positif	15	9	24	
	négatif	0	19	19	
Total		15	28	43	

Tableau 40: Expression de l'OTX2 dans les MB SHH

		SHH		Total
		mutée	non mutée	
OTX2	positif	0	24	24
	négatif	19	0	19
Total		19	24	43

P = 0.000**Tableau 41:** Expression de l'OTX2 dans les MB

WNT

		WNT		Total
		mutée	non mutée	
OTX2	positif	9	15	24
	négatif	0	19	19
Total		9	34	43

P = 0.002**12. Tableau croisé de l'ensemble des anticorps testés avec test de corrélation bivariée**

Nous avons constaté une corrélation statistiquement significative entre GAB1, Filamine A, OTX2 et p75NGFR (Tableau 42).

Nous n'avons pas constaté une corrélation statistiquement significative concernant la P53 et la β caténine.

Tableau 42: Corrélation bivariée entre les différents immunomarqueurs testés

		P75NGFR	OTX2	P53%	GAB1	Filamine A	β cat NUC
P75NGFR	Corrélation de Pearson	1	-,954**	-,266	,727**	,587**	,118
	Sig. (bilatérale)		,000	,084	,000	,000	,452
	N	43	43	43	43	42	43
OTX2	Corrélation de Pearson	-,954**	1	,224	-,776**	-,617**	-,133
	Sig. (bilatérale)	,000		,148	,000	,000	,394
	N	43	43	43	43	42	43
P53%	Corrélation de Pearson	-,266	,224	1	-,165	-,119	,113
	Sig. (bilatérale)	,084	,148		,291	,452	,469
	N	43	43	43	43	42	43
GAB1	Corrélation de Pearson	,727**	-,776**	-,165	1	,584**	,060
	Sig. (bilatérale)	,000	,000	,291		,000	,701
	N	43	43	43	43	42	43
Filamine A	Corrélation de Pearson	,587**	-,617**	-,119	,584**	1	-,154
	Sig. (bilatérale)	,000	,000	,452	,000		,330
	N	42	42	42	42	42	42
β catNUC	Corrélation de Pearson	,118	-,133	,113	,060	-,154	1
	Sig. (bilatérale)	,452	,394	,469	,701	,330	
	N	43	43	43	43	42	43

** . La corrélation est significative au niveau
0,01 (bilatéral).

13. Profil immunohistochimique récapitulatif corrélé aux sous-groupes moléculaires des MB

Les différents testing d'anticorps utilisés et croisés selon le type histologique et les sous-groupes moléculaires des MB, soumis aux différents tests statistiques (Khi2 et corrélation bivariée Pearson) ont démontré les résultats suivants, résumés dans le tableau 43-44.

Tableau 43: Profil immunohistochimique des sous-groupes moléculaires dans notre cohorte

Groupe/Ac	β caténine	GAB1	Filamine A	P75NGFR	OTX2	P53
MB _{WNT}	Nucléaire	-	+	-	+	+/-
MB _{SHH}	Cyto	+	+	+	-	+/-
MB Non WNT/SHH	Cyto	-	-	-	+	+/-

Tableau 44: Sous-groupes moléculaires des MB selon l'aspect morphologique et le profil immunohistochimique (N=43)

Groupe moléculaire	Histologie	IHC
WNT activé (9/43) 20,93%	Classique (11,11%) D/N (77,77%) A/GC (11,11%)	β caténine nucléaire > 10% Filamine A positive GAB1 négatif OTX2 positif P75NGFR négatif
SHH activé (19/43) 44,19%	Classique (31,57%) D/N (63,15%) NE (5,26%) Anapl/GC 0%	GAB1 positif Filamine A positive β caténine cytoplasmique OTX2 négatif P75NGFR positif
Non WNT/Non SHH (15/43) 34,88%	Classique (20%) Desmo/N (46,66%) A/GC (33,33%)	GAB1 négatif Filamine A négative β caténine cytoplasmique P75NGFR négatif OTX2 (probablement sous-groupe 4)

D/N : desmoplasique nodulaire, A/GC : anaplasique / à grandes cellules, NE : nodularité extensive

I-5 Etude descriptive des sous-groupes moléculaires des MB

I-5-A Distribution des sous-groupes moléculaires des MB

Le sous-groupe moléculaire voie WNT mutée a été observé dans 20.93% des MB, ceux du sous-groupe voie SHH mutée représentaient 44.19% et enfin les MB NonWNT/Non SHH ont intéressé 34.88% des MB étudiés (**Tableau 45, Figure 72**).

Tableau 45: Fréquence des MB selon les sous-groupes moléculaires:

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
MB _{WNT}	9	20,9	20,9	20,9
MB _{SHH}	19	44,2	44,2	65,1
MB Non _{WNT/SHH}	15	34,9	34,9	100,0
Total	43	100,0	100,0	

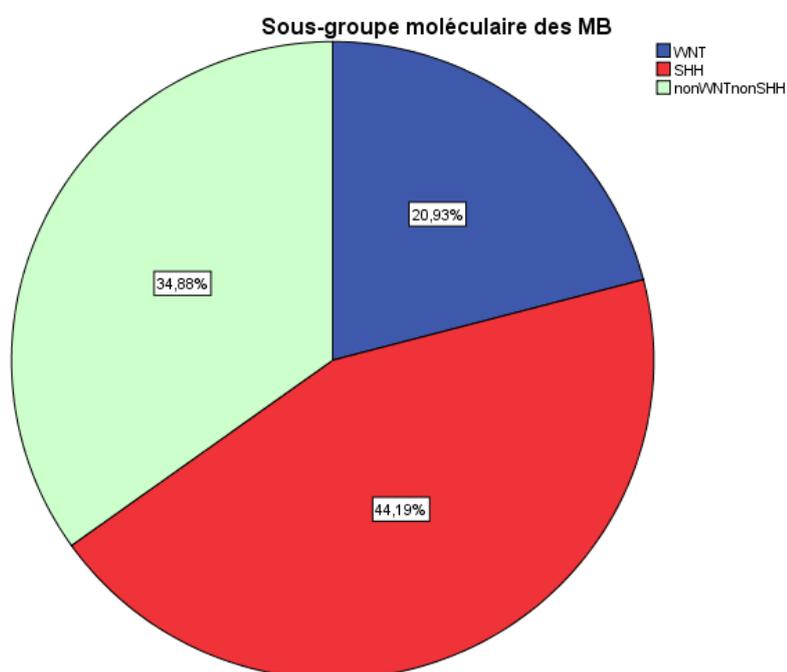


Figure 72: Fréquence des MB selon le sous-groupe moléculaire

I-5-B Distribution des sous-groupes moléculaires des MB selon le sexe

Nous avons retrouvé une prédominance masculine nette mais la différence a été non significative entre les sous-groupes moléculaires de MB ($p=0.7$) (Tableau 46, Figure 73). L'analyse de corrélation bivariée de Pearson de montrait pas un lien statistiquement significative entre le sexe et les sous-groupes moléculaires ($p=0.5$).

Tableau 46: Distribution des sous-groupes moléculaires des MB selon le sexe

		Sous-groupe moléculaire			Total
		MB _{WNT}	MB _{SHH}	Non WNT/SHH	
Sexe	Masculin	6	12	8	26
	Féminin	3	7	7	17
Total		9	19	15	43

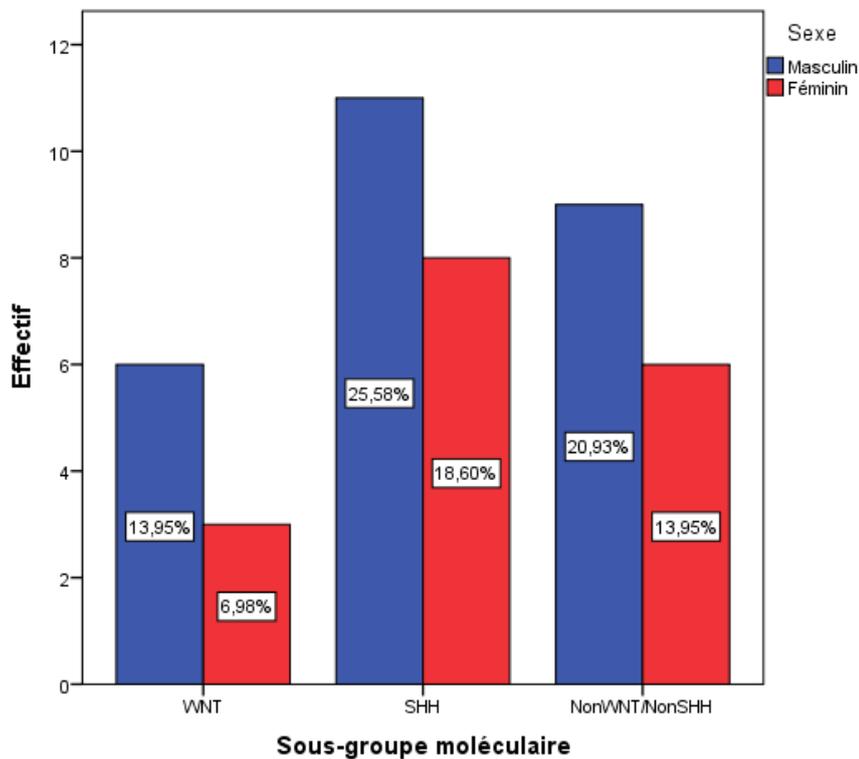


Figure 73: Fréquence de distribution des sous-groupes moléculaires des MB selon le sexe

I-5-C Distribution des sous-groupes moléculaires des MB selon leur topographie

Les MB_{SHH} ont prédominé au niveau du cervelet (hémisphères cérébelleux-Vermis) à hauteur de 68.42% (13 cas/19) (**Tableau 47, Figure 74**). Les MB Non_{WNT/SHH} se concentraient beaucoup plus au niveau de la ligne médiane/4^{ème} Ventricule : 46.66% (7/15 cas) ($p = 0.6$).

L'analyse de corrélation bivariée par le test de Pearson n'a pas démontré une différence significative entre la topographie et les sous-groupes moléculaires ($p = 0.5$).

Tableau 47: Sous-groupe moléculaire et Topographie des MB

		Topographie			Total
		Vermis, Hémisphères cérébelleux	Ligne médiane, 4ème ventricule	Tronc cérébral dorsal	
Sous-groupe	MB _{WNT}	6	3	0	9
	MB _{SHH}	13	5	1	19
	MB Non _{WNT/SHH}	8	7	0	15
Total		27	15	1	43

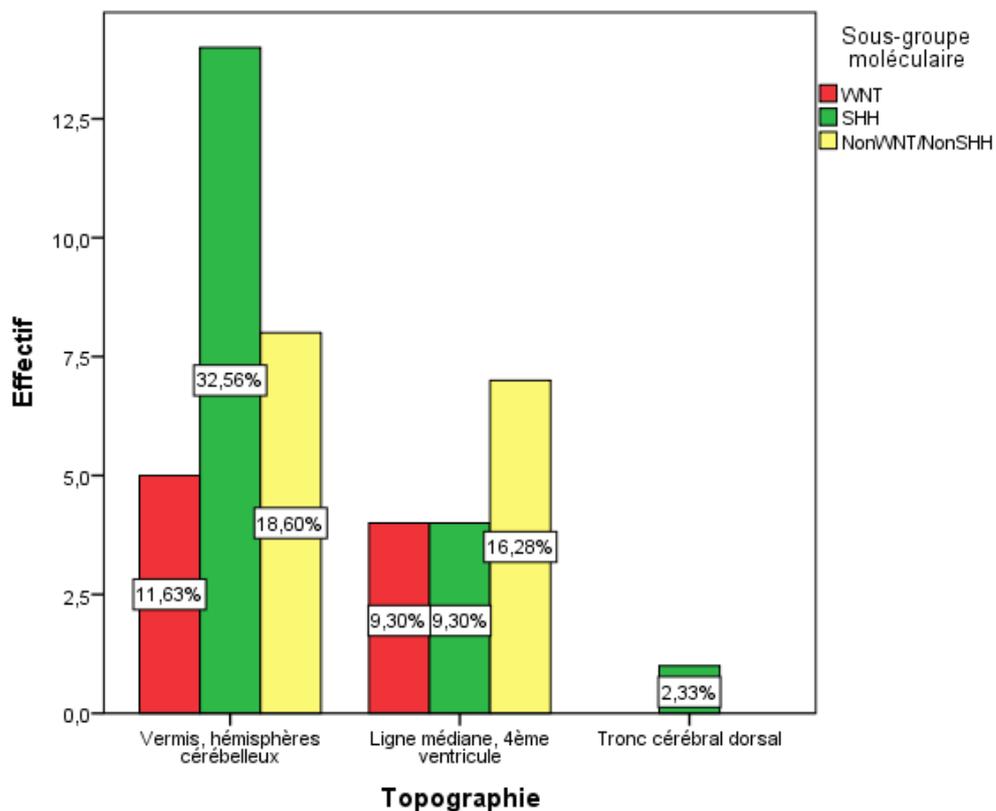


Figure 74: Topographie des MB selon leur sous-groupe moléculaire

I-5-D Sous-groupes moléculaires des MB et types histologiques

77.77% des MB_{WNT}, 63.15% des MB_{SHH} et 46.66% des MB Non WNT/SHH ont été de morphologie desmoplasique/nodulaire (**Tableau 48, Figure 75**).

Il n'y avait pas de différence significative entre le type histologique et le sous-groupe moléculaire ($p = 0.1$).

L'analyse de corrélation bivariée par le test de Pearson entre les sous-groupes moléculaires et les types histologiques n'a pas révélé un lien statistiquement significatif ($p = 0.2$).

Tableau 48: Sous-groupes moléculaires et types histologiques des MB

		Type histologique				Total
		MB classique	MB Desmoplasique/nodulaire	MB à nodularité extensive	MB Anaplasique/ à grandes cellules	
Sous-groupe	MB _{WNT}	1	7	0	1	9
	MB _{SHH}	6	12	1	0	19
	MB Non WNT/SHH	3	7	0	5	15
Total		10	26	1	6	43

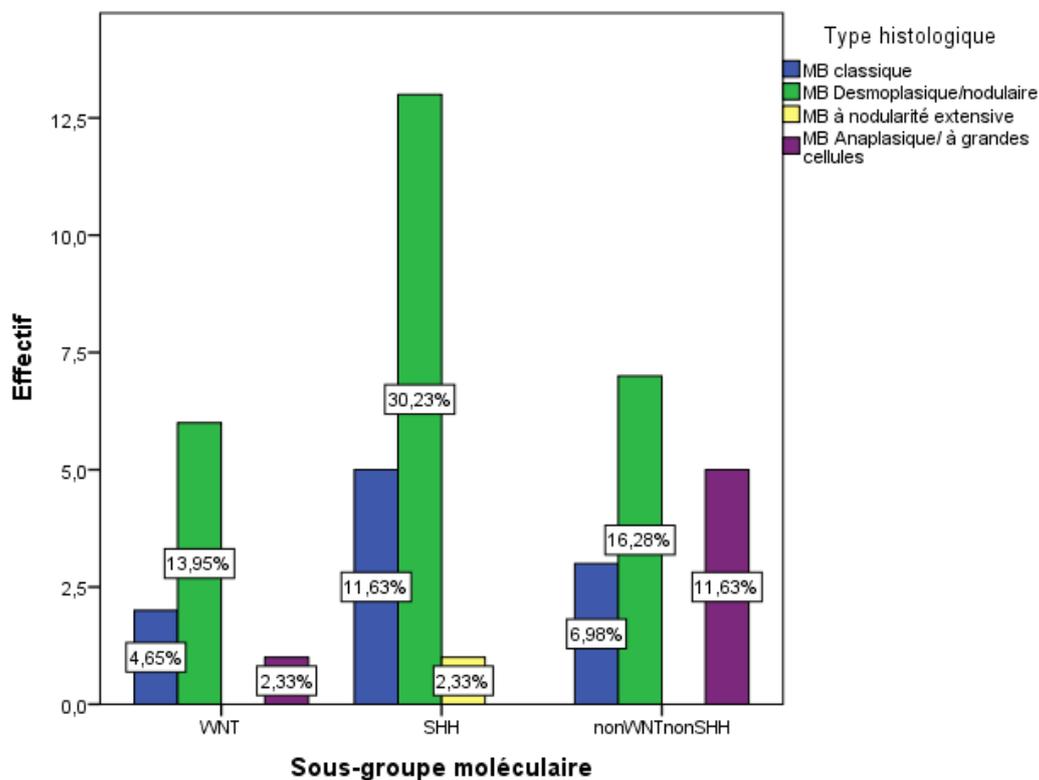


Figure 75: Sous-groupes moléculaires des MB selon la morphologie

I-5-E Sous-groupes moléculaires des MB et qualité d'exérèse

Dans les MB_{WNT}, l'exérèse chirurgicale a été totale dans 22.22% (2/9) et partielle dans 77.77% (7/9) ($p = 0.31$).

Dans les MB_{SHH}, elle a été totale dans 63.15% (12/19) et partielle dans 36.84% (7/19) ($p = 0.43$) (Tableau 59, Figure 76).

Dans le sous-groupe Non_{WNT/SHH}, l'exérèse chirurgicale a été totale dans 73.33% (11/15) et partielle dans 26.66% (4/15) ($p = 0.91$).

L'analyse de la corrélation bivariée (test de Pearson) n'a pas montré une corrélation significative entre les sous-groupes moléculaires des MB et la qualité d'exérèse chirurgicale ($p = 0.71$).

Tableau 49: Sous-groupes moléculaires des MB et qualité d'exérèse chirurgicale

		Sous-groupe moléculaire			Total
		MB _{WNT}	MB _{SHH}	MB _{Non WNT/SHH}	
Qualité d'exérèse	Partielle	2	7	4	13
	Totale	7	12	11	30
Total		9	19	15	43

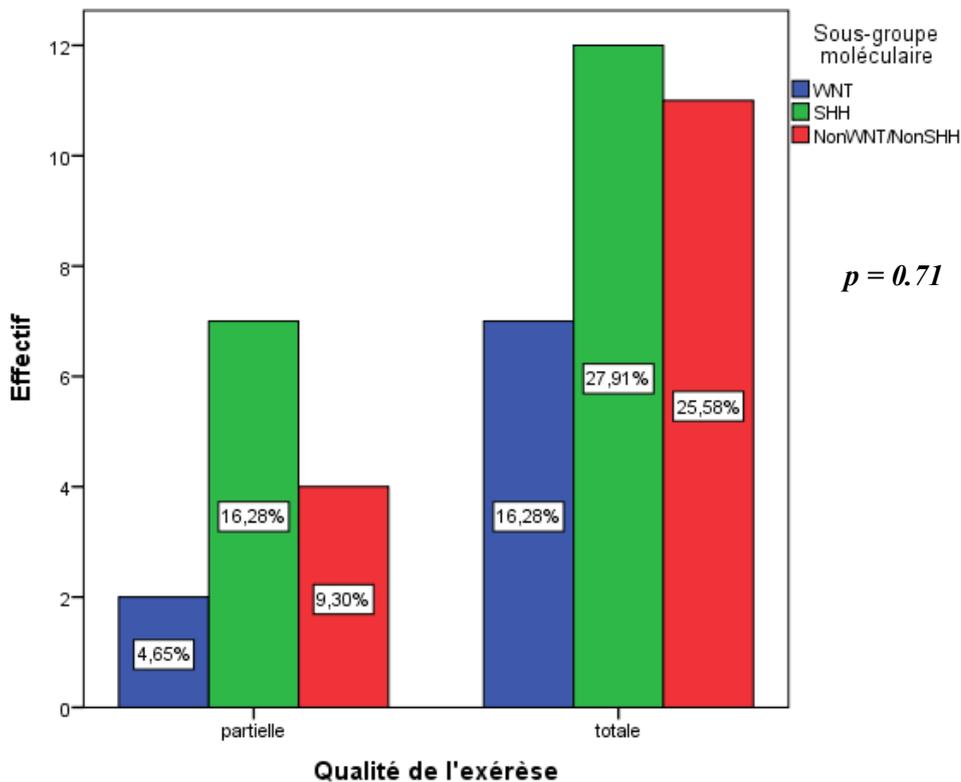


Figure 76: Fréquence de distribution des sous-groupes moléculaires des MB et qualité de l'exérèse chirurgicale

I-5-F Sous-groupes moléculaires des MB et le statut métastatique

Sur les 42 cas /43 de MB ou le statut métastatique a été précisé sur le dossier des patients, la métastase a été présente au moment du diagnostic dans 11.11% des MB_{WNT} ($p = 0.36$), 28.57% des MB_{SHH} ($p = 0.6$) et dans 36.36% des MB Non_{WNT/SHH} ($p = 0.4$) (Tableau 50, Figure 77).

Tableau 50: Sous-groupes moléculaires des MB et Statut métastatique

		Métastase		Total
		oui	non	
Sous-groupe	MB _{WNT}	1	8	9
	MB _{SHH}	4	14	18
	MB Non _{WNT/SHH}	4	11	15
Total		9	33	42

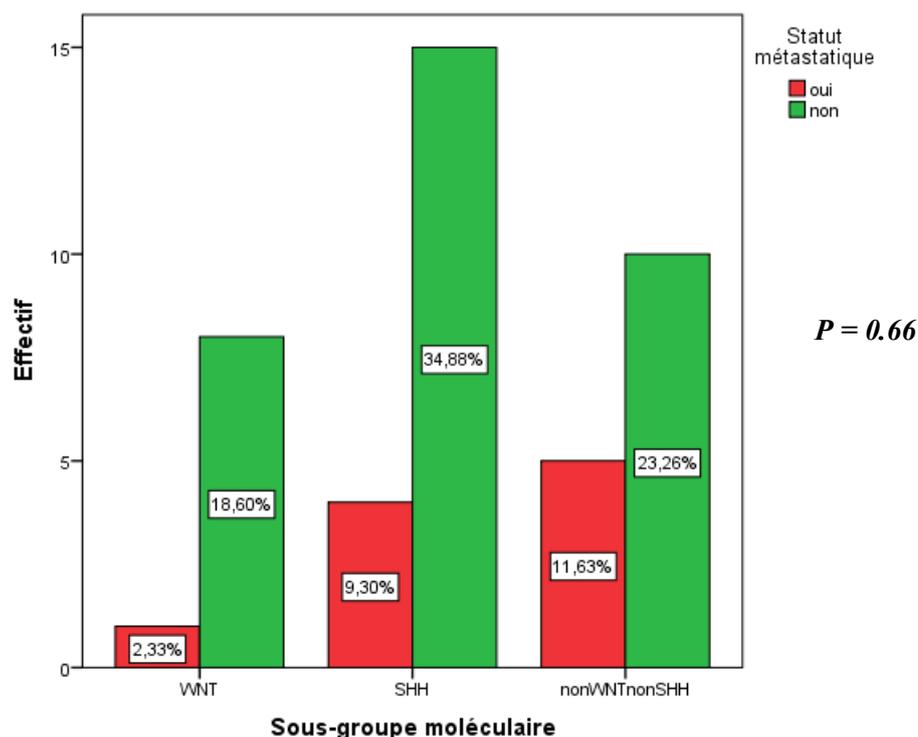


Figure 77: Statut métastatique selon les sous-groupes moléculaires des MB

I-5-G Sous-groupes moléculaires des MB et la récurrence

La rechute ou la récurrence n'a été précisée dans le dossier des patients que dans 19 cas/43 (55.8%) (Tableau 51).

La rechute ou la récurrence a été observé dans 50% (3 cas/6) des MB_{WNT} ($p = 0.63$), 62.5% des MB_{SHH} (5/8) ($p = 0.25$) et 20% des MB Non_{WNT/SHH} (1/5) ($p = 0.18$) (Tableau 52, Figure 78).

Tableau 51: Récapitulatif de traitement des observations

	Observations					
	Valide		Manquant		Total	
	N	Pourcentage	N	Pourcentage	N	Pourcentage
Sous-groupe * récidence	19	44,2%	24	55,8%	43	100,0%

Tableau 52: Distribution des sous-groupes moléculaires selon la récidence

Sous-groupe		Récidence		Total
		Oui	Non	
Sous-groupe	MB _{WNT}	3	3	6
	MB _{SHH}	5	3	8
	MB Non _{WNT/SHH}	1	4	5
Total		9	10	19

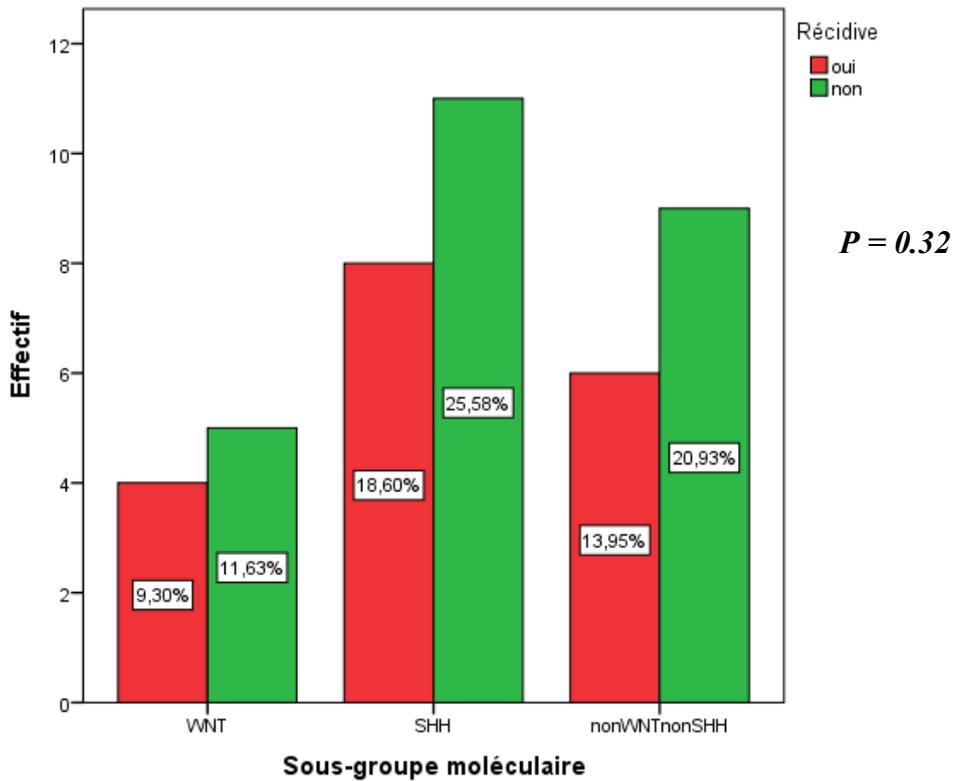


Figure 78: Fréquence des sous-groupes moléculaires des MB selon la récidence

I-5-H Analyse de la corrélation bivariée

✓ *Sous-groupes moléculaires/sexe/topographie/types histologiques*

L'analyse de corrélation bivariée (test de Pearson) n'a pas démontré une différence statistiquement significative entre les sous-groupes moléculaires des MB et le sexe ($p = 0.796$), la topographie ($p = 0.813$) et le type histologique ($p = 0.950$) (Tableau 53).

Tableau 53: Corrélation bivariée par test de Pearson : Sous-groupe moléculaire/sexe/Topographie/Histologie

		Sous-groupe	Topographie	Type histologique	Sexe
Sous-groupe	Corrélation de Pearson	1	,037	,232	,041
	Sig. (bilatérale)		,813	,135	,796
	N	43	43	43	43
Topographie	Corrélation de Pearson	,037	1	-,009	-,064
	Sig. (bilatérale)	,813		,954	,683
	N	43	43	43	43
Type histologique	Corrélation de Pearson	,232	-,009	1	-,010
	Sig. (bilatérale)	,135	,954		,950
	N	43	43	43	43
Sexe	Corrélation de Pearson	,041	-,064	-,010	1
	Sig. (bilatérale)	,796	,683	,950	
	N	43	43	43	43

✓ *Sous-groupes moléculaire/Qualité d'exérèse/Récidive/Métastase*

L'analyse de la corrélation bivariée par test de Pearson n'a pas démontré une différence statistiquement significative (Tableau 54) entre les sous-groupes moléculaires des MB et la qualité de l'exérèse chirurgicale ($p = 0.716$), la métastase au moment du diagnostic ($p = 0.398$) et la récurrence à distance ($p = 0.384$).

Tableau 54: Corrélation bivariée par test de Pearson : sg moléculaire/Exérèse/Méta/Récidive

		Sous-groupe	Qualité d'exérèse	Méta	Récidive
Sous-groupe	Corrélation de Pearson	1	,057	-,134	,212
	Sig. (bilatérale)		,716	,398	,384
	N	43	43	42	19
Qualité d'exérèse	Corrélation de Pearson	,057	1	-,159	,012
	Sig. (bilatérale)	,716		,315	,960
	N	43	43	42	19
Métastase	Corrélation de Pearson	-,134	-,159	1	,150
	Sig. (bilatérale)	,398	,315		,541
	N	42	42	42	19
Récidive	Corrélation de Pearson	,212	,012	,150	1
	Sig. (bilatérale)	,384	,960	,541	
	N	19	19	19	19

I-5-I Profil immunohistochimique des sous-groupes moléculaires des MB

Dans la stratification des sous-groupes moléculaires dans les MB sur la base d'un panel d'anticorps illustrés dans le **tableau 55** et **figures 79-80-81**, il a été constaté une différence significative entre l'immunoexpression des anticorps GAB1 et MB_{SHH}, Filamine A et MB_{SHH} et MB_{WNT} ($p = 0.000$), OTX2 et MB_{WNT} et MB Non_{WNT/SHH} ($p = 0.000$), p75NGFR et MB_{SHH} ($p = 0.000$).

En revanche, il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre les sous-groupes moléculaires des MB et l'immunoexpression nucléaire de la β caténine et l'immunoexpression de la P53 ($p = 0.7$).

Tableau 55: Profil immunohistochimique des sous-groupes moléculaires des MB

Sous-groupe	SHH	WNT	NonWNT/SHH	P
Filamine A	18+/1-	9+/0	1+/0	0.000
GAB1	18+/0	0+/9-	0/14-	0.000
OTX2	0/19	9+/9	0/15	0.000
P75NGFR	18+/19	0/9	0/15	0.000
β caténine (N/C)	2N/16C	3N/6C	0N/12C	0.7
P53 (> 50%)	1/19	1/9	1/15	0.7
P53 (25-50%)	5/19	1/9	1/15	

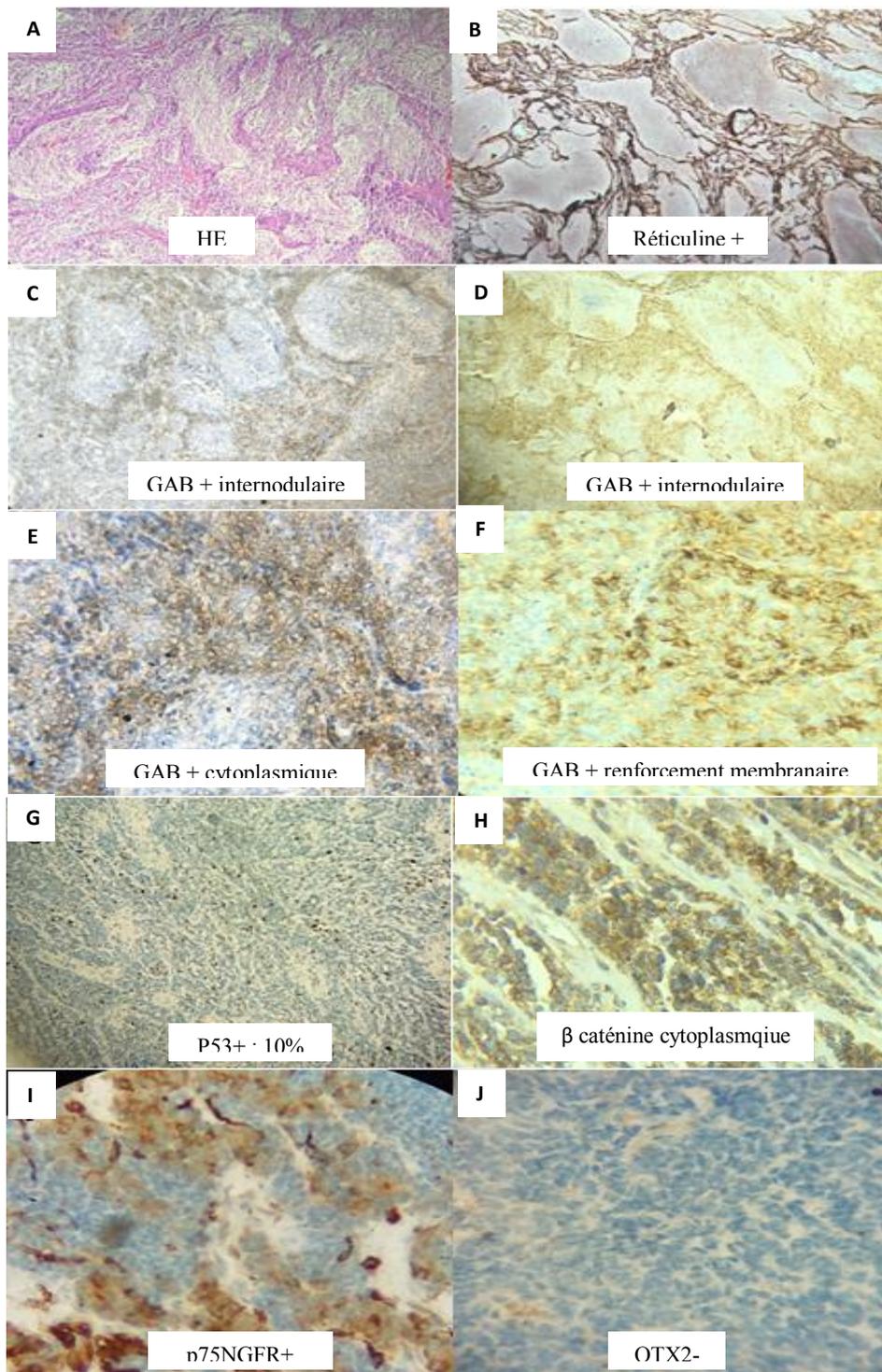


Figure 79: MB desmoplasique/nodulaire voie SHH mutée, P53 probablement non mutée
 Homme de 36 ans, MB de l'hémisphère cérébelleux droit révélé par un syndrome d'HIC

A-B : Cellules blastiques indifférenciées (HE, GX 10) alternant avec nombreux nodules de différenciation neurofibrillaire (A), Réseau réticulinique inte nodulaire très développé (GX 10) visualisé sur coloration histochemique (B). **C- D-E-F :** immunoexpression internodulaire (GX10) des cellules indifférenciées en intra cytoplasmique (E-F= GX40) aux anticorps anti GAB1 (C) et Filamine A (D). **G :** immunoexpression nucléaire de 10% des cellules tumorales à la P53. **H :** immunoexpression cytoplasmique des cellules tumorales à l'anticorps anti β caténine (GX 40). **I :** Immunoexpression membrano-cytoplasmique du p75NGFR avec témoin interne -vaisseaux- positif (GX 40). **J :** OTX2 : négatif (GX 40)

