

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

Université BLIDA I
Faculté des sciences de la nature et de la vie
Département de biologie et physiologie cellulaire



Mémoire de fin d'études
En vue de l'obtention du diplôme de Master

Option : Biosignalisation cellulaire et moléculaire : Génétique
du cancer

Thème

**La place de la -caténine dans les
médulloblastomes de type histologie classique
chez l'enfant**

Présenté par :
HAMOU-MENACH Sara

Soutenu le 17/06/2015
Devant les Jury :

Mme SAADI Leila	Maitre de conférences A	à l'université de Blida	Présidente
Mme AMOKRANE Asia	Maitre assistante A	à l'université de Blida	Examinatrice
Mme BAKHTI Souad	Maitre de conférences A		Promotrice
Mme TERKMANI Fella	Maitre assistante A		Co- promotrice
Mme HANNACHI Leila	Maitre de conférences A	Faculté de Médecine Université Alger 1	Invitée

Promotion 2014-2015

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier DIEU pour m'avoir donné le courage et la détermination nécessaire pour finaliser ce travail de recherche.

Je remercie mes parents pour leur accompagnement tout au cours de ce cycle d'étude.

A ma promotrice, Madame BAKHTI Souad, Maitre de conférences A en Neurochirurgie

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 d'avoir bien voulu assurer la direction de ce travail qui, grâce à votre esprit didactique et rigoureux, et vos précieux conseils, a pu être mené à bien. Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance éternelle, de mon profond respect et ma haute considération. Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

A Ma Co-promotrice Madame TERKMANI Falla, Maitre assistante en Anatomie-Pathologique

Je vous remercie vivement et Je vous suis reconnaissante pour tous les efforts que vous avez déployés, afin de poursuivre ce travail et de le mener à terme. Veuillez trouver ici l'expression de mes sentiments de reconnaissance et de respect. Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

A Madame HANNACHI Leila, maitre de conférences A en Anatomie Pathologique

Je vous remercie chaleureusement pour votre soutien, votre encouragement et l'aides que vous avez déployés, Vous m'avez marquée par votre disponibilité, votre gentillesse et Vos conseils précieux.

Veillez trouver ici, l'expression de ma gratitude, ma profonde reconnaissance, mon admiration et ma grande considération. Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

A Madame le professeur AMIR ZC, Chef de service du Service d'Anatomie Pathologique

Je vous remercie pour m'avoir permis d'effectuer ce stage au sein de son service

A notre Maître, Présidente de thèse, Madame Saadi Leila maitre de conférences A à l'université de Blida

*Vous m'avez honorée d'accepter avec grande sympathie de présider mon jury de thèse
Veillez trouver ici, l'expression de ma gratitude, ma
profonde reconnaissance, mon admiration et ma grande
considération.*

*Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé,
prospérité et bonheur.*

A Mon juge de thèse, Madame AMOKRANE Asia Maitre assistante A à l'université de Blida

*Je vous remercie du grand honneur que vous me faites en acceptant de juger ce
travail*

Soyez assurée de mon profond respect.

A madame BOUCHEMLA Malika technicienne en Anatomie pathologique

*Un remerciement bien particulier, vous m'avez marquée par votre disponibilité et vos
précieux conseils. Veillez trouver ici l'expression de mes sentiments de
reconnaissance et de respect.*

A madame AIT CHEIKH Kamila l'archiviste de Neurochirurgie

*Vous êtes une femme adorable je vous remercie chaleureusement pour votre
collaboration, votre gentillesse et vos aides précieuses*

Veillez agréer ma sincère admiration de votre sympathie et votre sérieuse

*Je voudrais également exprimer mes remerciements à l'ensemble de l'équipe du service
d'Anatomie Pathologique et Neurochirurgie.*

Dédicaces

Je dédie ce travail à ma famille

*Mon père **Lakhdar HAMOU-MENACH** et ma mère **F.Zohra ZIOUANE HAMOU-MENACH** qui m'ont permis de voir ce monde.*

Les mots manquent toujours pour exprimer la reconnaissance aux personnes qui comptent le plus.

Merci à vous pour votre soutien durant ces longues années d'études (Je sais, ce n'est pas fini...). Merci pour votre amour sans faille. Vous êtes mon modèle et je suis fier d'être votre fille. Je n'oublierai jamais que c'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui.

*A mes chères sœurs, frères et beaux frères
**Zakia et djilali, Imen et Nassim, Leila et mon cher Cherif,
Hichem et Mohamed***

A mes nièces et mes neveux,

Ma grand mère

*A ma chère cousine **Asmaa***

Mon profond amour a vous. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

*A mon fidèle compagnon dans les moments de joie et de tristesse mon cher
Sofiane, merci d'être toujours là.*

*Sans oublier mes chères sœurs **Sarah. M et Fatima.B** avec vous j'ai partagé les moments les plus délicats de cette vie mystérieuse
Pour tous ces moments passés ensemble je vous remercie.*

Aux autres personnes de cette grande famille, cousins, cousines, oncles, tantes trop nombreux pour être tous cités, je n'oublie cependant personne : vous m'avez tous apporté beaucoup, merci d'être toujours là, unis

A mon amie

Faiza B.

A tous ceux qui m'aiment

Résumé

Ce travail est une étude des aspects histologiques et de la valeur pronostic de la protéine β -caténine dans les médulloblastomes de type histologie classique. Nous avons colligés 27 cas au sein des services de Neurochirurgie et d'anatomie pathologique du CHU Mustapha Bacha d'Alger sur une période de 6 mois.

Le médulloblastome survient plus fréquemment chez l'enfant entre 5 et 10 ans avec une prédominance du sexe masculin.

La clinique est dominée par l'hypertension intracrânienne, et souvent associée à un syndrome cérébelleux.

La localisation la plus fréquente est au niveau du vermis.

Le diagnostic repose sur l'examen histologique des fragments prélevés lors de l'intervention chirurgicale.

Le complément thérapeutique par la radiothérapie et la chimiothérapie est indispensable dans le traitement du médulloblastome.

La technique d'immuno-histochimie a été réalisée chez les 27 patients. Nous avons retrouvé une expression de la β -caténine dans presque tous les cas de notre série (23 cas, soit 85%) avec 63% d'immuno-marquage cytoplasmique et 22% d'immuno-marquage nucléaire focal. L'expression de la β -caténine était négative dans 7,5%. Les résultats étaient ininterprétables dans 7,5% ; ceci souligne l'importance capitale d'une technique rigoureuse.

L'immuno-marquage nucléaire large de la β -caténine permet d'identifier les médulloblastomes Wnt dont le pronostic est excellent. Il apparaît que dans notre série aucun patient n'est dans le groupe de ces médulloblastomes Wnt.

L'intérêt du travail présenté est d'insister sur l'intégration systématique de l'étude immuno-histochimique de la β -caténine dans tous les médulloblastomes de type classique et ce afin d'identifier les médulloblastomes Wnt qui sont ceux qui ont le meilleur pronostic. Il se pourrait aussi que dans le futur ce type de médulloblastome ait un protocole de traitement spécifique.

Mot clés : médulloblastome Wnt, enfant, immuno-histochimie, β -caténine, pronostic

Abstract

The objective of this work is to study the histological characteristics and the prognosis value of β -catenin protein in classical medulloblastoma through a retrospective study of 27 cases collected in the departments of Neurosurgery and Pathology at the Academic Hospital Mustapha Bacha of Algiers during the period from January 2000 to December 2014.

Medulloblastoma occurs more frequently in children between 5 and 10 years with a male predominance.

Most common clinical sign is intracranial hypertension and often associated with cerebellar syndrome.

Tumors were mainly located at the vermis.

Diagnosis is based on histological examination of specimens obtained during surgery.

Postoperative irradiation and chemotherapy are mandatory.

Immuno-histochemical technique was performed in 27 patients. We found a β -catenin expression in almost all cases (23 cases, 85%) with cytoplasmic immunostaining in 63% of cases and focal nuclear immunostaining in 22%. Beta catenin expression was absent in 7.5%. We have not been able to interpret the data in 7.5%; this emphasizes crucial importance of rigorous technique.

Broad nuclear immunostaining of β -catenin allow identification of Wnt medulloblastomas. Prognosis of this type is excellent. None of our patients was in this group.

The interest of the present work is to emphasize the systematic integration of the immuno-histochemical study of β -catenin in all classical medulloblastomas; this allows identification of Wnt medulloblastomas which have the best prognosis. This is also important because may be these tumors will have a proper treatment protocol in the future.

Key words: medulloblastoma Wnt, child, immuno-histochemistry, β -catenin, prognosis.

هدف عملنا هو دراسة العوامل النسيجية, والقيمة التشخيصية للبروتين بيتا كاتنين لنخاع بلاستوم من النوع الكلاسيكي, وه
بالقيام بدراسة رجعية ل 27 حالة يتم تشخيصها داخل مصلحتين استشفائيتين لجراحة
2000الى ديسمبر 2014

النخاعية عند الاال الذين تدور أعمارهم بين 5 10

المخيخ العينة %74 اغبية (%56).

شيوعا يوجد على مستوى الدودة ب %96 , المتابعة بالمخيخ النصفي (%4).
لقد تمت معالجة جميع المرضى بواسطة الجراحة .

يتعلق التشخيص بالفحص النسيجي للشظايا المنزوعة العملية الجراحية.
التكلمة العلاجية عن طريق المعالجة والعلاج الكيميائي ضرورية في معالجة نخاع بلاستوم.
تقنية المناعية قد انجزت على 27 مريض, وجدنا تعبير البروتينين لبيتا كاتنين في معظم
(23 , 85%) %63 للمناعة الحشوية و%22 للمناعة الذرية البؤرية. تعبيراً لبيتا كاتنين %7.5,

ت النتائج غير تفسيرية بنسبة %7.5, تبرز هنا الأهمية الرئيسية لدقة التقنية.

التعبير المناعي في النواة بروتين بيتا كاتنين ي Wnt ذات التشخيص
لا يوجد, وينت

أهمية الدراسة التي قمنا بها تركز على الإدماج التعميمي للدراسة النسيجية الكيميائية المناعية للبروتين بيتا كاتنين عند
جميع حالات نخاع البلاستوم من النوع الكلاسيك

وهذا بالتعرف على نخاع بلاستوم من Wnt ذات التشخيص .

و يمكن ان يكون في المستقبل لهذا النوع من نخاع البلاستوم مخطط علاجي خاص.

الكلمات الرئيسية: Wnt, كيمياء الانسجة المناعية, بيتا كاتنين, التشخيص.

Glossaire

Acuité visuelle : la capacité de discernement des informations apportées au cerveau par la vue et détermine la qualité de la vue.

Cervicalgie : douleur localisée au niveau du rachis cervical

Dérivation ventriculo-péritonéale (DVP) : procédé utilisé pour diminuer l'hyperpression cérébrale créée par l'accumulation de liquide. Elle consiste à dériver le liquide cérébro-spinal, en excès, vers la cavité péritonéale à l'aide d'un dispositif appelé valve de dérivation ventriculo-péritonéale.

Epitope : aussi appelé déterminant antigénique. C'est une molécule qui peut être reconnue par un paratope (partie variable d'un anticorps ou d'un récepteur membranaire des lymphocytes T : TCR), pour déterminer si elle appartient au domaine du soi ou au domaine du non-soi.

Examen smear : consiste en un écrasement d'un petit fragment de tumeur entre deux lames. Ceci se fait au bloc opératoire. L'examen permet une étude cytologique rapide.

Hydrocéphalie : définie par l'augmentation du volume des ventricules cérébraux contenant le liquide cérébro-spinal (LCS)

Hypertension intracrânienne (HTIC) : syndrome clinique témoignant de l'augmentation de volume d'au moins un des trois compartiments physiologiques intracrâniens: le parenchyme cérébral (prolifération tumorale, œdème...), le volume sanguin cérébral (hématome, thrombophlébite...) et le volume de liquide cérébro-spinal (hydrocéphalie).

Locus : emplacement physique précis et invariable sur un chromosome, et par extension la carte factorielle le représentant. Un locus peut être un endroit du chromosome où se situe un gène mais pas nécessairement.

Œdème papillaire : appelé également stase papillaire, petite accumulation d'eau (l'œdème) de la papille qui est une zone circulaire de l'œil, correspondant à la naissance du nerf optique, due à une hypertension intracrânienne

Réticuline : composante de la matrice extra-cellulaire, on la trouve en particulier dans les tissus hématopoïétiques, mais aussi dans le rein, le foie et les glandes endocrines.

Syndrome cérébelleux : ensemble des symptômes et signes résultant d'une atteinte du cervelet lui-même ou des voies cérébelleuses (péduncules cérébelleux supérieur, moyen et inférieur)

Syndrome de Gorlin : appelé également naevomatose basocellulaire. Maladie héréditaire rare, à transmission autosomique dominante. Elle résulte de la mutation d'un gène suppresseur de tumeur, le gène PTCH, localisé sur le bras long du chromosome 9

Syndrome de Turcot : syndrome clinique, présumant d'une susceptibilité génétique aux cancers, qui associe des tumeurs cérébrales primitives à une polypose colique familiale ou des cancers colo-rectaux.

Syndrome vestibulaire : manifestation clinique d'une atteinte du système vestibulaire qui est un organe sensoriel périphérique composé du labyrinthe postérieur (canaux semi-circulaires, utricule, et saccule), du nerf vestibulocochléaire, et de ses noyaux encéphaliques.