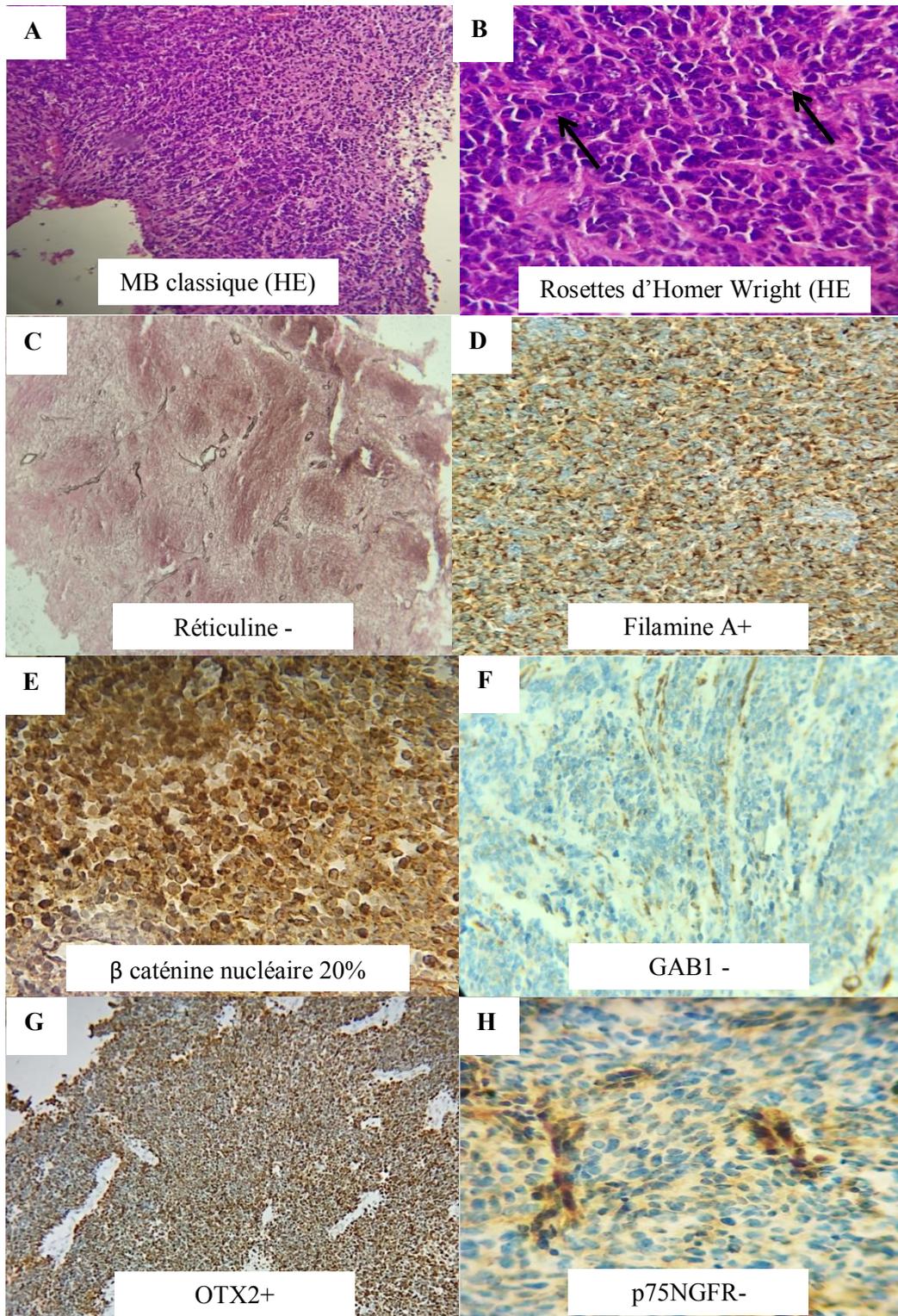


Figure 80: MB classique voie WNT mutée

Fillette de 2 ans, masse vermienne révélée par une HIC

A-B : MB classique : cellules indifférenciées (HE, GX 10) avec rosettes d'Homer-Wright (flèche rouge) **C :** Réseau réticulinique non densifié en histochimie (GX 10). **D :** Filamine A cytoplasmique diffuse (GX 40). **E :** immunoexpression nucléaire à la β caténine de 20% des noyaux (GX 40). **F :** GAB1 : négatif (GX 40). **G :** OTX2 : immunoexpression nucléaire diffuse (GX 20). **H :** p75NGFR négatif avec vaisseaux-témoin positif (GX 40)

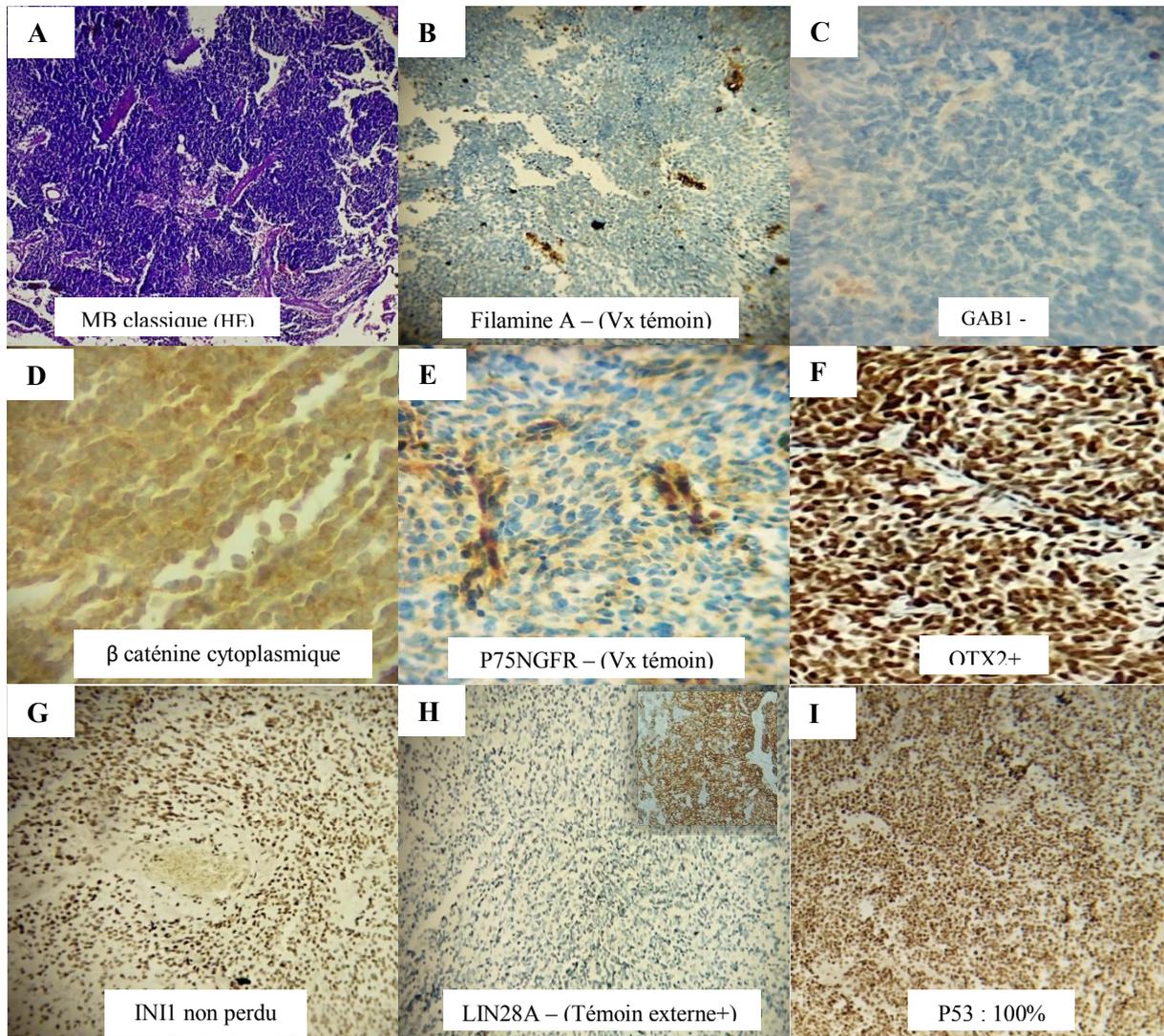


Figure 81: MB Non WNT/Non SHH, Adolescente de 17 ans, Syndrome d'HIC

A : MB de morphologie classique (GX 10). **B :** Filamine A négative avec vaisseau témoin positif (GX 10). **C :** GAB1 négatif (GX 20). **D :** β caténine cytoplasmique (GX 40). **E :** p75NGFR négatif avec vaisseau témoin positif (GX 40). **F :** OTX2 positif au niveau nucléaire (GX 40). **G :** INI1 : maintenu au niveau nucléaire (diagnostic d'AT/RT exclue). **H :** LIN28A : négative avec témoin externe positif (GX 40). **I :** P53 : nucléaire et intense de 100% des cellules tumorales (GX 20)

I-6 Facteurs histo-pronostiques

A- Profil démographique et anatomopathologique des MB pédiatriques/adultes

a) Profil démographique des MB pédiatriques / adultes

Pour des raisons thérapeutiques, nous avons subdivisé notre cohorte en 3 classes d'âge (**Tableau 56**): enfants ≤ 5 ans ont représenté 37.2% (16/43).

Les enfants entre 5 et 16 ans ont représenté 30.23% (13/43) et les adultes au-delà de 16 ont représenté 32.55%.

Les MB de notre cohorte représentaient 69.77% des MB pédiatriques et 30.23% des MB adultes (**Tableau 57, Figure 82**).

Nous avons retrouvé une nette prédominance pédiatrique des MB par rapport aux adultes avec une différence significative ($p = 0.000$).

La médiane d'âge des MB est de 4 ans chez les enfants ≤ 5 ans, de 8.53 ans chez l'enfant entre 5 et 16 ans et de 29.5 ans chez l'adulte (**Tableau 57**).

Tableau 56: Répartition des MB selon des classes d'âge (petite enfance/grande enfance/adulte)

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage	Pourcentage
				valide	cumulé
Valide	≤ 5 ans	16	37,2	37,2	37,2
	> 5 ans et ≤ 16 ans	13	30,2	30,2	67,4
	> 16 ans	14	32,6	32,6	100,0
	Total	43	100,0	100,0	

Tableau 57: Résumé descriptif des MB pédiatriques/adultes :

	Age ≤ 5 ans	>5 à ≤ 16	>16 ans (adultes)	Enfants	Total
	N = 16	N = 13	N = 14	N= 29	N= 43
Moyenne	3.36	10.7	31.71	6.52	14.72
médiane	4	8.53	29.50	5	8
Classe	0-5	5-16	17-64	1-16	1-64
Ratio	1.6 :1	1.6 :1	1.3 :1	2.4 :1	1.5 :1

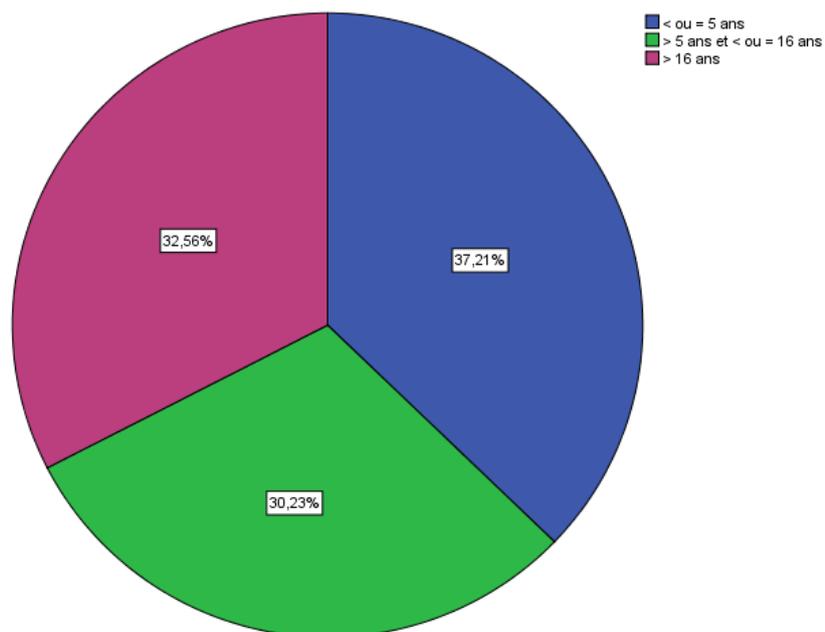


Figure 82: Répartition des MB entre petit enfant/grand enfant/adulte

b) Distribution des MB selon la classe d'âge (enfant/adulte) et le sexe

✓ **Analyse descriptive**

Dans les classes d'âge, nous avons constaté une prédominance masculine sans différence significative notable entre MB pédiatrique (enfant /adolescent) et adulte ($p = 0.5$) (**Tableau 58, Figure 83**).

Tableau 58: Répartition des MB enfant/adulte selon le sexe

		Classe d'âge			Total
		≤ 5 ans	> 5 ans et ≤ 16	> 16 ans	
Sexe	Masculin	11	8	7	26
	Féminin	5	5	7	17
Total		16	13	14	43

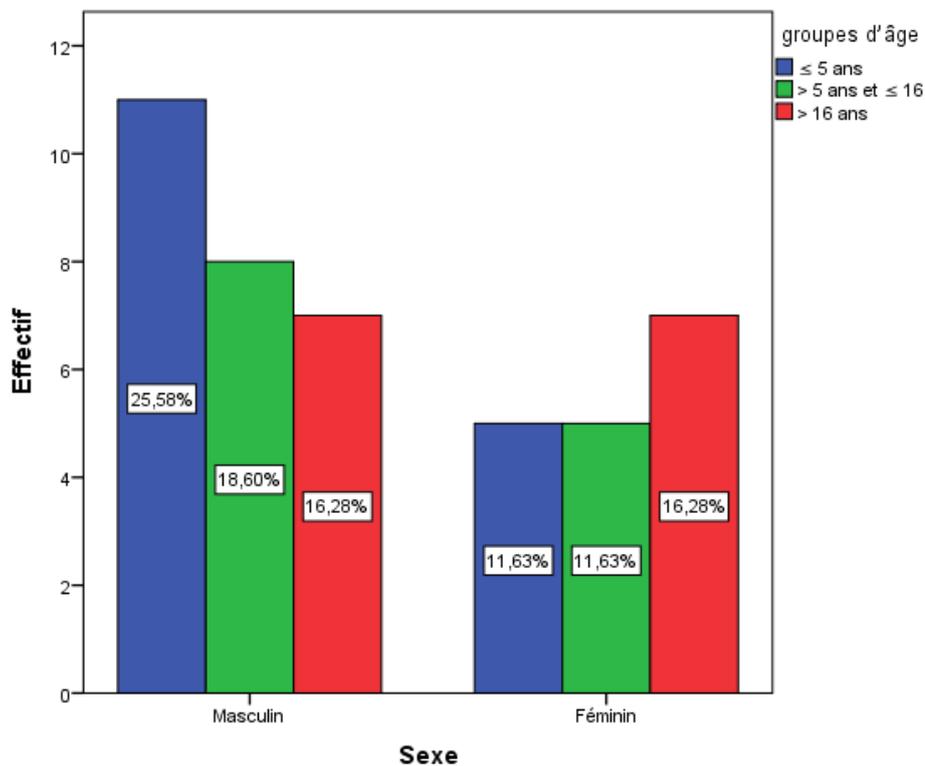


Figure 83: Fréquence de distribution des MB adulte/enfant selon le sexe

✓ **Analyse statistique : Corrélation bivariée**

L'analyse de corrélation bivariée par le test de Pearson (**Tableau 59**) n'a pas montré pas un lien statistiquement significatif entre le sexe et les deux populations pédiatrique/adulte ($p = 0.308$).

Tableau 59: Corrélation bivariée: Sexe vs enfant/adulte

		sexe	Enfant/adulte
Sexe	Corrélation de Pearson	1	,159
	Sig. (bilatérale)		,308
	N	43	43
Enfant/adulte	Corrélation de Pearson	,159	1
	Sig. (bilatérale)	,308	
	N	43	43

c) Distribution des MB selon la classe d'âge et la topographie

✓ Etude descriptive

L'atteinte vermienne et hémisphérique ont prédominé dans les deux populations avec 58.62% chez l'enfant (17/29) et 71.42% chez l'adulte (10/14). Il n'a pas été constaté de lien statistiquement significatif entre la topographie et les deux populations : pédiatrique vs adulte ($p = 0.7$) (Tableau 60, Figure 84), ni entre les enfants et les adolescents ($p = 0.6$).

Tableau 60: Distribution des MB selon la topographie et les classes d'âge

		Classes d'âge			Total
		≤5 ans	> 5 ans et ≤16	> 16 ans	
Topographie	Vermis, hémisphères cérébelleux	10	7	10	27
	Ligne médiane, 4ème ventricule	5	6	4	15
	Tronc cérébral dorsal	1	0	0	1
Total		16	13	14	43

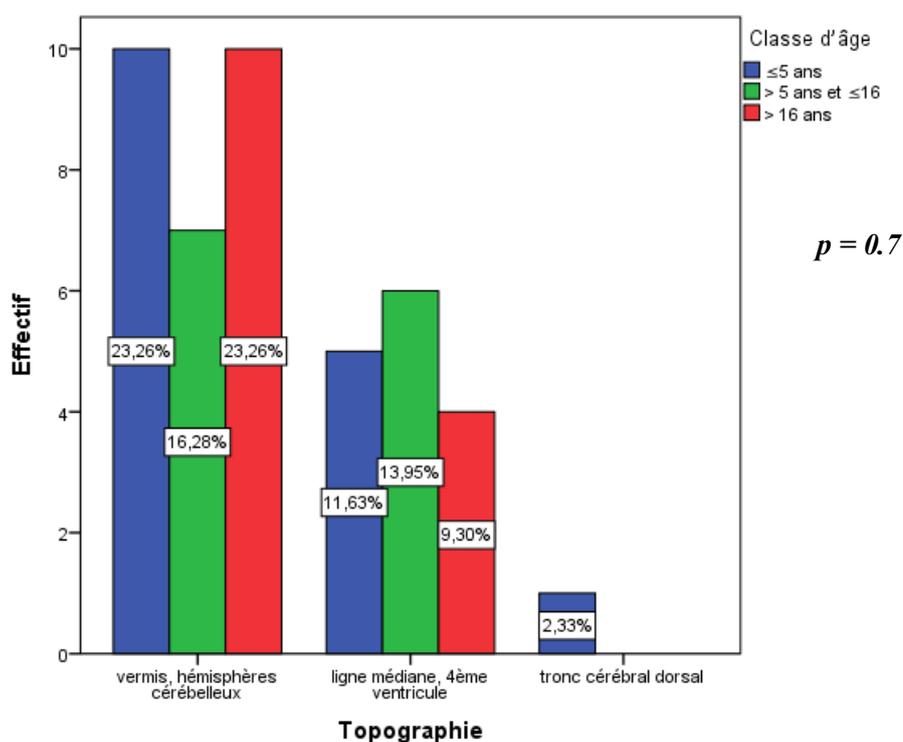


Figure 84: Fréquence de distribution topographique des MB selon la classe d'âge (petit enfant/grand enfant/adulte)

✓ Analyse statistique

L'analyse de corrélation bivariée n'a pas montré une différence statistiquement significative entre la topographie des MB et la classe d'âge (adulte vs enfant) (*Test de Pearson = 0.4*), ni entre les enfants et les adolescents (*p = 0.462*).

d) Distribution des MB selon la classe d'âge (adulte Vs enfant) et la symptomatologie clinique

✓ Etude descriptive

La symptomatologie clinique n'a été précisée sur les fiches de renseignements que dans 86% des cas (37/43). 06 observations parmi notre cohorte de 43 cas n'avaient pas leur dossier complet (13.95%) (**Tableau 61, Figure 85**).

Le syndrome d'hypertension intra crânienne a été le symptôme le plus courant quel que soit la population étudiée avec 67.56% (25/37) (*p = 0.47*).

Tableau 61: Symptomatologie clinique des MB selon l'âge (adulte/enfant)

		Age enfant/adulte			Total
		≤ 5 ans	> 5 ans et ≤16	> 16 ans	
Clinique	HIC	11	5	9	25
	Déficit	0	1	0	1
	Syndrome cérébelleux	1	0	1	2
	HIC +Sd cérébelleux	3	4	2	9
Total		15	10	12	37

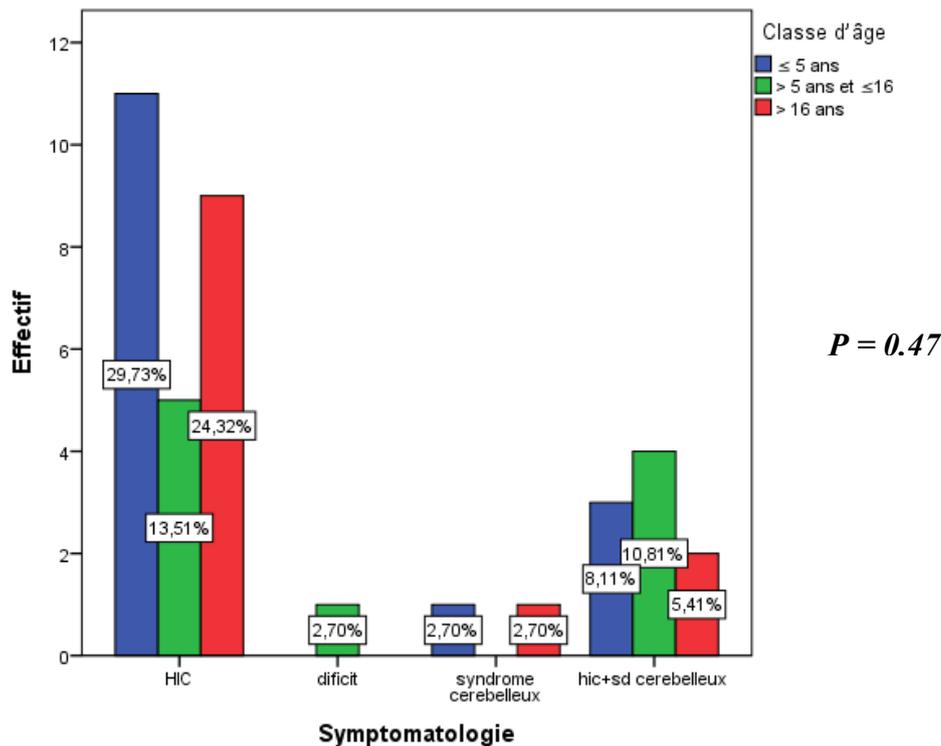


Figure 85: Fréquence de distribution des MB selon la classe d'âge (adulte/enfant) et la symptomatologie clinique

✓ Analyse statistique

Il n'a pas été constaté de différence statistiquement significative entre la symptomatologie et les 3 populations étudiées (**corrélation bivariée de Pearson = 0.9**).

e) Distribution des MB selon la population (adulte/enfant) et le stade métastatique

Le stade métastatique des MB étudiés n'a été précisé que dans 28 cas (65.1%).

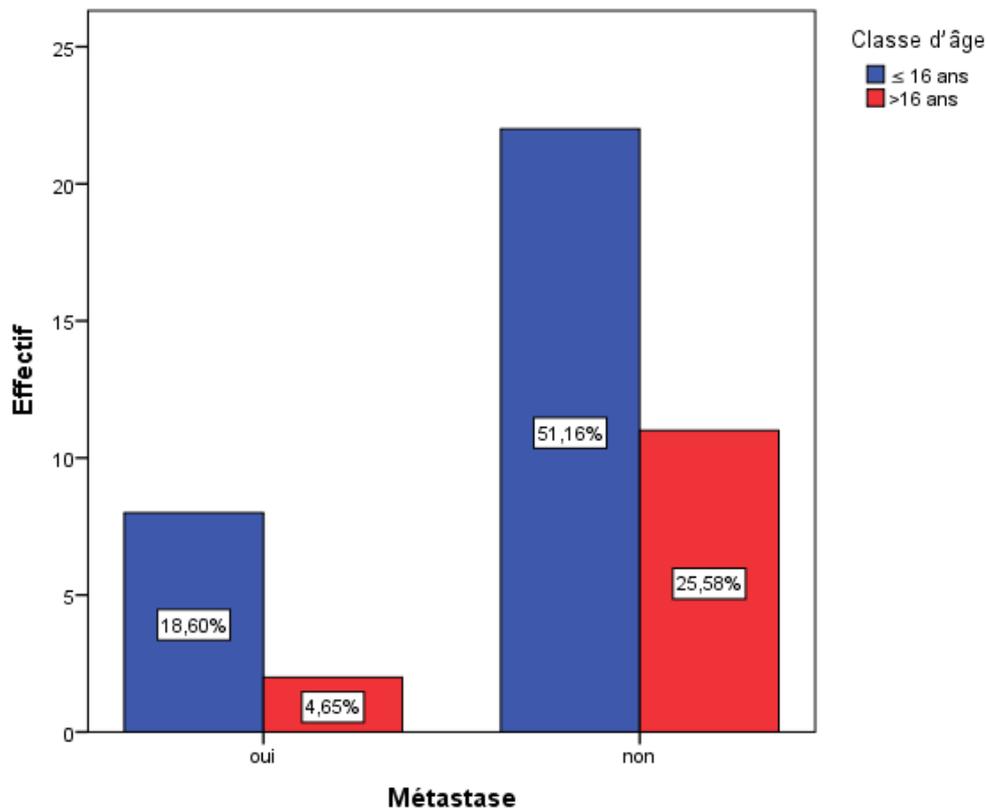
Dans la population pédiatrique, la métastase au moment du diagnostic a été présente dans 36.84%, et de 22.22% dans la population adulte (**Tableau 62**).

Nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre les deux populations (adulte vs enfant) et le stade métastatique ($p = 0.3$) (**Figure 86**).

Il n'a pas été constaté de différence statistiquement significative entre la présence d'une métastase au moment du diagnostic et la tranche d'âge (adolescent, $p = 0.000$) (**Tableau 63, Figure 87**).

Tableau 62: Statut métastatique vs adulte/enfant

		Classes d'âge		Total
		≤ 16 ans	>16 ans	
Métastase	oui	7	2	9
	non	12	7	19
Total		19	9	28

*Figure 86: Stade métastatique vs adulte/enfant***Tableau 63:** Statut métastatique au moment du diagnostic selon la classe d'âge

		Classe d'âge			Total
		≤5 ans	> 5 ans et ≤16	> 16 ans	
Métastase	oui	2	5	2	9
	non	8	4	7	19
Total		10	9	9	28

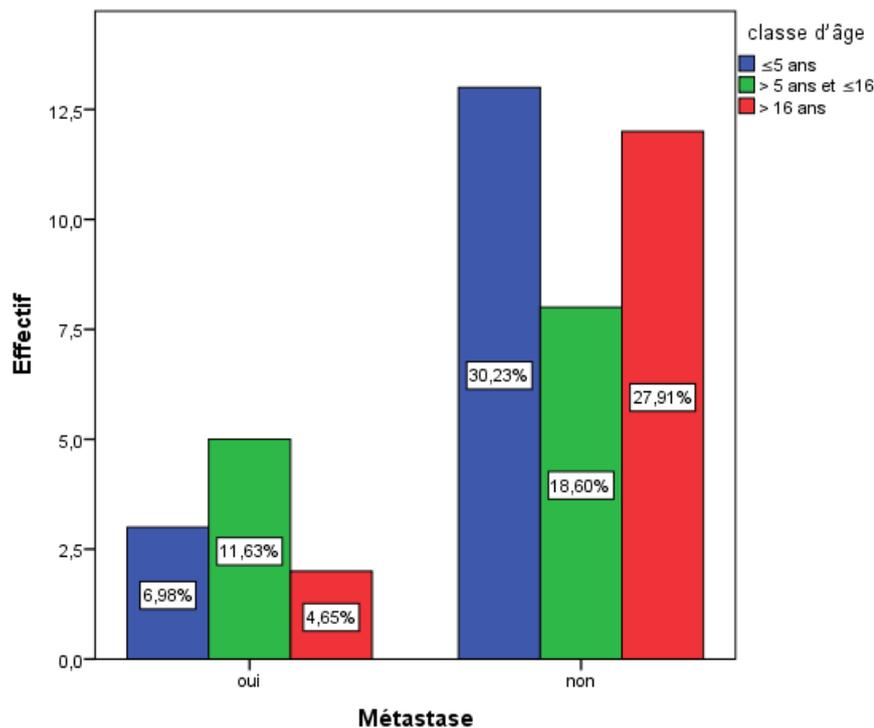


Figure 87: Statut métastatique selon la classe d'âge

f) Qualité de l'exérèse chirurgicale dans les deux populations (adulte/enfant)

✓ Etude descriptive

L'exérèse chirurgicale a été totale à hauteur de 62.06% dans la population pédiatrique ≤16 ans (18/29) et de 85.71% (12/14) dans la population adulte (**Tableau 65**) ($p < 0.05$) (**Tableau 64**). Elle est de 55.55% chez l'enfant de moins de 5 ans (10/18) et 44.44% (8/18) chez l'enfant de plus de 5 ans.

L'exérèse chirurgicale a été partielle dans la population pédiatrique à hauteur de 37.93% (11/29) et de 14.28% (2/14) dans la population adulte (**Tableau 64**).

Tableau 64: Qualité d'exérèse chirurgicale selon la classe d'âge

		Classe d'âge			Total
		≤5 ans	> 5 ans et ≤16	> 16 ans	
Qualité d'exérèse	Partielle	6	5	2	13
	Totale	10	8	12	30
Total		16	13	14	43

✓ Analyse statistique

La corrélation bivariée par test de Pearson a montré une différence statistiquement significative entre la qualité de l'exérèse dans la population pédiatrique et adulte ($p = 0.052$) (**Tableau 65**).

Tableau 65: Corrélation bivariée de la qualité d'exérèse chirurgicale selon la classe d'âge

		Classe d'âge	Qualité d'exérèse
Age class	Corrélation de Pearson	1	,298
	Sig. (bilatérale)		,052
	N	43	43
Qualité d'exérèse	Corrélation de Pearson	,298	1
	Sig. (bilatérale)	,052	
	N	43	43

B- Profil anatomopathologique des MB dans la population adulte et enfant

a) Distribution du Type histologique dans la population adulte et enfant

✓ Analyse descriptive

Le MB desmoplasique/nodulaire a prédominé dans la population pédiatrique (moins de 16 ans) à hauteur de 69.23% (18/26) et 30.76% (8/26) dans la population adulte (**Tableau 66**, **Figure 88**) ($p = 0,71$).

Tableau 66: Type histologique selon la classe d'âge

		Classes d'âge			Total
		≤ 5 ans	> 5 ans et ≤ 16	> 16 ans	
Type histologique	MB classique	3	4	3	10
	MB desmoplasique/nodulaire	11	7	8	26
	MB à nodularité extensive	1	0	0	1
	MB Anaplasique/ à grandes cellules	1	2	3	6
Total		16	13	14	43

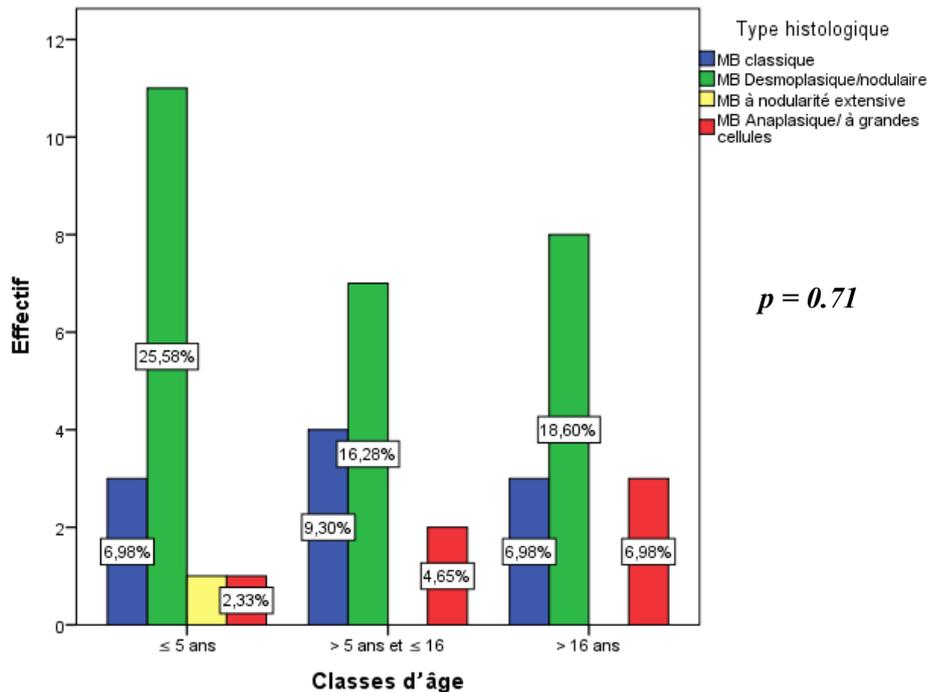


Figure 88: Fréquence des types histologiques selon la classe d'âge

✓ Analyse statistique

Les tests statistiques utilisés n'ont pas révélé une différence significative (test de *Pearson* = 0.57).

b) Distribution des sous-groupes moléculaires dans la population pédiatrique et adulte

✓ Etude descriptive

Les MB_{SHH} ont prédominé dans la population pédiatrique de moins de 16 ans à hauteur de 41.37% (12/29) suivi des MB Non_{WNT/SHH} avec 37.93% (11/29) et les MB_{WNT} avec 20.68% (6/29) (*p* = 0.82).

Les MB_{SHH} ont prédominé également dans la population adulte avec une fréquence de 50% (7/14) suivis des MB Non_{WNT/SHH} avec une fréquence de 28.57% (4/14) et les MB_{WNT} avec 21.42% (3/14) (Tableau 67, Figure 89).