LISTE DES ABREVIATIONS

ARD: Armadillo Repeat Domain

Ac: Anti corps

Ag: Anti gene

ATRT: Atypical Teratoid Rhabdoid Tumors

APC: Adenomatous Polyposis Coli

-Trcp : Beta-transducin repeat-containing protein

CTNNB: Catenin (cadherin-associated protein), beta 1

C-terminal: Carboxy-Terminal

CKI: Casein kinas I

CCND1: Cycline D1

COG: Children Group of Oncology

CBP: Creb-binding protein

DSH ou DVL: Dishevelled

DKK: Dickkopf

ErbB2: erb-b2 receptor tyrosine kinase 2

FCP: fosse cérébral postérieure

FZ: Frizzled

GSK-3 : Glycogen synthase kinase 3-beta

GBP: GSK3-Binding Protein

GTE: Groupe thermo électrique

HIC: Hypertension Intracrânienne

HER: Human Epidermal growth factor Receptor

INI 1: Integrase Interactor 1

IHC: Immuno-histochimie

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LRP5/6: LDL-Receptor-Related Proteins 5 and 6

LC/A: large cells/ Anaplastic

LCS: Liquide Cérébro-Spinal

LEF: Lymphoid enhancer factor

MMP7: Matrix Metalloproteinase-7

MYC: Myelocytomatosis oncogene

MLL: Myeloid/Lymphoid or mixed-lineage leukemia protein

MITF: Microphthalmia –associated Transcription Factor

N-terminal: Amino-terminal

PTCH: Patched 1

P53: Protéine p53

PNETs: Tumeurs Neuro-Ectodermiques Primitives

PBS: phosphate buffered saline

Ser: Serine

SHH: Sonic Hedgehog

SUFU: Suppressor of fused

TRKC: Récepteur de la tyrosine kinase c

TCF: T-cell factor

Thr41: Thréonine 41

TLE: Transducin-like enhancer of split

TDM: Tomodensitométrie

Wnt: Wingless-type MMTV integration site family member

Liste des figures :

Figure	Titre	Page
1	L'encéphale : coupe longitudinale représentant l'hémisphère droit	2
2	Aspect macroscopique du médulloblastome	3
3	Préparation Smear. A petites cellules rondes bleues au faible grossissement, B fort grossissement	4
4	Médulloblastome classique A faible grossissement, B rosette au fort grossissement	5
5	Médulloblastome nodulaire	5
6	Médulloblastome à grandes cellules au grossissement moyen	6
7	Structure de β -caténine et domaines d'interactions protéine/protéine	10
8	Multi-localisation et multifonctionnalité de β -caténine	11
9	La voie Wnt/ β -caténine	12
10	La localisation de gène CTNNB1 sur le bras court (p) du chromosome 3	13
11	Circulateur automatique (LIECA TP 10 20)	18
12	Groupe thermoélectrique (Appareil d'inclusion)	19
13	Les différents moules d'inclusion	19
14	Bloc de paraffine	20
15	Ruban de coupes sur le microtome	20
16	Microtome	20
17	Les produits de la coloration histochimique	22
18	Schéma représentant le principe de montage des lames	22
19	Lame d'une coupe histologique (HE)	23
20	Schéma présentant le principe de la technique d'immuno-histochimie	24
21	Introduction de l'Ac primaire Anti β -caténine	25
22	Anticorps anti β -caténine	25
23	Introduction d'Ac secondaire	26
24	Coloration par l'hématoxyline de Mayer	26
25	Montage des lames à l'aide du leukitt	27

26	Lame immuno-histochimique	27
27	Répartition des cas selon l'âge	28
28	Répartition des cas selon le sexe	29
29	Répartition des cas selon le type de syndrome cérébelleux	30
30	Répartition des cas selon la localisation du médulloblastome	31
31	IRM en coupe sagittale. A : hypo intense en T1, B : Prise de contraste homogène	32
32	IRM en coupes axiales. A : Hypo intense en T1, B : prise de contraste homogène	32
33	Vue per opératoire : la tumeur est visualisée dans la grande citerne	33
34	Répartition des cas selon la qualité d'exérèse tumorale	34
35	Coupe histologique d'un médulloblastome (HE X 10) : aspect de cellules indifférenciées disposées en nappe	35
36	Coupe histologique d'un médulloblastome (HE X 40) : présence de rosettes de Homer - Wright	35
37	Coupe histologique d'un médulloblastome (HE X 10) : montrant une prolifération micro-vasculaire	36
38	Coupe histologique d'un médulloblastome (HE X 10) : zone centrale de nécrose	36
39	Coupe histologique d'un médulloblastome de type classique (x 4) : montrant une infiltration de parenchyme cérébelleux	36
40	Coupe histologique d'un médulloblastome de type classique(x 10) : montrant des foyers de remaniement fibreux	36
41	Coupe histologique d'un médulloblastome de type classique HE (Gx10) avec zone de différenciation gliale	36
42	Répartition de l'expression de la -caténine	37
43	Répartition de la positivité de marquage anti b-caténine selon le site d'expression	38
44	IHC (Gx40): médulloblastome de type classique montrant une positivité nucléaire faible a la -caténine	38
45	IHC (Gx10): médulloblastome de type classique montrant une négativité a la -caténine	39
46	(A) IHC (Gx40): médulloblastome de type classique montrent une	39

	positivité cytoplasmique faible a la -caténine, (B) IHC (Gx10)	
47	Morphologie externe de cervelet	Annexe 2
48	Le tronc cérébral (vue d'ensemble)	Annexe 3
49	Survie sans récurrence (différence significative p <0,001)	Annexe 4
50	Survie globale (différence significative p<0,001)	Annexe 5
51	Résumé de différents étapes de l'examen histo-pathologique : l'histochimie	Annexe 7
52	Résumé du protocole de l'immuno-histochimie	Annexe 8
53	la dérivation ventriculo-péritonéale	Annexe 9

Liste des tableaux

Tableaux	Titre	Page
Tableau 1	Appareillages et équipement	16
Tableau 2	Matériels et solutions utilisés en histochimie	16
Tableau 3	Matériel et solutions utilisés en immuno-histochimie	16
Tableau 4	Représentant l'AC I utilisés dans l'étude IHC	25
Tableau 5	Répartition des cas par tranches d'âge	28
Tableau 6	Répartition des cas de médulloblastome par sexe	29
Tableau 7	Répartition selon le type du syndrome cérébelleux	30
Tableau 8	Différentes localisations du Médulloblastome	31
Tableau 9	Qualité d'exérèse tumorale	33
Tableau 10	Expression de -caténine dans les 40 cas de notre série	37
Tableau 11	Répartition de la positivité de marquage anti b-caténine selon le site d'expression	38
Tableau 12	Les caractéristiques des patients de la série	Annexe 1
Tableau 13	Classification de chang	Annexe 6

Sommaire

INTRODUCTION

CHAPITRE I : GENERALITES

1. Les médulloblastomes.....	1
1.1 Rappel anatomique.....	1
1.1.1 Encéphale	1
1.1.1.1 Fosse cérébrale postérieure	1
1.1.1.2 le cervelet	1
1.1.1.3 le 4ème ventricule	1
1.1.1.4 le tronc cérébral.....	2
2. Epidémiologie.....	2
3. Clinique.....	3
4. Anatomie Pathologique.....	3
4.1. Macroscopie.....	3
4.2. Microscopie.....	4
4.2.1. Types histologiques.....	4
4.2.1.1 Médulloblastome classique.....	4
4.2.1.2 Médulloblastome nodulaire	5
4.2.1.3 Médulloblastome à extensivité nodulaire.....	5
4.2.1.4 Médulloblastome à grandes cellules	5
4.2.1.5 Médulloblastome anaplasique.....	6
4.3. Signification histo-pronostic	6
4.4.Diagnostic différentiel.....	6
5. Biologie moléculaire et cytogénétique	7
5.1 Les médulloblastomes Wingless (Wnt).....	7
5.2 Les médulloblastomes Sonic Hedgehog (Shh).....	7
5.3 Les médulloblastomes avec amplification du c-MYC.....	8
5.4 Les autres médulloblastomes.....	8
6. Les marqueurs biologiques pronostic dans les médulloblastomes.....	8
7. Stratification du risque.....	9
7.1 Groupe des patients < 3 ou 5 ans	9
7.2 Groupe des patients > 3 ou 5 ans.....	9
8. La protéine β -caténine	10
8.1 Structure de la β -caténine.....	10
8.2 La β -caténine : une protéine multifonctionnelle.....	10

8.3 Régulation de la localisation subcellulaire de la -caténine par Wnt : la voie Wnt / -caténine.....	11
9. La place de la -caténine dans le médulloblastome	13
10. Traitement	14
10.1 Chirurgie.....	14
10.2 Radiothérapie	14
10.3 Chimiothérapie	14
10.4 Thérapie ciblée	14

CHAPITRE II : PARTIE PRATIQUE

1. Population d'étude.....	15
2. Matériel non biologique.....	16
3. Méthodes	17
3.1 Prélèvement	17
3.2 Examen histo-pathologique : l'histochimie	17
3.3 Examen Immuno-histochimique	23

CHAPITRE III : RESULTATS

1. Données épidémiologiques.....	28
1.1. Répartition selon l'âge.....	28
1.2. Répartition selon le sexe.....	28
2. Symptomatologie clinique.....	29
2.1. Syndrome d'hypertension intracrânienne.....	29
2.2. Syndrome cérébelleux	30
2.3. Le syndrome vestibulaire.....	30
2.4. Autres signes.....	30
3. Imagerie médicale.....	31
3.1. Tomodensitométrie (TDM) cérébrale.....	31
3.2. Imagerie par résonance magnétique (IRM).....	31
4. Traitement.....	32
4.1. Traitement chirurgical.....	32
4.1.1. Traitement de l'hydrocéphalie (dérivation ventriculo-péritonéale).....	32
4.1.2. Chirurgie d'exérèse tumorale.....	32
4.1.3. Mortalité opératoire.....	34
4.2. Traitement adjuvant.....	34
4.2.1. Chimiothérapie.....	34
4.2.2. Radiothérapie.....	34
5. Anatomie pathologique.....	35
5.1. Macroscopie.....	35
5.2. Microscopie.....	35

5.2.1. Histologie.....	35
5.2.2. Etudes immuno-histochimiques.....	37

CHAPITR IV : DISCUSSION	40
--------------------------------------	-----------

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

Introduction

Le médulloblastome est une tumeur de la fosse cérébrale postérieure appartenant à la famille des tumeurs neuroectodermiques primitives c'est-à-dire que la tumeur aurait pour origine les cellules germinatives neuroépithéliales situées dans le toit du quatrième ventricule.

Décrit pour la première fois en 1925 par Bailey et Cushing, il représente 15 à 20% des tumeurs cérébrales de l'enfant qui, elles mêmes sont la première cause des tumeurs solides à l'âge pédiatrique (80% des tumeurs de l'enfant). Il s'agit d'une entité histologique qui reste rare chez l'adulte où le médulloblastome représente moins de 1% des tumeurs cérébrales et chez qui la localisation préférentielle est cérébelleuse hémisphérique (70–80 %). L'âge médian de survenue du médulloblastome est de six ans.

La cause du médulloblastome n'est pas connue dans la plupart des cas, mais une prédisposition génétique est observée chez environ 10 % des patients, notamment dans le syndrome de Gorlin où les mutations du gène SUFU, prédisposent au développement de cette tumeur.

L'imagerie médicale permet une approche diagnostic, une meilleure description topographique de la lésion et un bilan d'extension complet et précis. Cependant, l'examen histo-pathologique est le seul à donner le diagnostic de certitude. De plus cet examen va permettre de classer le patient dans les différentes catégories à risque et donc a un impact sur la prise en charge.

Sur le plan anatomo-pathologique, cette tumeur est classée dans le groupe des PNETs (tumeurs neuro-ectodermiques primitives) ; cependant le comportement clinique et biologique du médulloblastome est assez différent de celui des autres PNETs.

Il existe plusieurs types histologiques et biologiques de médulloblastome qui ont des pronostics différents

La protéine -caténine joue un rôle important dans le pronostic et permet d'identifier le sous-groupe des médulloblastomes Wnt dont le pronostic est excellent. Ce dernier est caractérisé par un type histologique classique avec un immuno-marquage nucléaire positif de la bêta-caténine.

L'objectif de ce travail est de maîtriser les techniques permettant l'identification des médulloblastomes type Wnt par le biais de la présence de la β -caténine. Ceci permettra une meilleure approche pronostic des patients dans le futur et probablement un impact sur le traitement.

1. Le médulloblastome

Le médulloblastome est l'une des tumeurs cérébrales les plus fréquentes de l'enfant ; il s'agit d'une tumeur neuroectodermique primitive localisée au niveau de la fosse cérébrale postérieure. Il aurait pour origine les cellules germinatives neuroépithéliales situées dans le toit du 4ème ventricule. Il a un grand pouvoir métastatique [1].

1.1 Rappel anatomique du névraxe

Le névraxe ou système nerveux central comprend l'encéphale (télencéphale et diencephale), la fosse cérébrale postérieure (le tronc cérébral, le cervelet et le quatrième ventricule) et la moelle épinière en bas. Le névraxe est logé dans la cavité crânienne et dans le canal rachidien (moelle épinière). Il est protégé et nourri par les méninges et le liquide cérébro-spinal (LCS) (Fig.1).

1.1.1 Encéphale :

L'encéphale ou cerveau proprement dit est formé de deux hémisphères cérébraux. Chaque hémisphère est divisé en quatre lobes (frontal, temporal, pariétal, occipital) comprenant chacun un certain nombre de circonvolutions.

Les hémisphères sont unis l'un à l'autre par deux ponts de substance blanche : le corps calleux et le trigone (Figure 1) [2].

1.1.2 La fosse cérébrale postérieure :

La fosse cérébrale postérieure est une loge ostéo-fibreuse inextensible, située à la partie postéro-inférieure de la base du crâne au dessus du canal rachidien limité en avant par le clivus, en arrière et en bas par l'écaillé de l'os occipital et en haut par la tente du cervelet. Elle contient le cervelet, le quatrième ventricule et le tronc cérébral [3, 4, 5] (Figure 1).

1.1.2.1. Le Cervelet :

Le cervelet occupe la majeure partie de la FCP [6]. Il est situé en arrière du tronc cérébral, et il est relié à lui par les pédoncules cérébelleux. Il est formé de deux larges lobes latéraux ou hémisphères cérébelleux et une portion médiane correspondant au vermis [3, 7] (Annexe 2).

1.1.2.2. Le 4ème ventricule :

Sous forme d'une boîte losangique il est communié avec le 3ème ventricule par l'aqueduc de Sylvius et avec les espaces sous arachnoïdiens en bas [8].

Il est situé entre le tronc cérébral en avant et le cervelet en arrière. Il présente un plancher, un toit, quatre bords et quatre angles.

Chapitre I : Généralités

1.1.2.3. Le tronc cérébral :

Le tronc cérébral est la partie du névraxe située entre la moelle spinale en bas, et le cerveau en haut et il comporte trois parties: [2] (Figure 1) (Annexe 3).

Le bulbe rachidien, le pont (protubérance annulaire) et le mésencéphale

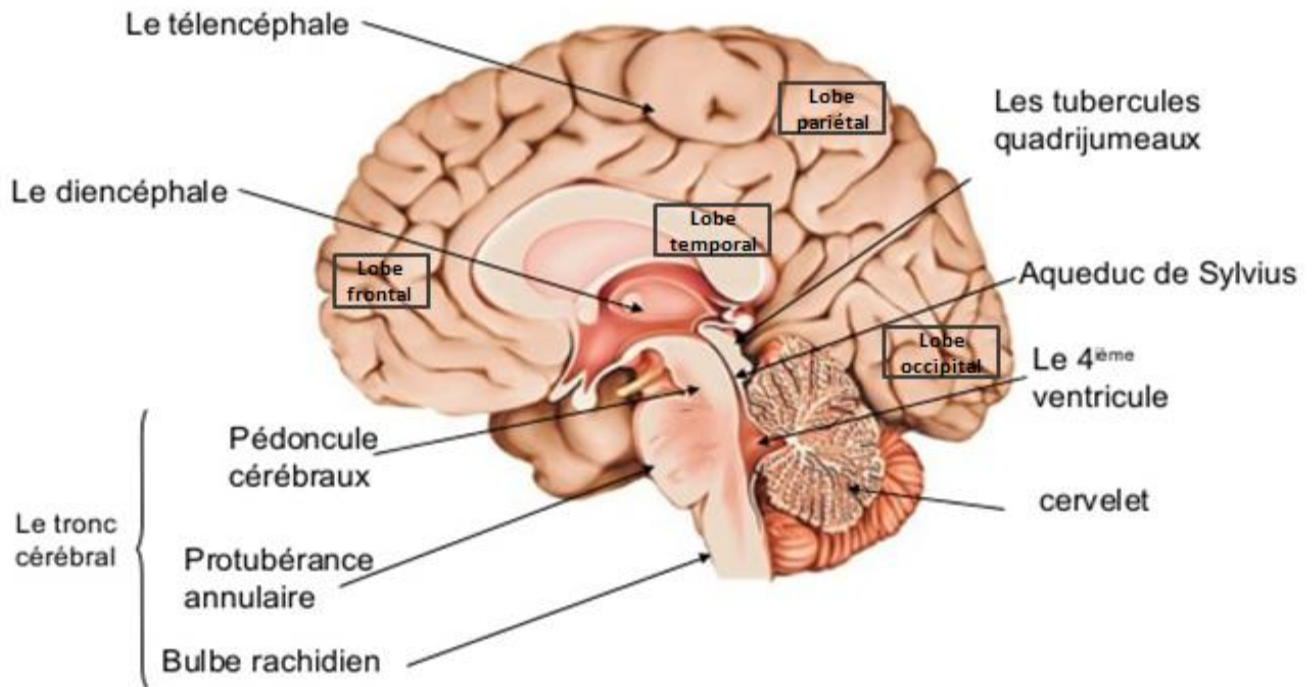


Figure 1 : L'encéphale : coupe longitudinale de l'hémisphère droit [9]

2. EPIDEMIOLOGIE

Les médulloblastomes sont les tumeurs malignes les plus fréquentes de l'enfant. Elles représentent environ 20% de toutes les tumeurs cérébrales de l'enfant et 30% des tumeurs de la fosse cérébrale postérieure (FCP). Dans 80% des cas, ces tumeurs surviennent chez des patients de moins de 15 ans avec un âge médian qui se situe entre 5 et 7 ans. Elles peuvent être présentes chez l'adulte ; dans ces cas elles représentent seulement 1% de toutes les tumeurs cérébrales. La tendance épidémiologique actuelle aux Etats Unis est de 250 à 350 nouveaux cas par an. Il n'existe pas de facteur environnemental connu qui causerait une augmentation de l'incidence. Il existe une discrète prédominance masculine lorsque l'on prend en considération tous les types de médulloblastomes avec une incidence de 1,4 à 4,8 fois supérieure chez les garçons par rapport aux filles. Nous verrons plus tard que certains types de médulloblastomes sont plus fréquemment retrouvés chez les filles. L'incidence des médulloblastomes est plus élevée dans le cadre de certains syndromes tels que le syndrome de Gorlin et le syndrome de Turcot [10].