Tableau 67: Sous-groupes moléculaires et classe d'âge

		classes d'âge			Total
		≤5 ans	> 5 ans et ≤ 16	> 16 ans	
Sous-groupe	MB _{WNT}	3	3	3	9
	MB _{SHH}	8	4	7	19
	MB Non _{WNT/SHH}	5	6	4	15
Total		16	13	14	43

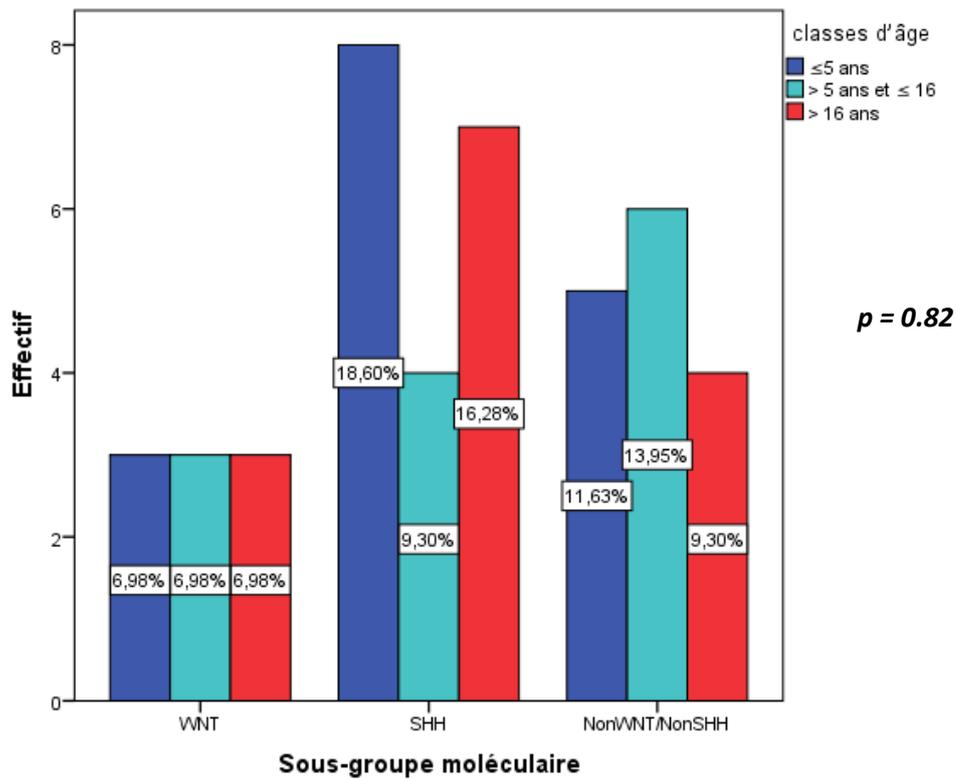


Figure 89: Fréquence de distribution des sous-groupes moléculaires des MB selon la classe d'âge

✓ Analyse statistique

Le test de corrélation bivariée de Pearson ($p = 0.86$) n'a pas montré un lien statistiquement significatif des sous-groupes moléculaires entre la population pédiatrique et adulte.

c) Profil anatomo-pathologique des MB dans la population adulte / enfant

Tableau 68: Aspects clinico-morphologiques et moléculaires des MB dans la population adulte/enfant

<i>Caractéristiques cliniques et morpho-moléculaires</i>	<i>MB pédiatriques</i>	<i>MB adultes</i>	<i>P</i>
Age (médiane)	8.53 ans	29.50 ans	0.000
Sexe (M/F)	2.4 :1	1.3 :1	0.3
Localisation	Vermis-HC>4 ^{ème} V> TC	Vermis-HC>4 ^{ème} V> TC	0.72
Exérèse (P Vs T)	11 p/17 T	1p/12t	0.052
LCR (positif/négatif)	3-/18+	1-/7+	0.7
Métastase (M+/M-)	7+/12-	2+/7-	0.375
Enfant/adulte	-	-	0.3
Adolescent/enfant	-	-	0.000
Type histologique	DN>Cl>anap>NE	DN>Cl>Anap>NE	0.57
Sous-groupe	SHH>NonSHH/WNT>WNT	SHH>Non SHH/WNT>WNT	0.82

C- Stratification des MB selon les groupes à risque

Le groupe « à risque standard » a englobé les patients atteints de MB avec une exérèse chirurgicale macroscopiquement totale sans métastase.

Le groupe « à haut risque » regroupe tous les MB avec une exérèse chirurgicale partielle et M+ au moment du diagnostic. Les MB à haut risque ont été majoritaires dans notre étude avec 62.8% des cas (27/43). Les MB à risque standard ont représenté 37.2% des cas (16/43) (**Tableau 69, Figure 90**).

Tableau 69: Stratification des groupes à risque (N= 43)

	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Risque standard	16	37,2	37,2	37,2
Haut risque	27	62,8	62,8	100,0
Total	43	100,0	100,0	

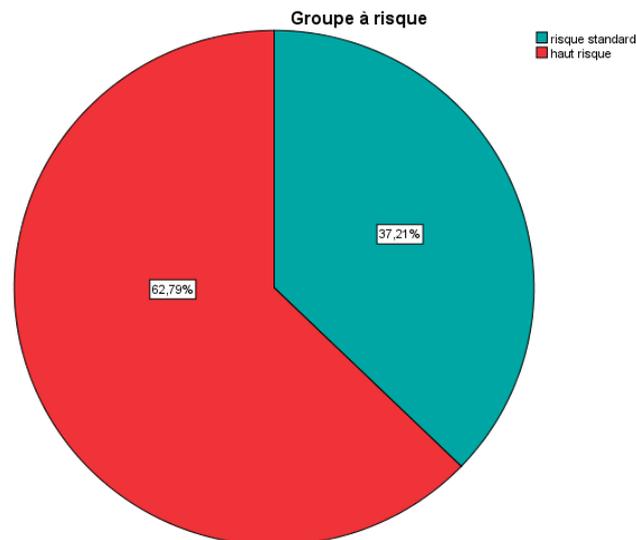


Figure 90: Fréquence de distribution des MB selon les groupes à risque

a) Stratification du risque selon l'âge

Le groupe à haut risque a été nettement plus dominant dans l'enfance entre 5 et 16 ans : 84.61/15.38% (11/2) ($p = 0.001$)

Tableau 70: Groupes de risque des MB selon la classe d'âge

		Classe d'âge			Total
		≤ 5 ans	> 5 ans et ≤16	> 16 ans	
Groupe à risque	Risque standard	7	2	7	16
	Haut risque	9	11	7	27
Total		16	13	14	43

b) Stratification du risque selon le type histologique

Tous les MB anaplasiques/ à grandes cellules ont été classé à haut risque (6/6) ($p = 0.037$). 80% (8/10) des MB classiques ont été classé à haut risque contre 20% en risque standard (2/10). 46.15% (12/26) des MB desmoplasique/nodulaire ont été classé à haut risque contre 53.84% à risque standard (**Tableau 71, Figure 91**).

Tableau 71: Distribution des groupes à risque avec les types histologiques des MB

		Type histologique				Total
		MB				
		MB classique	Desmoplasique/ nodulaire	MB à nodularité extensive	MB Anaplasique/ à grandes cellules	
Groupe à risque	Risque standard	2	14	0	0	16
	Haut risque	8	12	1	6	27
Total		10	26	1	6	43

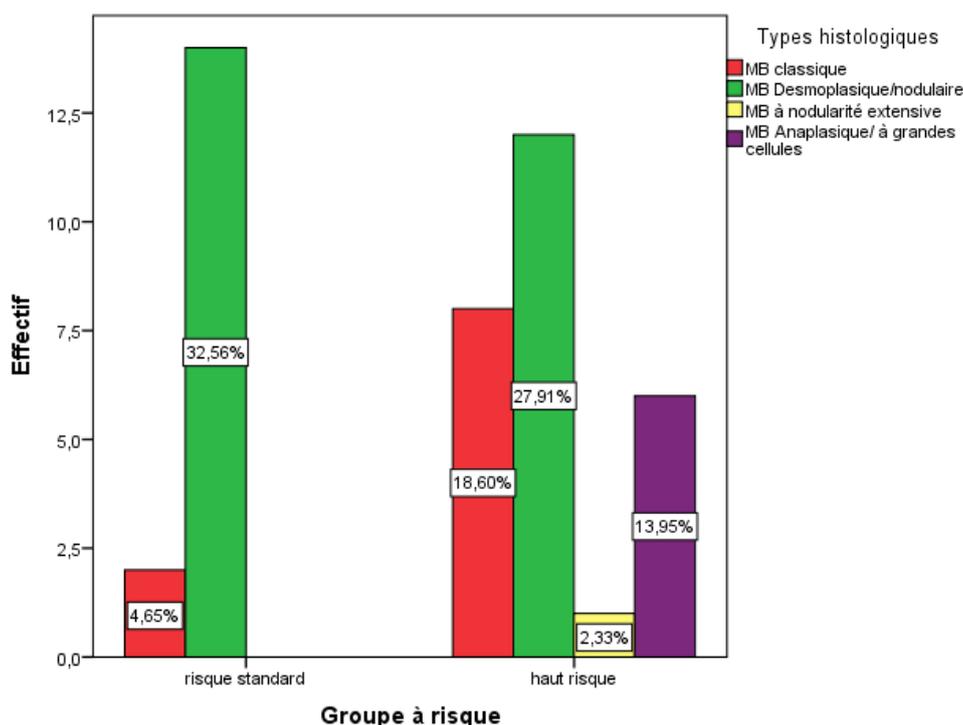


Figure 91: Fréquence de distribution des types histologiques selon le groupe à risque

c) Stratification du risque selon les sous-groupes moléculaires

100% des cas de MB du sous-groupe moléculaire Non WNT/SHH ont été classé comme à haut risque (15/15) ($p = 0.000$).

Les MB_{WNT} ont été à risque standard à hauteur de 77.77% (7/9) et à haut risque avec 22.22% ($p = 0.000$). Les MB_{SHH} étaient à haut risque avec 52.63% (10/19) et à risque standard avec 47.36% (9/19) (Tableau 72, Figure 92).

Tableau 72: Groupe à risque selon les sous-groupes moléculaires:

Groupe à risque		Sous-groupe			Total
		MB _{WNT}	MB _{SHH}	MB Non _{WNT/SHH}	
Groupe à risque	Risque standard	7	9	0	16
	Haut risque	2	10	15	27
Total		9	19	15	43

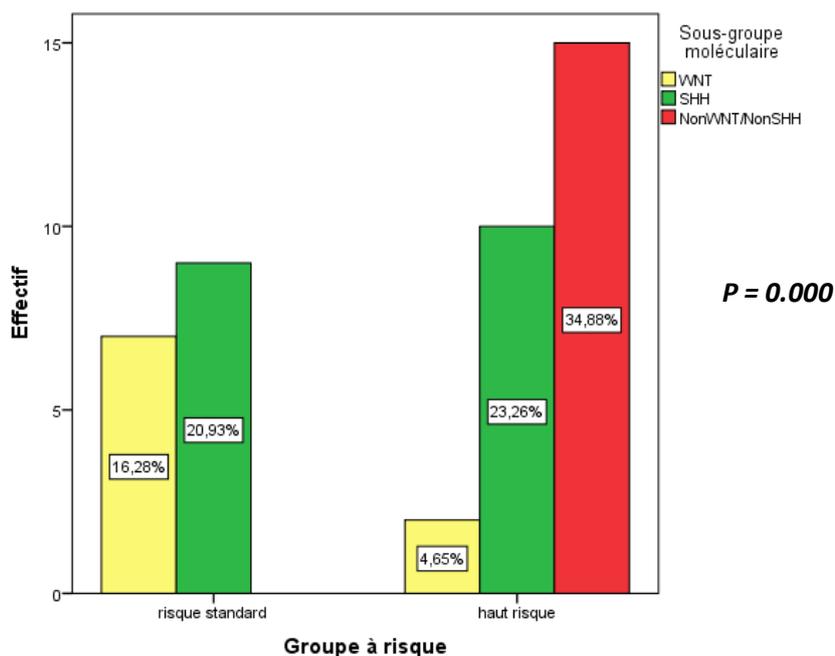


Figure 92: Fréquence de distribution des sous-groupes moléculaires selon les groupes à risque

D- Analyse bivariée et multivariée par régression

Les variables associées à la variable constante : adulte vs enfant (**Tableau 73**) dont la valeur a été significative $p = 0.05$ ont fait l'objet d'une analyse multivariée par régression logistique binaire dichotomique qui a utilisé la méthode pas à pas descendant.

On analyse l'impact des régresseurs (sexe, type histologique, sous-groupe moléculaire, qualité de l'exérèse, récurrence et métastase) sur le risque de la classe d'âge (adulte/enfant).

Tableau 73: Tableau de classification^{a,b} de la variable classe d' âge

		Observé	Prévisions		Pourcentage correct
			Age class		
			≤ 16 ans	>16 ans	
Pas 0	Age	<ou = 16 ans	30	0	100,0
		>16 ans	12	0	,0
Classes					
Pourcentage global					71,4

a. La constante est incluse dans le modèle.

b. La valeur de coupe est ,500

Tableau 74: Variables de l'équation

		B	E.S	Wald	ddl	Sig.	Exp(B)
Pas 0	Constante	-,916	,342	7,196	1	,007	,400

Tableau 75: Analyse univariée

	P value	RR	IC 95%
Sexe	0.9	1.07	0.17-6.69
Qualité d'exérèse	0.01	0.01	0.01-0.47
Récidive	0.4	0.47	0.08-2.76
Métastase	0.49	0.46	0.05-4.1
Type histologique	0.5	0.4	0.02-8.2
S/G moléculaire	0.6	2.2	0.2-16.86

Le modèle final à la variable constante « enfant vs adulte » a retenu une variable indépendante : la qualité de l'exérèse chirurgicale ($p = 0.01$) (Tableau 75-76).

Tableau 76: Analyse multivariée des facteurs pronostiques dans les deux populations (Enfant vs Adulte): modèle Cox.

Paramètres	Sig.	RR	IC 95%	
Sexe (M/F)	0,08	2,238	0,026	2,202
Ageclass (Enfant/adulte)	0,543	0,490	0,049	4,859
Localisation (Hémiphères/V4)	0,372	2,339	0,362	15,113
Recidive (oui/non)	0,672	,704	0,138	3,581
Meta (M0/M1)	0,249	,243	0,022	2,695
Qualité d'exérèse (Complète/partielle)	0,019	2,445	0,421	14,206
Typehistologique groupe de risque (Haut R/intermédiaire)	0,152	2,164	0,754	6,212
SG moléculaire (WNT/SHH/NonW/S)	0,547	3,441	0,061	192,774
	0,886	1,177	0,128	10,830

I-7 Survie

a) *Survie globale des patients atteints de MB*

La survie globale de nos patients atteints de MB ont été en moyenne de 19 mois avec une médiane de 12 mois (**Tableau 77**). La survie globale après la chirurgie et avant l'instauration d'un traitement adjuvant a été de 94.4%. Elle a été de 48.3% à 1 an (**Figure 93**).

Tableau 77: Survie globale (SG) des MB (N=43)

	Moyenne	IC à 95 %		Médiane	IC à 95 %	
Survie globale	19.045	10,085	28,005	12,000	7,572	16,428

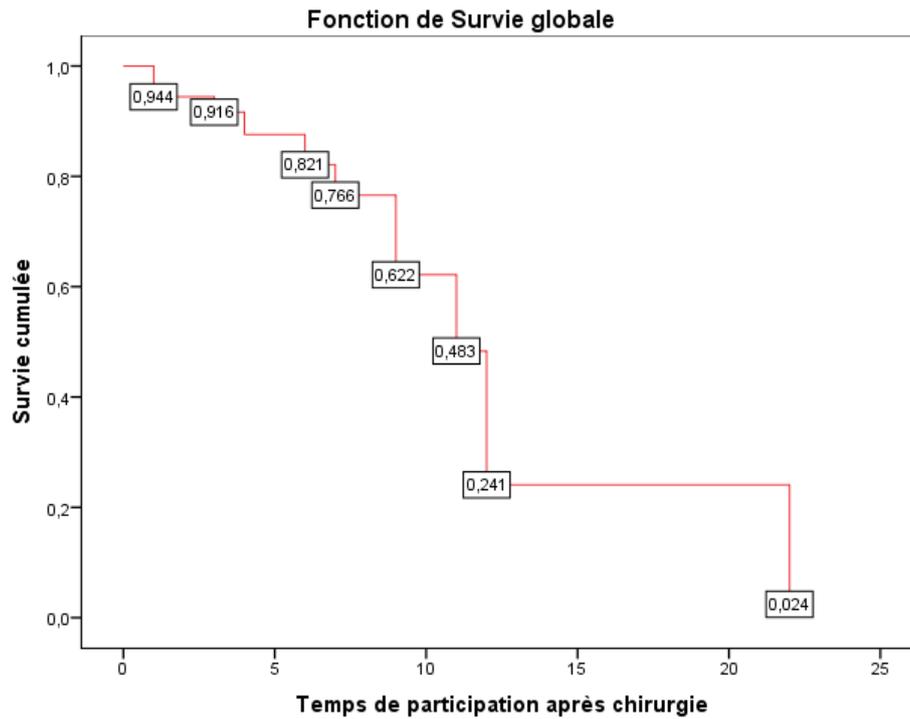


Figure 93: courbe de survie globale Kaplan Meier des MB

b) *Survie selon le sexe*

La survie globale chez la femme a été plus prolongée avec une médiane de (22 mois) que celle chez l'homme avec une médiane de 9 mois avec une différence significative ($p = 0.08$).

Tableau 78: Survie globale (moyenne et médiane) selon le sexe des patients atteints de MB

Sexe	Estimation	Moyenne		Médiane		
		Estimation	IC à 95 %	Estimation	IC à 95 %	IC à 95 %
Masculin	7,518	5,355	9,681	9,000	4,269	13,731
Féminin	25,838	13,056	38,620	22,000	2,230	41,770

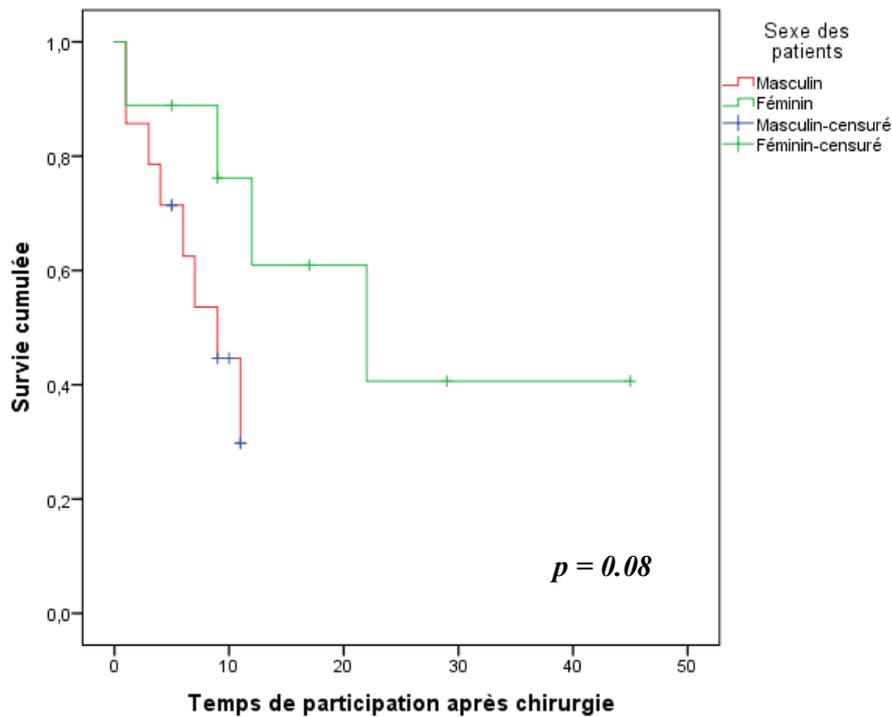


Figure 94: Courbe de survie Kaplan Meier selon le sexe des patients

c) *Survie globale et classe d'âge (enfant/adulte)*

La survie globale a été en moyenne de 37.2 mois chez l'adulte de plus 16 ans par rapport à l'enfant ≤ 16 ans avec une moyenne de 11.1 mois (Tableau 79). Nous avons constaté un lien significatif entre l'âge et la survie globale ($p = 0.07$) (Figure 95).

Tableau 79: Survie globale selon classe d'âge (adulte/enfant)

Classe d'âge	Moyenne			Médiane		
	Estimation	IC à 95 %		Estimation	IC à 95 %	
≤ 16 ans	11,152	6,845	15,459	11,000	6,489	15,511
>16 ans	37,200	23,526	50,874	12,000	.	.

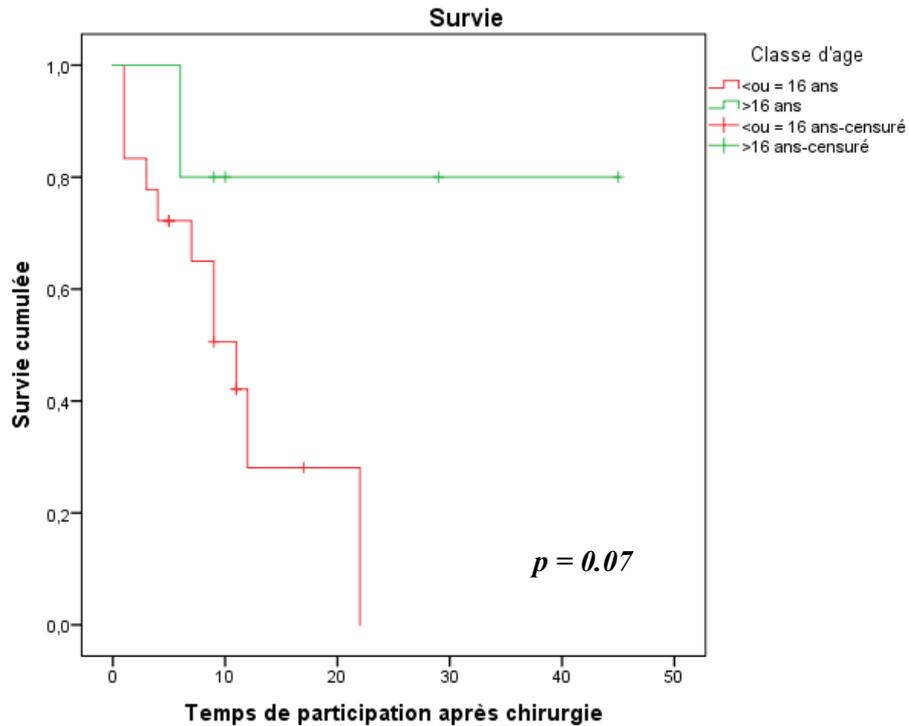


Figure 95: Courbe de survie Kaplan Meier selon la classe d'âge (adulte vs enfant)

d) **Survie globale et Symptomatologie clinique**

La survie globale a chuté en cas de déficit et de syndrome cérébelleux (Figure 96). Elle a été plutôt meilleure en cas d'une HIC seule. Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif entre la symptomatologie inaugural des MB et la survie globale ($p = 0.57$)

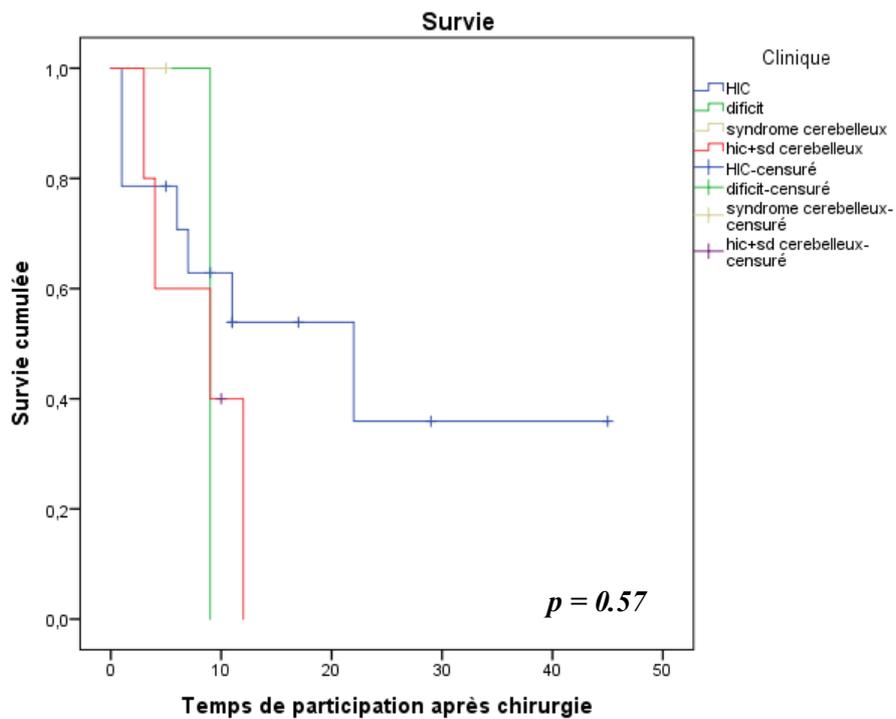


Figure 96: courbe de survie Kaplan Meier selon la symptomatologie clinique

e) *Survie globale et topographie*

La survie globale a été en moyenne de 22.7 mois en cas de MB de topographie cérébello-vernienne avec une médiane de 22 mois (**Tableau 80**). Elle a été en moyenne de 7.57 mois en cas de topographie ligne médiane/V4 avec une médiane de 12 mois.

Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif entre la survie globale et la topographie des MB ($p = 0.185$) (**Figure 97**).

Tableau 80: Survie globale selon la Topographie des MB

Topographie	Moyenne			Médiane		
	Estimation	IC à 95 %		Estimation	IC à 95 %	
Vermis, HC	22.736	12.535	32.936	22.000	5.580	38.420
Ligne médiane/V4	7.571	3.165	11.977	12.000	.	.

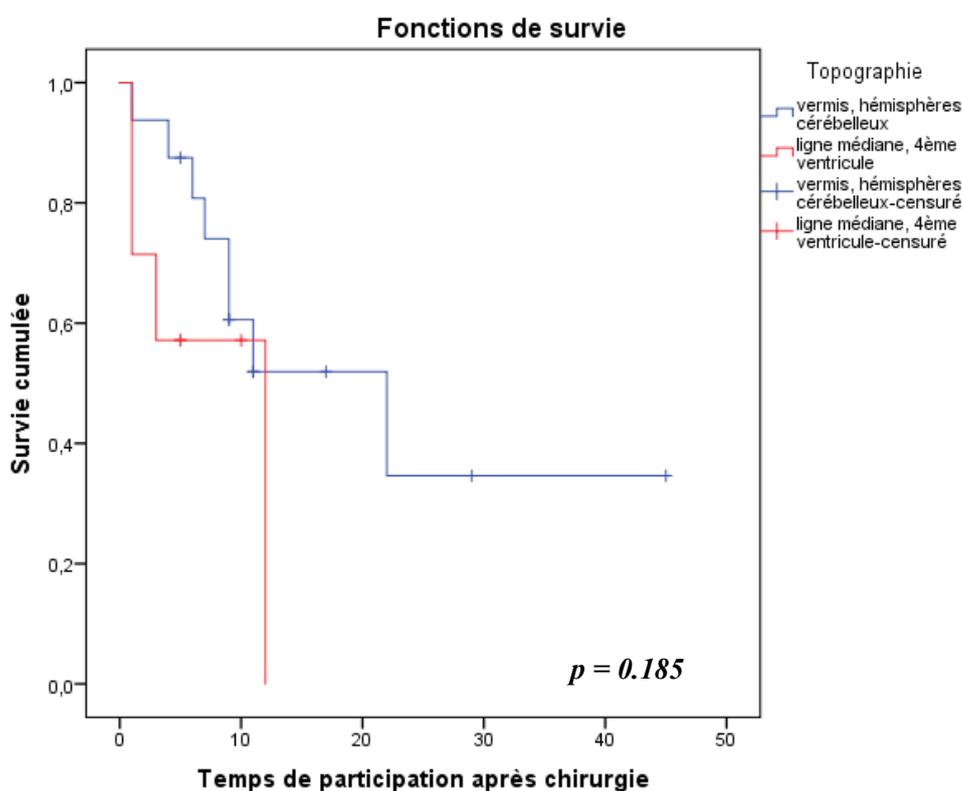


Figure 97: courbe de survie Kaplan Meier selon la topographie des MB

f) *Survie globale et récurrence*

La survie globale avec récurrence a été en moyenne de 12 mois avec une médiane de 11 mois (**Tableau 81**). Elle a été en moyenne de 22.5 mois en absence de récurrence avec une médiane

de 12 mois. Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif entre la survie globale et la présence ou non d'une récurrence tumorale dans les MB ($p = 0.4$) (**Figure 98**).

Tableau 81: Survie globale et la récurrence tumorale dans les MB

Récurrence tumorale	Moyenne			Médiane		
	Estimation	IC à 95 %		Estimation	IC à 95 %	
Oui	12.006	5.918	18.094	11.000	5.055	16.945
Non	22.532	9.145	35.919	12.000	6.511	17.489

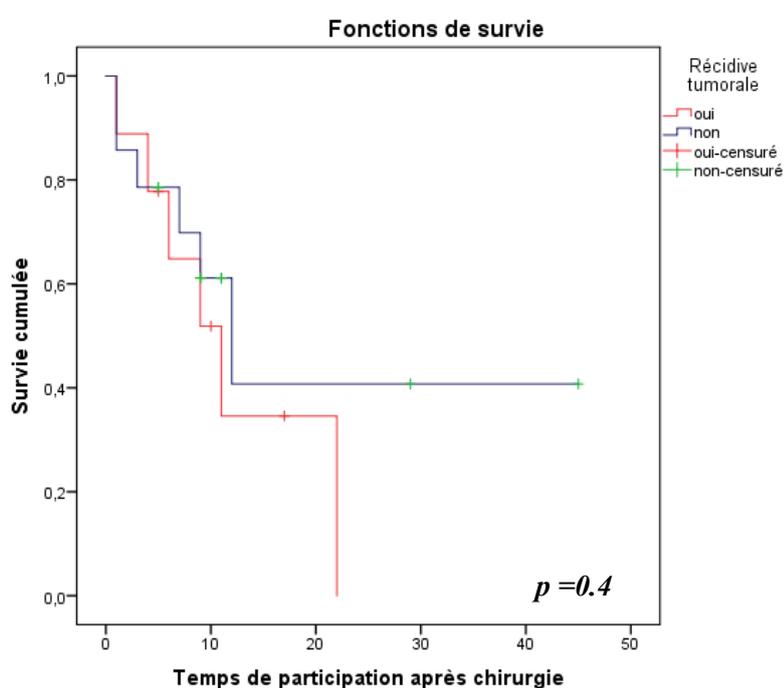


Figure 98: Courbe de survie Kaplan Meier et la récurrence tumorale dans les MB

g) *Survie globale et Statut métastatique*

La survie globale a été en moyenne de 26.55 mois en absence de métastase au moment du diagnostic des MB (M-) avec une médiane de 22 mois (**Tableau 83**). Elle a chuté en cas de métastase (M+) au moment diagnostic en moyenne à 7.75 mois avec une médiane de 7 mois (**Figure 99**). Il n'a pas été constaté un lien statistiquement significatif entre la survie globale et la présence d'une métastase au moment du diagnostic des MB ($p = 0.02$).

Tableau 82: Survie globale et statut métastatique des MB

Statut métastatique	Moyenne			Médiane		
	Estimation	IC à 95 %		Estimation	IC à 95 %	
M+	7.750	5.390	10.110	7.000	4.228	9.772
M-	26.556	9.145	38.729	22.000	1.929	42.071

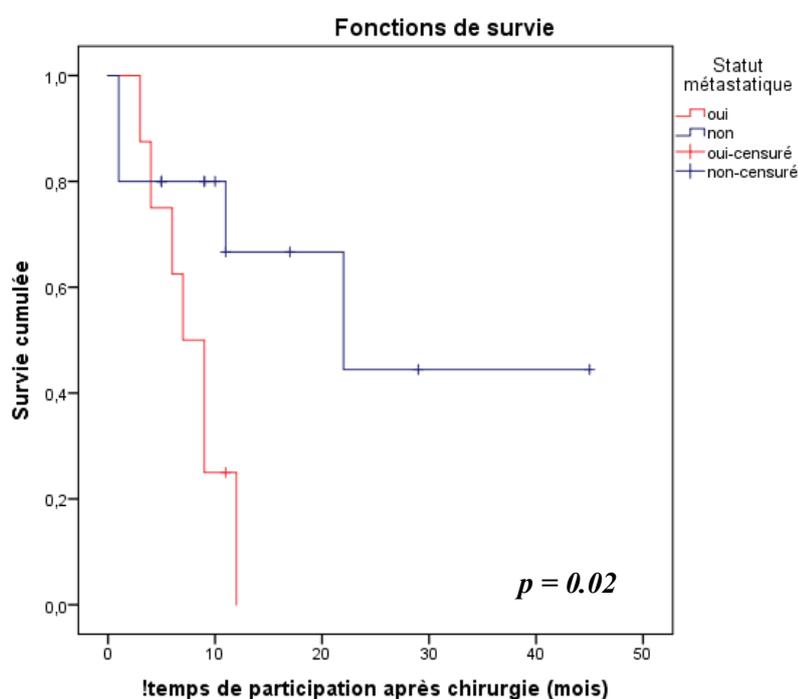


Figure 99: Courbe de survie Kaplan Meier et statut métastatique des MB (M+/M-)

h) Survie globale et qualité de l'exérèse chirurgicale

En cas d'exérèse totale, la survie globale a été en moyenne de 21.42 mois avec une médiane de 12 mois. En cas d'exérèse partielle, la survie globale a été en moyenne de 6.7 mois avec une médiane de 9 mois (**Tableau 83**). Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif entre la survie globale et la qualité d'exérèse chirurgicale des MB ($p = 0.18$) (**Figure 100**).

Tableau 83: Survie globale et qualité d'exérèse chirurgicale dans les MB

Qualité d'exérèse chirurgicale	Moyenne			Médiane		
	Estimation	IC à 95 %		Estimation	IC à 95 %	
Partielle	6.714	3.623	9.806	9.000	2.330	15.670
Totale	21.428	11.052	31.803	12.000	0.374	23.626

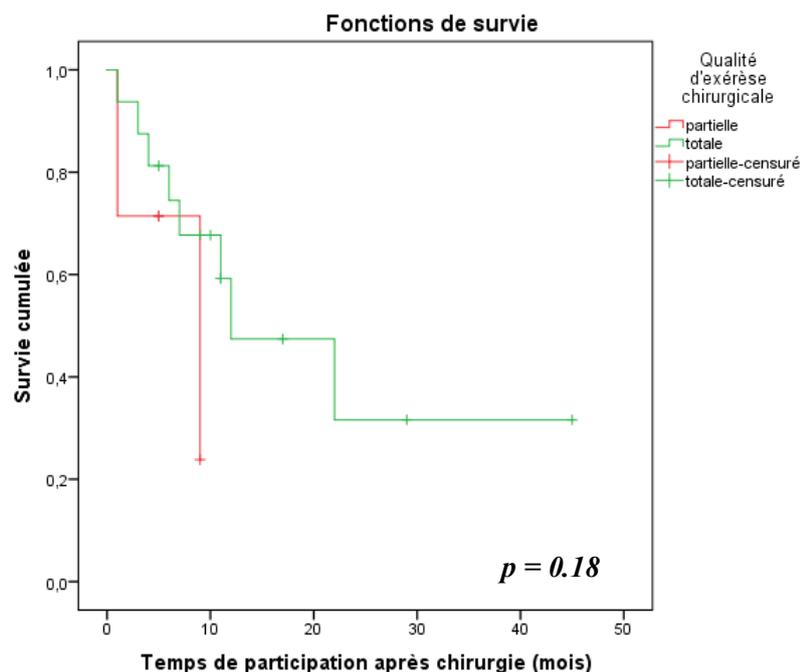


Figure 100: courbe de Kaplan Meier et qualité d'exérèse chirurgicale dans les MB

i) Survie globale et type histologique

La survie globale a été en moyenne de 15 mois dans le type classique et 17.44 mois dans le type desmoplasique/nodulaire. Elle a été respectivement de 1 et 3 mois dans le type à nodularité extensive et l'anaplasique/ à grandes cellules (**Tableau 84**).

Il a été constaté un lien statistiquement significatif entre la survie globale et le type histologique ($p = 0.005$) (**Figure 101**).

Tableau 84: Survie globale et types histologiques des MB

Type histologique	Moyenne			Médiane		
	Estimation	IC à 95 %		Estimation	IC à 95 %	
MB classique	15,000	11,494	18,506	.	.	.
MB Desmoplasique/nodulaire	17,440	7,966	26,914	11,000	5,811	16,189
MB à nodularité extensive	1,000	1,000	1,000	1,000	-	-
MB Anaplasique/ à grandes cellules	3,000	3,000	3,000	3,000	-	-

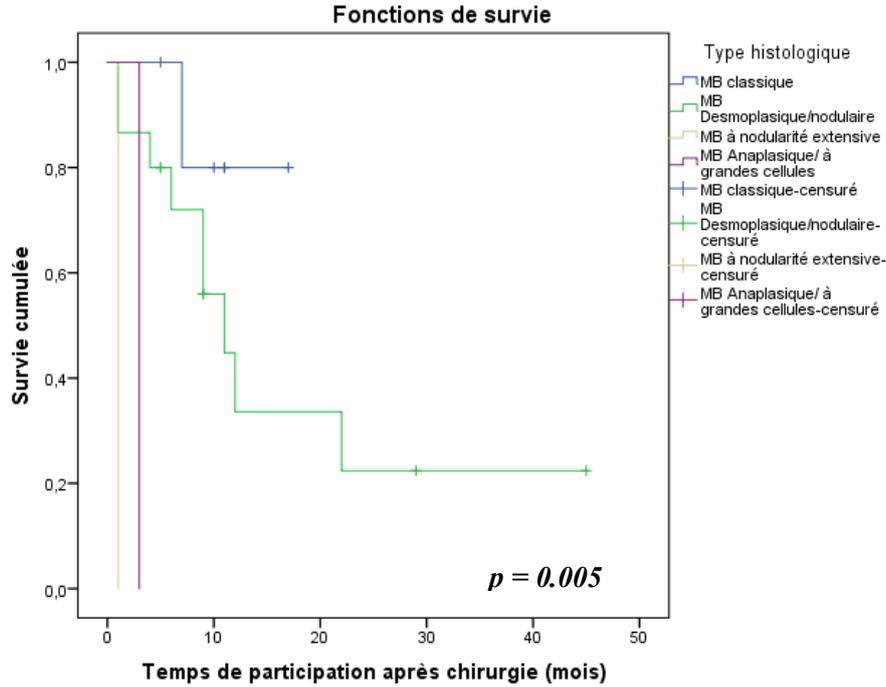


Figure 101: Courbe de survie Kaplan Meier et types histologiques des MB

j) *Survie globale et sous-groupes moléculaires*

La survie globale dans le sous-groupe moléculaire WNT a été en moyenne de 11 mois avec une médiane de 11 mois (**Tableau 85**). Elle a été en moyenne de 19.5 mois avec une médiane de 22mois dans le sous-groupe moléculaire SHH.

La survie globale dans le sous-groupe NonWNT/Non SHH a été en moyenne de 14.42 mois avec une médiane de 12 mois (**Tableau 85**).

Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif entre la survie globale et les sous-groupes moléculaires des MB ($p = 0.97$) (**Figure 102**).

Tableau 85: Survie globale et sous-groupes moléculaires des MB

Sous groupe moléculaire	Moyenne			Médiane		
	Estimation	IC à 95 %		Estimation	IC à 95 %	
		Borne inférieure	Borne supérieure		Borne inférieure	Borne supérieure
WNT	11,400	5,757	17,043	11,000	,000	25,536
SHH	19,506	7,295	31,718	22,000	4,776	39,224
NonWNT/NonSHH	14,429	5,841	23,016	12,000	7,418	16,582

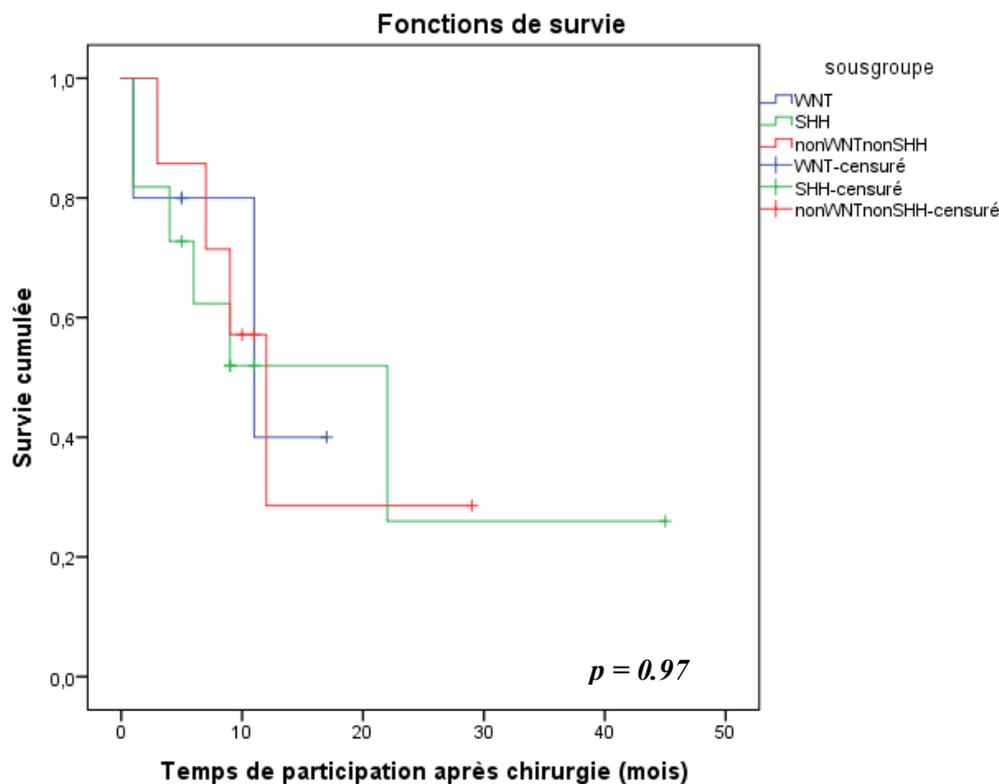


Figure 102: Courbe de survie Kaplan Meier et Sous-groupes moléculaires des MB

k) Survie globale et groupe à risque

La survie globale a été en moyenne de 21.9 mois dans les MB du groupe à risque standard avec une médiane de 22 mois (Tableau 86). Elle a été en moyenne de 12.67 mois dans les MB à haut risque avec une médiane de 9 mois.

Il n’y avait pas un lien statistiquement significatif entre la survie globale et le groupe à risque dans les MB ($p = 0.49$) (Figure 103).

Tableau 86: Survie globale et groupe à risque des MB

Groupe à risque	Moyenne			Médiane		
	Estimation	IC à 95 %		Estimation	IC à 95 %	
Risque standard	21.903	7.943	35.862	22.000	5.091	38.909
Haut risque	12.671	5.755	19.588	9.000	5.548	12.452

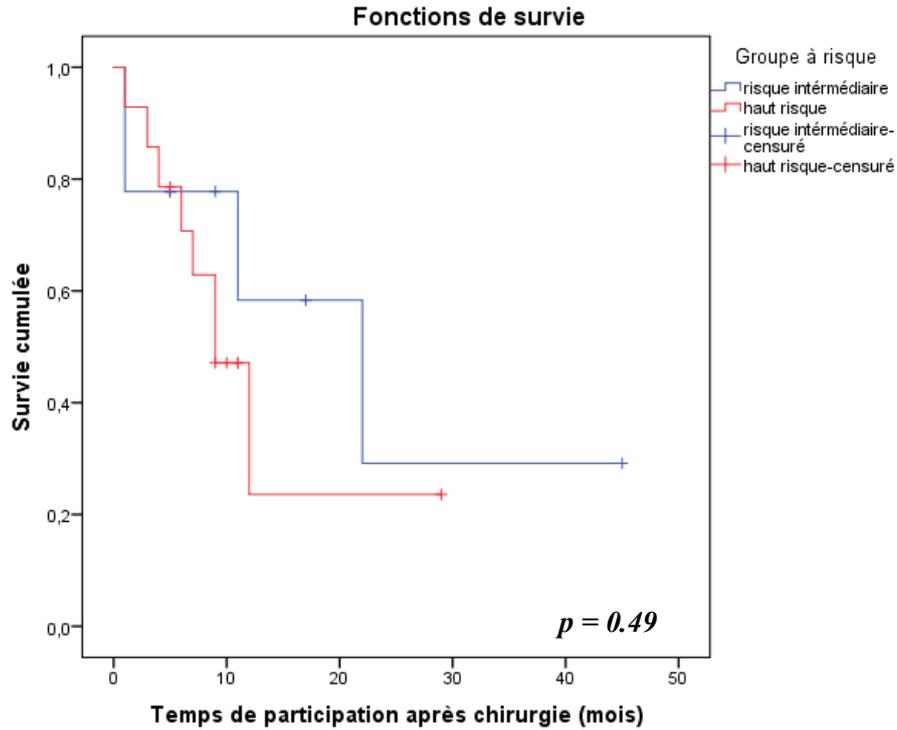


Figure 103: Courbe de survie Kaplan Meier et groupe à risque des MB

1) Récapitulatif des facteurs histo-pronostiques dans les MB

Nous avons retenu comme facteurs histopronostiques influençant la survie globale des patients atteints de MB après l'analyse multivariée: l'âge, le sexe, le type histologique et le statut métastatique (**Tableau 87**).

Tableau 87: Analyse multivariée des facteurs histopronostiques influençant la survie globale des MB

Survie globale				
Paramètres	Moyenne	Médiane	P value	IC à 95 %
Sexe				
Masculin	7,518	9.000	0.08	4.269 - 13.731
Féminin	25.838	12.000		2.230 – 41.770
Classe d'âge				
≤16 ans	11.152	11.000	0.07	6.489 – 15.511
>16 ans	37.200	12.000		--
Symptômes				
HIC	---	---	0.57	--
Déficit				
Sd cérébelleux				
HIC+ Sd cérébelleux				
Topographie				
Vermis + cervelet	22.736	22.000	0.18	5.580 – 38.420
Ligne médiane/4V	7.571	12.000		
Exérèse chirurgicale				
Totale	21.428	12.000	0.18	2.330 – 15.670
Partielle	6.714	9.000		
Récidive				
Oui	12.006	11.000	0.4	5.055 – 16.945
Non	22.532	12.000		
Statut métastatique				
M0	26.556	22.000	0.02	1.929 – 42.071
M1	7.750	7.000		
Types histologiques				
MB classique	15.000	--	0.005	--
MB D/N	17.440	11.000		
MB anaplas /GC	3.000	3.000		
Sous-groupe moléculaires				
MB _{WNT}	11.400	11.000	0.97	0.000 – 25.536
MB _{SHH}	19.506	22.000		
MB Non _{WNT/SHH}	14.429	12.000		
Groupe à risque				
Standard	21.903	22.000	0.49	5.091 – 38.909
Haut risque	12.671	9.000		

V. Discussion

L'immense majorité des tumeurs malignes cérébrales ont entraîné une morbi-mortalité importante avec un faible taux de survie et cela malgré des décennies de recherche.

Le traitement chirurgical, l'irradiation et la chimiothérapie ont nettement amélioré le taux de survie. Cependant, les séquelles neurocognitives restent dévastatrices.

L'identification de facteurs pronostiques concernant la récurrence et la survie au MB a été un domaine de recherche constamment actif.

Les MB sont un groupe de tumeurs hétérogènes, définis histologiquement et génétiquement (sous-groupes moléculaires). La mise en évidence du sous-groupe moléculaire est devenue primordiale dans l'évaluation du pronostic des MB et la planification d'une stratégie thérapeutique optimale.

Pour cela, le diagnostic de MB nécessite une étude histologique combinée à un profil immunohistochimique à panel large dans une démarche dite de diagnostic intégré (histologie/sous-groupe moléculaire) permettant ainsi une analyse plus fine et une stratification plus précise du risque ^{1,3}.

La mise en évidence des sous-groupes moléculaires distincts des MB en pratique de routine est essentielle dans cette ère moléculaire, car en plus d'être un facteur pronostique, elle a également des implications thérapeutiques ^{22,29}.

Le rôle des neuropathologistes est double : diagnostic (qui inclut le diagnostic morphologique et le sous-groupe moléculaire) et pronostique.

En conséquence, l'immunohistochimie est considérée comme l'une des méthodes économiquement disponibles et pertinente.

L'IHC complétée par FISH est relativement robuste et rentable dans l'identification des sous-groupes moléculaires, en particulier dans les pays à faibles ressources, bien que chacune présente des avantages et des inconvénients. Cependant, l'évaluation de ces méthodes analytiques nécessite des recommandations standards pour leur utilisation dans différents centres (seuils, contrôle de qualité).

L'IHC est la méthode la plus maniable pour le pathologiste. C'est une technique rapide (1 à 3 jour) et peut être effectuée même au cas par cas. Cependant, l'IHC à panel large permet seulement l'identification de trois sous-groupes moléculaires à savoir : WNT, SHH et Non-WNT/non-SHH.

D'autres limites, liées à des problèmes inhérents avec des marqueurs immunohistochimiques comme le GAB1 ^{3,19}, sont à signaler. Nous citerons, la variabilité des anticorps d'une entreprise à une autre, les aléas liés à la fixation et l'enrobage des tissus, les variations techniques dans la mise en œuvre de la technique d'IHC. Par ailleurs, il existe des problèmes de reproductibilité inter-observateurs dans l'interprétation du marquage (cut off de la β caténine, P53, intensité et hétérogénéité du marquage).

L'autre difficulté inhérente à l'IHC est de subdiviser les MB Non WNT/Non SHH dans les groupes 3 et 4^{1,34}.

La FISH, cependant, n'est pas encore fonctionnelle dans notre pays, en raison de la rareté de cette pathologie.

Nous avons préféré réaliser une étude prospective qu'une étude rétrospective car il a été difficile de classer des tumeurs anciennes, archivées ; la qualité de l'échantillon a été un facteur limitant important comme mentionné par Kaur et al^{22,30}.

Notre étude a été entreprise dans un contexte de progrès majeurs dans notre compréhension de la biologie du MB qui fournissent de véritables possibilités de mise en place de stratégies thérapeutiques plus personnalisées^{246,331}.

Le but principal pour le neuropathologiste, devant tout MB, serait l'identification de sous-groupe de la voie WNT, qui présente un pronostic relativement bon et en l'occurrence peut bénéficier d'une réduction de l'intensité du traitement adjuvant. Aussi, les MB de la voie SHH représentent une potentielle cible pour de nouveaux inhibiteurs (thérapie ciblée).

Malgré ces avancées, le plein essor des données moléculaires représente un défi pour les personnes impliquées dans le traitement des MB : comment développer une thérapeutique optimale en intégrant des données cliniques, pathologiques et moléculaires variables tout en tenant compte d'un taux de guérison favorable et d'une réduction à long terme des effets neurocognitifs comme critères d'évaluation.

Nous avons proposé une étude prospective descriptive et pronostique de 43 MB colligés au service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU Blida sur une période de 3 années.

Les MB sont des tumeurs cérébrales primitives rares de nature embryonnaire. Ils représentent 25% des tumeurs cérébrales primitives chez l'enfant et 1.45% chez l'adulte^{1,7,8}.

Peu d'études anatomopathologiques ont été réalisées sur les tumeurs cérébrales en Algérie, en particuliers les MB.

Les données nationales ont été partiales et fragmentées disponibles à l'échelle des services seulement, ne reflétant aucune réalité épidémiologique nationale.

Notre étude a décrit le profil immunohistochimique des MB pour distinguer trois sous-groupes moléculaires, reconnus par l'OMS en 2016¹ et maintenus dans la révision de 2021⁴, qui correspondent aux sous-groupes SHH, WNT et Non SHH/WNT, tout en évaluant les corrélations entre des variables démographiques, cliniques, morphologiques et moléculaires.

Dans notre étude, sur les 725 cas de tumeurs cérébrales diagnostiqués dans notre service sur cette période, 140 cas pédiatriques de ≤ 16 ans (19.31%) et 585 cas de tumeurs adultes > 16 ans (80.68%).

Sur les 140 cas pédiatriques, le MB ont représenté 20.71% (29/140) alors que les gliomes tout grade confondu ont été plus majoritaires avec 42.14% des cas (59/140). Le MB de l'adulte a

intéressé 2.39%. Ces tendances corroborent ceux de l'OMS 2016 sus-cités (enfant = 25%, adulte = 1.45%).

Le MB dans notre série a été une pathologie pédiatrique par excellence conformément aux publications antérieures. 32.55% (14/43) chez l'adulte contre 67.44% chez l'enfant.

Qu'ils soient pédiatriques ou adultes, nos MB ont présenté une prédominance masculine nette (enfant = Ratio 2.4 :1, adulte = Ratio 1.3 :1).

Selon le registre des tumeurs d'Alger de 2017 (5), les tumeurs cérébrales primitives représentent le 9^{ème} cancer soit 3.8% de l'ensemble des tumeurs chez l'homme, 02% chez la femme avec une incidence de 7 cas/100 000 Hab.

Chez l'enfant, la fréquence des tumeurs du SNC est de 17.7% (3^{ème} pathologie après les leucémies et les lymphomes) avec un pic entre 5 et 9 ans. Les tumeurs cérébrales touchent en particulier le jeune enfant (46,6% apparaissent avant 5 ans). Les tumeurs les plus fréquentes sont les gliomes de haut grade (29,2%) et les MB (20,8%)⁷⁹.

Dans l'AJHS (Algerian journal health science) volume 2 publié en Septembre 2020 (<https://ajhs.atrss.dz>) nous n'avons pas retrouvé de données concernant le registre de cancer Est et Sud-est. Il y avait une projection de tendance des cancers en Algérie (2020-2025) concernant 5 tumeurs (sein, colorectum, thyroïde, col utérin et estomac).

Actuellement, il n'y a aucune publication Algérienne purement anatomopathologique sur les MB.

Le MB représente 9,2 % des tumeurs cérébrales pédiatriques chez les enfants âgés de 0 à 16 ans, et environ 338 nouveaux cas pédiatriques sont diagnostiqués chaque année aux États-Unis^{332,333}. Jusqu'à 30% des cas ont été signalé chez les adultes, généralement avant l'âge de 40 ans. Chez l'adulte, le MB représentent 1 à 3% selon les séries^{10,55}.

Bien que de nombreuses publications dans la littérature aient déclaré que le MB est la tumeur cérébrale maligne la plus courante chez l'enfant, les données les plus récentes du Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) montrent que les gliomes, en tant que groupe, sont légèrement plus répandus⁵¹.

Dans notre série, l'âge moyen de survenue d'un MB a été de 14,72 ans avec une médiane de 8 ans tout âge confondu. L'âge moyen chez l'enfant de 0 à 16 ans a été de 6.52 ans (médiane de 5 ans) et de 31.71 ans chez l'adulte de plus de 16 ans (médiane de 29.5 ans). Une prédominance masculine nette a été retrouvée.

Nous avons remarqué que la survenue d'un MB pédiatrique a été constaté à un âge plutôt (médiane 5 ans) par rapport à des séries nationales antérieures. Dans une série de nos collègues du CPMC publiée en 2003, de 98 enfants sur 8 ans (1995-2002), l'âge médian a été de 6.8 ans (03 mois à 18 ans) avec un sex ratio de 1.62 :1³³⁴.

Dans une série Marocaine de 69 cas de MB sur 12 ans publiée dans une revue, l'âge moyen chez l'enfant a été de 9 ans, celui de l'adulte était de 32.4 ans avec une prédominance masculine. Ces résultats rejoignent ceux constatés dans notre étude ³³⁵.

Dans une autre série Égyptienne de 40 cas de MB sur 8 ans (2010-2017), l'âge moyen était de 7.7 ans avec une médiane de 5 ans ³³⁶.

D'après la dernière mise à jour du registre Américain CBTRUS, l'âge moyen de survenue des MB a été de 9 ans ⁵¹.

Dans notre série, nous avons identifié deux pics de fréquence des MB, la petite enfance entre 3-5 ans (20.93%) et l'enfance entre 10 et 16 ans (16.28%). Ils ont été rares avant l'âge de 1 an et après 40 ans (2.33%). Le sex ratio était de 1.53.

Globalement, l'incidence du MB culmine au cours de la première décennie de la vie avec une incidence plus élevée notée chez les enfants entre 3 et 4 ans et entre 8 et 10 ans ³³⁷.

Dans la série de Kaur et al ²⁹, de 95 cas sur 15 ans, l'âge médian pédiatrique a été de 8 ans chez l'enfant et 23 ans chez l'adulte avec une prédominance masculine 2.5 :1.

Nos constatations épidémiologiques corroborent les grandes séries multicentriques de références Américaine ³¹⁷ et Chinoise (SEER database) ²⁶².

La symptomatologie inaugurale a été largement dominé par l'hypertension intra crânienne ce qui est conforme aux données de la littérature notamment l'étude publiée par Wang et al ³³⁸.

Les caractéristiques topographiques ont été mises en évidence grâce à un bilan d'imagerie comprenant le plus souvent un scanner cérébral dont les résultats nous ont permis d'évoquer le diagnostic.

Le MB se manifestait le plus souvent comme une masse cérébelleuse hyperdense (dans 70 à 80 % des cas), comprimant souvent le quatrième ventricule et responsable d'une hydrocéphalie, ce qui est rapporté dans la majorité des publications ^{18 336 339}. Dans tous nos cas, l'imagerie a été complétée par une IRM cérébrale qui est l'exploration de référence.

La topographie vermio-cérébelleuse prédominait nos cas de MB avec 62.79% suivie de la ligne médiane/4^{ème} Ventricule avec 34.88% puis le tronc cérébral dorsal avec 2.33%.

Les MB de siège cérébello-vermien et tronc cérébral dorsal ont prédominé chez l'enfant entre 3 et 5 ans et l'adulte de plus de 16 ans. Les MB de ligne médiane-4^{ème} ventricule ont intéressé l'enfant entre 3 et 5 ans et l'adolescent entre 10 et 16 ans.

Dans la série Marocaine ³³⁵ et Égyptienne ³³⁶, l'atteinte vermienne et hémisphérique cérébelleuse a été nettement prédominante quel que soit l'âge (enfant/adulte). Plusieurs publications confirment cette tendance ^{29, 340}.

La qualité de l'exérèse a été totale-sub totale macroscopiquement dans 69.77% cas et partielle dans 30.23% des cas.

Dans une série rétrospective Algérienne ³⁴¹ sur les MB publiée par des neurochirurgiens de l'hôpital Ait Idir, sur 269 cas (1999-2009), l'exérèse chirurgicale a été totale dans 169 cas (62.82%) ce qui se rapproche de nos résultats. Cela s'est vérifié dans la série Marocaine ³³⁵ où l'exérèse est totale /sub totale dans 80% et partielle dans 11% des cas. Dans la série Égyptienne ³³⁶, elle était de 75% totale/sub totale et 25% partielle. Dans la série de Kaur et al ²⁹, l'exérèse totale a été de 79.68%.

Nous avons comparé dans le tableau suivant nos résultats avec des données nationales.

Tableau 88: Evolution de la qualité d'exérèse en Algérie

	Bouyoucef (1986)	CPMC (2003)	Boublata (2010)	Notre Série (2021)
Totale	20.84%	51%	62.82%	58.13%
Sub- totale	50%	15.3%	37.18%	11.6%
Partielle	29.16%	33.6%	-	30.23%

Bien que l'objectif chirurgical initial doit être la résection totale ou sub totale avec le minimum de résidu post chirurgical, il n'y a pas de différence pronostique ²⁷⁸, par conséquence, la résection totale ne doit pas être poursuivie par rapport à la résection partielle s'il existe un risque clinique de séquelles neurologiques ²⁷⁸. En effet, nous n'avons pas constaté dans notre étude une corrélation significative entre la survie médiane (12 mois vs 9 mois) et la qualité de l'exérèse chirurgicale ($p = 0.18$).

La présence d'une métastase cérébro-médullaire (M+/M0) au moment du diagnostic a été retrouvée dans 32.14% des cas. Seulement 28 patients sur 43 (65.11%) avaient un statut métastatique au moment du diagnostic, précisé soit par une IRM ou un examen cytologique du LCR.

Dans une série indienne ³⁴⁰, Narayan et al ont observé une incidence faible des métastases vertébrales (5,9%) similaire à une série Algérienne de l'hôpital Ait Idir en 2010 ³⁴¹. Cela pourrait être probablement dû au nombre faible de patients ayant bénéficié d'une IRM initiale.

En effet, l'équipe de neurochirurgiens de l'hôpital Ait Idir a constaté la dissémination métastatique dans 6 cas (6/269 cas) soit 0.02%. Ce faible chiffre par rapport à notre série et les autres séries publiées dans la littérature, peut être expliqué par deux facteurs énumérés dans le rapport MedulloDZ+3 édité par les membres du comité neuro-oncologie pédiatrique d'Alger (CPMC 2013) : l'absence d'imagerie spinale pré et post opératoire et que la ponction lombaire à la recherche de cellules tumorales dans LCR n'est pratiquement jamais faite.

Dans la série Égyptienne ³³⁶, elle était de 47.5% contre 45% dans la série Marocaine ³³⁵. Leurs résultats se rapprochent plus aux nôtres.

La survie médiane en présence de métastases au moment du diagnostic a été de 7 mois contre 12 mois en absence de métastase avec un lien statistiquement significatif sur les courbes de survie ($p = 0.02$).

Sur le plan morphologique, le MB desmoplasique/nodulaire a été la variante histologique la plus représentée dans notre série avec 60.47% suivi du MB classique avec 23.26% et 13.95% pour MB anaplasique/ à grandes cellules. Le MB à nodularité extensive a été retrouvé dans un seul cas (2.33%).

Kaur et al ²⁹ ont rapporté dans leur série que le MB classique prédomine à hauteur de 80%, desmoplasique/nodulaire 9.5%, anaplasique 9.5% et à nodularité extensive 1 cas (1%).

La prévalence légèrement importante du sous type desmoplasique/nodulaire a été constatée dans notre série par rapport à d'autres séries. Ce type touche l'enfant entre 3 et 5 ans et l'adulte de plus de 16 ans. Cela peut être expliqué par l'exclusion des biopsies de notre série et dont nous n'avons inclus que les patients ayant un matériel tumoral plus représentatif (> 50% de la surface tumorale avec inclusion en totalité) et aussi la pratique systématique de la réticuline en histochimie à la recherche de foyers de desmoplasie vraie.

L'échantillon relativement petit pourrait expliquer ces disparités avec certaines séries publiées dans la littérature.

Le MB desmoplasique/nodulaire peut exprimer le caractère nodulaire à des degrés variables¹⁴¹ ¹⁹¹. La desmoplasie peut survenir dans n'importe quelle variante de MB en tant que phénomène réactif normal (invasion des leptoméniges). Cependant, jusqu'à présent, la mise en évidence de la desmoplasie tumorale est jugée difficile surtout lorsqu'elle est focale ^{41,200}.

Menon et al ²⁶¹ ont retrouvé une prévalence importante des MB desmoplasique/nodulaire par rapport au MB classique au-delà de 18 ans par rapport à l'enfant (série de 97 cas sur 8 ans) : 16.3% de MB classique et 33.3% de MB desmoplasique/nodulaire ce qui concorde relativement avec nos résultats.

Eid et al ³³⁶ ont constaté une prévalence du MB anaplasique (40%) très importante par rapport aux données de l'OMS ¹ et des publications antérieures (4) ²⁶². Le MB classique représentait 35% et le MB desmoplasique/nodulaire 25%.

Tylor et al ³¹⁷ ont retrouvé dans une large série de SIOP/UKCCSG CNS9102 (PNET3), que 72% des MB ont été de morphologie classique et 17% MB desmoplasique/nodulaire dont 20% étaient à nodularité extensive. Le MB anaplasique a représenté 10% des cas.

Les MB desmoplasique/nodulaire ont prédominé dans notre série chez l'enfant entre 3 et 5 ans et l'adolescent entre 16 à 25 ans ($p = 0.8$). Dans nos résultats, aucune relation significative

n'a pu être détectée entre les types histopathologiques et l'âge des patients. Eid et al ³³⁶ n'ont pas constaté de différence significative entre le type histologique et l'âge.

Cependant, Al-Halabi et al ²³⁹ ont supposé que le type histologique desmoplasique/nodulaire constitue à la plupart des MB dans la petite enfance et l'âge adulte, relativement moins fréquent pendant la période pédiatrique (enfance 5 à 16 ans) ce qui concorde avec les résultats de notre cohorte.

Quelque soit le type histologique, le sexe masculin et la topographie vermio-cérébelleuse ont été prédominants sans différence significative ($p = 0.65$). Cela est conforme aux données de littérature.

Dans notre étude, nous avons tout d'abord eu recours à un panel d'anticorps à visée diagnostique afin de confirmer le MB tout en excluant toutes les tumeurs embryonnaires de la FCP non MB.

L'immunoexpression de la Synaptophysine dans les MB a été constatée dans 74.41% (32/43). Plus le type histologique était différencié (classique et D/N), plus l'expression de la Synaptophysine a été importante. Elle a été de 50% dans les types anaplasiques.

L'immunoexpression de la NSE et la Chromogranine A dans les MB par rapport à la Synaptophysine a été constante quelque soit le type histologique ($p = 0.88$).

L'immunoexpression de la GFAP dans les MB a été hétérogène ; elle a été retrouvée dans 41.86% des MB desmoplasique/nodulaire et 50% des MB anaplasiques sans signification statistique ($p = 0.3$).

Tous les sous-groupes moléculaires ont exprimé la GFAP sans signification statistique ($p = 0.09$). Ce constat est rapporté dans l'OMS 2016 ¹.

Sanchez-cruz et al ¹⁹⁷ ont démontré que les MB présentaient des degrés de différenciation selon deux axes : glial et/ou neuronal. Cette différenciation intéressait la composante indifférenciée en l'une de ces deux lignées.

Nous avons adopté dans notre étude une approche simplifiée largement basée sur l'IHC dans la confirmation du diagnostic de MB, du type histologique et surtout du sous-groupe moléculaire, car cette technique en plus d'être disponible est facilement réalisable, même dans les laboratoires qui manquent de capacités de tests moléculaires. Nous avons choisi, une fois le diagnostic morphologique posé, de tester 6 anticorps dont le but d'une stratification moléculaire (sous-groupes moléculaires): β -caténine, GAB-1, Filamine A, p75-NGFR et OTX2, P53.

Nous avons tout d'abord utilisé un premier panel comportant : β caténine, GAB1, Filamine A et P53 antérieurement étudiés dans des publications de référence ^{22,23, 230}.

En suite et en fonction des résultats obtenus, nous avons utilisé les anticorps : OTX2 et p75NGFR afin de stratifier les sous-groupes moléculaires indéterminés avec un profil immunohistochimique ambigu ³.

Ces deux panels nous ont permis d'identifier les 3 sous-groupes moléculaires nouvellement reconnus par la classification OMS 2016 et maintenus dans édition de 2021.

L'identification des sous-groupes moléculaires: WNT, SHH et Non WNT/Non SHH a été réalisée grâce à la combinaison d'immunoexpression de plusieurs anticorps sus-cités.

Nous avons comparé nos résultats avec quelques publications, résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 89: Séries comparatives de sous groupe moléculaire

Sous-groupe moléculaire	Kaur et al 2016 N=92	Eid et al 2020 N= 40	Shuangshoti 2020 N= 32	OMS 2016 -	Notre série N=43
WNT	9.8%	10%	18.75%	10-20 %	20.93 %
SHH	45.6%	30%	25%	25-35 %	44.19 %
NonWNT/SHH	44.6%	60%	56.25%	40-60 %	34.88 %

Des méta-analyses ont démontré clairement que le MB n'était pas une maladie unique ²⁴. Les 3 sous-groupes (WNT, SHH, Non WNT/Non SHH) ont des différences sur le plan transcriptionnel, génétique, démographique, clinique et pronostique, confirmant les publications antérieures dans des séries plus petites ^{9,10,159,34,231,250}. Très probablement, ils ont également des origines cellulaires différentes, mieux élucidées dans les sous-groupes WNT et SHH ^{32, 128, 342}.

La prévalence des sous-groupes moléculaires des MB dans notre cohorte a été de 20.93% des MB_{WNT} 44.19% de MB_{SHH} et 34.88% de MB_{Non WNT/SHH}.

La prévalence des MB_{WNT} a été plus élevée dans notre série par rapport à d'autres ^{1,34,230}, mais une prévalence similaire a été rapporté dans une cohorte Brésilienne ³⁴³ qui avait 18% de MB_{WNT} sur les 104 MB étudiés et aussi avec la série de Kaur et al ²⁹.

Dans la série de 787 patients de Thompson et al ²⁷⁸, la majorité des cas ont été classés dans le groupe Non WNT/Non SHH (58 %), suivis par les MB_{SHH} (31 %) et les MB_{WNT} (11 %).

Dans la série de 109 MB, d'Ellison et al ²³², la prévalence du MB_{WNT} a été de 25% (27/109) sur la base de l'IHC en utilisant l'expression de la β caténine nucléaire sans seuil précis.

Bien que la distribution des sous-groupes moléculaires de MB variait entre les études, le MB_{WNT} a été toujours le sous-groupe moléculaire le moins courant ^{3, 28, 230, 278, 344}.

Dans notre série, les MB_{SHH} ont représenté 50% des cas chez l'adulte de plus de 16 ans (7/14 cas) suivis des MB_{Non WNT/SHH} avec 28.57% (4/14) et enfin les MB_{WNT} avec 21.42% (3/14). Dans la population pédiatrique de moins de 16 ans, 66.66% des MB (8/12 des MB_{SHH} de moins de 16 ans) sont du sous-groupe moléculaire SHH.

L'âge de distribution dans notre série de MB du sous-groupe moléculaire a été conforme avec la littérature^{1,3,23,230} avec un pic bimodal des MB_{SHH} dans la petite enfance et chez les adultes.

D'autres séries ont montré une prévalence plus importante des MB voie SHH mutée chez l'adulte. Selon une série d'Al Halabi et al²³⁹, les MB_{SHH} chez l'adulte ont représenté 84% des 26/31 MB adultes étudiés par IHC et biologie moléculaire alors que les MB_{WNT} étaient de 9.7% (3/31).

Dans une autre étude multicentrique Chinoise²⁴⁰ sur les MB de l'adulte, Zhao et al ont constaté 62% des MB_{SHH} (124/201) suivis des MB W/S (28%) puis les MB_{WNT} (10%).

Les MB_{WNT} ont été définis par la classification de l'OMS sur la base de la surexpression nucléaire de la β caténine avec une mutation génétique de gène CTNNB1. Faute de consensus, cette classification n'a pas précisé un seuil (cut off) dans l'interprétation de la β caténine nucléaire en routine.

Dans notre étude, le seuil de 10% a été adopté dans l'analyse de l'immunoexpression de la β caténine nucléaire conformément aux études de référence dans la littérature^{41,155}.

La β caténine nucléaire a été exprimé dans le sous-groupe moléculaire WNT avec un cut off > 10% et SHH entre 1 et 10%. Dans notre étude, il a été constaté une différence significative entre la β caténine nucléaire > 10% et le sous-groupe moléculaire WNT ($p = 0.01$).

Goschzik et al⁴¹ ont comparé l'IHC et des méthodes génétiques (séquençage CTNNB1) pour détecter les MB_{WNT} tout en essayant d'établir un cut off sur le plan IHC. Cette étude a montré des résultats similaires en comparant la méthode moléculaire avec la β caténine nucléaire en IHC.

Dans cette étude, Goschzik et al ont comparé une valeur seuil de noyaux positifs à 5 % et 10 %.

Ils ont constaté que des cas de MB avec une β caténine nucléaire n'ont pas révélé de mutation CTNNB1 et qui montrait une expression inférieure à 5% et entre 5 et 10 % de noyaux positifs.