3. CLINIQUE

Les patients présentent généralement des signes et des symptômes en relation avec une hypertension intracrânienne (HIC) qui est due à l'hydrocéphalie souvent associée au médulloblastome. Ces signes sont souvent présents plusieurs semaines avant que le diagnostic ne soit fait. Chez les grands enfants les céphalées et les vomissements sont souvent matinaux. Le fond d'œil peut objectiver un œdème papillaire. L'examen neurologique peut objectiver un syndrome cérébelleux qui est le plus souvent statique. Dans de rares cas avec envahissement du tronc cérébral, l'examen peut révéler une atteinte multiple des nerfs crâniens. Le médulloblastome est une tumeur qui a un potentiel élevé de dissémination via le liquide cérébro-spinal (LCS), de ce fait certains patients peuvent aussi présenter des symptômes de compression médullaire ou radiculaire [10].

4. ANATOMIE PATHOLOGIQUE

4.1 Macroscopie :

La tumeur est souvent volumineuse et circonscrite ; cependant elle n'est pas encapsulée. Elle est généralement de consistance molle et friable, parfois elle peut être ferme. Elle est fréquemment de couleur rouge grisâtre. Les limites avec le tissu cérébelleux sain paraissent nettes à l'intervention mais il existe souvent une infiltration des pédoncules cérébelleux voire le 4^{ème} ventricule. Il existe souvent des zones ramollies de nécrose et/ou liquidiennes prenant le contraste de façon homogène à l'imagerie. Les formations kystiques et les calcifications sont rares (Fig.2) [2].

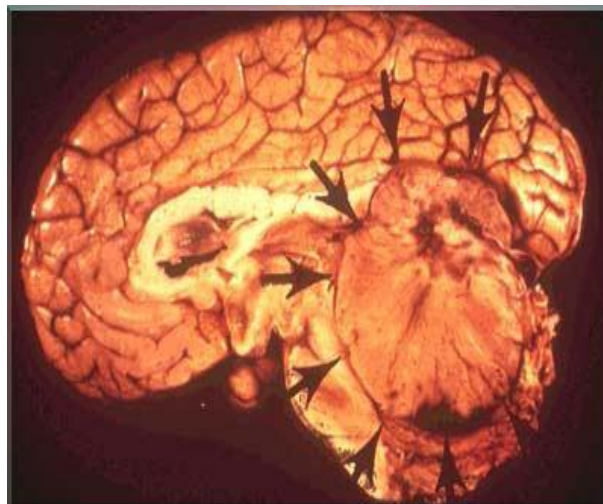


Fig.2 : Aspect macroscopique du médulloblastome [2]

4.2 Microscopie :

L'examen histologique est non seulement capital pour le diagnostic définitif mais il est aussi devenu actuellement un élément de stratification du risque. Cette dernière est indispensable pour le traitement oncologique post opératoire. Depuis 2007, le typage histologique du médulloblastome est reconnu comme étant un facteur de pronostic. Il existe 5 types histologiques de médulloblastomes. L'examen extemporané en Smear est d'une grande aide (annexe 8). Il permet une étude morphologique (Fig3). Les résultats sont fortement corrélés au diagnostic définitif [10].

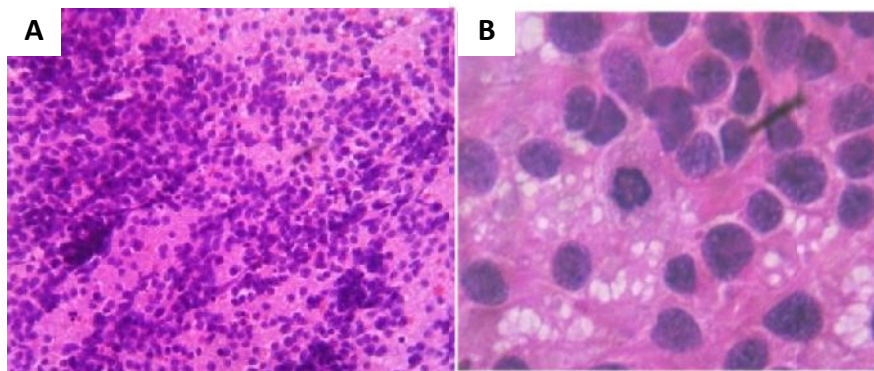


Figure. 3 : Préparation Smear. A petites cellules rondes bleues au faible grossissement(Gx10), B fort grossissement (Gx40) [10]

4.2.1. Types histologiques :

4.2.1.1.Médulloblastome classique :

Ces tumeurs sont constituées de « feuilles » de petites cellules monotones avec un rapport noyau/cytoplasme élevé. Le noyau est arrondi. Certains médulloblastomes classiques peuvent être constitués de cellules allongées avec des noyaux ovalaires ou un pléomorphisme cytologique modéré et parfois des petits foyers d'anaplasie. Des rosettes ou des palissades peuvent être retrouvées dans certains cas (Fig.4). La présence de rosettes n'a pas de signification pronostic. Parfois certains médulloblastomes classiques peuvent présenter une différenciation neuronale ou bien des groupes irréguliers de cellules ganglionnaires. Ces formes classiques avec nodularité focale sont à distinguer des formes desmoplasiques [10].

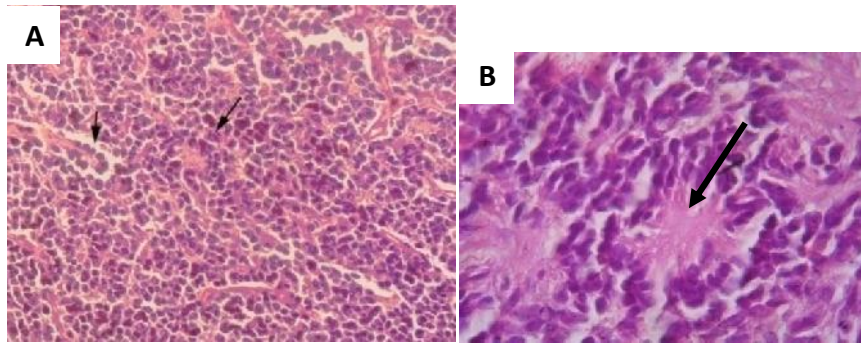


Figure. 4 Médulloblastome classique (A) faible grossissement (Gx10), (B) rosette au fort grossissement (Gx40) [10]

4.2.1.2. Médulloblastome nodulaire :

Il est aussi communément appelé médulloblastome desmoplasique. Il semble que ce type soit plus fréquent chez les filles. Il est caractérisé par la présence de nodules constitués par des cellules neurocytiques ainsi qu'une desmoplasie inter nodulaire qui est objectivée grâce à une fixation à la réticuline (Fig. 5) [10].

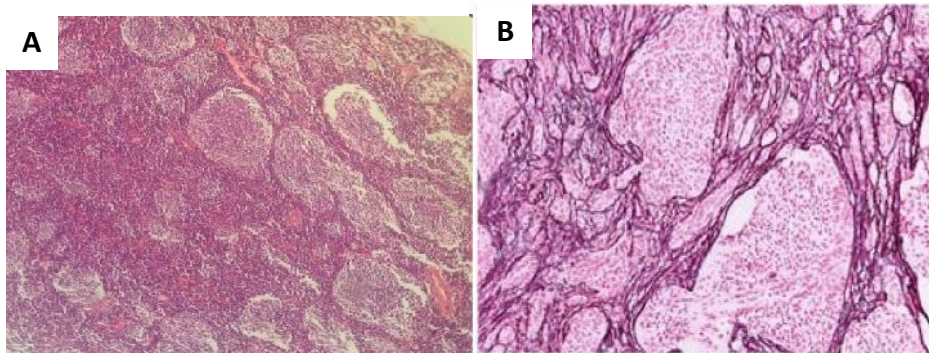


Figure. 5 Médulloblastome nodulaire. A : présence de nodules au fort grossissement (Gx10), B : desmoplasie inter nodulaire après fixation à la réticuline(Gx10) [10]

4.2.1.3. Médulloblastome à extensivité nodulaire :

Dans ce type les nodules sont en nombre important, ils sont gros et ont une forme irrégulière. La desmoplasie inter nodulaire est éparses mais clairement présente.

4.2.1.4. Médulloblastome à grandes cellules :

Ce type contient des groupes de grandes cellules uniformes avec un noyau arrondi contenant un seul nucléole (Fig. 6). Ces tumeurs ont rarement cet aspect pur mais elles ont tendance à

présenter des foyers à grandes cellules associés à d'autres avec un phénotype anaplasique. Les mitoses et l'apoptose sont élevées dans ce type de tumeurs [10].

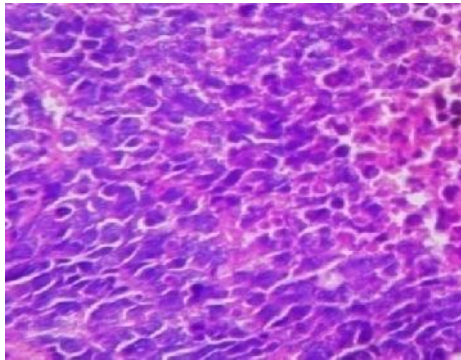


Figure. 6 Médulloblastome à grandes cellules au grossissement moyen (Gx40) [10]

4.2.1.5. Médulloblastome anaplasique :

Par définition, l'anaplasie est définie comme étant un pléomorphisme cyto-nucléaire marqué. Les mitoses et l'apoptose sont aussi très marquées dans ce type. Cependant les critères ne sont pas uniformisés ce qui rend parfois l'appréciation de l'anaplasie assez subjective et cette dernière peut varier d'un pathologiste à l'autre [10].

4.3. Signification histo-pronostique :

Nous avons vu qu'il existe des similitudes histologiques entre certains médulloblastomes. Ceci a poussé les auteurs à les regrouper. Les médulloblastomes nodulaires et à extensivité nodulaire sont classés dans le groupe des médulloblastomes desmoplasiques (D). Les médulloblastomes à grandes cellules et anaplasiques sont classés dans un seul groupe (LC/A). Les différentes études qui ont été menées ont conclu au fait que le type histologique avait une valeur pronostique. Les médulloblastomes desmoplasiques sont associés à un bon pronostic alors que ceux du groupe LC/A ont un mauvais pronostic. Une étude effectuée par le Children Group of Oncology de Californie (COG) et publiée en 2011 objective de façon significative le meilleur pronostic des formes desmoplasiques ; en effet les survies globales et sans récurrence sont nettement meilleures (Annexes 4 et 5).

Compte tenu de ces observations, le type histologique a été inclus dernièrement dans les paramètres entrant dans la stratification du risque [10].

4.4. Diagnostic différentiel :

Chapitre I : Généralités

Les ATRT (atypical teratoid rhabdoid tumors) peuvent être pris à tort pour des médulloblastomes. Le seul moyen de faire la différence est l'immuno-marquage à l'INI 1 (Integrase Interactor 1). Il est positif dans les cas des ATRT. Il est important de faire la différence entre le médulloblastome et l'ATRT car le pronostic de ces deux tumeurs est totalement différent [10].

5. BIOLOGIE MOLECULAIRE ET CYTO-GENETIQUE

De nombreux articles portant sur la biologie moléculaire ont été publiés ces dernières années. Il est devenu clair qu'il n'existe pas un médulloblastome mais des médulloblastomes. Il existe 4 types biologiques qui semblent avoir des particularités propres concernant l'âge de survenue, le degré de dissémination au moment du diagnostic, le type histologique, les anomalies cytogénétiques et le pronostic [10].

5.1. Les médulloblastomes Wingleless (Wnt) :

- Ils semblent naître des précurseurs de la lèvre rhombique.
- Ils représentent environ 10% des médulloblastomes.
- Le pic d'âge de survenue se situe entre 5 et 10 ans.
- Le taux de dissémination au moment du diagnostic est quasiment nul.
- Type histologique classique dans la majorité des cas.
- Présentent une immuno-réactivité nucléaire à la β -caténine.
- Elévation de l'expression des gènes de la voie Wnt.
- Une monosomie 6 est retrouvée dans beaucoup de tumeurs.
- Des mutations du CTNNB1 sont retrouvées dans beaucoup de cas.
- L'outcome est excellent en l'absence de critères de haut risque (résidu tumoral $> 1,5 \text{ cm}^2$ et/ou présence de dissémination).

5.2. Les médulloblastomes Sonic hedgehog (Shh) :

- Ils semblent provenir des précurseurs des cellules à grains.
- Ils représentent environ 33% des médulloblastomes (tous âges confondus).
- Ils surviennent surtout durant la petite enfance (< 3 ans) et sont aussi observés à l'âge adulte.
- Les métastases au moment du diagnostic sont rares ; elles sont présentes dans environ 7% des cas.
- Type histologique desmoplasique principalement.
- Une délétion du locus génique 9q est souvent retrouvée.
- Des mutations des gènes PTCH1 et SUFU sont souvent présentes.

- Elévation de l'expression des gènes de la voie Shh et du n-MYC.
- L'outcome est bon en cas de tumeur desmoplastique du petit enfant.

5.3. Les médulloblastomes avec amplification du c-MYC :

- L'âge de survenue se situe entre 3 et 10 ans.
- Ils représentent environ 27% des médulloblastomes (tous âges confondus).
- Les métastases au moment du diagnostic sont très fréquentes ; elles sont présentes dans plus de 75% des cas.
- Prédominance des types histologiques à grandes cellules et anaplasique.
- Elévation de l'expression du gène c-MYC et des gènes de la voie des photorécepteurs et de la différenciation neuronale.
- Le pronostic est très mauvais.

5.4. Les autres médulloblastomes :

- Ils sont observés à tous les âges.
- Les métastases au moment du diagnostic sont présentes dans environ 30% des cas.
- Tous les types histologiques peuvent être observés.
- Elévation de l'expression des gènes des photorécepteurs.

Le pronostic peut être assez bon en l'absence de critères de haut risque (type histologique LC/A et / ou résidu tumoral > 1,5 cm² et / ou métastases).