Cependant, lorsqu'ils ont adopté un seuil d'expression entre 1% et 5%, 2 cas supplémentaires de MB_{WNT} ont montré des mutations du gène CTNNB1.

Par conséquent, l'utilisation de la β -caténine nucléaire avec une valeur seuil positive < 10% en tant que méthode de pré-sélection doit être obligatoirement suivie d'un séquençage du gène CTNNB1 pour confirmer les MB_{WNT}^{30,230}.

Goschik et al ⁴¹ ont conclu que l'adoption d'une valeur seuil de 5% et 10% en comparant avec le séquençage du gène codant pour la β caténine (CTNNB1) confirme que tous les cas de MB_{WNT} avaient une positivité nucléaire > 10 %.

Etant donné les problèmes de reproductibilité inter observateur dans l'évaluation du seuil de positivité nucléaire de la β caténine en IHC, plusieurs publications ont suggéré, pour plus de rigueur dans la stratification moléculaire du sous-groupe moléculaire WNT en absence de plateforme de séquençage, son interprétation dans un panel plus large ^{3,230}.

Le recours à la β caténine seule peut conduire à un sous typage erroné dans la stratification du sous-groupe WNT en raison d'une expression nucléaire inégale dans certains cas de MB_{WNT} et surtout en absence d'un consensus clair sur le seuil à adopter en routine ^{41 230}.

Dans notre série, les MB_{WNT} mutés ont été confirmés par l'expression nucléaire de la β caténine avec un seuil de 10% en corrélation systématique avec une expression de la Filamine A et négativité du GAB1.

Le panel d'anticorps : β caténine, GAB1 et Filamine nous a permis de stratifier 44.44% des MB_{WNT} (4/9). Le second panel à base d'OTX2 et p75NGFR nous a permis la stratification des cas indéterminés (5 cas/9).

Pietsch et al ³ ont recommandé l'utilisation des anticorps anti OTX2 et p75NGFR afin de mieux stratifier les MB de la voie WNT.

D'autres études ^{41,155} ont recommandé dans les cas où la β caténine est < 10% le recours au séquençage moléculaire (CTNNB1).

Dans notre série, nous avons conclu que la stratification du sous-groupe moléculaire WNT n'était pas reproductible avec la seule expression nucléaire de la β caténine ($p = 0.7$) en absence de séquençage du gène CNNB1 et qu'elle doit être systématiquement interprétée dans un panel comprenant la Filamine A (ou YAP1) et l'OTX2.

Shuangshoti et al ²³⁰, dans leur étude de 39 cas, ont suspecté les cas de MB_{WNT} avec β caténine négative en IHC parce que le reste du profil immunohistochimique (YAP+ p75NGFR- OTX+) a suggéré le sous-type WNT.

Les cas suspectés ont été confirmés en effectuant une analyse de la mutation de l'exon 3 de CTNNB1.

Les cas avec une IHC négative pour la β -caténine ont montré une mutation CTNNB1, confirmant qu'ils étaient de sous-groupe moléculaire WNT.

Shuangshoti et al ²³⁰ ont conclu que les MB_{WNT} ne peuvent pas être complètement exclus sur la base d'une β -caténine nucléaire négative en IHC.

Dans notre étude, nous avons constaté que des MB_{SHH} montraient une expression de la β caténine nucléaire entre 1 et 10%. Cela a été constaté dans une autre étude (Pietsch et al : HIT 2000) qui avait le problème inverse d'une immunoexpression faussement positive avec la β caténine, et 3 cas dans cette étude ont été incorrectement classés MB_{WNT} sur la base d'un immunomarquage nucléaire positif seul ²⁰².

Dans notre série, la β caténine a été exprimé au niveau nucléaire avec un cut off de 10% dans les MB classique (33.33%) et desmoplasique/nodulaire (66.66%), jamais dans l'anaplasique.

Nous n'avons pas retrouvé un lien statistiquement significatif entre l'expression nucléaire de la β caténine avec les types histologiques ($p = 0.9$). Cela concorde avec les données de la littérature. Ellison et al ²³² ont retrouvé des résultats différents (27 cas β caténine +/109 cas) : 26% dans des MB classiques et 20% dans des MB anaplasiques et ont conclu à l'absence de lien statistiquement significatif entre le type histologique et l'expression nucléaire de la β caténine ($p = 0.26$).

En revanche, ils ont démontré que, quelque soit le type histologique, l'immunoréactivité nucléaire constituait un facteur de bon pronostic sur la survie globale ($p = 0.04$).

Dans notre cohorte, 100% des MB_{SHH} (19/19 cas) ont été identifiés dans notre série grâce à l'IHC. Nous avons eu un cas de MB_{SHH} avec une expression nucléaire de la β caténine >10% posant ainsi un problème de diagnostic différentiel avec le sous-groupe WNT sur la base du premier panel. L'expression de la p75NGFR et la négativité de l'OTX2 (second panel) nous ont permis de confirmer ce sous-groupe.

93.33% des MB Non _{WNT/SHH} ont été stratifiés grâce à l'IHC (14/15 cas). Nous avons eu un cas de MB de sous-groupe moléculaire ambigu avec une expression très faible et focale du GAB1 et de la Filamine A. La négativité de la p75NGFR couplée à l'expression nucléaire diffuse de l'OTX2 nous ont permis de le classer en MB Non _{WNT/SHH}.

En résumé, une reclassification du sous-groupe moléculaire après l'utilisation du second panel d'anticorps (p75NGFR et OTX2) a été opérée dans 13.95% des cas (6/43 cas).

Kaur et al ²² ont utilisé dans leur étude (95 cas/15 ans), un panel d'anticorps : GAB1, β caténine et YAP1 ; ils ont retrouvé : WNT 15.8%, SHH 16.8% et Non WNT/SHH 67.4%. Dans leur étude, ils n'ont pas utilisé OTX2 et la p75NGFR.

Le recours à la biologie moléculaire (FISH, Séquençage par le Sanger) avait retrouvé: WNT 25.3%, SHH 17.2% (10 cas redressés).

Kaur et al ²² ont conclué que la concordance entre l'IHC et la biologie moléculaire est de 88.5% ($p = 0.79$). Le changement de sous-groupe a été noté dans 11% des cas.

De ce fait, l'IHC doit être répétée dans les cas discordants.

Shuangshoti et al ²³⁰, dans une série de 39 cas de MB, ont montré que la stratification des sous-groupes moléculaires a été possible dans 87.17% (34/39) grâce au premier panel d'anticorps (GAB1, YAP1 et β caténine). Le changement du sous-groupe moléculaire après le recours au second panel a été opéré dans un cas.

Notre étude a démontré une concordance partielle entre l'immunoréactivité de la β caténine nucléaire et le sous-groupe moléculaire WNT, tandis que les anticorps anti GAB1, Filamine A (remplacée dans certaines études par son homologue YAP1) ont été plus fiables dans la stratification du sous-groupe moléculaire SHH.

Nos résultats corroborent de nombreuses publications ^{3,34,230,336}. L'anticorps anti p75NGFR pourrait être considéré comme un marqueur de substitution devant certaines immunoexpression ambiguë du GAB1 dans la pratique de routine ^{13,345}.

En raison des difficultés d'interprétation du GAB1 notamment dans les cas où l'expression est faible ou focale, Pietsch et al ³ ont recommandé l'utilisation d'OTX2 et p75NGFR (mutuellement exclusif) à la place du GAB1.

Outre le sous-groupe moléculaire SHH, les MB du sous-groupe Non WNT/Non SHH ont été stratifié grâce à la combinaison des 2 panels immunohistochimiques qui fonctionnaient bien.

Shuangshoti et al ²³⁰ ont retrouvé les mêmes résultats avec ces 3 panels d'anticorps (panel 1 : β -caténine; GAB1, YAP / panel 2= β -caténine, YAP, NGFR, OTX2 / panel 3=YAP, NGFR, OTX2) dont 1 cas seulement indéterminé (cas n° 23).

L'évaluation globale de la combinaison des deux panels a permis la stratification des 3 sous-groupes moléculaires de 100% malgré l'absence de plateforme de biologie moléculaire opérationnelle dans notre service.

Nos résultats sont corroborés par l'étude de Shaungshoti ²³⁰ basé sur les 5 anticorps, en corrélation avec la biologie moléculaire. Dans son étude, le non recours au 2^{ème} panel d'anticorps (p75NGFR et OTX2) n'a permis de stratifier que 84.4% des cas avec 5 cas indéterminés et 96.6% (1 cas indéterminé) avec le 2^{ème} panel.

De nombreuses publications s'accordent sur le fait que l'IHC à panel large reste une méthode performante, peu couteuse et reproductible. Cependant, un faible pourcentage de cas pourrait rester indéterminé à l'issue de l'étude IHC à l'origine d'un risque de stratification erronée des sous-groupes moléculaires. Cela est susceptible de fausser les stratégies thérapeutiques (réduction de la radiothérapie, inhibiteur du SMO ...).

Concernant le statut TP53, la mise en évidence d'une expression de la p53 en IHC devrait être réalisée surtout dans les MB_{SHH} activés dont la mesure où les MB_{SHH}-activés TP53-mutée constitue une entité à part, reconnue par l'OMS¹⁴⁴⁰.

Dans notre série, nous avons considéré la p53 comme mutée, toute expression nucléaire > 50%. Cette dernière a été retrouvée dans 6.97% des cas (3/43) dont 11.11% des MB_{WNT}, 0.05% des MB_{SHH} et 0.06% des MB non S/W ($p = 0.7$). 2 cas étaient des garçons de 8 et 10 ans et une femme de 23 ans.

L'immunoexpression nucléaire de la p53 entre 5 et 50% a été retrouvée dans 63.15% (19/43). Ces faibles prévalences ne nous permettent pas d'en tirer des conclusions définitives.

Cependant, le statut TP53 dans les MB_{SHH} constitue un sujet de débat sur sa pertinence en IHC et notamment sur l'importance du séquençage moléculaire de la TP53.

Cette problématique se discute entre les tumeurs qui montrent une expression nucléaire de la p53 (entre 5% et 50 % des noyaux), et/ ou des signes cytologiques d'anaplasie ou si tous les MB_{SHH} doivent être séquencés ¹⁴⁰.

Pour identifier les cas de MB_{SHH} avec TP53 mutée, nous avons testé la p53 par IHC ; 3 cas ont été positifs (expression nucléaire diffuse et forte), alors que 40 cas ont montré une positivité modérée ou intense mais inférieure à 50%.

Cependant, nous n'avons pas effectué un séquençage génomique de la mutation TP53 pour confirmation. Tabori et al ²³⁷ ont trouvé que l'expression de la p53 en IHC était sensible à 100%. Cependant, la plupart des autres études n'ont pas constaté que la p53 en IHC soit un marqueur sensible ou spécifique pour prédire la mutation TP53 ³⁴.

Remke et al ⁹ ont suggéré d'utiliser un seuil de 5% de positivité de la p53 en IHC ou avec la présence d'anaplasie (focale ou diffuse) en l'histologie pour rechercher la mutation TP53 par séquençage.

L'âge de distribution des MB_{SHH} activés TP53 mutée a montré un pic à l'âge scolaire. De ce fait, la stratification des MB voie SHH mutée chez ces enfants doit être soigneusement analysée ^{3,238}.

La plupart des MB Non _{WNT/SHH} peuvent être subdivisés en « groupe 3 » et « groupe 4 » par profilage d'expression ou méthylation. Ils sont reconnus comme entités provisoires par l'OMS 2016 et même dans la nouvelle édition de 2021 faute de consensus ^{1,4}.

Northcott et al ³⁴⁶ ont suggéré que les MB des groupes 3 et 4 peuvent être distingués par étude IHC, cela n'a pas pu être confirmé ^{29 347}, et à ce jour aucune technologie simple et robuste n'est disponible pour leur distinction précise.

Dans les MB Non _{WNT/SHH} pédiatriques « groupe 3 », une amplification MYC est considérée comme un bio-marqueur pronostique important mais pas comme un marqueur diagnostique définissant une entité propre ²⁰².

Cependant, tous les tests immunohistochimiques et génétiques doivent être harmonisés et validés pour le diagnostic dans une unité de neuropathologie de référence pour permettre de sécuriser les patients atteints de MB surtout les enfants d'âge scolaire selon la classification révisée de l'OMS 2016 ^{3,202}. Ainsi, le neuropathologiste peut effectuer un sous-typage moléculaire en utilisant l'IHC seule ou l'IHC complétée par FISH selon la disponibilité des moyens. Nous recommandons un algorithme basé sur un panel d'anticorps disponible et pertinent, résumé dans ce tableau.

Tableau 43 : Profil immunohistochimique des sous-groupes moléculaires des MB

Sous-groupe moléculaire	Algorithme de stratification (IHC)
MB _{WNT}	β caténine nucléaire >10% + Filamine A + et OTX2+
MB _{SHH}	GAB1+, Filamine A +, p75NGFR+, P53+/- (SHH P53+, SHH P53-)
MB Non _{WNT/SHH}	OTX+, β caténine cytoplasmique, p75NGFR négatif, GAB1 -

Le sous-groupe moléculaire SHH est actuellement le mieux élucidé et le plus étudié ^{1,3,10,23, 30, 24,238}.

Sur le plan démographique, les MB_{SHH} ont montré une distribution bimodale, constituant la majorité des médulloblastomes infantiles (≤ 5 ans) avec 42.1% et adultes (>16 ans) avec 36.84%, mais seulement une petite fraction des tumeurs infantiles (5-16 ans) avec 21.05%. ce qui concorde avec les données de la littérature ^{1 10 34 238}. Les autres sous-groupes moléculaires (WNT, Non WNT/Non SHH) ont été distribués de manière relativement homogène dans la petite enfance (≤ 5 ans), la grande enfance (5 à 16 ans) et l'adulte > 16 ans ($p = 0.82$)

Sur le plan topographie, nous avons retrouvé une prédominance des MB_{SHH} au niveau vermio-cérébelleux (68.42%) alors que les MB Non _{WNT/SHH} se localisaient à part égale entre le cervelet et la ligne médiane (V4) avec 46.66%. Nos résultats concordent avec ceux de Narayan et al ³⁴⁰ (SHH-vermio-cérébelleux 60%) mais une prévalence plus importante pour les MB Non _{WNT/SHH} avec 62.2%).

Nos cas de MB_{WNT} ont touché plus l'hémisphère cérébelleux (66.66%). Même si la prédominance topographique des MB_{WNT} activés au niveau de l'angle ponto-cérébelleux a été rapportée, nous n'avons pas pu en tirer le même constat ^{59,340}.

La concordance entre le sous-groupe moléculaire et la topographie reste partielle dans plusieurs publications sauf pour le sous-groupe SHH où la topographie vermio-cérébelleux a été constamment rapportée.

Bien que les tumeurs cérébelleuses hémisphériques prédominent dans le sous-type SHH ¹²⁰, une étude récente a montré que le sous-groupe moléculaire SHH n'était pas exclusivement hémisphérique et que les MB hémisphériques n'avaient pas toujours la voie SHH mutée ³⁴⁸, ce qui corrobore nos constatations.

Sur le plan histologique, nous avons constaté dans notre étude que 77.77% des MB_{WNT}, 63.15% des MB_{SHH} et 46.66% des MB Non_{WNT/SHH} étaient de morphologie desmoplasique/nodulaire (D/N).

Dans la série Égyptienne³³⁶, tous les MB desmoplasique/nodulaire dans cette étude ont été de type MB_{SHH}.

Pietsch et al³ ont rapporté que la variante desmoplasique/nodulaire a été souvent du sous-groupe moléculaire SHH, suivi de la variante histologique classique et anaplasique. Ellison et al³⁴ ont constaté également que les MB de type desmoplasique/nodulaire avaient la voie SHH mutée. Cependant, Taylor et al²³ ont signalé que les MB_{SHH} comprenaient à la fois des types histologiques desmoplasique/nodulaire et aussi non desmoplastiques/ nodulaires (jusqu'à 50 %).

La coloration histochimique à la réticuline, délimitant des îlots pâles entourés d'un réseau desmoplasique surdéveloppé, reste une caractéristique diagnostique forte¹⁹¹ et l'immunohistochimie peut être utile.

L'association entre le MB desmoplasique/nodulaire et l'activation de la voie de signalisation SHH n'est pas constante mais est particulièrement élevée chez les enfants de moins de 5 ans¹¹⁰.

Ces constatations corroborent nos résultats sur l'absence de lien statistiquement significatif entre le sous-groupe moléculaire des MB et le type histologique ($p = 0.1$).

Sur le volet chirurgical, l'exérèse macroscopiquement chirurgicale a été complète dans les MB_{SHH} avec 63.15% et 73.33 % dans les MB Non_{WNT/SHH}. Elle a été de 22.22% dans les WNT. Ce faible pourcentage dans le sous-groupe WNT peut s'expliquer par le caractère très hémorragique des MB_{WNT}, ce qui complique l'acte chirurgical.

L'exérèse chirurgicale a été macroscopiquement partielle dans 37.93% dans la population pédiatrique et 14.28% dans la population adulte avec un lien statistiquement significatif ($p = 0.05$). Lorsque nous avons comparé la qualité de l'exérèse chirurgicale entre la population pédiatrique et adulte, l'analyse uni et multivariée l'a retenu comme variable indépendante. Cette différence s'explique par les difficultés opératoires chez l'enfant par rapport à l'adulte notamment dans le respect des structures anatomiques chez l'enfant et l'éviction des séquelles lourdes (pas d'acharnement chez l'enfant). Cela a été soulevé dans de nombreuses publications^{256,303}.

Concernant la métastase, elle a été retrouvée au moment du diagnostic surtout dans les MB Non_{WNT/SHH} à hauteur de 36.36% ($p = 0.4$), 28.56% dans les MB_{SHH} ($p = 0.6$) et 11% des MB_{WNT} ($p = 0.36$) sans lien statistiquement significatif.

Narayan et al ³⁴⁰ ont retrouvé sur les 7 patients avec métastases vertébrales au moment du diagnostic, 4 patients (57,1%) appartiennent aux MB Non_{WNT/SHH}, ce qui corrobore nos constatations.

En revanche, Gibson et al ¹²⁸ ont rapporté une prévalence importante des métastases dans le sous-groupe WNT.

Le stade métastatique peut être favorisé par le non-respect du délai entre la chirurgie et l'instauration de la radiothérapie. Cette hypothèse a été soulevée dans le rapport MedulloDZ³⁴⁹ publié par l'équipe de neuro-oncologie de CPMC en 2013.

La récurrence a été retrouvée dans 50% des MB_{WNT} et 62.5% des MB_{SHH} et 20% des MB Non_{WNT/SHH}.

En conclusion, nous n'avons pas constaté un lien statistiquement significatif entre les sous-groupes moléculaires et le sexe ($p = 0.79$), la topographie ($p = 0.81$), l'histologie ($p = 0.95$), la qualité d'exérèse ($p = 0.71$), la métastase ($p = 0.39$) et enfin la récurrence ($p = 0.38$).

Depuis le milieu des années 90, la stratification du risque de rechute et le choix du traitement des patients sont restés strictement cliniques en deux groupes à risque, à savoir « risque standard » et « haut risque », sur la base des critères suivants : l'étendue de la résection chirurgicale, et le stade métastatique de Chang ¹⁶⁵, c'est-à-dire la présence ou l'absence de métastase (M0/M1).

Cette stadification clinique a été utile en tant que guide général pour prédire un pronostic.

Cependant, un inconvénient majeur est que cela ne différencie pas les patients aux risques élevés des risques standards au même stade clinique de Chang.

Bien que certaines constatations dans la littérature aient montré jusqu'à un taux de survie de 70% à 5 ans ¹³ pour certains de ces patients, leur survie est émaillée d'une morbidité significative à long terme liée au traitement.

Actuellement en Amérique du Nord et en Australie, la stratification du risque clinique divise les patients de plus trois ans entre le risque standard ou intermédiaire (Average Risk) et le risque élevé (High Risk) ¹⁴.

Un risque élevé est défini chez les patients comme une maladie résiduelle locale supérieure à 1,5 cm² (R+) avec métastase M+ (soit IRM+, et ou LCR positif).

En Europe, outre cette stratification, les patients portant la forme anaplasique et/ou l'amplification du gène MYC ou MYCN sont exclus du risque standard (par exemple, l'étude PNET5) ³⁵⁰.

Cependant, l'identification de nouveaux marqueurs moléculaires (sous-groupes moléculaires : WNT, SHH et Non WNT/SHH) constitue une base supplémentaire permettant ainsi une

stratification du risque plus robuste en complément aux critères précédemment utilisés ^{202,244}
351.

Sur la base de ces critères de stratification du risque, les patients à haut risque ont été majoritaires dans notre étude avec 62.8% des cas (27/43). Les patients à risque standard ont représenté 37.2% des cas (16/43).

Chez l'adulte, le rapport haut risque/risque standard a été de 50/50% (7/7) et 56.25/ 43.75% (9/7) chez l'enfant ≤ 5 ans ($p = 0.14$). En revanche, le groupe à haut risque a été nettement plus dominant dans l'enfance entre 5 et 16 ans : 84.61/15.38% (11/2) ($p = 0.001$).

Tous les MB anaplasiques/ à grandes cellules faisaient partie du groupe à haut risque (6/6) ($p = 0.037$).

Nous avons constaté également que 100% des cas de MB du sous-groupe moléculaire Non WNT/SHH ont été classés comme haut risque (15/15) ($p = 0.000$).

Les MB_{WNT} ont été à risque standard à hauteur de 77.77% (7/9) et à haut risque avec 22.22% ($p = 0.000$). Les MB_{SHH} étaient à haut risque avec 52.63% (10/19) et à risque standard avec 47.36% (9/19).

Nos résultats corroborent les séries comparatives résumées dans le tableau 90. En revanche, l'étude de Boublata 2010 ³⁴¹ a retrouvé une tendance inverse avec prédominance nette des MB de risque standard. Cette inversion pourrait être expliquée par l'absence d'IRM médullaire pré ou post opératoire ou un examen histologique du LCR au moment du diagnostic.

Tableau 90: Résumé comparatif de quelques séries selon les groupes à risque de MB

	El bachiri et al 2015 (N=53)	Vigneron et al 2015 (N= 52)	Eid et al 2020 (N=40)	Boublata 2010 (N=269)	Notre Série (N=43)
MB Risque standard	30.2%	40%	45%	65%	37.2%
MB Haut risque	69.8%	60%	55%	35%	62.8%

La qualité de l'exérèse chirurgicale a toujours été considérée comme un critère important dans la stratification du risque. Cependant, le rôle de l'exérèse extensive dans le MB est controversé dans la littérature. Thompson et al ²⁷⁸ dans une série de 787 MB n'ont retrouvé aucun bénéfice clinique de la qualité d'exérèse sur la survie globale chez les patients WNT, SHH, ou Non WNT/Non SHH sans métastase M0.

Ce constat confirme nos résultats dans la mesure où la qualité de l'exérèse chirurgicale n'avait pas de lien significatif statistiquement avec la courbe de survie ($p = 0.18$).

Thompson et al ²⁷⁸ ont démontré que ces données remettent en cause l'intérêt clinique de la chirurgie de seconde intention pour les petits reliquats en raison de la morbidité de la chirurgie avec le risque de différer le début de la radiothérapie.

En résumé, les publications antérieures ^{3,242} et l'étude de Thompson de 2016 ont remis en question la signification statistique de l'utilisation de la maladie résiduelle $> 1.5 \text{ cm}^2$ comme critère pour classer un patient comme à haut risque et précipiter une radiothérapie craniospinale à haute dose.

Thompson et al ²⁷⁸ ont suggéré que les neuro-oncologues pédiatriques doivent réexaminer la maladie résiduelle comme critère systématique de la stratification clinique à haut risque, et la reconsidérer plus en tant que critère informatif par rapport à des marqueurs moléculaires plus robustes et validés.

Sur la base de ces constatations, de nombreux modèles de stratification du risque ont vu le jour sans pour autant déboucher sur un consensus universel ^{3,184,242,351}.

En effet, des essais cliniques axés sur la sous classification moléculaire dont l'objectif est d'affiner davantage la stratification des risques, sont en cours. Ils ont considéré les MB_{WNT} comme un groupe de pronostic favorable en plus des critères clinicopathologiques dont le statut MYC et MYCN. En revanche, le pronostic des sous-groupes Non-WNT (MB_{SHH} et MB Non_{SHH/WNT}) a débouché sur des courbes de survie incohérentes.

En effet, dans notre étude, nous avons constaté qu'il n'y avait pas de corrélation significative entre les groupes à risque à base des critères cliniques (chirurgie-métastase) et la courbe de survie ($p = 0.49$) malgré un lien statistiquement significatif entre la métastase et la survie globale ($p = 0.02$).

En revanche, la survie globale a été statistiquement influencée par les types histologiques ($p = 0.005$) et donc ils doivent être considérés comme critères dans la stratification du risque.

Ce constat a été résumé dans le tableau récapitulatif des facteurs histopronostiques influençant la survie globale (**Tableau 87**).

Concernant les biomarqueurs moléculaires, il a été suggéré que les patients avec des amplifications MYC ont un mauvais pronostic dans l'ensemble ^{352,202,350}, mais un rapport récent de l'étude PNET4 a suggéré que la survie globale était de 100 % chez quatre patients sans anaplasie et non métastatiques avec des amplifications MYC confirmées par FISH sur des intervalles de suivi de 4 –7 ans ³⁵¹.

En tant que tel, beaucoup d'auteurs ont suggéré qu'il était prématuré de considérer généralement les patients MYC amplifiés non métastatiques comme à haut risque.

De plus, bien que des critères aient été définis au sein de certains groupes d'essais (par exemple, le groupe SIOP^{350,351}), aucune définition consensuelle n'a été obtenue concernant le seuil de détection pour l'amplification MYC ou MYCN, en ce qui concerne le nombre de copies et la fréquence des amplifications cellulaires par FISH.

Dans l'étude SIOP PNET5, le seuil d'amplification a été $\geq 5\%$, (dans 200 noyaux). Cependant, il doit être clarifié si les patients avec une amplification focale ont le même mauvais pronostic que les patients avec une amplification diffuse³.

La pertinence pronostique de l'histologie anaplasique et/ou à grandes cellules reste un sujet à débat. Des publications contradictoires existent concernant la pertinence pronostique de l'histologie anaplasique et/ou à grandes cellules^{14,351}. De plus, l'identification de ces entités morphologiques ne renseigne pas sur la biologie de la tumeur.

Pour ces raisons, nous n'avons pas pris comme critère le type histologique dans notre stratification du risque. Cependant, nous avons constaté que tous nos cas MB anaplasiques/ à grandes cellules faisaient partie du groupe à haut risque avec un lien statistiquement significatif ($p = 0.037$) avec un impact substantiel sur la courbe de survie (médiane de survie = 3 mois avec un $p = 0.005$).

Nous avons tenté d'étudier la survie globale de nos patients. Nous n'avons pas pu en tirer des conclusions définitives en raison notamment d'un schéma thérapeutique adjuvant incomplet (retard dans l'instauration d'une radiothérapie).

L'instauration d'un traitement adjuvant (radiothérapie) a été débutée en moyenne entre 4 et 6 mois après la résection chirurgicale. Dans le rapport MedulloDZ³⁴⁹ publié par l'équipe de neuro-oncologie du CPMC en 2013, il préconise la mise en place d'un traitement adjuvant avant le 49^{ème} jour après la chirurgie en se basant sur des recommandations internationales.

Dans notre étude, la survie globale de nos patients atteints de MB dont le premier patient a été suivi depuis 45 mois et le dernier depuis 9 mois était en moyenne de 19 mois avec une médiane de 12 mois (Tableau 77- Figure 93). La survie, juste après la chirurgie et avant l'instauration d'un traitement adjuvant a été de 94.4%. Elle a été de 48.3% à 1an.

Dans la série de Boublata³⁴¹, la survie globale à 5 ans a été de 53%.

Notre cohorte a montré une différence significative ($p = 0.02$) entre la survie globale et le statut métastatique (M0 vs M1) respectivement 26.55 mois vs 7.75 mois.

Par ailleurs, la survie globale a été en moyenne de 37.2 mois chez l'adulte de >16 ans par rapport à l'enfant ≤ 16 ans avec une moyenne de 11.1 mois avec un lien significatif entre l'âge et la survie globale ($p = 0.07$)

Nos constatations valident le fait que l'âge est un facteur pronostique important et devrait être inclus dans la stratification du risque des MB^{1,160,202}.

Schwalb et al ¹¹⁰ ont proposé dans leur nouvelle classification 12 sous-groupes moléculaires dont certains ont été subdivisé selon l'âge (iSHH = infant SHH vs adult SHH).

Par ailleurs, nous avons constaté que le type histologique desmoplastique/nodulaire et classique avaient une médiane de survie statistiquement meilleure que dans le type anaplasique/à grandes cellules ($p = 0.005$). Ce résultat corrobore des études précédentes, qui affirment que le pronostic des types histologiques desmoplastique et classique serait meilleur ^{7, 30, 169, 202}.

De même, Louis et al ¹ ont signalé que le type histologique desmoplastique/nodulaire présente un meilleur pronostic, tandis que, le type anaplasique avait un mauvais pronostic. Pourtant, Nalita et al ³⁵³ n'ont constaté aucune différence significative entre variantes histologiques et survie globale. Gupta et al ³²⁷ ont suggéré que l'histologie des MB était un facteur pronostic dépendant au même titre que l'âge et la métastase.

Cependant, la différence de pronostic entre les types histologiques classique et desmoplastique/nodulaire demeure controversée. Les MB desmoplastiques ont été corrélés à un pronostic favorable ^{14,30,350}. D'autres ont trouvé qu'ils étaient associés à un mauvais pronostic ¹⁹³, ou sans aucune corrélation avec la survie ¹⁵⁰.

La survie globale moyenne a été meilleure dans le sous-groupe moléculaire SHH (22 mois). Elle a été mauvaise dans le sous-groupe Non SHH/WNT et le sous-groupe WNT.

Nous avons constaté que les patients ayant le type anaplasique/ à grandes cellules faisaient partie du sous-groupe moléculaire Non WNT/SHH.

Robinson et al ¹¹¹ ont expliqué que la voie de signalisation a un impact significatif sur le pronostic des patients et cela devrait être inclus dans la stratification du risque des MB.

Nous avons constaté que tous nos patients du sous-groupe Non WNT/SHH faisaient partie du groupe à haut risque avec un pronostic mauvais. Ce résultat corrobore celui de Cho et al ²⁵⁰ qui ont signalé que le sous-groupe Non WNT/SHH étaient du groupe à haut risque avec un pronostic sombre.

Dans notre étude, nous n'avons pas constaté une corrélation significative entre les sous-groupes moléculaires et la survie globale ($p = 0.97$).

Ellison et al, Kool et al, Northcott et al, et Taylor et al ont signalé un bon pronostic et une survie globale à 5 ans de 95% pour le sous-groupe WNT, un pronostic intermédiaire (75-80%) pour le sous-groupe SHH, tandis que la survie globale est mauvaise pour le sous-groupe Non WNT/SHH ^{10,23,24,34}.

Ramaswamy et al ¹⁴ ont également confirmé que le sous-groupe WNT a un bon pronostic avec une SG de 5 ans > 95 %. Cho et al ²⁵⁰ ont constaté que le sous-groupe SHH était de pronostic intermédiaire avec une survie globale de 70 % à 5 ans.

Selon Thompson et al ²⁷⁸, le pronostic du sous-groupe WNT a été bon même en présence de facteurs de mauvais pronostic comme la mutation somatique TP53, une résection chirurgicale incomplète et/ou la présence d'une maladie métastatique au moment du diagnostic.

Par ailleurs, de nombreuses publications ont expliquaient que le bon pronostic du sous-groupe WNT était dû à la présence des sécrétions antagonistes des molécules de la voie WNT qui modifient la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique; permettant ainsi une pénétrance élevée d'agents thérapeutiques dans le site tumoral ¹¹⁸. Cela pourrait permettre une approche moins agressive dans le traitement des tumeurs WNT ³⁵⁴.

Nos différences de résultats par rapport à des publications de référence s'expliquent par l'absence d'un schéma thérapeutique complet et le manque d'uniformité dans la prise en charge globale des MB dans notre pays.

Points forts et limites de notre étude

Cette étude est essentiellement une étude pilote dans un cadre Algérien pour évaluer l'intérêt de l'immunohistochimie et la faisabilité d'une caractérisation moléculaire à la lumière de la nouvelle classification OMS 2016 révisée en 2021 dans le sous typage histo-moléculaire des MB.

En raison de la rareté des MB et du nombre relativement modeste de patients comparés aux études multicentriques, nos résultats sont discutés sans en tirer de conclusions définitives.

Le retard de l'instauration d'une radiothérapie et le manque d'informations cytogénétiques/statut MYC doivent être considérés comme des facteurs influençant nos résultats.

Étant donné que c'est la première étude à l'échelle nationale, nos techniques d'analyse de sous classification moléculaire n'étaient pas non plus standardisées. C'est pourquoi nous avons rencontré un certain nombre de chevauchement de patients montrant une positivité pour les voies WNT et SHH ainsi que le caractère « peu fidèle » de certains anticorps et leur voie moléculaire (β caténine et la voie WNT).

Notre étude montre certaines limites en raison de son caractère monocentrique.

Nous ne pouvions pas différencier davantage les MB Non_{WNT/SHH} (groupe 3 et 4 : entité provisoire dans l'OMS 2021) en raison des insuffisances techniques.

Beaucoup de nos patients ont reçu un traitement adjuvant dans différents centres d'oncologie soit par leur choix soit par manque de centres d'oncologie pédiatrique, à l'origine de certaines lacunes dans les données qui n'ont pas pu être évitées.

Cette étude met en évidence les variations dans la prise en charge des tumeurs cérébrales en particulier les MB, qui sont influencées par des pratiques institutionnelles et locales.

Nous pensons que ces informations seront utiles pour améliorer et homogénéiser la prise en charge des tumeurs cérébrales, particulièrement pédiatriques.

VI. Conclusion

Pour conclure, nous proposons que la stratification des sous-groupes moléculaires des MB, conformément aux exigences de la Classification de l'OMS 2016/2021 nécessiterait seulement 5 anticorps (β -caténine, GAB-1, Filamine A, p75-NGFR et OTX2). Ces derniers fourniraient une méthode fiable, pertinente et relativement peu coûteuse pour le sous-groupage des MB (84€/ 100 \$/13 526 DZ par patient) avec un délai de réalisation de 3 à 5 jours.

L'immunohistochimie constitue une approche de sous typage des MB dont la fiabilité reste excellente (97% à 100%).

Nous pensons que la β -caténine en IHC doit être incluse dans un panel de diagnostic pour le sous-typage des MB. Cependant, pour juguler les problématiques des immunoréactivités faussement négatives ou faussement positives avec la β -caténine, nous recommandons que la β -caténine soit évaluée dans un panel d'anticorps ou bien le recours systématique à l'analyse de la mutation de l'exon 3 de CTNNB1 pour diagnostiquer les MB voie WNT mutée.

La corrélation stricte entre le sous-groupe moléculaire et le type histologique n'a pas été constatée chez l'enfant ni chez l'adulte. Il est important, pour évaluer le pronostic ainsi que les stratifications pré-thérapeutiques, de combiner la morphologie et le sous typage moléculaire. En effet, les groupes moléculaires ont un impact pronostique différent suivant l'âge (enfant vs adulte) et le type histologique.