6. Les marqueurs biologiques pronostic dans les médulloblastomes

Nous avons déjà signalé plus haut l'existence de plusieurs groupes de médulloblastomes dépendants de la biologie. Le pronostic est différent d'un groupe à l'autre. Il apparaît que l'élévation de l'expression du gène c-MYC constitue un facteur de mauvais pronostic avéré en particulier chez les tous petits, il est maintenant considéré comme une caractéristique de groupe à risque élevé. Les choses ne sont pas aussi claires pour le gène n-MYC mais il semble tout de même qu'une surexpression de ce dernier soit en relation avec un mauvais pronostic. La perte du chromosome 17p dans le groupe des patients de moins de 3 ans semble être un facteur de mauvais pronostic. L'expression de la P53 serait pour certains auteurs un facteur de mauvais pronostic. Il semble qu'une co-expression des gènes HER2 et HER4 soit corrélée à une meilleure survie. La perte des locus géniques 9q et 16q serait un facteur de mauvais pronostic en cas de type histologique classique. D'autres facteurs biologiques ont été étudiés tels que la

survivine, l'ERBB2 et le neurotrophine-3-receptor. Cependant les études ne sont pas concluantes.

De nouvelles mutations ont été découvertes ces dernières années à savoir sur les gènes histone-lysine N-méthyl transférase MLL2 et MLL3 ; elles seraient présentes dans 16% des cas. Certains médulloblastomes sont la conséquence d'anomalies dans les voies de signalisation cellulaire en particulier la voie sonic hedgehog impliquant le gène PTCH et la voie Wnt qui concerne les médulloblastomes de type classique [10].

7. Stratification du risque : [10]

Cette dernière est capitale puisqu'elle va conditionner le reste du traitement oncologique. Elle est faite dès que l'évaluation du résidu tumoral et la recherche des cellules malignes dans le LCS sont faites.

La 1^{ère} classification évaluant le risque a été faite par Chang en 1969 (Annexe 6). Par la suite une autre classification basée sur l'âge, le résidu tumoral et la dissémination a été proposée. Cette classification est actuellement anachronique puisque les facteurs histologiques et biologiques influencent le pronostic. Par conséquent les dernières publications proposent un système de stratification du risque (staging) basé sur les différents paramètres.

7.1 Groupe des patients < 3 ou 5 ans

La limite de l'âge varie selon les équipes. Cette dernière est fixée à 3 ans pour les équipes Nord-Américaines et à 5 ans pour les équipes Européennes.

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

7.2 Groupe des patients > 3 ou 5 ans

➤ Médulloblastome à risque standard :

Médulloblastome de type classique ou desmoplasique avec : Résidu < 1,5 cm² et absence de dissémination (stade M0).

➤ Médulloblastome à haut risque :

*Médulloblastome de type anaplasique ou à grandes cellules (même en l'absence de dissémination ou de résidu tumoral <1,5 cm²).

*Résidu tumoral > 1,5 cm² et / ou dissémination de la maladie

8. La protéine α -caténine

8.1 Structure de La α -caténine

La protéine α -caténine est composée de trois domaines : (Fig. 7)

- Un domaine amino-terminal de 149 acides aminés possédant de multiples sites de phosphorylation par la GSK-3, par la caséine kinase Ia (CKIa) et un site de fixation (sérines 33/37) à la protéine β -TrCP initiatrice du processus de dégradation par le protéasome.
- Un domaine central comprenant 12 ARD (*Armadillo Repeat Domain*) de 42 acides aminés chacun. Dans ce domaine, il existe des sites de liaison à la protéine APC (ARD 4 et 5), à l'axine (ARD 9-10), à l'E-cadhérine (ARD 9 et 10) et au facteur de transcription Tcf (ARD 6 et 7).
- Un domaine C-terminal de 108 acides aminés ayant une fonction de signalisation par sa capacité à activer la transcription [11, 12, 13].

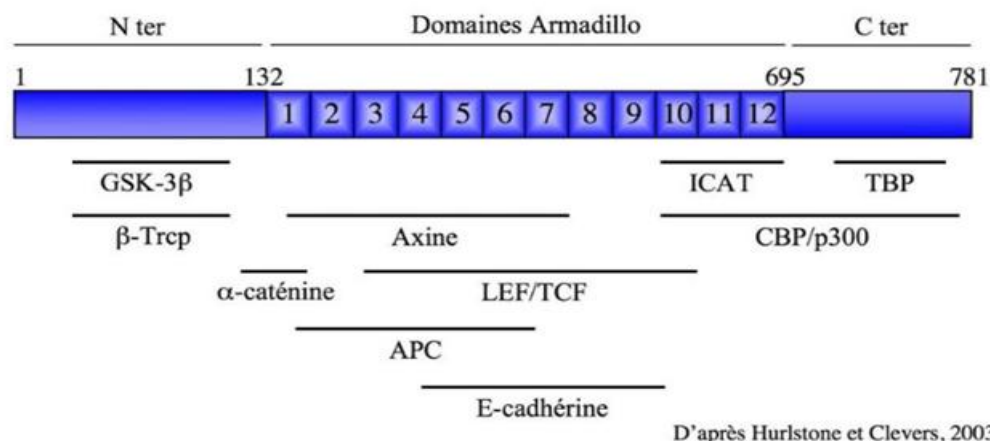


Fig.7. Structure de α -caténine et domaines d'interactions protéine/protéine. Les 12 domaines Armadillo de la protéine α -caténine sont notés de 1 à 12. Les protéines interagissant avec α -caténine, ainsi que les domaines d'interaction sont indiquées par une ligne noire [14]

8.2 La α -caténine : une protéine multifonctionnelle

La α -caténine est présente dans les différents compartiments de la cellule et joue des rôles différents en fonction de sa localisation subcellulaire (Fig.8.). Au niveau membranaire, elle est impliquée dans l'adhérence cellulaire en reliant les cadhérines aux filaments d'actine. Au niveau cytoplasmique, elle intervient dans la voie de signalisation Wnt/ α -caténine. Enfin elle agit comme Facteur de transcription, en association avec les facteurs Lef / Tcf (Lymphoïde Enhancer Factor/T Cell Factor) au niveau nucléaire. Ce complexe est capable de réguler la transcription de

différents types de gènes : des gènes spécifiques du lignage mélanocytaire, comme le *Mitf-M*, des gènes dont l'expression est restreinte à certains lignages, comme le *Brn-2*, et des gènes ubiquitaires, comme le *c-myc* ou le *Cycline D1*, impliqués dans le cycle cellulaire [14].

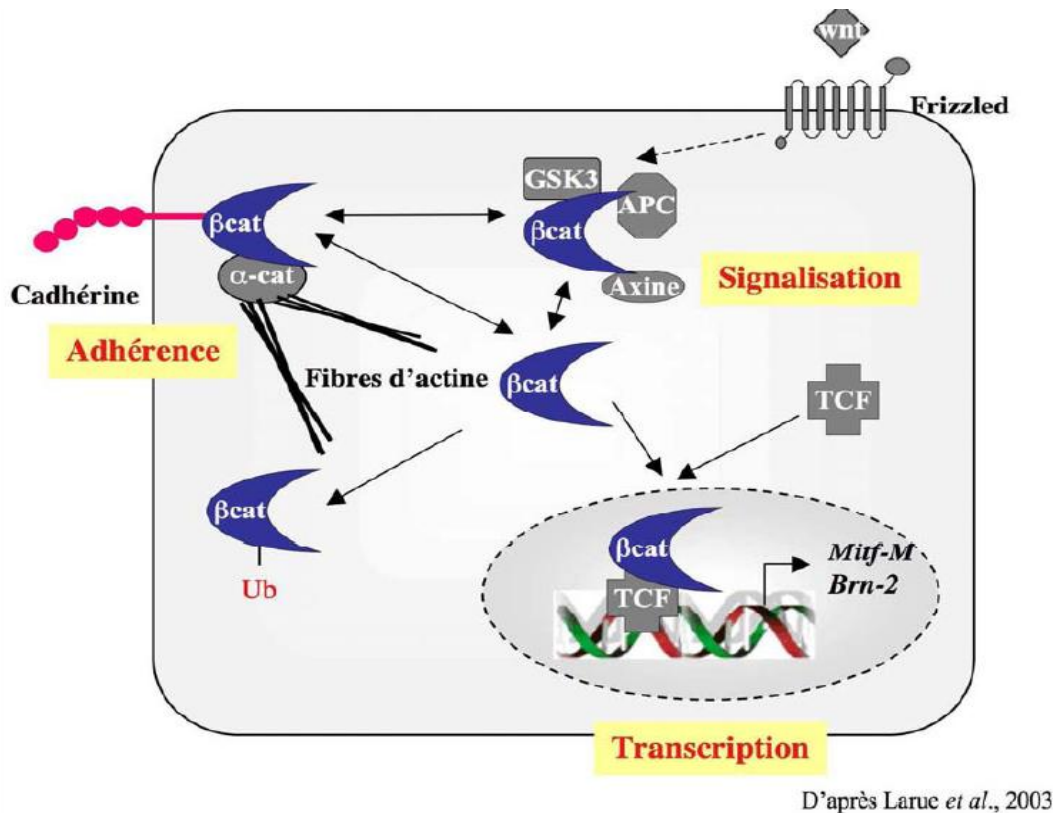


Fig.8. Multi localisation et multi fonctionnalité de la β -caténine [14].

8.3 Régulation de la localisation subcellulaire de β -caténine par Wnt : la voie Wnt/ β -caténine

Plusieurs voies de signalisation sont activées par la famille des facteurs Wnt. Ces cascades de signalisation régulent de façon importante le devenir des cellules la voie canonique (encore appelée voie Wnt/ β -caténine) qui régule la prolifération cellulaire et la différenciation.

En l'absence du ligand Wnt (Fig. 9A), la β -caténine est recrutée au sein d'un complexe de destruction contenant les protéines APC (Adénomatus Polyposis Coli), axine et GSK-3 (Glycogène Synthèse Kinase 3) et elle est phosphorylée par CK1 et GSK-3 sur les sérines et thréonines de sa partie N-terminale. Cette phosphorylation entraîne l'ubiquitination et la dégradation de la β -caténine par le protéasome. Dans le noyau, les gènes cibles de cette voie sont maintenus dans un état réprimé par les facteurs de transcription de la famille Lef / Tcf qui forment un complexe avec les co-répresseurs de la famille Groucho/TLE (Transducin-like enhancer of split). Les protéines de cette famille sont des co-répresseurs transcriptionnels recrutant des histones désacétylases ou des histones sur les promoteurs des gènes cibles. A la

Chapitre I : Généralités

suite de ces évènements, les niveaux cytoplasmique et nucléaire de la β -caténine sont très faibles.

Lorsque le ligand Wnt est présent (Fig. 9B), un complexe se forme entre lui, le récepteur LRP5/6 (LDL-receptor-related protéines 5 and 6) et Frizzled (Fz). Ce complexe recrute les protéines Dishevelled (Dsh ou Dvl) et axine au niveau de la membrane. Le récepteur LRP5/6 est alors phosphorylé par la CK1 (Casein kinase 1). Cette phosphorylation active le récepteur LRP6. La séquestration de l'axine, au niveau de la membrane, inhibe l'interaction entre l'axine et la GSK-3. Cette dernière est phosphorylée par Dsh et cette action la rend inactive. La GSK-3 inactive n'est plus capable de phosphoryler la β -caténine. Il en résulte une accumulation de la β -caténine dans le cytoplasme et par conséquent une augmentation du temps de demi-vie de cette protéine. Au-delà d'un certain seuil dans le cytoplasme, la β -caténine est transloquée dans le noyau où elle interagit avec les facteurs Lef/Tcf pour activer la transcription de ses gènes cible [12, 14].

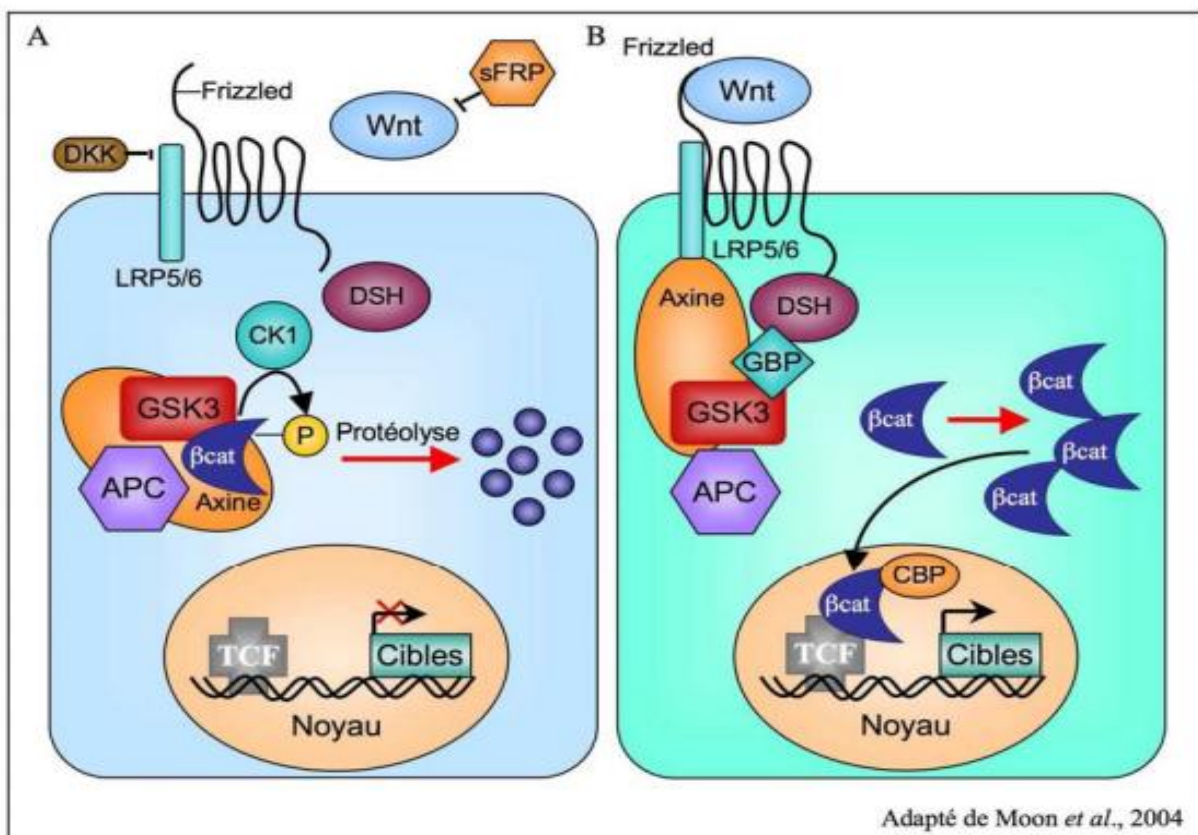


Figure 9. La voie Wnt/ β -caténine. (A) En absence de ligand Wnt, (B) En présence de Wnt actif [14].

9. La place de la β -caténine dans le médulloblastome

La β -caténine influence la progression tumorale via son rôle dans le complexe Cadhérine / β -caténine, mais aussi comme composante principale de la voie de signalisation Wnt. Elle active la transcription de nombreux gènes favorables au développement de la tumeur dont *MYC*, *CCND1* et *MMP7*. Les mutations de cette protéine, entraînant à la fois une perte ou un gain de fonction de la β -caténine, sont des événements fréquents dans les cancers humains.

Le gène *CTNNB1* est situé sur le bras court du chromosome 3 en position 21(3p21) (Fig. 10) et code pour la protéine β -caténine. Des mutations somatiques de ce gène affectent la région amino-terminale de la protéine et empêche sa dégradation lorsque elle n'est plus nécessaire ; ceci va rendre sa régulation par APC réfractaire. Ces mutations affectent des résidus sérines et thréonine spécifiques ainsi que des acides aminés adjacents, qui sont essentiels à la dégradation de la β -caténine.

Les mutations suppriment la phosphorylation nécessaire à l'interaction directe de la région amino-terminale de la β -caténine avec b-TrCP (un composant de l'ubiquitine ligase E3) [11] aboutissant à une localisation constitutivement nucléaire de la protéine et ainsi a une activation permanente de la voie WNT/APC/ β -caténine [15]

Les Médulloblastomes avec positivité nucléaire de la β -caténine ont une meilleure survie globale que ceux avec un immuno-marquage cytoplasmique positif ou pas du tout d'immuno-marquage [16]

. Les mutations de *CTNNB1* sont très fortement associées à une délétion du chromosome 6, avec un effet de dosage génique très clair. Il est désormais acquis que le profil associant mutation de *CTNNB1* et monosomie 6 est prédictif d'un excellent pronostic chez l'enfant [15]

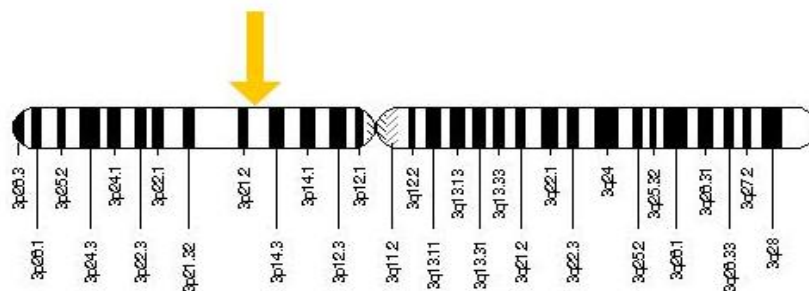


Fig. 10 ; La localisation de gène *CTNNB1* sur le bras court (p) du chromosome 3 en position 21 Plus précisément, situé à partir de la paire de base 41,199,450 à la paire de bases 41,240,447 sur le chromosome 3.

10. TRAITEMENT [10]

10.1 CHIRURGIE

Les buts de la chirurgie sont : le traitement d'une hydrocéphalie associée, l'obtention d'un diagnostic définitif histologique et enfin la résection maximale de la tumeur.

10.2 RADIOTHERAPIE

La radiothérapie est une partie incontournable du traitement. Le timing de cette dernière semble être un facteur de pronostic. Il est préférable de la faire avant le 50^{ème} jour post opératoire. Elle ne peut être effectuée chez les enfants de moins de 3 ou 5 ans. Le champ d'irradiation comprend la fosse cérébrale postérieure et tout l'axe cérébro-spinal.

10.3 CHIMIOTHERAPIE

L'efficacité de la chimiothérapie a pendant longtemps été débattue. Cependant les différentes études menées récemment ont conclu à son efficacité dans les formes métastatiques et comme complément à la radiothérapie dans les formes à risque standard. La chimiothérapie semble diminuer le risque de survenue de métastases extra neurales. D'autre part, elle est la seule modalité de traitement adjuvant chez les petits (< 3 ou 5 ans).

10.4 LA THERAPIE CIBLEE

Beaucoup de progrès ont été réalisées en matière de génétique et de biologie moléculaire. Cependant la thérapie ciblée est encore en phase de recherche dans les médulloblastomes.

1. Population d'étude

Notre travail est une étude rétrospective d'une série consécutive de 27 cas de médulloblastome de type histologique classique chez des enfants de moins de 20 ans pris en charge au sein de deux services hospitaliers : Neurochirurgie et Anatomie Pathologique du CHU Mustapha Bacha d'Alger. L'étude s'étend sur 15 années (2000 – 2014). Nous avons procédé à une réévaluation à partir des blocs de paraffine des prélèvements des biopsies excrèses de patients atteints de médulloblastome. Ces prélèvements ont bénéficié au préalable d'une étude histologique et immuno-histochimique.

- La première étape consistait à établir une fiche d'exploitation des données cliniques, radiologiques et anatomo-pathologique des dossiers
- La seconde étape consistait à traiter les données de nos patients
- La dernière étape comportait l'analyse des résultats de notre série qui ont été comparés aux données de la littérature

Nous avons été confrontés à de nombreuses difficultés, notamment le manque de certaines données sur les dossiers des patients

Chapitre II : Partie pratique

2. Matériel non biologique

2.1. Appareillages et équipements (tableau 1)

Appareil d'inclusion	LEICA EG 1150 H
Circulateur	LEICA TR 1020
Distillateur	Gessellschaft fur labortechnikmbH
Etuve	Memmert
Microscope optique	LEICA DM 750
Microtome rotatif	LEICA RM 2125 RTS
Bain-marie	

Tableau 1 : Appareillages et équipement

2.2. Matériels et solutions utilisés en histochimie (tableau 2)

Matériel	Solution
<ul style="list-style-type: none"> - Portoir de lames - Moules d'inclusion - Lames porte objets ordinaires - Lames couvre objets (lamelles) - Lames à couper - Pincettes - Panier en métal - Cassettes d'inclusion - Eukitt 	<ul style="list-style-type: none"> - Formol à 10% - Xylène - Hématoxyline de HARRIS ACCUSTAIN - Acide chlorhydrique - Eau ammoniacuée - Eosine - Alcool absolu - Paraffine - L'eau distillée et l'eau de robinet

Tableau 2 : Matériels et solutions utilisés en histochimie

2.3. Matériel et solutions utilisés en immuno-histochimie (tableau 3)

Réactifs	Solutions & tampons	Matériel
<ul style="list-style-type: none"> - Solution de PH (9 ,6) - kit de révélation : le chromogène DAB - Solution d'anticorps primaire (spécifique) : - anti b-caténine - Anticorps secondaires conjugués à la peroxydase - Solution de blocage de la peroxydase (l'eau oxygénée) - Diluant - Alcool - Xylène 	<ul style="list-style-type: none"> - PBS (phosphate buffered saline) - Eau distillée et l'eau de robinet - Colorant hématoxyline de MEYER - Milieu aqueux de montage (Eukitt) 	<ul style="list-style-type: none"> - Lames silanisées - Micropipette de 1000 µl - Stylo DAKO PEN - Panier en verre

Tableau 3 : Matériel et solutions utilisés en immuno-histochimie

3. Méthodes

3.1. Prélèvement

Biopsie exérèse

3.2. Examen histo-pathologique : l'histochimie

L'obtention de cette dernière repose sur le prélèvement d'un fragment de tissu sur un être vivant (biopsie exérèse). Un examen anatomo-pathologique des prélèvements permet de faire une étude complète afin de :

- Elaborer le diagnostic par la démarche anatomo-clinique, pour affirmer un diagnostic ou proposer une hypothèse diagnostique.
- Préciser le pronostic.

3.2.1. Fixation :

But : obtenir une immobilisation des constituants cellulaires ou tissulaires dans un état aussi voisin que possible de l'état vivant tout en assurant d'abord sa conservation et la possibilité d'effectuer des opérations ultérieures de la technique histologique .

Principe : le fixateur histologique utilisé est le formaldéhyde qui se combine avec des molécules protéiques formant ainsi des édifices macromoléculaires insolubles dans les solutions utilisées au cours de la technique.

Mode opératoire : les prélèvements tissulaires doivent être immergés dans un fixateur (fixation I) et acheminés au service d'anatomie-pathologique. Après une lecture macroscopique ces prélèvements ayant achevé leur fixation (fixation II) sont déposés dans des cassettes en plastique. Ces dernières sont mises par la suite dans un bocal contenant le formol à 10% additionné à l'éosine et passent ensuite à la circulation.

3.2.2. La macroscopie

- La lecture macroscopique de l'échantillon : Aspect externe et interne (lisse, rigide, kystique..), dimensions (longueur, largeur, diamètre...), état (dur, hémorragique,...).
- Les tissus doivent être découpés proprement sans les écraser pour maintenir l'architecture tissulaire.

3.2.3. Circulation

But : absorption de l'eau existante dans les tissus ; cette dernière sera remplacée par la paraffine qui donnera au tissu un support interne et le rendra solide.

Principe : la circulation comprend trois étapes : la déshydratation, la clarification ou éclaircissement et l'imprégnation (Fig. 11).

Modes opératoire :

- La déshydratation

Elle consiste à chasser l'eau des tissus et de préparer ainsi le remplacement par des produits hydrophobes. Elle est assurée par les passages successifs dans des bains d'alcool à concentration croissante (durant 10 heures).

- L'éclaircissement

Etape assurée par l'immersion dans 2 bacs de xylène (C₈H₁₀). Cela consiste à enlever l'alcool utilisé dans la déshydratation et par conséquent préparer le tissu à l'imprégnation.

- L'imprégnation

Elle se fait à l'aide de la paraffine liquide (point de fusion 56°C). L'eau des tissus est ainsi remplacée par la paraffine liquide et ceci afin de pouvoir confectionner des coupes fines (2 à 5 microns).



Fig.11. Circulateur automatique
(LIECA TP 10 20)

Chapitre II : Partie pratique

3.2.4. Inclusions ou confection des blocs

But : maintenir les structures afin de leur donner une consistance qui empêche la fragmentation des tissus lors de la coupe et qui permettra l'obtention des sections très fines, régulières et homogènes.

Principe : le fragment tissulaire est mis en bloc utilisant la paraffine.

Mode opératoire : dans cette partie nous utilisons un appareil appelé « Groupe thermoélectrique » GTE (fig. 12) constitué de trois parties :

- La première partie est chaude et contient de la paraffine en forme liquide. En dessous de cette dernière se trouvent des petits moules et les cassettes plongées dans de la paraffine.
- La deuxième partie présente une température très élevée et possède un robinet de paraffine.
- La troisième partie est froide avec une température de -9 à -10°C pour refroidir et solidifier la paraffine.



Fig.12. Groupe thermoélectrique (Appareil d'inclusion)

- Les cassettes sont plongées dans la paraffine qui est dans la première partie du GTE. Les échantillons sont par la suite mis dans les moules correspondant à leur taille (Fig.13).



Fig.13. les différents moules d'inclusion

Chapitre II : Partie pratique

- Les moules sont posés sous le robinet de paraffine qui s'ouvre automatiquement.
- Une fois que le moule est rempli complètement, il est mis sur la partie froide afin de le solidifier. On obtient ainsi un bloc de paraffine avec le prélèvement au centre (fig. 14).



Fig.14 Bloc de paraffine

3.2.5. Microtomie ou coupe

But : la microtomie permet l'obtention d'une image du tissu dans un coupeau.

Principe : Consiste à utiliser un microtome (fig.15) pour l'obtention de coupes fines de tissu. La qualité des coupes dépend en grande partie de la fixation et de la circulation du prélèvement.

Mode opératoire : Le bloc solide de paraffine contenant le tissu est coupé grâce à un microtome (coupes de 3 à 5 microns d'épaisseur) (fig.16).



Fig.15. Microtome



Fig.16 Ruban de coupes sur le microtome

3.2.6. Étalement

But : l'étalement sert à fixer la coupe sur la lame.

Principe : consiste à coller les images sélectionnées sur la lame porte objet.

Mode opératoire : les coupes réalisées sont étalées et fixées sur des lames de verre porte objet. Il faut éviter toute cassure ou tout pli.

3.2.7. Déparaffinage :

But : éliminer la paraffine existante dans le ruban et à l'intérieur du tissu.

Principe : consiste à faire fondre la paraffine sous l'effet de la température et l'éliminer par un solvant (le xylène).

Mode opératoire :

- les lames porte-objets sont placées dans un panier qui sera mis dans l'étuve (à 68°C pendant 20 min).
- dès la sortie de l'étuve, le panier est introduit dans un bac de xylène (20 minutes) qui sert à éliminer la paraffine de la coupe.

3.2.8. Réhydratation :

But : permettre la pénétration des colorants lors de la coloration.

Principe : utilisation de degrés décroissants d'alcool suivie d'un rinçage à l'eau qui permet la réintroduction de cette dernière à l'intérieur de la coupe.

Mode opératoire : les lames sont immergées dans des bacs d'alcool de degrés décroissants (100°C, 90°C, 70°C) puis dans l'eau distillée jusqu'au blanchissement.

3.2.9. Coloration (fig.17) :

But : la coloration accentue les contrastes pour mieux reconnaître les différents éléments morphologiques des tissus.

Principe : la méthode « hématoxyline-éosine » de HARRIS associe un colorant basique nucléaire : l'hémalum (hématoxyline) qui colore le noyau en bleu et un colorant acide cytoplasmique : l'éosine qui colore le cytoplasme en rose.

Mode opératoire :

- le panier portant les lames est placé dans le bac de l'hémalum pendant 3 à 4 minutes.
- les lames sont rincées, par la suite, à l'eau courante pour éliminer l'excès de l'hémalum.

Chapitre II : Partie pratique

- Les lames sont passées rapidement dans le premier différentiateur : acide chlorhydrique qui assure l'élimination de l'hémalun existant hors du noyau et les prépare à la coloration suivante.
- Rinçage à l'eau courante.
- Passage rapide dans le deuxième différentiateur : l'ammoniac afin de bleuir le noyau.
- Rinçage à l'eau courante.
- Coloration à l'éosine pendant 3 à 4 minutes.
- Rinçage à l'eau courante.
- Passage rapide dans l'alcool absolu qui sert à déshydrater la coupe.
- Les lames sont par la suite essuyées et séchées.

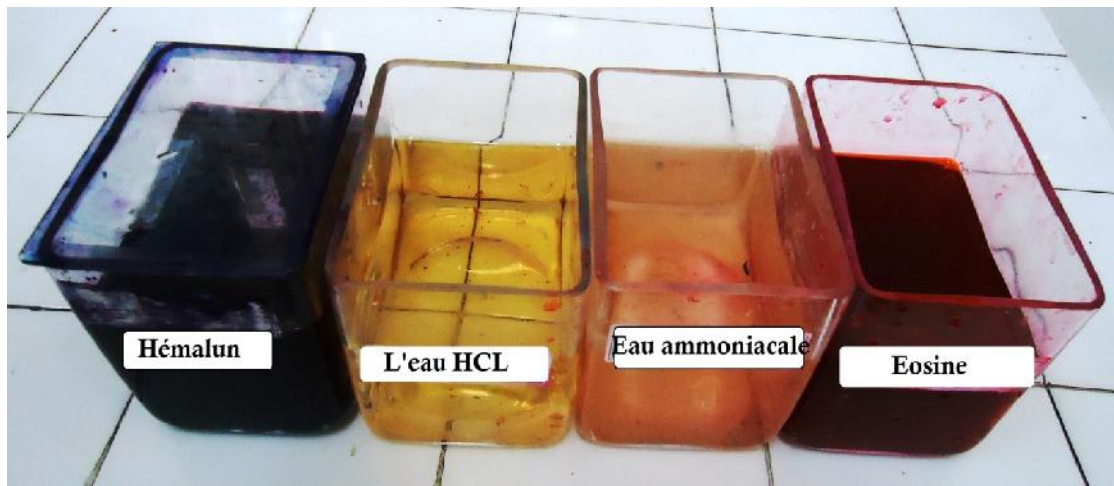


Fig.17. les produits de la coloration histochimique

3.2.10. Montage des lames (fig.18) :

But : Assurer une protection contre la décoloration et la détérioration de la couleur causée par l'oxydation, en plus de protéger le tissu contre les multiples manipulations. Ceci permet d'améliorer la visualisation par le microscope.