L'exérèse chirurgicale extensive et le traitement adjuvant optimal ont considérablement révolutionné la survie à long terme pour les enfants et les adultes atteints de MB.

Notre étude est probablement l'une des premières tentatives de sous-typage moléculaire dans un cadre Algérien. Notre travail prouve que le sous-typage moléculaire est faisable avec un coût relativement abordable et constitue une base précieuse dans l'algorithme de stratification du risque de nos patients atteints de MB.

D'autres études, avec un plus grand nombre de patients et un suivi plus long, fourniraient plus de données pour formuler une stratégie nationale dans la stratification des risques, basée sur le sous-typage moléculaire, et permettraient de s'aligner sur les classifications OMS.

Recommandations et perspectives

A la fin de notre étude, nous avons constaté que la prise en charge des MB a connu des avancées substantielles avec l'amélioration des moyens diagnostiques et thérapeutiques, jalonnées d'une organisation de soin basée sur une approche multidisciplinaire.

La situation de l'Algérie reste particulière du fait de l'existence de moyens techniques relativement disponibles et de la compétence des professionnels de santé. En effet, une restructuration plus organisationnelle que structurelle incluant la société civile permet une prise en charge appropriée surtout des cancers pédiatriques.

Notre étude démontre que l'applicabilité de la classification OMS 2021 à l'ère de la biologie moléculaire peut être réalisée avec un coût financier surmontable.

En définitive, une prise en charge synchronisée des MB permet d'éviter les retards et d'améliorer les courbes de survie.

Sur la base de ces constatations et compte tenu des points forts et des limites de notre étude, nous suggérons quelques recommandations factuelles susceptibles d'apporter quelques données supplémentaires au parcours de soin des patients atteints de MB :

- Réaliser une étude multicentrique pilote du fait de la rareté de cette maladie pour mieux évaluer les facteurs histopronostiques des MB dans notre pays.
- Recourir systématiquement au sous groupe moléculaire des MB dans des centres où le panel d'anticorps est disponible afin d'améliorer les taux de survie.
- Intégrer de nouveaux critères dans la stratification du risque de la maladie dans une approche différenciée entre population pédiatrique et adulte (Tests moléculaires : statut MYC et NMYC).
- Définir et développer la place de la thérapie ciblée anti SMO.
- Créer un registre national des cancers pédiatriques et mettre en place une RCP neuro-oncologie pédiatrique afin de sanctuariser le parcours de soins des enfants Algériens.
- Renforcer et soutenir des plateformes de biologie moléculaire préexistantes dans certains services anatomopathologiques.
- Améliorer les délais de mise en place d'un schéma thérapeutique adjuvant complet et synchronisé en s'appuyant sur un contrat public-privé.
- Défendre la place des cancers pédiatriques dans le futur plan cancer.

Annexes

Annexe 1 : Anatomie du cervelet

Le cervelet «petit cerveau» est une structure située à l'arrière du cerveau, sous les lobes occipital et temporal du cortex cérébral.

Bien que le cervelet représente environ 10% du volume du cerveau, il contient plus de 50% du nombre total de neurones dans le cerveau.

Les commandes motrices ne sont pas initiées dans le cervelet; plutôt, le cervelet modifie les commandes motrices des voies descendantes provenant du [cortex](#) pour rendre les mouvements plus adaptatifs et précis.

Les **noyaux cérébelleux** sont enfermés dans le cortex cérébelleux, qui contient presque tous les neurones du cervelet. Toutes les sorties du cervelet proviennent des noyaux cérébelleux. Ainsi, une lésion des noyaux cérébelleux a le même effet qu'une lésion complète de l'ensemble du cervelet.

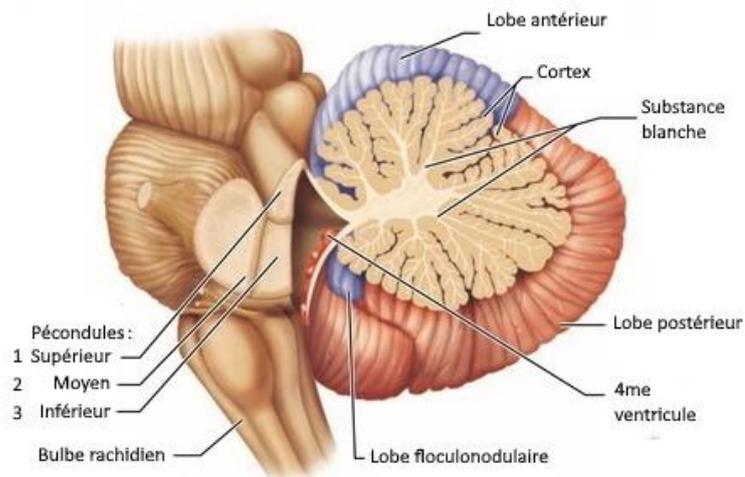
1. Le noyau fastigial est le noyau le plus médian du cervelet. Il reçoit des informations du vermis et des afférents cérébelleux qui transportent des informations vestibulaires, somatosensorielles proximales, auditives et visuelles. Il se projette sur les noyaux vestibulaires et la formation réticulaire.
2. Les noyaux interposés. Ils reçoivent des afférents cérébelleux qui véhiculent des informations vertébrales, somatosensorielles proximales, auditives et visuelles. Ils se projettent sur le noyau rouge controlatéral.
3. Le noyau dentelé est le plus grand des noyaux cérébelleux. Il reçoit une entrée de l'hémisphère latéral et des afférents cérébelleux qui transportent des informations du cortex cérébral (via les noyaux pontins). Il projette vers le noyau rouge controlatéral et le thalamus dans sa partie ventrolatérale.
4. Les noyaux vestibulaires sont situés à l'extérieur du cervelet, dans la moelle épinière. Par conséquent, ils ne sont pas strictement des noyaux cérébelleux, mais ils sont considérés comme fonctionnellement équivalents aux noyaux cérébelleux.

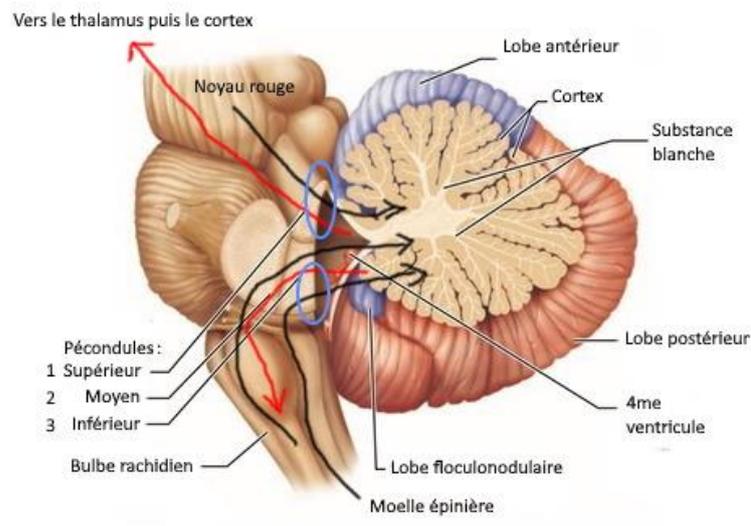
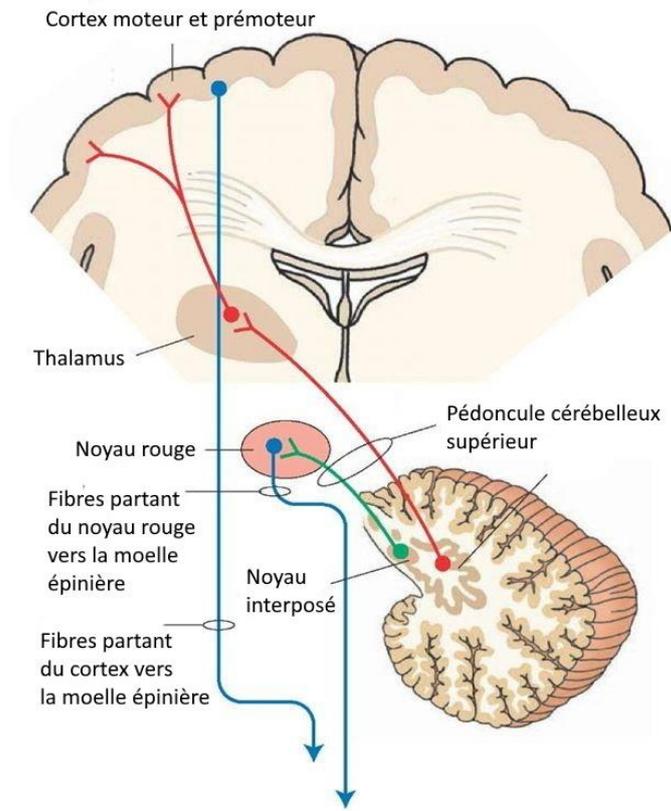
Pédoncules cérébelleux : Trois faisceaux de fibres véhiculent les entrées (cad les neurones qui entrent) et sorties (cad les neurones qui sortent) du cervelet. C'est au niveau des pédoncules que les échanges se font avec le cervelet.

1. Le pédoncule cérébelleux inférieur contient principalement des fibres afférentes de la moelle épinière, ainsi que de fibres efférentes vers les noyaux vestibulaires du tronc cérébral.

2. Le pédoncule cérébelleux moyen contient principalement des fibres afférentes des noyaux pontins situés dans le bulbe rachidien.
3. Le pédoncule cérébelleux supérieur contient principalement des fibres efférentes vers le thalamus puis le cortex, ainsi que certains afférents du noyau rouge (petite structure impliquée dans la motricité).

Ainsi, les entrées vers le cervelet sont acheminées principalement par les pédoncules cérébelleux inférieurs et moyens, tandis que les sorties sont principalement transmises par le pédoncule cérébelleux supérieur.





Représentation des entrées (afférences) et sorties (efférences) des neurones du cervelet.

Annexe 2

Fiche technique des Médulloblastomes

Nom.....Prénom.....
Sexe.....Date de naissance.....
N°dudossier clinique.....

CLINIQUE

Asymptomatique.....
Date des premiers signes cliniques...../...../
Troubles visuelles.....oui.....non.....
Hypertension intracrânienne.....oui.....non.....
Comitialité.....oui.....non.....
Déficit sensitif/moteur.....oui.....non.....
Autres pathologies tumorales associées
Syndrome particulier.....
Traitement déjà instauré.....
Type.....

IMAGERIE

Localisation.....
Hydrocéphalie.....
Prise de contraste.....
Infiltration du plancher du V4.....
Œdème péri lésionnel.....
IRM médullaire.....

CHIRURGIE

Service..... Nom du chirurgien.....

Exérèse

Date /..... /.....
Qualité de l'exérèse en per opératoire : complète.....sub totale.....totale.....
Taille du résidu tumoral.....
Infiltration Médullaire :

Récidive :

Nombre.....
Date de chirurgie de la récidive...../...../
Récidives: locale..... A distance.....

Annexe 3

SERVICE D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE CHU BLIDA

Fiche Anatomopathologique des médulloblastomes

Nom..... prénom : Age Sexe.....
Antécédents :
Numéro d'enregistrement :
Hôpital..... nom du chirurgien :
Numéro du dossier.....
Nature du prélèvement.....
Biopsie à ciel ouvert.....
Biopsie stéréotaxique.....
Nombre de fragments..... taille.....cm
Qualité de l'exérèse : partielle..... Sub totale..... Totale.....
Nombre de cassettes :

Siège de la tumeur.....
Type histologique : classification OMS 2016.....

MB classique.....
MB desmoplastique/nodulaire.....
MB à nodularité extensive.....
MB anaplasique/à grandes cellules.....
MB NOS.....

LCR : Fait..... Non fait..... J : Résultat : Positif..... Négatif..... NC.....

Marqueurs immunohistochimiques :

INI1 : perdu..... non perdu..... NC.....
LIN28A : positif..... Négatif..... NC.....
Synaptophysine : positif..... Négatif..... NC.....
NSE : positive..... Négative..... NC.....
Chromogranine A : Positive..... Négative..... NC.....
B caténine : Nucléaire..... Cytoplasmique..... Nucléo-cytoplasmique..... Négative...
Filamine A : Cytoplasmique..... Négative..... Non contributive.....
GAB1 : Cytoplasmique..... Négative..... Non contributive.....
P53 : Positive (% des noyaux marqués)..... Négative..... Non contributive.....
Amplification Myc : Nmyc..... C Myc..... Non fait..... NC.....

Autres marqueurs immunohistochimiques :

Type :
Résultats :

Conclusion

.....
.....

Annexe 4 : Technique de SMEAR

Cette technique s'effectue en 6 étapes une fois le prélèvement étalé sur lame :

- 1 minute dans un bac d'alcool.
- Rinçage à l'eau distillée pendant 30 secondes.
- 1 minute dans un bac d'Hémalun.
- Rinçage à l'eau courante pendant 30 secondes.
- 30 secondes dans l'éosine.
- Rinçage à l'eau courante puis mise dans le xylène.
- Montage lame-lamelle.

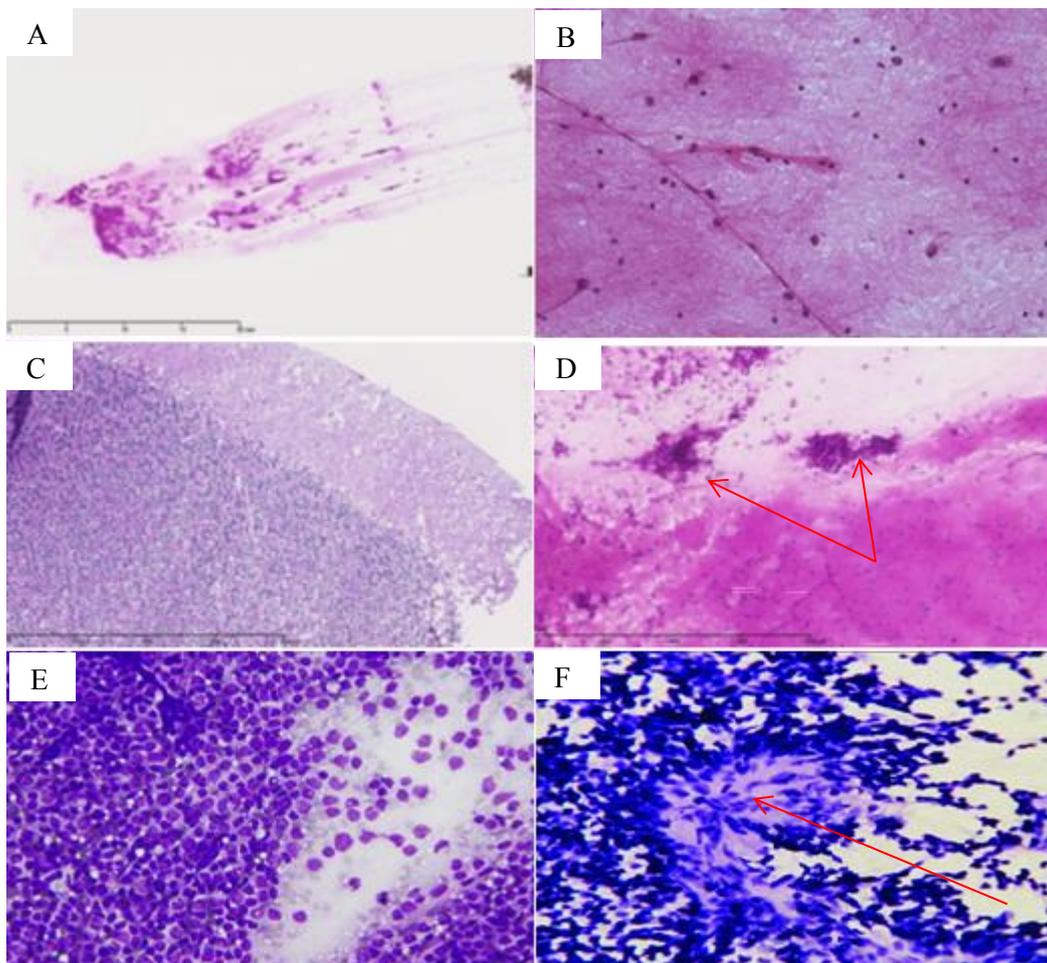


Figure 104: Etude cytologique "SMEAR" dans le MB

A : apposition ou écrasement d'un fragment biopsique millimétrique sur une lame avec coloration Hémalun-éosine. *B* : parenchyme cérébral normal sur smear sous forme de quelques cellules gliales harmonieusement réparties sur un fond homogène (HE GX 10). *C* : cervelet normal en histologie (HE GX 10). *D* : cervelet normal en cytologie smear sous forme d'amas de petites cellules bleutées uniformes et régulières (flèche) sur un fond fibrillaire homogène (GX 10). *E* : cytologie du MB : étalement cellulaire riche en cellules tumorales à cytoplasme réduit et noyau hyperchromatique (GX 20). *F* : rosettes d'Homer Wright (flèche, GX 40).

Annexe 5 : Préparation des prélèvements tissulaires

Tableau 91: Protocole de déshydratation et inclusion en paraffine des tissus Automates ST404

	Solution	Durée d'immersion	Température (T°)
Rinçage	PBS	/	T° ambiante
	PBS	/	T° ambiante
Déshydratation	Ethanol 80%(v/v)	30 min	T° ambiante
	Ethanol 95 %(v/v)	60 min	T° ambiante
	Ethanol 95%(v/v)	60 min	T° ambiante
	Ethanol 100%(v/v)	60 min	T° ambiante
	Ethanol 100%(v/v)	60 min	T° ambiante
	Ethanol 100%(v/v)	30 min	T° ambiante
	Xylène (sous agitation)	30 min	T° ambiante
Eclaircissement	Xylène (sous agitation)	60 min	T° ambiante
	½ Paraffine- ½Xylène	60 min	60°C
	Paraffine liquide	24 heures	60°C

Tableau 92 : Protocole de coloration à l'Hématoxyline-Eosine des coupes histologiques

	Solution	Durée d'immersion
Déparaffinage	Xylène	2 min
	Xylène	2 min
	Xylène	2 min
	Ethanol absolu	2 min
	Ethanol absolu	2 min
Réhydratation	Ethanol absolu	2 min
	Eau distillée	2 min
	Hématoxyline de Harris	2 min
	Eau	2 min
	Acide chlorydrique 0,001% (v/v)	2 min

Coloration	Ammoniaque 0,001%(v/v)	2 min
	Eosine	2 min
	Ethanol absolu	2 min
	Ethanol absolu	2 min
	Ethanol absolu	2 min
Déshydratation	Xylène	2 min
	Xylène	2 min
	Xylène	2 min
Montage lame et lamelle		

Annexe 6 : liste des anticorps utilisés dans notre étude

Tableau 93: Liste des anticorps utilisés dans notre étude

AC	Clone	Dilution	Marque	Expression
Synaptophysine	MRQ.40	1/100	Monosan	Cytoplasmique
Chromogranine A	LK2H10	1/400	Histoline	Cytoplasmique
NSE	NCLNSE435	1/200	Leica	Cytoplasmique
GFAP	GA5	Pré dilué	Leica	Cytoplasmique
GAB1	Ab59 362	1/100	abcam	cytoplasmique
P75 NGFR	Ab212682	1/100	abcam	Membranaire
OTX2	1H12C41B5	1/500	abnova	Nucléaire
Filamine A	PM6/317	1/100	Santacruz	Cytoplasmique
P53	DO7	Pré dilué	Leica	Nucléaire
B caténine	17C2	Pré dilué	Leica	Nucléo- cytoplasmique

Tableau 94: Liste des anticorps avec leurs témoins externes

AC	Témoin externe
Synaptophysine	Tumeur neuroendocrine
Chromogranine A	Tumeurs neuroendocrine
NSE	Cerveau
GFAP	Cerveau
GAB1	Amygdale
P75NGFR	Vaisseaux/mélanome
OTX2	Cas témoin MBwnt
Filamine A	Appendice/Vaisseaux
β caténine	Vaisseaux

Bibliographies

1. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016;131(6):803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
2. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Accessed August 24, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1929165/>
3. Pietsch T, Haberler C. Update on the integrated histopathological and genetic classification of medulloblastoma – a practical diagnostic guideline. *NP.* 2016;35(11):344-352. doi:10.5414/NP300999
4. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021;23(8):1231-1251. doi:10.1093/neuonc/noab106
5. KOMORI T. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System: The Major Points of Revision. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2017;57(7):301-311. doi:10.2176/nmc.ra.2017-0010
6. Padovani L, Sunyach MP, Perol D, et al. Common Strategy for Adult and Pediatric Medulloblastoma: A Multicenter Series of 253 Adults. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics.* 2007;68(2):433-440. doi:10.1016/j.ijrobp.2006.12.030
7. Riffaud L, Hénaux PL. Facteurs pronostiques des médulloblastomes de l'adulte : revue de la littérature et perspectives. *Neurochirurgie.* 2016;62(1):46-52. doi:10.1016/j.neuchi.2015.10.007
8. French Brain Tumor DataBase: 5-Year Histological Results on 25 756 Cases - Rigau - 2011 - Brain Pathology - Wiley Online Library. Accessed August 24, 2020. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1750-3639.2011.00491.x>
9. Remke M, Hielscher T, Northcott PA, et al. Adult medulloblastoma comprises three major molecular variants. *J Clin Oncol.* 2011;29(19):2717-2723. doi:10.1200/JCO.2011.34.9373
10. Northcott PA, Hielscher T, Dubuc A, et al. Pediatric and adult sonic hedgehog medulloblastomas are clinically and molecularly distinct. *Acta Neuropathol.* 2011;122(2):231-240. doi:10.1007/s00401-011-0846-7
11. Quinlan A, Rizzolo D. Understanding medulloblastoma. *JAAPA.* 2017;30(10):30-36. doi:10.1097/01.JAA.0000524717.71084.50
12. CNS embryonal tumours: WHO 2016 and beyond - PubMed. Accessed August 24, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28949028/>
13. Rahman A. Medulloblastoma. In: Agrawal A, Moscote-Salazar LR, eds. *Brain Tumors - An Update.* InTech; 2018. doi:10.5772/intechopen.76783
14. Ramaswamy V, Remke M, Adamski J, et al. Medulloblastoma subgroup-specific outcomes in irradiated children: who are the true high-risk patients? *Neuro Oncol.* 2016;18(2):291-297. doi:10.1093/neuonc/nou357
15. Allen J, Donahue B, Mehta M, et al. A Phase II Study (CCG 9931) of Pre-Radiotherapy Chemotherapy Followed by Hyperfractionated Radiotherapy for Newly Diagnosed High Risk

- Medulloblastoma/PNET: A Report from the Children's Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74(4):1006-1011. doi:10.1016/j.ijrobp.2008.09.019
16. Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomised multicentre trial HIT'91 - Zurich Open Repository and Archive. Accessed August 24, 2020. <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/31064/>
 17. Bautista F, Fioravanti V, de Rojas T, et al. Medulloblastoma in children and adolescents: a systematic review of contemporary phase I and II clinical trials and biology update. *Cancer Med*. 2017;6(11):2606-2624. doi:10.1002/cam4.1171
 18. Vigneron C, Entz-Werlé N, Lutz P, et al. Évolution de la prise en charge des médulloblastomes de l'enfant et de l'adulte. *Cancer/Radiothérapie*. 2015;19(5):347-357. doi:10.1016/j.canrad.2015.03.010
 19. Siegfried A, Delisle MB. Médulloblastome. Anatomie pathologique. *Neurochirurgie*. Published online August 2018:S0028377018300122. doi:10.1016/j.neuchi.2017.12.006
 20. Northcott PA, Robinson GW, Kratz CP, et al. Medulloblastoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):11. doi:10.1038/s41572-019-0063-6
 21. Northcott PA, Jones DTW, Kool M, et al. Medulloblastomics: the end of the beginning. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(12):818-834. doi:10.1038/nrc3410
 22. Kaur K, Jha P, Pathak P, et al. Approach to molecular subgrouping of medulloblastomas: Comparison of NanoString nCounter assay versus combination of immunohistochemistry and fluorescence in-situ hybridization in resource constrained centres. *J Neurooncol*. 2019;143(3):393-403. doi:10.1007/s11060-019-03187-y
 23. Taylor MD, Northcott PA, Korshunov A, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol*. 2012;123(4):465-472. doi:10.1007/s00401-011-0922-z
 24. Kool M, Korshunov A, Remke M, et al. Molecular subgroups of medulloblastoma: an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. *Acta Neuropathol*. 2012;123(4):473-484. doi:10.1007/s00401-012-0958-8
 25. Kool M, Koster J, Bunt J, et al. Integrated genomics identifies five medulloblastoma subtypes with distinct genetic profiles, pathway signatures and clinicopathological features. *PLoS ONE*. 2008;3(8):e3088. doi:10.1371/journal.pone.0003088
 26. Lafay-Cousin L, Smith A, Chi SN, et al. Clinical, Pathological, and Molecular Characterization of Infant Medulloblastomas Treated with Sequential High-Dose Chemotherapy: Molecular Characterization of Infant MB. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(9):1527-1534. doi:10.1002/pbc.26042
 27. Borowska A, Józwiak J. Medulloblastoma: molecular pathways and histopathological classification. *aoms*. 2016;3:659-666. doi:10.5114/aoms.2016.59939
 28. Northcott PA, Shih DJH, Peacock J, et al. Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. *Nature*. 2012;488(7409):49-56. doi:10.1038/nature11327
 29. Kaur K, Kakkar A, Kumar A, et al. Integrating Molecular Subclassification of Medulloblastomas into Routine Clinical Practice: A Simplified Approach: Medulloblastoma Classification: Simplified Approach. *Brain Pathology*. 2016;26(3):334-343. doi:10.1111/bpa.12293

30. Cavalli FMG, Remke M, Rampasek L, et al. Intertumoral Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups. *Cancer Cell*. 2017;31(6):737-754.e6. doi:10.1016/j.ccell.2017.05.005
31. Bailey P, Cushing H. MEDULLOBLASTOMA CEREBELLI: A COMMON TYPE OF MIDCEREBELLAR GLIOMA OF CHILDHOOD. *Arch NeurPsych*. 1925;14(2):192-224. doi:10.1001/archneurpsyc.1925.02200140055002
32. Bourdeaut F, Pouponnot C, Ayrault O. Les médulloblastomes et leurs cellules d'origine. *Med Sci (Paris)*. 2012;28(10):805-809. doi:10.1051/medsci/20122810003
33. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, et al. Risk stratification of childhood medulloblastoma in the molecular era: The Current Consensus. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):821-831. doi:10.1007/s00401-016-1569-6
34. Ellison DW, Dalton J, Kocak M, et al. Medulloblastoma: clinicopathological correlates of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups. *Acta Neuropathol*. 2011;121(3):381-396. doi:10.1007/s00401-011-0800-8
35. Rutkowski S, von Hoff K, Emser A, et al. Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2010;28(33):4961-4968. doi:10.1200/JCO.2010.30.2299
36. Lannering B, Rutkowski S, Doz F, et al. Hyperfractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3187-3193. doi:10.1200/JCO.2011.39.8719
37. Massimino M, Biassoni V, Gandola L, et al. Childhood medulloblastoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016;105:35-51. doi:10.1016/j.critrevonc.2016.05.012
38. Médulloblastomes de l'adulte Facteurs pronostiques et perspectives. :22.
39. De Braganca KC, Packer RJ. Treatment Options for Medulloblastoma and CNS Primitive Neuroectodermal Tumor (PNET). *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15(5):593-606. doi:10.1007/s11940-013-0255-4
40. Zhukova N, Ramaswamy V, Remke M, et al. Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(23):2927-2935. doi:10.1200/JCO.2012.48.5052
41. Goschzik T, Zur Mühlen A, Kristiansen G, et al. Molecular stratification of medulloblastoma: comparison of histological and genetic methods to detect Wnt activated tumours. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015;41(2):135-144. doi:10.1111/nan.12161
42. Behesti H, Marino S. Cerebellar granule cells: Insights into proliferation, differentiation, and role in medulloblastoma pathogenesis. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2009;41(3):435-445. doi:10.1016/j.biocel.2008.06.017
43. Gloude NJ, Yoon JM, Crawford JR. Novel PTCH1 Mutation in a Young Child With Gorlin Syndrome and Medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(6):1128-1129. doi:10.1002/pbc.25913
44. Lin_gsas.harvard_rappel bio mol et génétique.pdf.

45. Central nervous system primitive neuroectodermal tumors: still a useful classification? - Abstract - Europe PMC. Accessed August 25, 2020. <https://europepmc.org/article/med/21194277>
46. MacDonald TJ, Rood BR, Santi MR, et al. Advances in the diagnosis, molecular genetics, and treatment of pediatric embryonal CNS tumors. *Oncologist*. 2003;8(2):174-186. doi:10.1634/theoncologist.8-2-174
47. Hart MN, Earle KM. Primitive neuroectodermal tumors of the brain in children. *Cancer*. 1973;32(4):890-897. doi:10.1002/1097-0142(197310)32:4<890::AID-CNCR2820320421>3.0.CO;2-O
48. Rorke LB. The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1983;42(1):1-15.
49. Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW. The new WHO classification of brain tumours. *Brain Pathol*. 1993;3(3):255-268. doi:10.1111/j.1750-3639.1993.tb00752.x
50. WHO CNS 1979 - Recherche Google. Accessed August 25, 2020.
51. Ostrom QT, Cioffi G, Gittleman H, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2012–2016. *Neuro-Oncology*. 2019;21(Supplement_5):v1-v100. doi:10.1093/neuonc/noz150
52. Medulloblastoma - Nathan E. Millard, Kevin C. De Braganca, 2016. Accessed August 25, 2020. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0883073815600866>
53. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012 - PubMed. Accessed August 25, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26511214/>
54. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015 - PubMed. Accessed August 25, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30445539/>
55. Ostrom et al. - 2019 - CBTRUS Statistical Report Primary Brain and Other.pdf.
56. Brandes AA, Bartolotti M, Marucci G, et al. New perspectives in the treatment of adult medulloblastoma in the era of molecular oncology. *Critical Reviews in Oncology and Hematology*. 2015;94(3):348-359. doi:10.1016/j.critrevonc.2014.12.016
57. Mt G, P S, M L, P G, A C. Epidemiology of adult medulloblastoma. *International journal of cancer*. doi:10.1002/(sici)1097-0215(19990301)80:5<689::aid-ijc10>3.0.co;2-g
58. Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(9):714-736. doi:10.1093/jnci/djr077
59. Perreault S, Ramaswamy V, Achrol AS, et al. MRI surrogates for molecular subgroups of medulloblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(7):1263-1269. doi:10.3174/ajnr.A3990
60. Taylor MD, Liu L, Raffel C, et al. Mutations in SUFU predispose to medulloblastoma. *Nat Genet*. 2002;31(3):306-310. doi:10.1038/ng916

61. Garrè ML, Cama A, Bagnasco F, et al. Medulloblastoma variants: age-dependent occurrence and relation to Gorlin syndrome--a new clinical perspective. *Clin Cancer Res*. 2009;15(7):2463-2471. doi:10.1158/1078-0432.CCR-08-2023
62. Amlashi SFA, Riffaud L, Brassier G, Morandi X. Nevoid basal cell carcinoma syndrome: relation with desmoplastic medulloblastoma in infancy. A population-based study and review of the literature. *Cancer*. 2003;98(3):618-624. doi:10.1002/cncr.11537
63. Chin HW, Maruyama Y, Young AB. Medulloblastoma: Recent advances and directions in diagnosis and management—Part II. *Current Problems in Cancer*. 1984;8(12):1-51. doi:10.1016/S0147-0272(84)80002-1
64. Baryawno N, Rahbar A, Wolmer-Solberg N, et al. Detection of human cytomegalovirus in medulloblastomas reveals a potential therapeutic target. *J Clin Invest*. 2011;121(10):4043-4055. doi:10.1172/JCI57147
65. High frequency of germline SUFU mutations in children with desmoplastic/nodular medulloblastoma younger than 3 years of age - PubMed. Accessed August 26, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22508808/>
66. Smith MJ, Beetz C, Williams SG, et al. Germline mutations in SUFU cause Gorlin syndrome-associated childhood medulloblastoma and redefine the risk associated with PTCH1 mutations. *J Clin Oncol*. 2014;32(36):4155-4161. doi:10.1200/JCO.2014.58.2569
67. Twigg SRF, Hufnagel RB, Miller KA, et al. A Recurrent Mosaic Mutation in SMO, Encoding the Hedgehog Signal Transducer Smoothed, Is the Major Cause of Curry-Jones Syndrome. *Am J Hum Genet*. 2016;98(6):1256-1265. doi:10.1016/j.ajhg.2016.04.007
68. Metopic and sagittal synostosis in Greig cephalopolysyndactyly syndrome: five cases with intragenic mutations or complete deletions of GLI3 | European Journal of Human Genetics. Accessed August 26, 2020. <https://www.nature.com/articles/ejhg201113>
69. A E, T I, N A, et al. GLI3 is not mutated commonly in sporadic medulloblastomas. *Cancer*. doi:10.1002/cncr.10642
70. Familial polyposis coli and its extracolonic manifestations - PubMed. Accessed August 26, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7108915/>
71. Radiotherapeutic management of medulloblastoma in a pediatric patient with ataxia telangiectasia - PubMed. Accessed August 26, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3610711/>
72. Bloom Syndrome - Chromosomal Variation in Man - NCBI Bookshelf. Accessed August 26, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK106965/>
73. J T, K W, M M, et al. Diagnostic challenges in a child with early onset desmoplastic medulloblastoma and homozygous variants in MSH2 and MSH6. *European journal of human genetics : EJHG*. doi:10.1038/s41431-017-0071-5
74. Fanconi's anemia, medulloblastoma, Wilms' tumor, horseshoe kidney, and gonadal dysgenesis - PubMed. Accessed August 26, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2985019/>
75. Distel L, Neubauer S, Varon R, Holter W, Grabenbauer G. Fatal toxicity following radio- and chemotherapy of medulloblastoma in a child with unrecognized Nijmegen breakage syndrome. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41(1):44-48. doi:10.1002/mpo.10275