Principe : le montage consiste à recouvrir une coupe de tissu étalée sur une lame par une lamelle de verre. Ce montage est maintenu grâce à un produit adhésif.

Chapitre II : Partie pratique

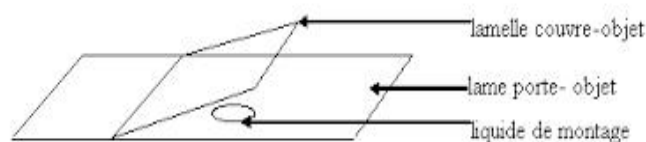


Fig.18 schéma représentant le principe de montage des lames

Mode opératoire : le Recouvrement de la préparation par une lamelle protectrice en utilisant une « colle » qui est un baume ou résine de montage pour une conservation longue. Le produit généralement utilisé est l'Eukitt (**fig.19**)



Fig.19 lame d'une coupe histologique (HE)

3.2.11. Lecture microscopique :

Les « préparations microscopiques » (simplement appelée « lame » dans le langage courant) sont observées au microscope optique.

3.3. Immuno-histochimie :

But : l'immuno-histochimie consiste à mettre en évidence divers antigènes (Ag) cellulaires ou extracellulaires grâce à des anticorps (Ac) spécifiquement dirigés contre eux sur des coupes de tissus fixés et inclus en paraffine. Les Ag recherchés peuvent être des Ag membranaires, cytoplasmiques ou nucléaires, ou bien encore des protéines de la matrice extracellulaire.

Intérêt

- Détection spécifique de protéines sur un matériel cytologique ou sur des coupes tissulaires

Chapitre II : Partie pratique

- Localisation avec quantification d'une protéine dans une cellule ou un tissu

Principe (fig.20) : l'immuno-histochimie (immuno-marquage indirect) consiste à faire réagir la lame portant le coupeau avec un anticorps purifié monoclonal dirigé contre la protéine d'intérêt puis par la suite avec un anticorps secondaire anti-fragment FC couplé à une molécule enzymatique qui est la peroxydase.

Si l'antigène recherché est présent dans le prélèvement, il fixera l'anticorps primaire. L'anticorps secondaire marqué s'accrochera ainsi et formera un complexe antigène-anticorps qui apparaîtra au microscope sous la forme d'une zone colorée.

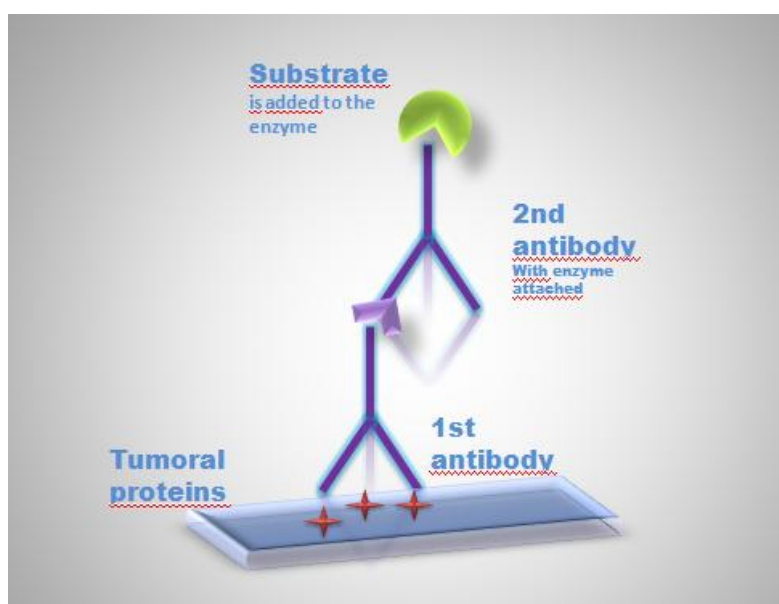


Fig.20 Schéma représentant le principe de la technique d'immuno-histochimie

Mode opératoire :

- **Réalisation de coupes :** elles sont obtenues à partir du bloc contenant la pièce opératoire. Leur épaisseur est de 3 à 4 microns et elles sont étalées sur des lames silanisées (le silane est fait à base d'acétone et d'alcool, et permet de mieux fixer le coupeau via des liaisons hydrophobes).
- **Incubation :** les lames sont mises dans l'étuve, réglée à 55°C, pendant une nuit.
- **Déparaffinage :** il est réalisé dans 4 bacs de xylène (5 min pour chacun).
- **Réhydratation :** les lames passent dans 3 bacs d'alcool de concentration décroissante (100°, 95° et 70° pendant 5 minutes pour chaque concentration) puis rinçage à l'eau distillée (5min).

Chapitre II : Partie pratique

- **Prétraitement ou démasquage des sites antigéniques :**
 - Placer les lames dans des boites en plastique bien remplies de solution de Ph préalablement préparée (Ph 6 ou Ph9) selon le type d'anti corps spécifique utilisé (les boites doivent être bien fermées).
 - Incubation dans un bain marie réglé à 97°C pendant 30 à 40 min au maximum. C'est l'étape de restauration de l'épitope qui est préparatoire à l'action de l'Ac via l'élimination de l'excès du formol qui cache les sites antigéniques.
 - Refroidissement à l'air ambiant pendant 20 min.
 - Immersion des lames dans l'eau distillée pendant 5 minutes.
 - Contournement du tissu à l'aide d'un Dako Pen pour le délimiter.
 - Addition de quelque gouttes d'eau oxygénée à la zone sélectionnée afin d'empêcher l'éclatement des cellules et permettre le blocage des peroxydases endogènes pour ne pas qu'il y ait d'interférence avec la peroxydase associée à l'anticorp secondaire. La durée de cette étape est de 5 min.
 - Passage des lames dans 3 bacs de PBS (2min pour chacun).
- **Introduction de l'Ac primaire (fig.21et 22) :**
 - Addition de 100 µl de solution contenant l'Ac dilué sur le tissu à l'aide d'une micropipette et laisser agir pendant 40 min.
 - Passage des lames dans 3 bacs contenant du PBS.

Type d'AC	PH	Dilution
anti-b-caténine	9	1/200 ^{ème}

Tableau.4. représentant l'Ac I utilisés dans l'étude IHC

Chapitre II : Partie pratique



Fig.21. Introduction de l'AC primaire Anti -caténine



Fig.22. Anticorps anti -caténine

- Introduction de l'Ac secondaire (fig. 23) :

- Addition de l'Ac secondaire commun à toutes les lames et laisser agir 40 minutes.
- Lavage dans du PBS.



Fig.23. Introduction de l'Ac secondaire

- Révélation :

- Se fait par le chromogène-substrat DAB et rinçage avec de l'eau distillé

- Contre coloration (fig.24) :

- Immersion des lames pendant 2 à 3 minutes dans l'hématoxyline de Mayer

Chapitre II : Partie pratique

- Rinçage à l'eau courant (5 minutes)
- Immersion des lames dans un bain d'eau ammoniacale pour donner une coloration bleu au tissu,
- Rinçage à l'eau du robinet puis à l'eau distillé
- Enfin, les lames sont séchées à la plaque chauffante.

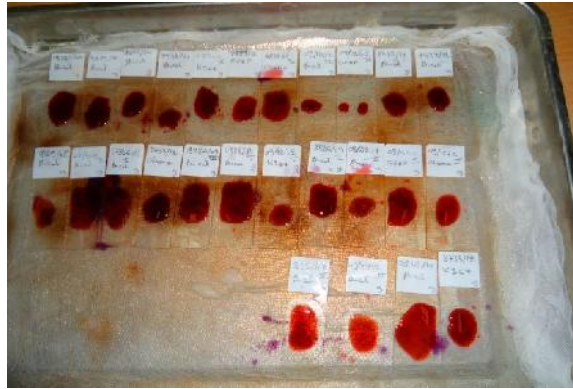


Fig.24 Coloration par l'hématoxyline de Mayer

- Montage :

Les lamelles sont déposées sur les lames à l'aide d'huile d'immersion (fig. 25 et 26).



Fig.25 montage des lames à l'aide de leukitt



Fig.26 une Lame immuno-histochimique

Chapitre III : Résultats

1. Données épidémiologiques :

1.1. Répartition selon l'âge (tableau 5 et fig. 27) :

L'âge de nos 27 patients se situait entre 1 an et 19 ans, avec une moyenne de 9,48 et une médiane de 7ans. La tranche d'âge comprise entre 5-10 ans était la plus touchée (48%).

Age	Nombre de cas	Pourcentage %
<5	2	7%
[5-10[13	48%
[10-15[4	15%
[15 -20[8	30%

Tableau 5 : Répartition des cas par tranches d'âge.

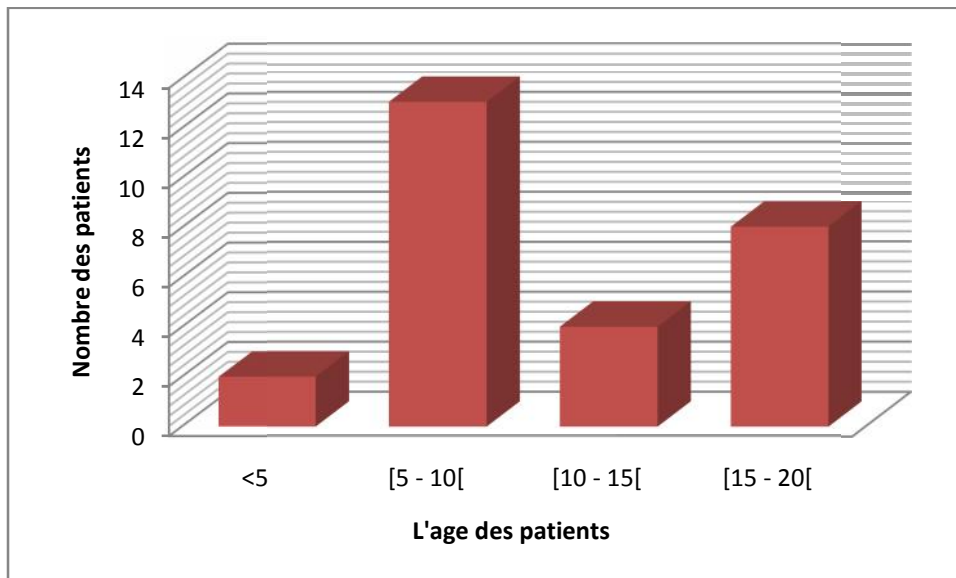


Figure 27 : Répartition des cas selon l'âge

1.2. Répartition selon le sexe :

Parmi nos 27 malades, 16 sont de sexe masculin (soit 59 %) et 11 de sexe féminin (soit 41 %) ; le sexe ratio H / F est de 1,45 (tableau 6 et fig.28).

Chapitre III : Résultats

Sexe	Nombre de cas	Pourcentage %
Femmes	11	41%
Hommes	16	59%
Total	27	100%

Tableau 6 : Répartition des cas de médulloblastome par sexe

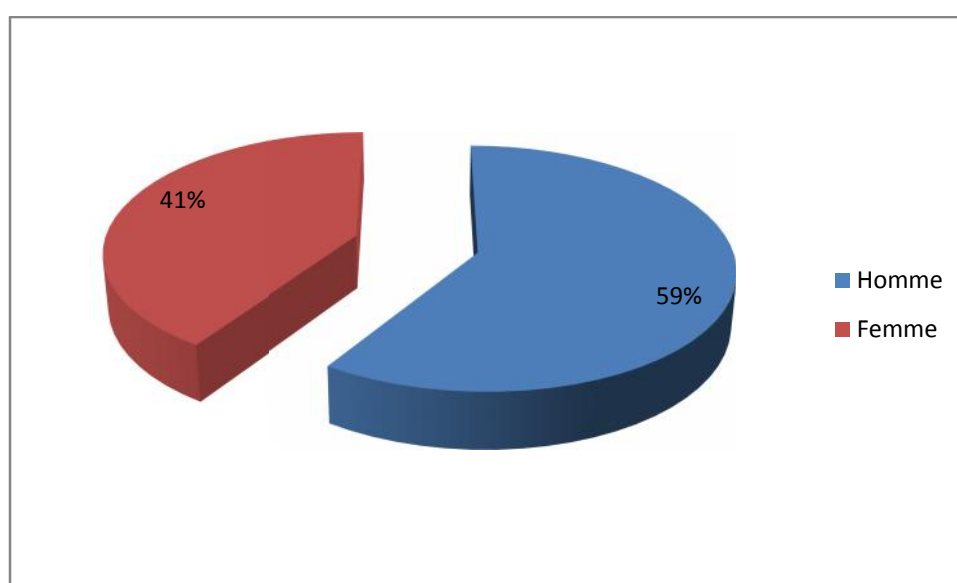


Figure 28 : Répartition des cas selon le sexe

2. Symptomatologie clinique : Les principaux syndromes cliniques relevés sont les suivants :

2.1. Syndrome d'hypertension intracrânienne

2.1.1. Vomissements et céphalées :

Parmi nos 27 malades, 20 ont présenté une hypertension intracrânienne (vomissements et céphalées) soit 74% des cas.

2.1.2. Troubles visuels :

1 malade avait des troubles visuels à type de brouillard visuel et baisse de l'acuité visuelle

Le fond d'œil a été réalisé chez 3 malades, il a objectivé un œdème papillaire dans 2 cas et était strictement normal dans 1 cas.

Chapitre III : Résultats

2.2. Syndrome cérébelleux :

Il a été noté chez 15 patients de notre série. Il était stato-cinétique dans 11 cas (soit 73 %) et statique dans 4 cas (soit 27 %) (tableau 7 et fig. 29).

Syndrome cérébelleux	Nombre de cas	Pourcentage %
Statique	4	27%
Stato-cinétique	11	73%

Tableau 7: Répartition selon le type du syndrome cérébelleux

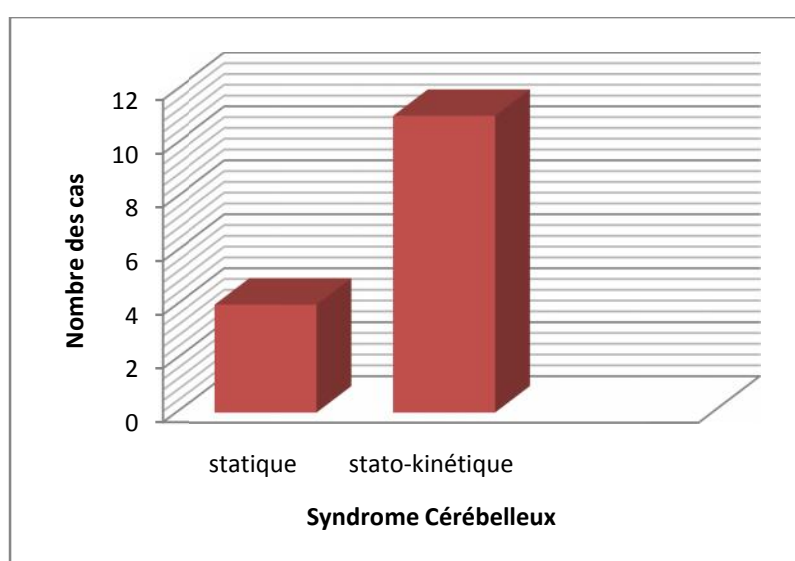


Fig.29 Répartition des cas selon le type de syndrome cérébelleux

2.3. Le syndrome vestibulaire:

Il comprend le vertige, le signe de Romberg, un nystagmus horizontal, vertical ou rotatoire, uni ou bilatéral. Nous avons noté un seul patient avec ce syndrome.