76. [Medulloblastoma in a patient with xeroderma pigmentosum] - PubMed. Accessed August 26, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/551389/>
77. Evans G, Burnell L, Campbell R, Gattamaneni HR, Birch J. Congenital anomalies and genetic syndromes in 173 cases of medulloblastoma. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21(6):433-434. doi:10.1002/mpo.2950210608
78. Waszak SM, Northcott PA, Buchhalter I, et al. Spectrum and prevalence of genetic predisposition in medulloblastoma: a retrospective genetic study and prospective validation in a clinical trial cohort. *The Lancet Oncology.* 2018;19(6):785-798. doi:10.1016/S1470-2045(18)30242-0
79. Utilisateur S. bulletins-des-tumeurs-d-algerPublications. INSP. Accessed August 26, 2020. <http://www.insp.dz/index.php/Non-categorise/registre-des-tumeurs-d-alger.html>
80. Ezziane-Guechi K. Approche épidémiologique des tumeurs cérébrales de l'enfant. Published online 2014.
81. plan_cancer_algerie_zitouni.pdf.
82. D'Mello AM, Stoodley CJ. Cerebro-cerebellar circuits in autism spectrum disorder. *Front Neurosci.* 2015;9. doi:10.3389/fnins.2015.00408
83. The Human Central Nervous System - A Synopsis and Atlas | Rudolf Nieuwenhuys | Springer. Accessed October 14, 2020. <https://www.springer.com/gp/book/9783540346845>
84. Jones A, Paterlini M, Wisden W, Merlo D. Transgenic methods for directing gene expression to specific neuronal types: cerebellar granule cells. In: *Progress in Brain Research.* Vol 124. Cerebellar modules: Molecules, morphology and function. Elsevier; 2000:69-80. doi:10.1016/S0079-6123(00)24008-9
85. Koziol LF, Budding DE, Chidekel D. From Movement to Thought: Executive Function, Embodied Cognition, and the Cerebellum. *Cerebellum.* 2012;11(2):505-525. doi:10.1007/s12311-011-0321-y
86. Bayer SA. Joseph Altman (1925–2016): A life in neurodevelopment. *Journal of Comparative Neurology.* 2016;524(15):2933-2943. doi:10.1002/cne.24058
87. Morphology, molecular codes, and circuitry produce the three-dimensional complexity of the cerebellum - PubMed. Accessed August 27, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17506688/>
88. Fogarty MP, Kessler JD, Wechsler-Reya RJ.. Morphing into cancer: the role of developmental signaling pathways in brain tumor formation. *J Neurobiol* 64: 458-475. Accessed August 27, 2020. https://www.researchgate.net/publication/7703312_Fogarty_MP_Kessler_JD_Wechsler-Reya_RJ_Morphing_into_cancer_the_role_of_developmental_signaling_pathways_in_brain_tumor_formation_J_Neurobiol_64_458-475
89. Provias JP, Becker LE. Cellular and molecular pathology of medulloblastoma. *J Neuro-Oncol.* 1996;29(1):35-43. doi:10.1007/BF00165516
90. Prediction of central nervous system embryonal tumour outcome based on gene expression - PubMed. Accessed August 27, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11807556/>
91. Lee A, Kessler JD, Read TA, et al. Isolation of neural stem cells from the postnatal cerebellum. *Nat Neurosci.* 2005;8(6):723-729. doi:10.1038/nn1473

92. Machold R, Hayashi S, Rutlin M, et al. Sonic hedgehog is required for progenitor cell maintenance in telencephalic stem cell niches. *Neuron*. 2003;39(6):937-950. doi:10.1016/s0896-6273(03)00561-0
93. Sonic hedgehog controls stem cell behavior in the postnatal and adult brain. Accessed August 27, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1431583/>
94. In vivo analysis of quiescent adult neural stem cells responding to Sonic hedgehog - PubMed. Accessed August 27, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16208373/>
95. The level of sonic hedgehog signaling regulates the complexity of cerebellar foliation - PubMed. Accessed August 27, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16571625/>
96. Gazit R, Krizhanovsky V, Ben-Arie N. Math1 controls cerebellar granule cell differentiation by regulating multiple components of the Notch signaling pathway. *Development*. 2004;131(4):903-913. doi:10.1242/dev.00982
97. Xu J, Liu Z, Ornitz DM. Temporal and spatial gradients of Fgf8 and Fgf17 regulate proliferation and differentiation of midline cerebellar structures. *Development*. 2000;127(9):1833-1843.
98. M K, Dt J, N J, et al. Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothed inhibition. *Cancer cell*. doi:10.1016/j.ccr.2014.02.004
99. Gibson - Subtypes of medulloblastoma have distinct developm.pdf.
100. TP53 mutation is frequently associated with CTNNB1 mutation or MYCN amplification and is compatible with long-term survival in medulloblastoma - PubMed. Accessed August 27, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21060032/>
101. Roussel MF, Robinson GW. Role of MYC in Medulloblastoma. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2013;3(11):a014308-a014308. doi:10.1101/cshperspect.a014308
102. Y P, Ce M, J W, et al. An animal model of MYC-driven medulloblastoma. *Cancer cell*. doi:10.1016/j.ccr.2011.12.021
103. A mouse model of the most aggressive subgroup of human medulloblastoma - PubMed. Accessed August 27, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22340591/>
104. Parsons DW, Li M, Zhang X, et al. The genetic landscape of the childhood cancer medulloblastoma. *Science*. 2011;331(6016):435-439. doi:10.1126/science.1198056
105. Batora NV, Sturm D, Jones DTW, Kool M, Pfister SM, Northcott PA. Transitioning from genotypes to epigenotypes: Why the time has come for medulloblastoma epigenomics. *Neuroscience*. 2014;264:171-185. doi:10.1016/j.neuroscience.2013.07.030
106. Crawford JR, MacDonald TJ, Packer RJ. Medulloblastoma in childhood: new biological advances. *The Lancet Neurology*. 2007;6(12):1073-1085. doi:10.1016/S1474-4422(07)70289-2
107. Hrckulak D, Kolar M, Strnad H, Korinek V. TCF/LEF Transcription Factors: An Update from the Internet Resources. *Cancers (Basel)*. 2016;8(7). doi:10.3390/cancers8070070
108. Northcott PA, Buchhalter I, Morrissy AS, et al. The whole-genome landscape of medulloblastoma subtypes. *Nature*. 2017;547(7663):311-317. doi:10.1038/nature22973

109. Jones DTW, Jäger N, Kool M, et al. Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma. *Nature*. 2012;488(7409):100-105. doi:10.1038/nature11284
110. Schwalbe EC, Lindsey JC, Nakjang S, et al. Novel molecular subgroups for clinical classification and outcome prediction in childhood medulloblastoma: a cohort study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(7):958-971. doi:10.1016/S1470-2045(17)30243-7
111. Robinson G, Parker M, Kranenburg TA, et al. Novel mutations target distinct subgroups of medulloblastoma. *Nature*. 2012;488(7409):43-48. doi:10.1038/nature11213
112. Pugh TJ, Weeraratne SD, Archer TC, et al. Medulloblastoma exome sequencing uncovers subtype-specific somatic mutations. *Nature*. 2012;488(7409):106-110. doi:10.1038/nature11329
113. Oh S, Flynn RA, Floor SN, et al. Medulloblastoma-associated DDX3 variant selectively alters the translational response to stress. *Oncotarget*. 2016;7(19):28169-28182. doi:10.18632/oncotarget.8612
114. Floor SN, Barkovich KJ, Condon KJ, Shokat KM, Doudna JA. Analog sensitive chemical inhibition of the DEAD-box protein DDX3. *Protein Sci*. 2016;25(3):638-649. doi:10.1002/pro.2857
115. Helming KC, Wang X, Roberts CWM. Vulnerabilities of mutant SWI/SNF complexes in cancer. *Cancer Cell*. 2014;26(3):309-317. doi:10.1016/j.ccr.2014.07.018
116. Dominguez I, Sonenshein GE, Seldin DC. CK2 and its role in Wnt and NF- κ B signaling: Linking development and cancer. *Cell Mol Life Sci*. 2009;66(0):1850-1857. doi:10.1007/s00018-009-9153-z
117. Duncan JS, Litchfield DW. Too much of a good thing: the role of protein kinase CK2 in tumorigenesis and prospects for therapeutic inhibition of CK2. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1784(1):33-47. doi:10.1016/j.bbapap.2007.08.017
118. Phoenix TN, Patmore DM, Boop S, et al. Medulloblastoma genotype dictates blood brain barrier phenotype. *Cancer Cell*. 2016;29(4):508-522. doi:10.1016/j.ccell.2016.03.002
119. Canonical WNT signaling components in vascular development and barrier formation. Accessed August 29, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4151216/>
120. Gajjar AJ, Robinson GW. Medulloblastoma-translating discoveries from the bench to the bedside. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(12):714-722. doi:10.1038/nrclinonc.2014.181
121. Fruman DA, Rommel C. PI3K and Cancer: Lessons, Challenges and Opportunities. *Nat Rev Drug Discov*. 2014;13(2):140-156. doi:10.1038/nrd4204
122. Vanhaesebroeck B, Stephens L, Hawkins P. PI3K signalling: the path to discovery and understanding. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2012;13(3):195-203. doi:10.1038/nrm3290
123. Northcott PA, Rutka JT, Taylor MD. Genomics of medulloblastoma: from Giemsa-banding to next-generation sequencing in 20 years. *Neurosurgical Focus*. 2010;28(1):E6. doi:10.3171/2009.10.FOCUS09218
124. Remke M, Ramaswamy V, Peacock J, et al. TERT promoter mutations are highly recurrent in SHH subgroup medulloblastoma. *Acta Neuropathol*. 2013;126(6):917-929. doi:10.1007/s00401-013-1198-2

125. Lindsey JC, Schwalbe EdC, Potluri S, Bailey S, Williamson D, Clifford SC. TERT promoter mutation and aberrant hypermethylation are associated with elevated expression in medulloblastoma and characterise the majority of non-infant SHH subgroup tumours. *Acta Neuropathol.* 2014;127(2):307-309. doi:10.1007/s00401-013-1225-3
126. Robinson GW, Rudneva VA, Buchhalter I, et al. Risk-adapted therapy for young children with medulloblastoma (SJYC07): therapeutic and molecular outcomes from a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):768-784. doi:10.1016/S1470-2045(18)30204-3
127. Rausch T, Jones DTW, Zapatka M, et al. Genome Sequencing of Pediatric Medulloblastoma Links Catastrophic DNA Rearrangements with TP53 Mutations. *Cell.* 2012;148(1-2):59-71. doi:10.1016/j.cell.2011.12.013
128. Gibson P, Tong Y, Robinson G, et al. Subtypes of medulloblastoma have distinct developmental origins. *Nature.* 2010;468(7327):1095-1099. doi:10.1038/nature09587
129. Petrirena GJ, Masliah-Planchon J, Sala Q, et al. Recurrent extraneural sonic hedgehog medulloblastoma exhibiting sustained response to vismodegib and temozolomide monotherapies and inter-metastatic molecular heterogeneity at progression. *Oncotarget.* 2018;9(11):10175-10183. doi:10.18632/oncotarget.23699
130. Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449 - PubMed. Accessed August 29, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19726761/>
131. Robinson GW, Kaste SC, Chemaitilly W, et al. Irreversible growth plate fusions in children with medulloblastoma treated with a targeted hedgehog pathway inhibitor. *Oncotarget.* 2017;8(41):69295-69302. doi:10.18632/oncotarget.20619
132. Archer TC, Ehrenberger T, Mundt F, et al. Proteomics, Post-translational Modifications, and Integrative Analyses Reveal Molecular Heterogeneity within Medulloblastoma Subgroups. *Cancer Cell.* 2018;34(3):396-410.e8. doi:10.1016/j.ccell.2018.08.004
133. Forget A, Martignetti L, Puget S, et al. Aberrant ERBB4-SRC Signaling as a Hallmark of Group 4 Medulloblastoma Revealed by Integrative Phosphoproteomic Profiling. *Cancer Cell.* 2018;34(3):379-395.e7. doi:10.1016/j.ccell.2018.08.002
134. Beby F, Lamonerie T. The homeobox gene Otx2 in development and disease. *Exp Eye Res.* 2013;111:9-16. doi:10.1016/j.exer.2013.03.007
135. Simeone A. Otx1 and Otx2 in the development and evolution of the mammalian brain. *EMBO J.* 1998;17(23):6790-6798. doi:10.1093/emboj/17.23.6790
136. Boulay G, Awad ME, Riggi N, et al. OTX2 Activity at Distal Regulatory Elements Shapes the Chromatin Landscape of Group 3 Medulloblastoma. *Cancer Discov.* 2017;7(3):288-301. doi:10.1158/2159-8290.CD-16-0844
137. Bai RY, Staedtke V, Lidov HG, Eberhart CG, Riggins GJ. OTX2 represses myogenic and neuronal differentiation in medulloblastoma cells. *Cancer Res.* 2012;72(22):5988-6001. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-0614
138. Integrative Genomic Analysis of Medulloblastoma Identifies a Molecular Subgroup That Drives Poor Clinical Outcome. Accessed August 24, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3082983/>

139. Tigan AS, Bellutti F, Kollmann K, Tebb G, Sexl V. CDK6-a review of the past and a glimpse into the future: from cell-cycle control to transcriptional regulation. *Oncogene*. 2016;35(24):3083-3091. doi:10.1038/onc.2015.407
140. Sherr CJ, Beach D, Shapiro GI. Targeting CDK4 and CDK6: From Discovery to Therapy. *Cancer Discov*. 2016;6(4):353-367. doi:10.1158/2159-8290.CD-15-0894
141. Cook Sangar ML, Genovesi LA, Nakamoto MW, et al. Inhibition of CDK4/6 by Palbociclib Significantly Extends Survival in Medulloblastoma Patient-Derived Xenograft Mouse Models. *Clin Cancer Res*. 2017;23(19):5802-5813. doi:10.1158/1078-0432.CCR-16-2943
142. Faria CC, Agnihotri S, Mack SC, et al. Identification of alsterpaullone as a novel small molecule inhibitor to target group 3 medulloblastoma. *Oncotarget*. 2015;6(25):21718-21729.
143. Shih DJH, Northcott PA, Remke M, et al. Cytogenetic Prognostication Within Medulloblastoma Subgroups. *JCO*. 2014;32(9):886-896. doi:10.1200/JCO.2013.50.9539
144. Griesinger AM, Birks DK, Donson AM, et al. Characterization of distinct immunophenotypes across pediatric brain tumor types. *J Immunol*. 2013;191(9):4880-4888. doi:10.4049/jimmunol.1301966
145. Bockmayr M, Mohme M, Klauschen F, et al. Subgroup-specific immune and stromal microenvironment in medulloblastoma. *Oncoimmunology*. 2018;7(9). doi:10.1080/2162402X.2018.1462430
146. Lee C, Lee J, Choi SA, et al. M1 macrophage recruitment correlates with worse outcome in SHH Medulloblastomas. *BMC Cancer*. 2018;18(1):535. doi:10.1186/s12885-018-4457-8
147. Pham CD, Flores C, Yang C, et al. Differential Immune Microenvironments and Response to Immune Checkpoint Blockade among Molecular Subtypes of Murine Medulloblastoma. *Clin Cancer Res*. 2016;22(3):582-595. doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-0713
148. Martin AM, Nirschl CJ, Polanczyk MJ, et al. PD-L1 expression in medulloblastoma: an evaluation by subgroup. *Oncotarget*. 2018;9(27):19177-19191. doi:10.18632/oncotarget.24951
149. Rorke LB, Gilles FH, Davis RL, Becker LE. Revision of the world health organization classification of brain tumors for childhood brain tumors. *Cancer*. 1985;56(S7):1869-1886. doi:10.1002/1097-0142(19851001)56:7+<1869::AID-CNCR2820561330>3.0.CO;2-0
150. Eberhart CG, Kepner JL, Goldthwaite PT, et al. Histopathologic grading of medulloblastomas: a Pediatric Oncology Group study. *Cancer*. 2002;94(2):552-560. doi:10.1002/cncr.10189
151. Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW, et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2002;61(3):215-225; discussion 226-229. doi:10.1093/jnen/61.3.215
152. Rubinstein LJ, Northfield DWC. THE MEDULLOBLASTOMA AND THE SO-CALLED "ARACHNOIDAL CEREBELLAR SARCOMA" A CRITICAL RE-EXAMINATION OF A NOSOLOGICAL PROBLEM. *Brain*. 1964;87(2):379-412. doi:10.1093/brain/87.2.379
153. Louis DN, Perry A, Burger P, et al. International Society Of Neuropathology--Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol*. 2014;24(5):429-435. doi:10.1111/bpa.12171
154. Millard NE, De Braganca KC. Medulloblastoma. *J Child Neurol*. 2016;31(12):1341-1353. doi:10.1177/0883073815600866

155. Fattet S, Haberler C, Legoix P, et al. Beta-catenin status in paediatric medulloblastomas: correlation of immunohistochemical expression with mutational status, genetic profiles, and clinical characteristics. *J Pathol*. 2009;218(1):86-94. doi:10.1002/path.2514
156. Pickles JC, Hawkins C, Pietsch T, Jacques TS. CNS embryonal tumours: WHO 2016 and beyond. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2018;44(2):151-162. doi:10.1111/nan.12443
157. Korshunov A, Remke M, Gessi M, et al. Focal genomic amplification at 19q13.42 comprises a powerful diagnostic marker for embryonal tumors with ependymoblastic rosettes. *Acta Neuropathol*. 2010;120(2):253-260. doi:10.1007/s00401-010-0688-8
158. Staedtke V, Dzaye OD a, Holdhoff M. Actionable molecular biomarkers in primary brain tumors. *Trends Cancer*. 2016;2(7):338-349. doi:10.1016/j.trecan.2016.06.003
159. Thompson MC, Fuller C, Hogg TL, et al. Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. *J Clin Oncol*. 2006;24(12):1924-1931. doi:10.1200/JCO.2005.04.4974
160. Korshunov A, Remke M, Werft W, et al. Adult and pediatric medulloblastomas are genetically distinct and require different algorithms for molecular risk stratification. *Journal of clinical oncology*. 2010;28(18):3054–3060.
161. Kool M, Korshunov A, Pfister SM. Update on molecular and genetic alterations in adult medulloblastoma. *Memo*. 2012;5(3):228-232. doi:10.1007/s12254-012-0037-9
162. Wilne S, Collier J, Kennedy C, et al. Progression from first symptom to diagnosis in childhood brain tumours. *Eur J Pediatr*. 2012;171(1):87-93. doi:10.1007/s00431-011-1485-7
163. Ramaswamy V, Remke M, Shih D, et al. Duration of the pre-diagnostic interval in medulloblastoma is subgroup dependent: Pre-Diagnostic Interval and Medulloblastoma Subgroups. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(7):1190-1194. doi:10.1002/pbc.25002
164. Wilne S, Collier J, Kennedy C, Koller K, Grundy R, Walker D. Presentation of childhood CNS tumours: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2007;8(8):685-695. doi:10.1016/S1470-2045(07)70207-3
165. Chang CH, Housepian EM, Herbert C. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology*. 1969;93(6):1351-1359. doi:10.1148/93.6.1351
166. Laurent JP, Cheek WR. A new staging method versus TNM staging in children with posterior fossa primitive neuroectodermal tumor (medulloblastoma). *Child's Nerv Syst*. 1986;2(5):238-241. doi:10.1007/BF00272493
167. Dufour C, Beaugrand A, Pizer B, et al. Metastatic Medulloblastoma in Childhood: Chang's Classification Revisited. *Int J Surg Oncol*. 2012;2012. doi:10.1155/2012/245385
168. Packer RJ, Vezina G. Management of and prognosis with medulloblastoma: therapy at a crossroads. *Arch Neurol*. 2008;65(11):1419-1424. doi:10.1001/archneur.65.11.1419
169. Franceschi E, Hofer S, Brandes AA, et al. EANO–EURACAN clinical practice guideline for diagnosis, treatment, and follow-up of post-pubertal and adult patients with medulloblastoma. *The Lancet Oncology*. 2019;20(12):e715-e728. doi:10.1016/S1470-2045(19)30669-2

170. Koeller KK, Rushing EJ. From the archives of the AFIP: medulloblastoma: a comprehensive review with radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2003;23(6):1613-1637. doi:10.1148/rg.236035168
171. Koci TM, Chiang F, Mehringer CM, et al. Adult cerebellar medulloblastoma: imaging features with emphasis on MR findings. *American Journal of Neuroradiology*. 1993;14(4):929-939.
172. McNeil DE, Coté TR, Clegg L, Rorke LB. Incidence and trends in pediatric malignancies medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: a SEER update. Surveillance Epidemiology and End Results. *Med Pediatr Oncol*. 2002;39(3):190-194. doi:10.1002/mpo.10121
173. Malheiros SMF, Carrete H, Stávale JN, et al. MRI of medulloblastoma in adults. *Neuroradiology*. 2003;45(7):463-467. doi:10.1007/s00234-003-1011-3
174. Bühring U, Strayle-Batra M, Freudenstein D, Scheel-Walter HG, Küker W. MRI features of primary, secondary and metastatic medulloblastoma. *Eur Radiol*. 2002;12(6):1342-1348. doi:10.1007/s00330-001-1189-x
175. Fouladi M, Blaney SM, Poussaint TY, et al. Phase II study of oxaliplatin in children with recurrent or refractory medulloblastoma, supratentorial primitive neuroectodermal tumors, and atypical teratoid rhabdoid tumors: a pediatric brain tumor consortium study. *Cancer*. 2006;107(9):2291-2297. doi:10.1002/cncr.22241
176. Rumboldt Z, Camacho DLA, Lake D, Welsh CT, Castillo M. Apparent diffusion coefficients for differentiation of cerebellar tumors in children. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006;27(6):1362-1369.
177. Schneider JF, Viola A, Confort-Gouny S, et al. Infratentorial pediatric brain tumors: the value of new imaging modalities. *J Neuroradiol*. 2007;34(1):49-58. doi:10.1016/j.neurad.2007.01.010
178. Arai K, Sato N, Aoki J, et al. MR signal of the solid portion of pilocytic astrocytoma on T2-weighted images: is it useful for differentiation from medulloblastoma? *Neuroradiology*. 2006;48(4):233-237. doi:10.1007/s00234-006-0048-5
179. Moreno-Torres A, Martínez-Pérez I, Baquero M, et al. Taurine detection by proton magnetic resonance spectroscopy in medulloblastoma: contribution to noninvasive differential diagnosis with cerebellar astrocytoma. *Neurosurgery*. 2004;55(4):824-829; discussion 829. doi:10.1227/01.neu.0000137655.53303.c8
180. Jouanneau E, Guzman Tovar RA, Desuzinges C, et al. Very late frontal relapse of medulloblastoma mimicking a meningioma in an adult: usefulness of 1H magnetic resonance spectroscopy and diffusion-perfusion magnetic resonance imaging for preoperative diagnosis: case report. *Neurosurgery*. 2006;58(4):E789; discussion E789. doi:10.1227/01.NEU.0000204878.10591.71
181. Warren KE, Vezina G, Poussaint TY, et al. Response assessment in medulloblastoma and leptomeningeal seeding tumors: recommendations from the Response Assessment in Pediatric Neuro-Oncology committee. *Neuro Oncol*. 2018;20(1):13-23. doi:10.1093/neuonc/nox087
182. Fruehwald-Pallamar J, Puchner SB, Rossi A, et al. Magnetic resonance imaging spectrum of medulloblastoma. *Neuroradiology*. 2011;53(6):387-396. doi:10.1007/s00234-010-0829-8

183. Patay Z, DeSain LA, Hwang SN, April CA, Li Y, Ellison DW. Magnetic resonance imaging characteristics of WNT-subgroup pediatric medulloblastoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(12):2386-2393. doi:10.3174/ajnr.A4495
184. Kijima N, Kanemura Y. Molecular Classification of Medulloblastoma. *Neurol Med Chir(Tokyo)*. 2016;56(11):687-697. doi:10.2176/nmc.ra.2016-0016
185. Meyers SP, Wildenhain SL, Chang JK, et al. Postoperative evaluation for disseminated medulloblastoma involving the spine: contrast-enhanced MR findings, CSF cytologic analysis, timing of disease occurrence, and patient outcomes. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(9):1757-1765.
186. Bartels U, Shroff M, Sung L, et al. Role of spinal MRI in the follow-up of children treated for medulloblastoma. *Cancer*. 2006;107(6):1340-1347. doi:10.1002/cncr.22129
187. Morana G, Alves CA, Tortora D, et al. Added value of diffusion weighted imaging in pediatric central nervous system embryonal tumors surveillance. *Oncotarget*. 2017;8(36):60401-60413. doi:10.18632/oncotarget.19553
188. Bowers DC, Gargan L, Weprin BE, et al. Impact of site of tumor recurrence upon survival for children with recurrent or progressive medulloblastoma. *Journal of neurosurgery*. 2007;107(1 SUPPL.):5-10. doi:10.3171/PED-07/07/005
189. La Lettre RENOCLIP_6.pdf.
190. Folkerth RD. Smears and Frozen Sections in the Intraoperative Diagnosis of Central Nervous System Lesions. *Neurosurgery Clinics of North America*. 1994;5(1):1-18. doi:10.1016/S1042-3680(18)30539-4
191. McManamy CS, Pears J, Weston CL, et al. Nodule Formation and Desmoplasia in Medulloblastomas—Defining the Nodular/Desmoplastic Variant and Its Biological Behavior. *Brain Pathology*. 2007;17(2):151-164. doi:10.1111/j.1750-3639.2007.00058.x
192. Eberhart CG, Burger PC. Anaplasia and grading in medulloblastomas. *Brain Pathol*. 2003;13(3):376-385. doi:10.1111/j.1750-3639.2003.tb00037.x
193. Giordana MT, D'Agostino C, Pollo B, et al. Anaplasia is rare and does not influence prognosis in adult medulloblastoma. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64(10):869-874. doi:10.1097/01.jnen.0000182980.64236.01
194. Rodriguez FJ, Eberhart C, O'Neill BP, et al. Histopathologic grading of adult medulloblastomas. *Cancer*. 2007;109(12):2557-2565. doi:10.1002/cncr.22717
195. Helton KJ, Fouladi M, Boop FA, et al. Medullomyoblastoma: a radiographic and clinicopathologic analysis of six cases and review of the literature. *Cancer*. 2004;101(6):1445-1454. doi:10.1002/cncr.20450
196. Stefanits H, Ebetsberger-Dachs G, Weis S, Haberler C. Medulloblastoma with multi-lineage differentiation including myogenic and melanotic elements: a case report with molecular data. *NP*. 2014;33(03):122-127. doi:10.5414/NP300675
197. Cruz-Sanchez FF, Rossi ML, Hughes JT, Esiri MM, Coakham HB. Medulloblastoma. An immunohistological study of 50 cases. *Acta Neuropathol*. 1989;79(2):205-210. doi:10.1007/BF00294380

198. Differentiation in the medulloblastoma | SpringerLink. Accessed September 11, 2020. <https://link.springer.com/article/10.1007/BF00693776>
199. Schiffer D, Cavalla P, Chiò A, et al. Tumor cell proliferation and apoptosis in medulloblastoma. *Acta Neuropathol.* 1994;87(4):362-370. doi:10.1007/BF00313605
200. Siegfried A, Bertozzi AI, Bourdeaut F, et al. Clinical, pathological, and molecular data on desmoplastic/nodular medulloblastoma: case studies and a review of the literature. *Clin Neuropathol.* 2016;35(3):106-113. doi:10.5414/NP300205
201. Orr BA. Pathology, diagnostics, and classification of medulloblastoma. *Brain Pathol.* 2020;30(3):664-678. doi:10.1111/bpa.12837
202. Pietsch T, Schmidt R, Remke M, et al. Prognostic significance of clinical, histopathological, and molecular characteristics of medulloblastomas in the prospective HIT2000 multicenter clinical trial cohort. *Acta Neuropathol.* 2014;128(1):137-149. doi:10.1007/s00401-014-1276-0
203. von Hoff K, Hartmann W, von Bueren AO, et al. Large cell/anaplastic medulloblastoma: outcome according to myc status, histopathological, and clinical risk factors. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54(3):369-376. doi:10.1002/pbc.22339
204. Eberhart CG, Brat DJ, Cohen KJ, Burger PC. Pediatric neuroblastic brain tumors containing abundant neuropil and true rosettes. *Pediatr Dev Pathol.* 2000;3(4):346-352. doi:10.1007/s100249910049
205. Sturm D, Orr BA, Toprak UH, et al. New Brain Tumor Entities Emerge from Molecular Classification of CNS-PNETs. *Cell.* 2016;164(5):1060-1072. doi:10.1016/j.cell.2016.01.015
206. Korshunov A, Sturm D, Ryzhova M, et al. Embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes (ETANTR), ependymoblastoma, and medulloepithelioma share molecular similarity and comprise a single clinicopathological entity. *Acta Neuropathol.* 2014;128(2):279-289. doi:10.1007/s00401-013-1228-0
207. Spence T, Sin-Chan P, Picard D, et al. CNS-PNETs with C19MC amplification and/or LIN28 expression comprise a distinct histogenetic diagnostic and therapeutic entity. *Acta Neuropathol.* 2014;128(2):291-303. doi:10.1007/s00401-014-1291-1
208. Rao S, Rajeswarie RT, Chickabasaviah Yasha T, Nandeesh BN, Arivazhagan A, Santosh V. LIN28A, a sensitive immunohistochemical marker for Embryonal Tumor with Multilayered Rosettes (ETMR), is also positive in a subset of Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor (AT/RT). *Childs Nerv Syst.* 2017;33(11):1953-1959. doi:10.1007/s00381-017-3551-6
209. Lambo S, von Hoff K, Korshunov A, Pfister SM, Kool M. ETMR: a tumor entity in its infancy. *Acta Neuropathol.* 2020;140(3):249-266. doi:10.1007/s00401-020-02182-2
210. Ceccom J, Bourdeaut F, Loukh N, et al. Embryonal tumor with multilayered rosettes: diagnostic tools update and review of the literature. *Clin Neuropathol.* 2014;33(1):15-22. doi:10.5414/NP300636
211. D P, S M, Ce H, et al. Markers of survival and metastatic potential in childhood CNS primitive neuro-ectodermal brain tumours: an integrative genomic analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13(8):838-848. doi:10.1016/s1470-2045(12)70257-7
212. Dangouloff-Ros V, Tauziède-Espariat A, Roux CJ, et al. CT and Multimodal MR Imaging Features of Embryonal Tumors with Multilayered Rosettes in Children. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40(4):732-736. doi:10.3174/ajnr.A6001

213. Wesseling P. Embryonal tumor with multilayered rosettes (ETMR): signed, sealed, delivered *Acta Neuropathol.* 2014;128(2):305-308. doi:10.1007/s00401-014-1320-0
214. Al-Hussaini M, Abuirmeleh N, Swaidan M, et al. Embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes: a report of three cases of a rare tumor, with an unusual case showing rhabdomyoblastic and melanocytic differentiation. *Neuropathology.* 2011;31(6):620-625. doi:10.1111/j.1440-1789.2011.01213.x
215. Buccoliero AM, Castiglione F, Degl'Innocenti DR, et al. Embryonal tumor with abundant neuropil and true rosettes: Morphological, immunohistochemical, ultrastructural and molecular study of a case showing features of medulloepithelioma and areas of mesenchymal and epithelial differentiation. *Neuropathology.* 2010;30(1):84-91. doi:10.1111/j.1440-1789.2009.01040.x
216. Kleinman CL, Gerges N, Papillon-Cavanagh S, et al. Fusion of TTYH1 with the C19MC microRNA cluster drives expression of a brain-specific DNMT3B isoform in the embryonal brain tumor ETMR. *Nat Genet.* 2014;46(1):39-44. doi:10.1038/ng.2849
217. Horwitz M, Dufour C, Leblond P, et al. Embryonal tumors with multilayered rosettes in children: the SFCE experience. *Childs Nerv Syst.* 2016;32(2):299-305. doi:10.1007/s00381-015-2920-2
218. McLendon RE, Adekunle A, Rajaram V, Kocak M, Blaney SM. Embryonal Central Nervous System Neoplasms Arising in Infants: A Pediatric Brain Tumor Consortium Study. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(8):984-993. doi:10.5858/2010-0515-OAR1
219. Hasselblatt M, Gesk S, Oyen F, et al. Nonsense mutation and inactivation of SMARCA4 (BRG1) in an atypical teratoid/rhabdoid tumor showing retained SMARCB1 (INI1) expression. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(6):933-935. doi:10.1097/PAS.0b013e3182196a39
220. Athale UH, Duckworth J, Odame I, Barr R. Childhood atypical teratoid rhabdoid tumor of the central nervous system: a meta-analysis of observational studies. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(9):651-663. doi:10.1097/MPH.0b013e3181b258a9
221. Hilden JM, Meerbaum S, Burger P, et al. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumor: results of therapy in children enrolled in a registry. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2877-2884. doi:10.1200/JCO.2004.07.073
222. Hasselblatt M, Isken S, Linge A, et al. High-resolution genomic analysis suggests the absence of recurrent genomic alterations other than SMARCB1 aberrations in atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 2013;52(2):185-190. doi:10.1002/gcc.22018
223. Torchia J, Golbourn B, Feng S, et al. Integrated (epi)-Genomic Analyses Identify Subgroup-Specific Therapeutic Targets in CNS Rhabdoid Tumors. *Cancer Cell.* 2016;30(6):891-908. doi:10.1016/j.ccell.2016.11.003
224. Johann PD, Erkek S, Zapatka M, et al. Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumors Are Comprised of Three Epigenetic Subgroups with Distinct Enhancer Landscapes. *Cancer Cell.* 2016;29(3):379-393. doi:10.1016/j.ccell.2016.02.001
225. Liu J, Keisling MP, Samkari A, Halligan G, Pascasio JM, Katsetos CD. Malignant glioma with primitive neuroectodermal tumor-like component (MG-PNET): novel microarray findings in a pediatric patient. *Clin Neuropathol.* 2016;35(6):353-367. doi:10.5414/NP300942

226. Fontebasso AM, Liu XY, Sturm D, Jabado N. Chromatin Remodeling Defects in Pediatric and Young Adult Glioblastoma: A Tale of a Variant Histone 3 Tail. *Brain Pathology*. 2013;23(2):210-216. doi:10.1111/bpa.12023
227. Paugh BS, Qu C, Jones C, et al. Integrated molecular genetic profiling of pediatric high-grade gliomas reveals key differences with the adult disease. *J Clin Oncol*. 2010;28(18):3061-3068. doi:10.1200/JCO.2009.26.7252
228. Perry A, Miller CR, Gujrati M, et al. Malignant gliomas with primitive neuroectodermal tumor-like components: a clinicopathologic and genetic study of 53 cases. *Brain Pathol*. 2009;19(1):81-90. doi:10.1111/j.1750-3639.2008.00167.x
229. D'Arcy CE, Nobre LF, Arnaldo A, et al. Immunohistochemical and nanoString-Based Subgrouping of Clinical Medulloblastoma Samples. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2020;79(4):437-447. doi:10.1093/jnen/nlaa005
230. Shuangshoti S, Tadadontip P, Techavichit P, Thorner PS, Shuangshoti S, Teerapakpinyo C. Simplified Molecular Subtyping of Medulloblastoma for Reduced Cost and Improved Turnaround Time. *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology*. 2020;28(7):538-543. doi:10.1097/PAI.0000000000000794
231. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, et al. Medulloblastoma Comprises Four Distinct Molecular Variants. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1408-1414. doi:10.1200/JCO.2009.27.4324
232. Ellison DW, Onilude OE, Lindsey JC, et al. beta-Catenin status predicts a favorable outcome in childhood medulloblastoma: the United Kingdom Children's Cancer Study Group Brain Tumour Committee. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7951-7957. doi:10.1200/JCO.2005.01.5479
233. Clifford SC, Lusher ME, Lindsey JC, et al. Wnt/Wingless pathway activation and chromosome 6 loss characterize a distinct molecular sub-group of medulloblastomas associated with a favorable prognosis. *Cell Cycle*. 2006;5(22):2666-2670. doi:10.4161/cc.5.22.3446
234. Fernandez-L A, Northcott PA, Dalton J, et al. YAP1 is amplified and up-regulated in hedgehog-associated medulloblastomas and mediates Sonic hedgehog-driven neural precursor proliferation. *Genes Dev*. 2009;23(23):2729-2741. doi:10.1101/gad.1824509
235. Harter PN, Baumgarten P, Zinke J, et al. Paired box gene 8 (PAX8) expression is associated with sonic hedgehog (SHH)/wingless int (WNT) subtypes, desmoplastic histology and patient survival in human medulloblastomas. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2015;41(2):165-179. doi:10.1111/nan.12186
236. de Haas T, Oussoren E, Grajkowska W, et al. OTX1 and OTX2 expression correlates with the clinicopathologic classification of medulloblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006;65(2):176-186. doi:10.1097/01.jnen.0000199576.70923.8a
237. Tabori U, Baskin B, Shago M, et al. Universal poor survival in children with medulloblastoma harboring somatic TP53 mutations. *J Clin Oncol*. 2010;28(8):1345-1350. doi:10.1200/JCO.2009.23.5952
238. Kool M, Jones DTW, Jäger N, et al. Genome sequencing of SHH medulloblastoma predicts genotype-related response to smoothed inhibition. *Cancer Cell*. 2014;25(3):393-405. doi:10.1016/j.ccr.2014.02.004
239. Al-Halabi H, Nantel A, Klekner A, et al. Preponderance of sonic hedgehog pathway activation characterizes adult medulloblastoma. *Acta Neuropathol*. 2011;121(2):229-239. doi:10.1007/s00401-010-0780-0

240. Zhao F, Ohgaki H, Xu L, et al. Molecular subgroups of adult medulloblastoma: a long-term single-institution study. *Neuro Oncol*. 2016;18(7):982-990. doi:10.1093/neuonc/nov050
241. Lamont JM, McManamy CS, Pearson AD, Clifford SC, Ellison DW. Combined histopathological and molecular cytogenetic stratification of medulloblastoma patients. *Clin Cancer Res*. 2004;10(16):5482-5493. doi:10.1158/1078-0432.CCR-03-0721
242. Gottardo NG, Hansford JR, McGlade JP, et al. Medulloblastoma Down Under 2013: a report from the third annual meeting of the International Medulloblastoma Working Group. *Acta Neuropathol*. 2014;127(2):189-201. doi:10.1007/s00401-013-1213-7
243. Rutkowski S, Modena P, Williamson D, et al. Biological material collection to advance translational research and treatment of children with CNS tumours: position paper from the SIOPE Brain Tumour Group. *Lancet Oncol*. 2018;19(8):e419-e428. doi:10.1016/S1470-2045(18)30364-4
244. Schwalbe EC, Williamson D, Lindsey JC, et al. DNA methylation profiling of medulloblastoma allows robust sub-classification and improved outcome prediction using formalin-fixed biopsies. *Acta Neuropathol*. 2013;125(3):359-371. doi:10.1007/s00401-012-1077-2
245. Hovestadt V, Remke M, Kool M, et al. Robust molecular subgrouping and copy-number profiling of medulloblastoma from small amounts of archival tumour material using high-density DNA methylation arrays. *Acta neuropathologica*. 2013;125(6):913–916.
246. Pizer BL, Clifford SC. The potential impact of tumour biology on improved clinical practice for medulloblastoma: progress towards biologically driven clinical trials. *Br J Neurosurg*. 2009;23(4):364-375. doi:10.1080/02688690903121807
247. Korshunov A, Sahm F, Zheludkova O, et al. DNA methylation profiling is a method of choice for molecular verification of pediatric WNT-activated medulloblastomas. *Neuro-oncology*. 2019;21(2):214–221.
248. Burger PC, Biegel JA, Feuerstein BG. Isochromosome 17q Is a Negative Prognostic Factor in Poor-Risk Childhood Medulloblastoma Patients.
249. Bourdeaut F, Grison C, Maurage CA, et al. MYC and MYCN amplification can be reliably assessed by aCGH in medulloblastoma. *Cancer Genetics*. 2013;206(4):124–129.
250. Cho YJ, Tsherniak A, Tamayo P, et al. Integrative genomic analysis of medulloblastoma identifies a molecular subgroup that drives poor clinical outcome. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1424-1430. doi:10.1200/JCO.2010.28.5148
251. Kratz CP, Achatz MI, Brugières L, et al. Cancer Screening Recommendations for Individuals with Li-Fraumeni Syndrome. *Clin Cancer Res*. 2017;23(11):e38-e45. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0408
252. Foulkes WD, Kamihara J, Evans DGR, et al. Cancer Surveillance in Gorlin Syndrome and Rhabdoid Tumor Predisposition Syndrome. *Clin Cancer Res*. 2017;23(12):e62-e67. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0595
253. Villani A, Tabori U, Schiffman J, et al. Biochemical and imaging surveillance in germline TP53 mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study. *Lancet Oncol*. 2011;12(6):559-567. doi:10.1016/S1470-2045(11)70119-X

254. Mack SC, Northcott PA. Genomic Analysis of Childhood Brain Tumors: Methods for Genome-Wide Discovery and Precision Medicine Become Mainstream. *J Clin Oncol*. 2017;35(21):2346-2354. doi:10.1200/JCO.2017.72.9921
255. Banan R, Hartmann C. The new WHO 2016 classification of brain tumors-what neurosurgeons need to know. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(3):403-418. doi:10.1007/s00701-016-3062-3
256. Riffaud L, Saikali S, Leray E, et al. Survival and prognostic factors in a series of adults with medulloblastomas. *J Neurosurg*. 2009;111(3):478-487. doi:10.3171/2009.1.JNS081004
257. Lai R. Survival of patients with adult medulloblastoma. *Cancer*. Published online 2008. doi:10.1002/cncr.23329
258. Smoll NR. Relative survival of childhood and adult medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumors (PNETs). *Cancer*. 2012;118(5):1313-1322. doi:10.1002/cncr.26387
259. Ang C, Hauerstock D, Guiot MC, Kasymjanova G, Roberge D, Kavan P, et al. Characteristics and outcomes of medulloblastoma in adults. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51(5):603–7. - Recherche Google. Accessed September 24, 2020.
260. Chan AW, Tarbell NJ, Black PM, et al. Adult medulloblastoma: prognostic factors and patterns of relapse. *Neurosurgery*. 2000;47(3):623-631; discussion 631-632. doi:10.1097/00006123-200009000-00018
261. Menon G, Krishnakumar K, Nair S. Adult medulloblastoma: clinical profile and treatment results of 18 patients. *J Clin Neurosci*. 2008;15(2):122-126. doi:10.1016/j.jocn.2007.06.007
262. Li Q, Dai Z, Cao Y, Wang L. Comparing children and adults with medulloblastoma: a SEER based analysis. *Oncotarget*. 2018;9(53):30189-30198. doi:10.18632/oncotarget.23773
263. Curran EK, Sainani KL, Le GM, Propp JM, Fisher PG. Gender affects survival for medulloblastoma only in older children and adults: a study from the Surveillance Epidemiology and End Results Registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(1):60-64. doi:10.1002/pbc.21832
264. Weil MD, Lamborn K, Edwards MS, Wara WM. Influence of a child's sex on medulloblastoma outcome. *JAMA*. 1998;279(18):1474-1476. doi:10.1001/jama.279.18.1474
265. Bouffet E, Doz F, Demaille MC, et al. Improving survival in recurrent medulloblastoma: earlier detection, better treatment or still an impasse? *Br J Cancer*. 1998;77(8):1321-1326.
266. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, et al. Metastasis Stage, Adjuvant Treatment, and Residual Tumor Are Prognostic Factors for Medulloblastoma in Children: Conclusions From the Children's Cancer Group 921 Randomized Phase III Study. *JCO*. 1999;17(3):832-832. doi:10.1200/JCO.1999.17.3.832
267. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, Blatt V, Ermani M. Long-term results of a prospective study on the treatment of medulloblastoma in adults. *Cancer*. 2007;110(9):2035-2041. doi:10.1002/cncr.23003
268. Hoff K von, Hinkes B, Gerber NU, et al. Long-term outcome and clinical prognostic factors in children with medulloblastoma treated in the prospective randomised multicentre trial HIT'91. *Eur J Cancer*. 2009;45(7):1209-1217. doi:10.1016/j.ejca.2009.01.015
269. von Bueren AO, Friedrich C, von Hoff K, et al. Metastatic medulloblastoma in adults: outcome of patients treated according to the HIT2000 protocol. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2434-2443. doi:10.1016/j.ejca.2015.06.124

270. Friedrich C, von Bueren AO, von Hoff K, et al. Treatment of adult nonmetastatic medulloblastoma patients according to the paediatric HIT 2000 protocol: a prospective observational multicentre study. *Eur J Cancer*. 2013;49(4):893-903. doi:10.1016/j.ejca.2012.10.006
271. Atalar B, Ozsahin M, Call J, et al. Treatment outcome and prognostic factors for adult patients with medulloblastoma: The Rare Cancer Network (RCN) experience. *Radiother Oncol*. 2018;127(1):96-102. doi:10.1016/j.radonc.2017.12.028
272. Rieken S, Mohr A, Habermehl D, et al. Outcome and prognostic factors of radiation therapy for medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81(3):e7-e13. doi:10.1016/j.ijrobp.2010.12.042
273. Aragonés MP, Magallón R, Piqueras C, Ley L, Vaquero J, Bravo G. Medulloblastoma in adulthood: Prognostic factors influencing survival and recurrence. *Acta neurochir*. 1994;127(1):65-68. doi:10.1007/BF01808549
274. Hubbard JL, Scheithauer BW, Kispert DB, Carpenter SM, Wick MR, Laws ER. Adult cerebellar medulloblastomas: the pathological, radiographic, and clinical disease spectrum. *Journal of neurosurgery*. 1989;70(4):536–544.
275. Sarkar C, Pramanik P, Karak AK, et al. Are childhood and adult medulloblastomas different? A comparative study of clinicopathological features, proliferation index and apoptotic index. *Journal of neuro-oncology*. 2002;59(1):49–61.
276. Goschzik T, Schwalbe EC, Hicks D, et al. Prognostic effect of whole chromosomal aberration signatures in standard-risk, non-WNT/non-SHH medulloblastoma: a retrospective, molecular analysis of the HIT-SIOP PNET 4 trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(12):1602-1616. doi:10.1016/S1470-2045(18)30532-1
277. Gilbertson RJ. Medulloblastoma: signalling a change in treatment. *Lancet Oncol*. 2004;5(4):209-218. doi:10.1016/S1470-2045(04)01424-X
278. Thompson EM, Hielscher T, Bouffet E, et al. Prognostic Value of Medulloblastoma Extent of Resection After Accounting for Molecular Subgroup: An Integrated Clinical and Molecular Analysis. *Lancet Oncol*. 2016;17(4):484-495. doi:10.1016/S1470-2045(15)00581-1
279. Gajjar A, Chintagumpala M, Ashley D, et al. Risk-adapted craniospinal radiotherapy followed by high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long-term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2006;7(10):813-820. doi:10.1016/S1470-2045(06)70867-1
280. Kunschner LJ, Kuttesch J, Hess K, Yung WK. Survival and recurrence factors in adult medulloblastoma: the M.D. Anderson Cancer Center experience from 1978 to 1998. *Neuro-oncology*. 2001;3(3):167-173. doi:10.1093/neuonc/3.3.167
281. Herrlinger U, Steinbrecher A, Rieger J, et al. Adult medulloblastoma: prognostic factors and response to therapy at diagnosis and at relapse. *J Neurol*. 2005;252(3):291-299. doi:10.1007/s00415-005-0560-2
282. Shonka N, Brandes A, De Groot JF. Adult medulloblastoma, from spongioblastoma cerebelli to the present day: a review of treatment and the integration of molecular markers. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2012;26(11):1083-1091.

283. Brown AP, Barney CL, Grosshans DR, et al. Proton beam craniospinal irradiation reduces acute toxicity for adults with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;86(2):277-284. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.01.014
284. Ho ESQ, Barrett SA, Mullaney LM. A review of dosimetric and toxicity modeling of proton versus photon craniospinal irradiation for pediatrics medulloblastoma. *Acta Oncol.* 2017;56(8):1031-1042. doi:10.1080/0284186X.2017.1324207
285. Giantsoudi D, Sethi RV, Yeap BY, et al. Incidence of CNS Injury for a Cohort of 111 Patients Treated With Proton Therapy for Medulloblastoma: LET and RBE Associations for Areas of Injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95(1):287-296. doi:10.1016/j.ijrobp.2015.09.015
286. Gajjar A, Stewart CF, Kaste S, et al. Phase I Study of Vismodegib in Children with Recurrent or Refractory Medulloblastoma: A Pediatric Brain Tumor Consortium Study. *Clinical Cancer Research.* 2013;19(22):6305-6312. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-1425
287. Greenberg HS, Chamberlain MC, Glantz MJ, Wang S. Adult medulloblastoma: multiagent chemotherapy. *Neuro-oncology.* 2001;3(1):29-34. doi:10.1093/neuonc/3.1.29
288. Tabori U, Sung L, Hukin J, et al. Medulloblastoma in the second decade of life: a specific group with respect to toxicity and management: a Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium Study. *Cancer.* 2005;103(9):1874-1880. doi:10.1002/cncr.21003
289. Beier D, Proescholdt M, Reinert C, et al. Multicenter pilot study of radiochemotherapy as first-line treatment for adults with medulloblastoma (NOA-07). *Neuro-oncology.* 2018;20(3):400-410. doi:10.1093/neuonc/nox155
290. Call JA, Naik M, Rodriguez FJ, et al. Long-term Outcomes and Role of Chemotherapy in Adults With Newly Diagnosed Medulloblastoma. *Am J Clin Oncol.* 2014;37(1):1-7. doi:10.1097/COC.0b013e31826b9cf0
291. Carrie C, Lasset C, Alapetite C, et al. Multivariate analysis of prognostic factors in adult patients with medulloblastoma. Retrospective study of 156 patients. *Cancer.* 1994;74(8):2352-2360. doi:10.1002/1097-0142(19941015)74:8<2352::aid-cncr2820740821>3.0.co;2-h
292. Brandes AA, Ermani M, Amista P, et al. The treatment of adults with medulloblastoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(3):755-761. doi:10.1016/s0360-3016(03)00643-6
293. Abacioglu U, Uzel O, Sengoz M, Turkan S, Ober A. Medulloblastoma in adults: treatment results and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54(3):855-860. doi:10.1016/s0360-3016(02)02986-3
294. Kumar V, Kumar V, McGuire T, Coulter DW, Sharp JG, Mahato RI. Challenges and Recent Advances in Medulloblastoma Therapy. *Trends Pharmacol Sci.* 2017;38(12):1061-1084. doi:10.1016/j.tips.2017.09.002
295. Ramaswamy V, Remke M, Bouffet E, et al. Recurrence patterns across medulloblastoma subgroups: an integrated clinical and molecular analysis. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1200-1207. doi:10.1016/S1470-2045(13)70449-2
296. Packer RJ. Medulloblastoma. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics.* 2005;103(4):299-301. doi:10.3171/ped.2005.103.4.0299
297. Majd N, Penas-Prado M. Updates on Management of Adult Medulloblastoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(8):64. doi:10.1007/s11864-019-0663-0

298. Gajjar A, Hernan R, Kocak M, et al. Clinical, histopathologic, and molecular markers of prognosis: Toward a new disease risk stratification system for medulloblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(6):984-993. doi:10.1200/JCO.2004.06.032
299. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol*. 2006;24(25):4202-4208. doi:10.1200/JCO.2006.06.4980
300. Due-Tønnessen BJ, Helseth E. Management of hydrocephalus in children with posterior fossa tumors: role of tumor surgery. *Pediatr Neurosurg*. 2007;43(2):92-96. doi:10.1159/000098379
301. Bhatia R, Tahir M, Chandler CL. The management of hydrocephalus in children with posterior fossa tumours: the role of pre-resectional endoscopic third ventriculostomy. *Pediatr Neurosurg*. 2009;45(3):186-191. doi:10.1159/000222668
302. Deshmukh VR, Figueiredo EG, Deshmukh P, Crawford NR, Preul MC, Spetzler RF. Quantification and comparison of telovelar and transvermian approaches to the fourth ventricle. *Neurosurgery*. 2006;58(4 Suppl 2):ONS-202-206; discussion ONS-206-207. doi:10.1227/01.NEU.0000207373.26614.BF
303. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Stanley P. Effects of medulloblastoma resections on outcome in children: a report from the Children's Cancer Group. *Neurosurgery*. 1996;38(2):265-271. doi:10.1097/00006123-199602000-00007
304. Albright AL, Sposto R, Holmes E, et al. Correlation of neurosurgical subspecialization with outcomes in children with malignant brain tumors. *Neurosurgery*. 2000;47(4):879-885; discussion 885-887. doi:10.1097/00006123-200010000-00018
305. Gora NK, Gupta A, Sinha VD. Cerebellar Mutism Syndrome following Midline Posterior Fossa Tumor Resection in Children: An Institutional Experience. *Journal of Pediatric Neurosciences*. 2017;12(4):313-319. doi:10.4103/jpn.JPN_23_17
306. Schreiber JE, Palmer SL, Conklin HM, et al. Posterior fossa syndrome and long-term neuropsychological outcomes among children treated for medulloblastoma on a multi-institutional, prospective study. *Neuro Oncol*. 2017;19(12):1673-1682. doi:10.1093/neuonc/nox135
307. Deutsch M, Thomas PR, Krischer J, et al. Results of a prospective randomized trial comparing standard dose neuraxis irradiation (3,600 cGy/20) with reduced neuraxis irradiation (2,340 cGy/13) in patients with low-stage medulloblastoma. A Combined Children's Cancer Group-Pediatric Oncology Group Study. *Pediatr Neurosurg*. 1996;24(4):167-176; discussion 176-177. doi:10.1159/000121042
308. Ashley DM, Merchant TE, Strother D, et al. Induction chemotherapy and conformal radiation therapy for very young children with nonmetastatic medulloblastoma: Children's Oncology Group study P9934. *J Clin Oncol*. 2012;30(26):3181-3186. doi:10.1200/JCO.2010.34.4341
309. St Clair WH, Adams JA, Bues M, et al. Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;58(3):727-734. doi:10.1016/S0360-3016(03)01574-8
310. Merchant TE, Kun LE, Krasin MJ, et al. Multi-institution prospective trial of reduced-dose craniospinal irradiation (23.4 Gy) followed by conformal posterior fossa (36 Gy) and primary

- site irradiation (55.8 Gy) and dose-intensive chemotherapy for average-risk medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;70(3):782-787. doi:10.1016/j.ijrobp.2007.07.2342
311. Moxon-Emre I, Bouffet E, Taylor MD, et al. Impact of craniospinal dose, boost volume, and neurologic complications on intellectual outcome in patients with medulloblastoma. *J Clin Oncol.* 2014;32(17):1760-1768. doi:10.1200/JCO.2013.52.3290
 312. Vatner RE, Niemierko A, Misra M, et al. Endocrine Deficiency As a Function of Radiation Dose to the Hypothalamus and Pituitary in Pediatric and Young Adult Patients With Brain Tumors. *J Clin Oncol.* 2018;36(28):2854-2862. doi:10.1200/JCO.2018.78.1492
 313. Yock TI, Yeap BY, Ebb DH, et al. Long-term toxic effects of proton radiotherapy for paediatric medulloblastoma: a phase 2 single-arm study. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):287-298. doi:10.1016/S1470-2045(15)00167-9
 314. Gentile MS, Yeap BY, Paganetti H, et al. Brainstem Injury in Pediatric Patients With Posterior Fossa Tumors Treated With Proton Beam Therapy and Associated Dosimetric Factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;100(3):719-729. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.11.026
 315. Evans AE, Jenkin RD, Sposto R, et al. The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. *J Neurosurg.* 1990;72(4):572-582. doi:10.3171/jns.1990.72.4.0572
 316. Kortmann RD, Kühl J, Timmermann B, et al. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46(2):269-279. doi:10.1016/s0360-3016(99)00369-7
 317. Taylor RE, Bailey CC, Robinson K, et al. Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. *J Clin Oncol.* 2003;21(8):1581-1591. doi:10.1200/JCO.2003.05.116
 318. Wang C, Wu H, Evron T, et al. Structural basis for Smoothed receptor modulation and chemoresistance to anticancer drugs. *Nature Communications.* 2014;5(1):4355. doi:10.1038/ncomms5355
 319. Rudin CM, Hann CL, Lattera J, et al. Treatment of medulloblastoma with hedgehog pathway inhibitor GDC-0449. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1173-1178. doi:10.1056/NEJMoa0902903
 320. Georger B, Aerts I, Casanova M, et al. A phase I/II study of LDE225, a smoothed (Smo) antagonist, in pediatric patients with recurrent medulloblastoma (MB) or other solid tumors. *JCO.* 2012;30(15_suppl):9519-9519. doi:10.1200/jco.2012.30.15_suppl.9519
 321. DeSouza RM, Jones BRT, Lowis SP, Kurian KM. Pediatric Medulloblastoma – Update on Molecular Classification Driving Targeted Therapies. *Front Oncol.* 2014;4. doi:10.3389/fonc.2014.00176
 322. Lee MJ, Hatton BA, Villavicencio EH, et al. Hedgehog pathway inhibitor saridegib (IPI-926) increases lifespan in a mouse medulloblastoma model. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(20):7859-7864. doi:10.1073/pnas.1114718109
 323. Morfouace M, Shelat A, Jacus M, et al. Pemetrexed and gemcitabine as combination therapy for the treatment of Group3 medulloblastoma. *Cancer Cell.* 2014;25(4):516-529. doi:10.1016/j.ccr.2014.02.009

324. Kabir TF, Kunos CA, Villano JL, Chauhan A. Immunotherapy for Medulloblastoma: Current Perspectives. *ImmunoTargets and Therapy*. 2020;9:57-77. doi:10.2147/ITT.S198162
325. Kim W, Liau LM. Dendritic Cell Vaccines for Brain Tumors. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(1):139-157. doi:10.1016/j.nec.2009.09.005
326. Dunkel IJ, Gardner SL, Garvin JH, Goldman S, Shi W, Finlay JL. High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with previously irradiated recurrent medulloblastoma. *Neuro-oncology*. 2010;12(3):297-303. doi:10.1093/neuonc/nop031
327. Gupta T, Maitre M, Sastri GJ, et al. Outcomes of salvage re-irradiation in recurrent medulloblastoma correlate with age at initial diagnosis, primary risk-stratification, and molecular subgrouping. *J Neurooncol*. 2019;144(2):283-291. doi:10.1007/s11060-019-03225-9
328. Napieralska A, Braçlik I, Radwan M, Mander M, Blamek S. Radiosurgery or hypofractionated stereotactic radiotherapy after craniospinal irradiation in children and adults with medulloblastoma and ependymoma. *Childs Nerv Syst*. 2019;35(2):267-275. doi:10.1007/s00381-018-4010-8
329. Milker-Zabel S, Zabel A, Thilmann C, et al. Results of three-dimensional stereotactically-guided radiotherapy in recurrent medulloblastoma. *J Neurooncol*. 2002;60(3):227-233. doi:10.1023/a:1021184400053
330. Bouvier C, Fernandez C, Meyronet D, Figarella-Branger D. Examens cytologique, histologique, immunohistochimique et génétique des tumeurs du système nerveux central. *EMC - Neurologie*. 2005;2(4):557-585. doi:10.1016/j.emcn.2005.07.001
331. Gilbertson RJ, Ellison DW. The origins of medulloblastoma subtypes. *Annu Rev Pathol*. 2008;3:341-365. doi:10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151518
332. Rickert CH, Paulus W. Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the new WHO classification. *Childs Nerv Syst*. 2001;17(9):503-511. doi:10.1007/s003810100496
333. Ostrom QT, Gittleman H, Fulop J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2008-2012. *Neuro Oncol*. 2015;17 Suppl 4:iv1-iv62. doi:10.1093/neuonc/nov189
334. El Haffaf Z. EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE DES MEDULLOBLASTOMES EN ALGERIE. *JDN*. 2004;(1):07-15.
335. Masson E. Résultats du traitement du médulloblastome à Casablanca de 2000 à 2012. EM-Consulte. Accessed September 6, 2021. <https://www.em-consulte.com/article/1020979/resultats-du-traitement-du-medulloblastome-a-casab>
336. Eid AM, Heabah NAEG. Medulloblastoma: clinicopathological parameters, risk stratification, and survival analysis of immunohistochemically validated molecular subgroups. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2021;33(1):6. doi:10.1186/s43046-021-00060-w
337. Smoll NR, Drummond KJ. The incidence of medulloblastomas and primitive neuroectodermal tumours in adults and children. *J Clin Neurosci*. 2012;19(11):1541-1544. doi:10.1016/j.jocn.2012.04.009
338. Wang C, Yuan XJ, Jiang MW, Wang LF. Clinical characteristics and abandonment and outcome of treatment in 67 Chinese children with medulloblastoma. *J Neurosurg Pediatr*. 2016;17(1):49-56. doi:10.3171/2015.5.PEDS1573

339. Taillandier L. Les médulloblastomes de l'adulte. :51.
340. Narayan V, Sugur H, Jaiswal J, et al. Medulloblastoma: Distinctive Histo-Molecular Correlation with Clinical Profile, Radiologic Characteristics, and Surgical Outcome. *Pediatr Neurosurg*. 2019;54(5):329-340. doi:10.1159/000501913
341. Masson E. Le médulloblastome. À propos de 269 cas. EM-Consulte. Accessed September 6, 2021. <https://www.em-consulte.com/article/273448/le-medulloblastome-a-propos-de-269cas>
342. Yang ZJ, Ellis T, Markant SL, et al. Medulloblastoma can be initiated by deletion of Patched in lineage-restricted progenitors or stem cells. *Cancer Cell*. 2008;14(2):135-145. doi:10.1016/j.ccr.2008.07.003
343. Leal LF, Evangelista AF, Paula FE de, et al. Reproducibility of the NanoString 22-gene molecular subgroup assay for improved prognostic prediction of medulloblastoma. *Neuropathology*. 2018;38(5):475-483. doi:10.1111/neup.12508
344. Thompson EM, Ashley D, Landi D. Current medulloblastoma subgroup specific clinical trials. *Transl Pediatr*. 2020;9(2):157-162. doi:10.21037/tp.2020.03.03
345. Küchler J, Hartmann W, Waha A, et al. p75NTR induces apoptosis in medulloblastoma cells. *International Journal of Cancer*. 2011;128(8):1804-1812. doi:10.1002/ijc.25508
346. Northcott PA, Korshunov A, Witt H, et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1408-1414. doi:10.1200/JCO.2009.27.4324
347. Bien-Willner GA, López-Terrada D, Bhattacharjee MB, et al. Early recurrence in standard-risk medulloblastoma patients with the common idic(17)(p11.2) rearrangement. *Neuro Oncol*. 2012;14(7):831-840. doi:10.1093/neuonc/nos086
348. Teo WY, Shen J, Su JMF, et al. Implications of tumor location on subtypes of medulloblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(9):1408-1410. doi:10.1002/pbc.24511
349. MedulloDZ+ gachi - Recherche Google. Accessed September 13, 2021. <https://www.google.com/search?client=firefox-b-d&q=MedulloDZ%2B+gachi>
350. Ellison DW, Kocak M, Dalton J, et al. Definition of Disease-Risk Stratification Groups in Childhood Medulloblastoma Using Combined Clinical, Pathologic, and Molecular Variables. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1400-1407. doi:10.1200/JCO.2010.30.2810
351. Clifford SC, Lannering B, Schwalbe EC, et al. Biomarker-driven stratification of disease-risk in non-metastatic medulloblastoma: Results from the multi-center HIT-SIOP-PNET4 clinical trial. *Oncotarget*. 2015;6(36):38827-38839.
352. Pfister S, Remke M, Benner A, et al. Outcome prediction in pediatric medulloblastoma based on DNA copy-number aberrations of chromosomes 6q and 17q and the MYC and MYCN loci. *J Clin Oncol*. 2009;27(10):1627-1636. doi:10.1200/JCO.2008.17.9432
353. Nalita N, Ratanalert S, Kanjanapradit K, Chotsampancharoen T, Tunthanathip T. Survival and Prognostic Factors in Pediatric Patients with Medulloblastoma in Southern Thailand. *J Pediatr Neurosci*. 2018;13(2):150-157. doi:10.4103/jpn.JPN_111_17
354. Doussouki ME, Gajjar A, Chamdine O. Molecular genetics of medulloblastoma in children: diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Future Neurology*. 2019;14(1):FNL8. doi:10.2217/fnl-2018-0030

355. Bouyoucef KA. Approche épidémiologique et thérapeutique des tumeurs de la fosse cérébrale postérieure. Thèse 1986.

Abstract : L'étude immunohistochimique des MB à partir de laquelle en découle un sous-groupage moléculaire des MB est devenu de plus en plus important dans le diagnostic et l'évaluation du pronostic notamment dans la stratification du risque de la maladie. La classification de l'OMS 2021 se base sur une définition histologique à laquelle s'intègre des données moléculaires. Cette dernière nécessite des tests génétiques qui peuvent ne pas être disponibles dans tous les services anatomopathologiques.

Le but de notre étude est de mettre en lumière une approche simplifiée, pertinente et reproductible en routine pour mieux étudier le profil IHC des MB afin de les classer morphologiquement (types histologiques) et génétiquement (sous-groupes moléculaires) même dans des services aux ressources limitées. Il s'agit d'une étude prospective de 43 patients algériens âgés de 8 mois à 64 ans, qui ont été stratifié morphologiquement et moléculairement grâce à un panel d'anticorps (β -caténine, GAB-1, YAP-1, p75-NGFR, OTX2). Nos résultats ont ensuite été analysés et comparés dont le but d'identifier des facteurs histopronostiques en fonction de groupes d'âge et de la survie globale. Nos 43 patients ont été colligés au service d'anatomie pathologique, CHU Blida sur une période de 3 ans (Janvier 2018-Janvier 2021). Nous avons partagés notre cohorte en deux classes d'âge : 29 MB pédiatriques < 16 ans (67.44%) et 14 MB adultes > 16 ans (32.55%) avec une médiane d'âge respectivement de 8.53 ans et 29.5 ans. Les types histologiques ont été classés selon la classification OMS 2021. Nous avons comptabilisé 23.26 % de MB classique (10/43), 60.47% de MB desmoplasique/nodulaire (26/43), 13.95% de MB anaplasique/à grandes cellules (6/43) et 2.33 % de MB à nodularité extensive (1/43). Le panel d'IHC a raisonnablement contribué à l'identification des sous-groupes moléculaires en deux étapes avec un 1^{er} panel (β caténine, Filamine A et GAB1) puis un second panel (p75NGFR et OTX2).

L'applicabilité de la classification OMS 2021 des MB est possible puisque notre approche a permis de catégoriser correctement les 43 cas sur le plan morphologique et moléculaire (3 sous-groupes moléculaires (WNT, SHH et Non WNT/Non SHH) soit 100%. Ainsi, nos MB (N=43) se répartissent en : MB_{WNT} (9 cas = 20.93%), MB_{SHH} (19 cas = 44.19%) et MB_{Non WNT/Non SHH} (15 cas= 34.88%). L'exérèse chirurgicale est significativement associée ($p = 0.01$) au groupe d'âge (enfant Vs adulte) à l'analyse multivariée sans incidence sur la survie globale ($p = 0.18$). La survie globale à an était de 48.3%, significativement associée aux facteurs histopronostiques suivants : l'âge ($p = 0.07$), le sexe ($p = 0.08$), le statut métastatique au moment du diagnostic ($p = 0.02$) et les types histologiques ($p = 0.005$).

Notre étude pilote est la première à rapporter des sous-groupes moléculaires de MB en Algérie basée sur une approche purement immunohistochimique. Nous avons constaté que les sous-groupes moléculaires de MB peuvent être identifiés de manière fiable à l'aide d'un panel d'anticorps (β caténine, GAB-1, Filamine A, p75-NGFR, OTX2). L'intérêt de la β caténine nucléaire dans la stratification du sous-groupe WNT est discuté en raison de l'absence d'un seuil consensuel et sa faible reproductibilité. Cependant, son interprétation au sein d'un panel large permet de limiter le sous-groupage erroné.

L'approche simplifiée basée sur l'IHC est moins coûteuse avec un délai d'exécution rapide (3 à 5 jours) par rapport aux tests génétiques (séquençage) plus élaborés. Elle a permis le sous-groupage moléculaire, dans notre étude, des 100% des MB. Celle-ci devrait être bénéfique pour les services anatomo-pathologiques aux ressources faibles.

Mots clés : médulloblastome, immunohistochimie, sous-groupe moléculaire, groupe à risque.

Abstract: The immunohistochemical study of MB from which molecular subgrouping of MB is derived has become increasingly important in the diagnosis and evaluation of prognosis, particularly in disease risk stratification. The WHO 2021 classification is based on a histological definition incorporating molecular data. The latter requires genetic testing which may not be available in all pathology departments.

The aim of our study is to highlight a simplified, relevant and routinely reproducible approach to better study the IHC profile of MBs in order to classify them morphologically (histological types) and genetically (molecular subgroups) even in resource services limited. This is a prospective study of 43 Algerian patients aged 8 months to 64 years, who were stratified morphologically and molecularly using a panel of antibodies (β -catenin, GAB-1, YAP-1, p75-NGFR, OTX2). Our results were then analyzed and compared with the aim of identifying histopronostic factors according to age groups and overall survival. Our 43 patients were enrolled in the pathological anatomy department, CHU Blida over a period of 3 years (January 2018-January 2021). We divided our cohort into two age groups: 29 MB pediatric <16 years (67.44%) and 14 MB adults > 16 years (32.55%) with a median age of 8.53 years and 29.5 years respectively. The histological types were classified according to the WHO 2021 classification. We counted 23.26% of classic MB (10/43), 60.47% of desmoplastic / nodular MB (26/43), 13.95% of anaplastic / large cell MB (6 / 43) and 2.33% of MB with extensive nodularity (1/43). The IHC panel made a reasonable contribution to the identification of molecular subgroups in two steps with a 1st panel (β catenin, Filamine A and GAB1) then a second panel (p75NGFR and OTX2).

The applicability of the WHO 2021 classification of MB is possible since our approach made it possible to correctly categorize the 43 cases on the morphological and molecular level (3 molecular subgroups (WNT, SHH and Non WNT / Non SHH) or 100%. Thus, our MB (N = 43) are divided into: MBWNT (9 cases = 20.93%), MBSHH (19 cases = 44.19%) and MB Non WNT / Non SHH (15 cases = 34.88%). significantly associated ($p = 0.01$) with the age group (child vs. adult) on multivariate analysis without impact on overall survival ($p = 0.18$). Overall survival at one year was 48.3%, significantly associated with the following histopronostic factors : age ($p = 0.07$), sex ($p = 0.08$), metastatic status at the time of diagnosis ($p = 0.02$) and histological types ($p = 0.005$).

Our pilot study is the first to report molecular subgroups of MB in Algeria based on a purely immunohistochemical approach. We have found that molecular subgroups of MB can be reliably identified using a panel of antibodies (β catenin, GAB-1, Filamine A, p75-NGFR, OTX2). The interest of nuclear β catenin in stratification of the WNT subgroup is discussed due to the lack of a consensus threshold and its poor reproducibility. However, its interpretation within a large panel helps to limit erroneous sub-grouping.

The simplified IHC-based approach is less expensive and has a quick turnaround time (3-5 days) compared to more sophisticated genetic testing (sequencing). It allowed the molecular subgrouping, in our study, of 100% of MB. This should be beneficial for anatomo-pathological services with limited resources.

Keywords: medulloblastoma, immunohistochemistry, molecular subgroup, risk group.