2.4. Autres signes :

- Troubles de conscience: 02 malades
- Cervicalgies : 01 malade
- 01 malade avec un syndrome de détresse respiratoire avec encombrement bronchique (tableau grave)

Chapitre III : Résultats

3. Imagerie médicale:

L'imagerie médicale (TDM et/ou IRM) a été réalisée chez tous nos patients.

3.1. Tomodensitométrie (TDM) cérébrale

Tous les malades de notre série ont bénéficié d'un scanner cérébral qui a permis de mettre en évidence le processus tumoral dans tous les cas.

3.1.1. Topographie (tableau 8 et fig. 30)

Le siège de la tumeur a été précisé dans tous les cas ; le vermis cérébelleux représente la localisation préférentielle avec 26 cas (soit 96%) et 1 seul cas latéralisé (4%)

localisation	Nombre de cas	pourcentage
Vermien	26	96%
latéralisé	01	4%

Tableau 8 : Différentes localisations du Médulloblastome.

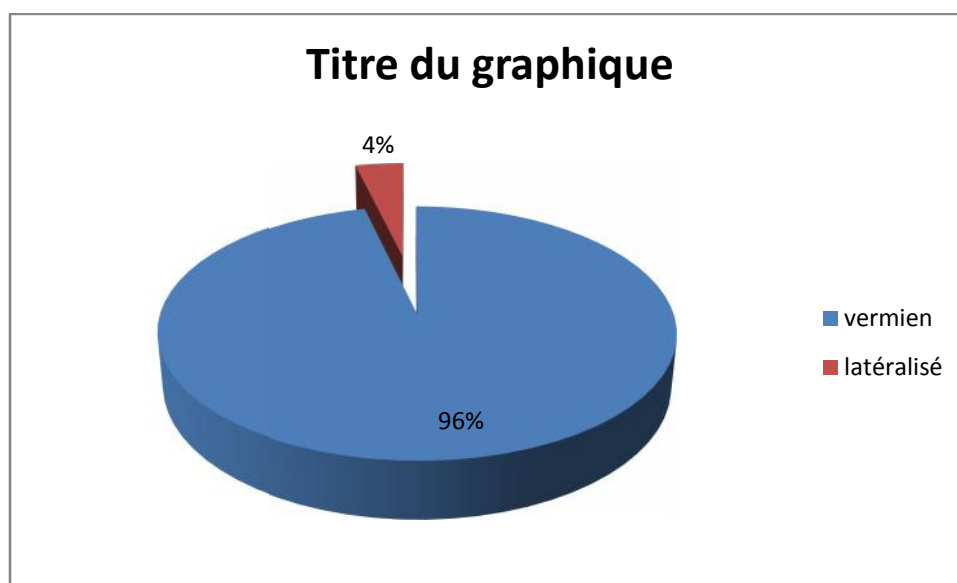


Fig.30 Répartition des cas selon la localisation du médulloblastome

3.2. Imagerie par résonance magnétique (IRM) :

27 malades soit 100 % des cas ont bénéficié d'une IRM cérébrale préopératoire. L'IRM est indispensable pour les chirurgiens afin qu'ils identifient les rapports exacts de la tumeur avec les structures critiques telles que le 4^{ème} ventricule et les pédoncules cérébelleux.

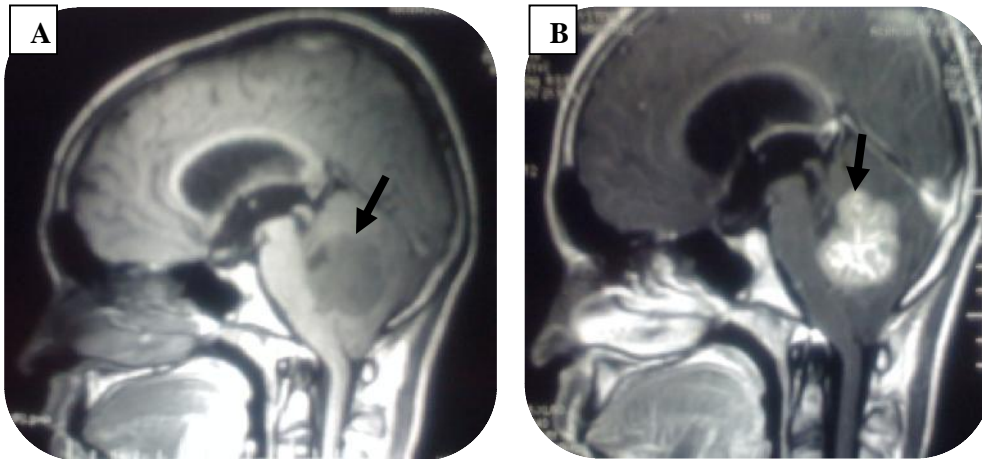


Fig. 31 : IRM en coupe sagittale. A : processus intra V4, hypo intense en T1, B : Prise de contraste homogène

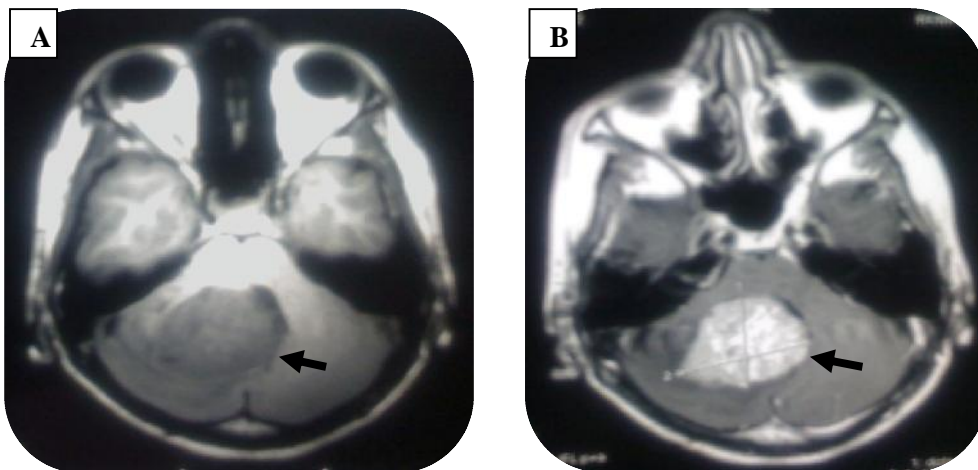


Fig. 32 : IRM en coupes axiales. A : Hypo intense en T1, B : prise de contraste homogène

4. Traitement :

4.1. Traitement chirurgical :

4.1.1. Traitement de l'hydrocéphalie (dérivation ventriculo-péritonéale) (Annexe 7)

Tous nos patients ont bénéficié d'une dérivation ventriculo-péritonéale avant ou en même temps que la chirurgie d'exérèse de la tumeur.

4.1.2. Chirurgie d'exérèse tumorale (fig.33) :

Elle représente la première étape du traitement du médulloblastome, et a un rôle diagnostique et thérapeutique.

Chapitre III : Résultats

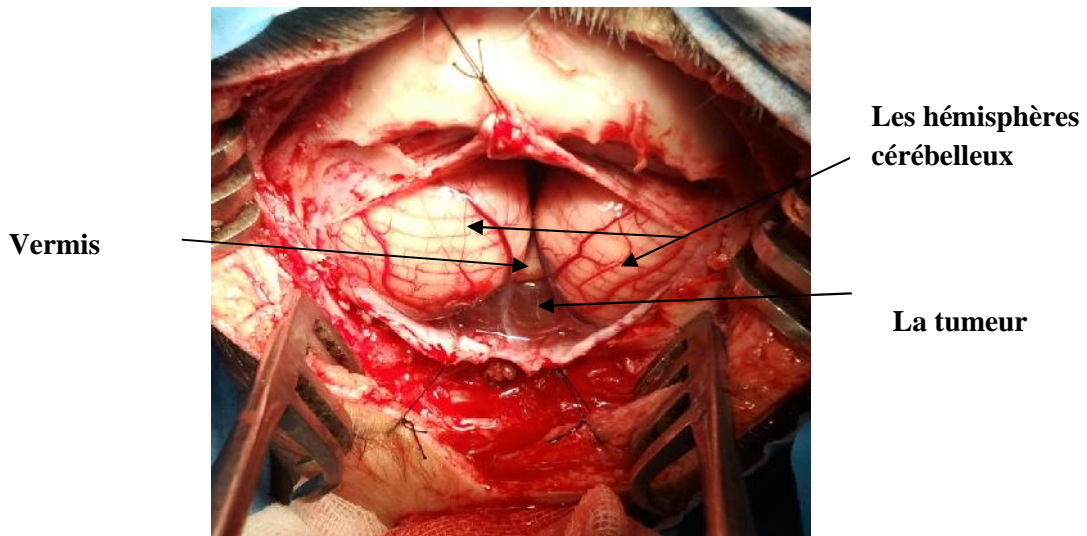


Figure. 33 : Vue per opératoire : la tumeur est visualisée dans la grande citerne

Tous nos malades ont été opérés avec confirmation histologique du diagnostic de médulloblastome.

Les patients ont été opérés en position assise ; ce qui a pour avantage de faciliter la dissection en empêchant l'accumulation de sang au fond de la cavité opératoire.

Cependant, elle présente le risque d'embolie gazeuse.

L'exérèse a été précisée dans 16 cas (tableau 9 et fig. 34) :

- Macroscopique totale dans 09 cas (soit 56%).
- Subtotale dans seulement 06 cas (soit 38%), vu le caractère hémorragique de la tumeur où les modifications hémodynamiques per opératoires (la survenue de tachycardie, de bradycardie et hypertensio).
- large ou partielle dans 1 seul cas (soit 6%)

La qualité d'exérèse n'a pas été précisée dans 11 cas.

Qualité d'exérèse (Macroscopique)	Nombre de cas	Pourcentage %
Total	09	56%
Subtotale	06	38%
partielle	01	6%

Tableau 9: Qualité d'exérèse tumorale.

Chapitre III : Résultats

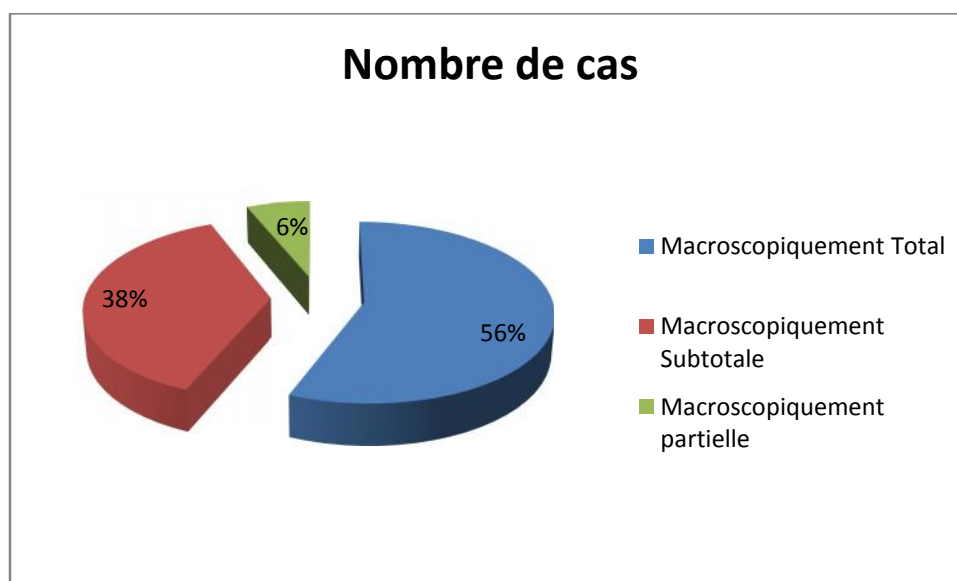


Fig. 34 Répartition des cas selon la qualité d'exérèse tumorale

4.1.3. Mortalité opératoire

Elle comprend la mortalité per opératoire et celle observée au cours du premier mois suivant l'intervention.

Dans notre série, aucun malade n'est décédé en per-opératoire. Par contre 2 le sont au 5^{ème} et 7^{ème} jour post opératoire.

4.2. Traitement adjuvant

4.2.1. Radiothérapie

La radiothérapie est la deuxième étape obligatoire du traitement du médulloblastome. Il s'agit d'une irradiation crânio-spinale avec une surimpression de la fosse cérébrale postérieure.

22 patients de notre série soit 82% avec un âge > 3ans ont reçu une radiothérapie adjuvante.

4.2.2. Chimiothérapie

La chimiothérapie semble diminuer le risque de survenue de métastases extra neurales. D'autre part, elle est la seule modalité de traitement adjuvant chez les petits (< 3 – 5 ans).

25 patients de notre série soit 93% ont reçu une chimiothérapie adjuvante. Il s'agit des 22 patients qui ont eu une radiothérapie et de 3 autres patients qui avaient moins de 3 ans et qui n'ont pas reçu de radiothérapie.

Chapitre III : Résultats

5. Anatomie pathologique

Tous nos patients opérés avaient une confirmation histologique.

13 cas ont bénéficié en premier lieu d'un examen extemporané de type smear en faveur du médulloblastome confirmé après par l'étude histologique définitive de la pièce d'exérèse.

5.1. Macroscopie

Le médulloblastome est une tumeur solide, rouge-grisâtre, molle, friable à limite nette et infiltrant les espaces péri-vasculaires des tissus de voisinage. Il existe des zones ramollies de nécrose et/ou liquidiennes.

5.2. Microscopie

5.2.1. Histologie

La réévaluation histologique a confirmé le type classique chez les 27 patients (fig. 35 à 41)

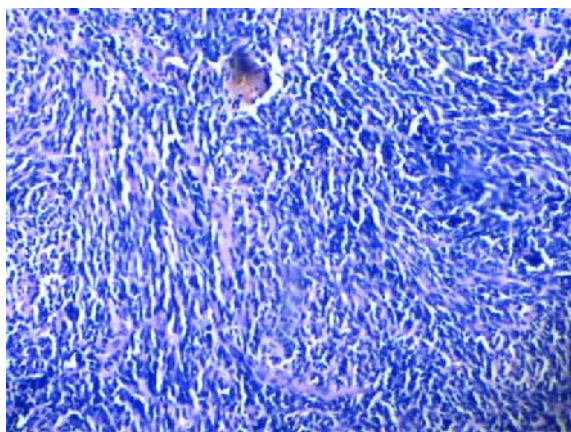


Figure.35 : Coupe histologique d'un médulloblastome (HE X 10) : aspect de cellules indifférenciées disposées en nappe

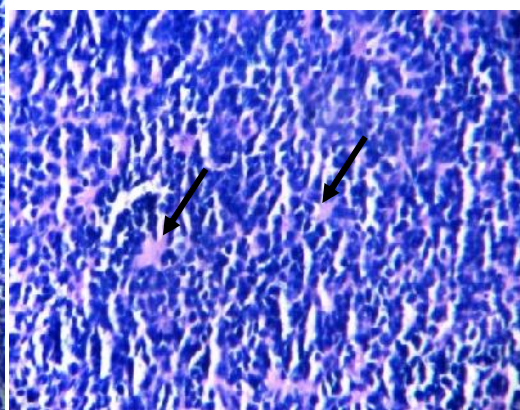


Figure.36 : Coupe histologique d'un médulloblastome (HE X 40) : présence de rosettes de Homer - Wright

Chapitre III : Résultats

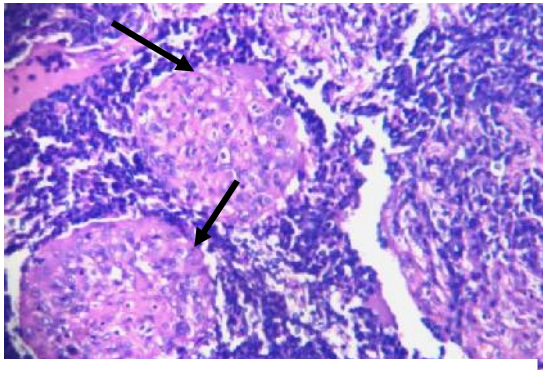


Fig. 37 : coupe histologique d'un médulloblastome (HE X 10) : montrant une prolifération micro-vasculaire

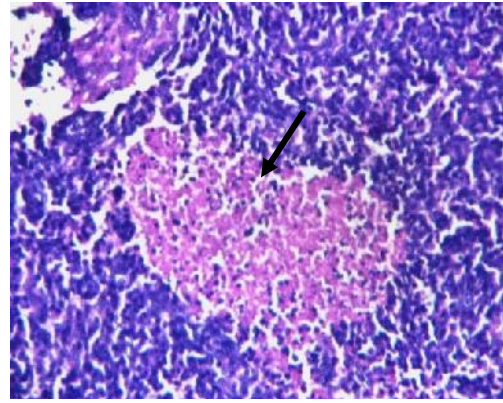


Fig. 38: coupe histologique d'un médulloblastome (HE X 10) : zone centrale de nécrose

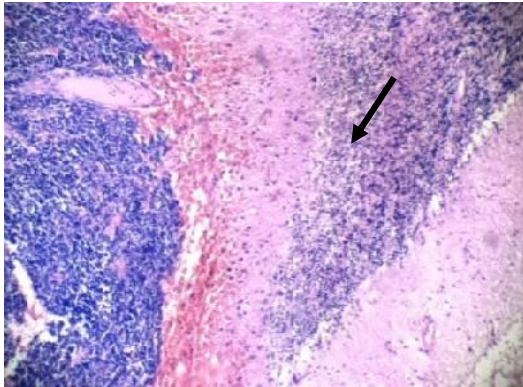


Figure.39 coupe histologique d'un médulloblastome de type classique (x 4) : montrant une infiltration de parenchyme cérébelleux

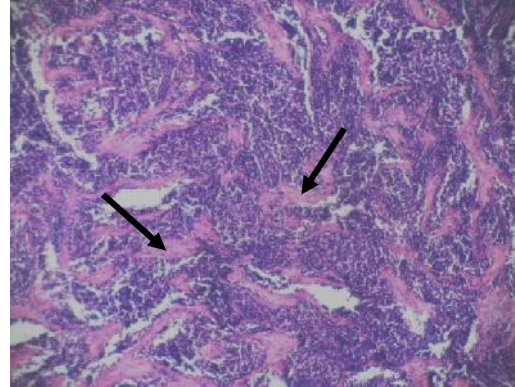


Figure. 40 coupe histologique d'un médulloblastome de type classique(x 10) : montrant des foyers de remaniement fibreux

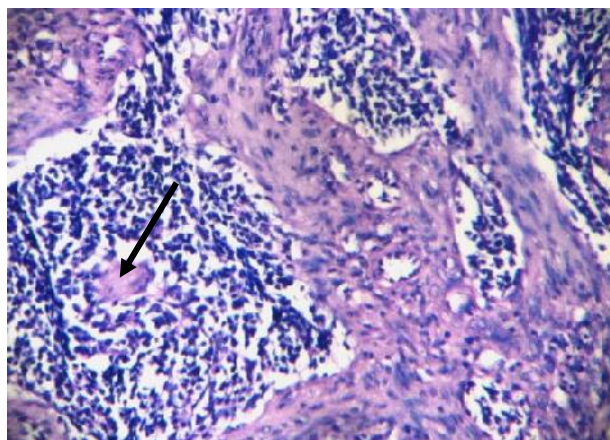


Fig. 41 coupe histologique d'un médulloblastome de type classique HE (Gx10) avec zone de différenciation gliale

Chapitre III : Résultats

5.2.2. Etudes immuno-histochimiques

5.2.2.1. Le marqueur de transcription de la β -caténine

L'expression de la β -caténine est retrouvée dans presque tous les cas de notre série 23 cas (85%). Elle était négative dans 2 cas (7,5%). Les résultats étaient ininterprétables dans les 2 cas restants (7,5%) (tableau 10 et fig.42)

β -caténine	Positive	Négative	Ininterprétables	Total
Nombre	23	2	2	27
%	85%	8%	7%	100%

Tableau 10 : Expression de β -caténine dans les 27 cas de notre série

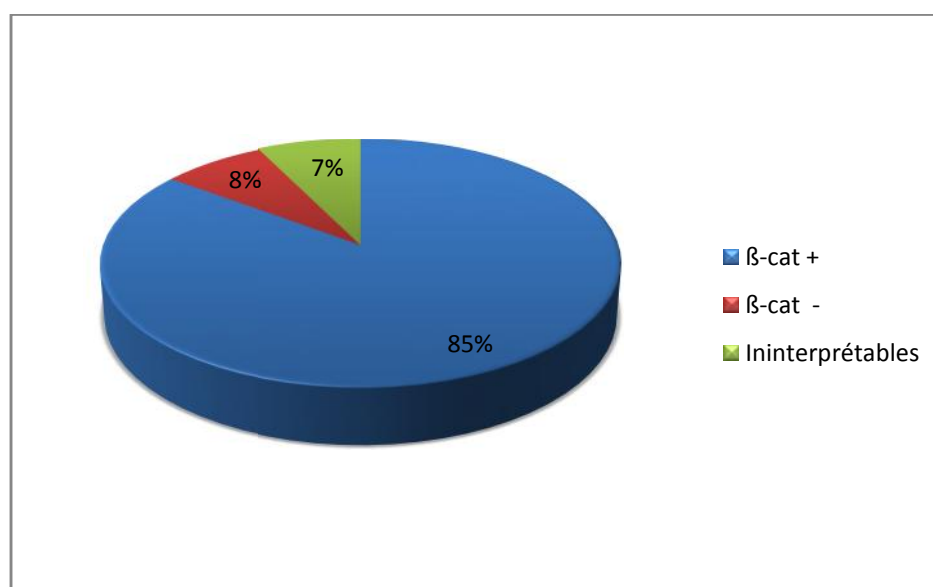


Figure.42 Répartition de l'expression de la β -caténine

5.2.2.2. Répartition de la positivité de marquage anti β -caténine selon le site d'expression au niveau cellulaire

Dans les 23 cas positifs (85%) nous retrouvons une expression cytoplasmique dans 17 cas soit 74% et une expression nucléaire dans 6 cas soit 26% (tableau 11 et fig.43 à 46).

Chapitre III : Résultats

Expression de b-caténine	Cytoplasmique	Nucléaire	Total
Nombre	17	6	23
%	74%	26%	100

Tableau 11 : Répartition de la positivité de marquage anti b-caténine selon le site d'expression

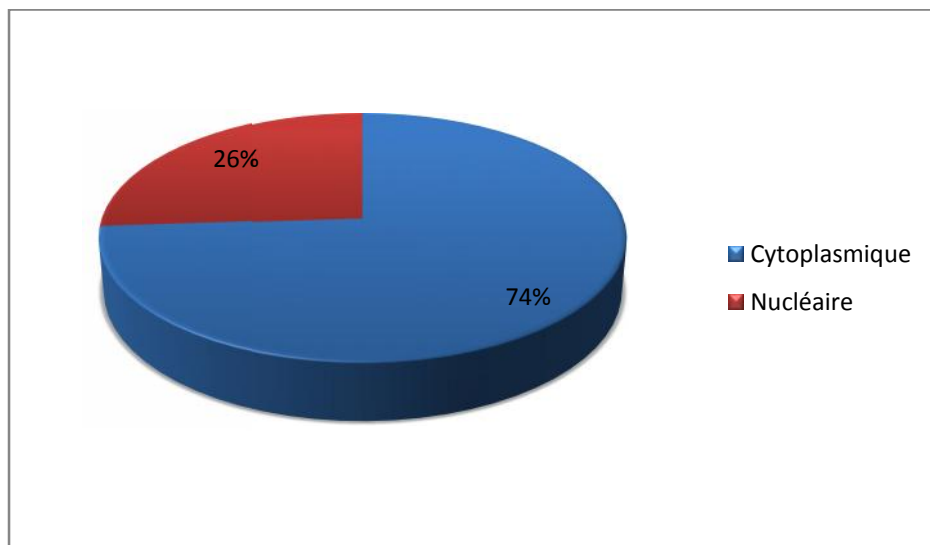


Fig. 43 Répartition de la positivité de marquage anti b-caténine selon le site d'expression

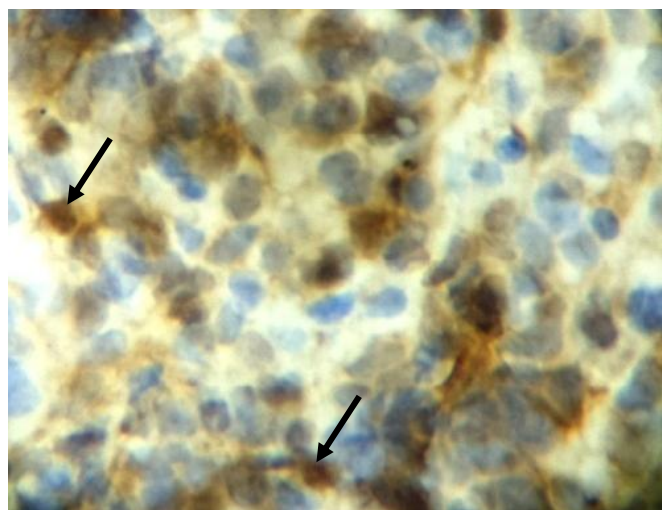


Fig. 44: IHC (Gx40): médulloblastome de type classique montrant une positivité nucléaire faible à la b-caténine

Chapitre III : Résultats

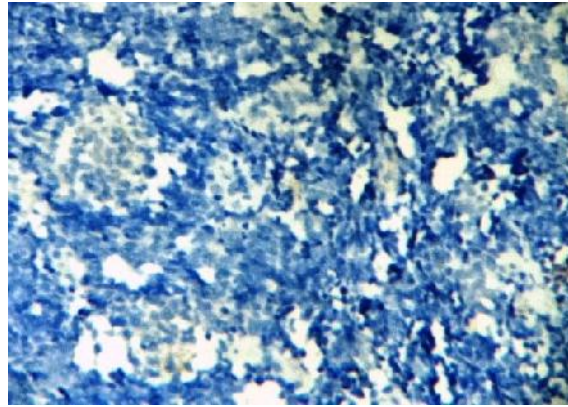


Fig. 45: IHC (Gx10): médulloblastome de type classique montrant une négativité à la β -caténine

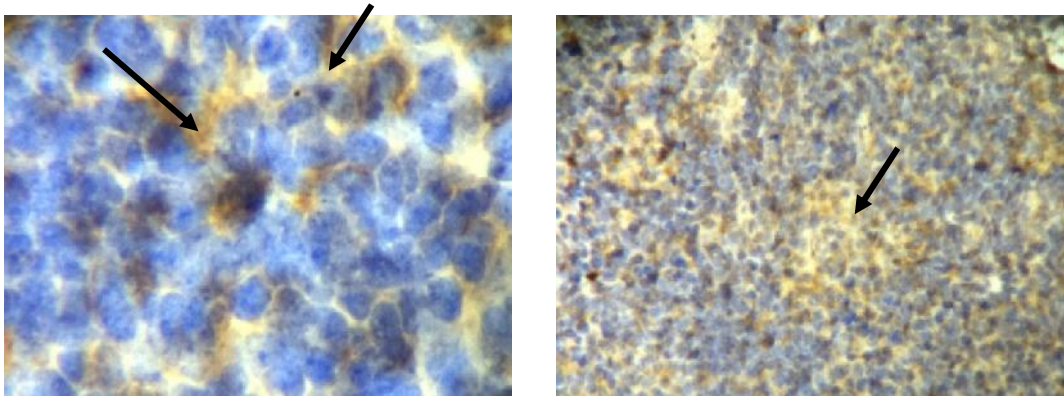


Fig. 46. (A) IHC (Gx40): médulloblastome de type classique montrent une positivité cytoplasmique faible à la β -caténine, (B) IHC (Gx10)

Par ailleurs, on déplore 02 décès, tous survenus en postopératoire immédiat au service suite à une complication chirurgicale.. Et 03 patients sont décédés après la chirurgie d'exérèse tumorale (soit 11 %), avec des délais entre 6mois et 22 mois, la cause du décès n'a pas été précisée

Chapitre IV : Discussion

Notre étude consiste en une réévaluation de 27 cas de médulloblastome de type classique colligés dans le service de Pathologie et Neurochirurgie du CHU Mustapha Bacha sur une période de 15 ans allant de 2000 à 2014.

Le médulloblastome est une tumeur embryonnaire maligne (appartenant à la famille des tumeurs primitives neuro-ectodermiques).

L'origine de cette tumeur reste dans le doute.

1. L'âge et le sexe

Cette tumeur est plus fréquente chez l'enfant (plus de 70% des cas) **Vagner.C et al., 2003 [17]**. Dans notre série l'âge varie de 1an à 19 ans avec une moyenne de 9,48 années et une médiane de 7 ans. La tranche d'âge comprise entre 5-10 ans était la plus touchée, soit 48% des cas.

L'étude de **John Mealey, 1977 [18]** sur 45 cas retrouve une moyenne d'âge de 8 ans ; celle de **Roger J.Packer, 1996 [19]** portant sur son 545 cas objective une moyenne d'âge de 6,2 ans. L'âge moyen de notre série est légèrement supérieur à celui de ces deux séries.

Nous avons noté une prédominance masculine dans notre série avec un pourcentage de 59% et un sexe ratio M / F de 1,45. Ce résultat rejoint les données de la littérature comme cela a été rapporté dans la série de **Farwell JR, 1984 [20]** et **Weil, 1998 [21]** où l'incidence du médulloblastome est plus élevée chez l'homme que chez la femme avec un sexe ratio de 1,33 et 1,32 respectivement.

2. Signes cliniques

2.1. Syndrome d'hypertension intracrânienne

L'hypertension intracrânienne (HTIC) est définie par l'augmentation de la pression intracrânienne au delà de 15 mm Hg (la valeur normale se situant aux alentours de 10 mm Hg en position couchée) (**Irthum.B ET Lemaire.JJ, 1999**) [22]. Il se traduit cliniquement par des céphalées associées à des vomissements. Ce syndrome constitue le mode de révélation prédominant dans notre série (97,3% des cas). Il est aussi le principal mode de révélation dans la plupart des séries de la littérature comme celle d'**Atlassi.A 2006 [23]** avec 100% des cas et celle de **Mottolese, 2009 [24]** avec 80% des cas.

Chapitre IV : Discussion

2.2. Syndrome cérébelleux

Il correspond à l'ensemble des symptômes dus à l'invasion et / ou à la compression des structures cérébelleuses et se manifeste par des troubles statiques et / ou des troubles de l'exécution des mouvements (cinétique). Il est présent chez 15 patients de nos cas (27% statique et 73% stato-cinétique). La fréquence de ce syndrome est variable selon les séries. Il est présent dans 85% des cas de **Sivasankaran A et al 2006 [25]** et dans 30% des cas de **Fransolet.A.C, et al., 2007 [26]** alors que **Atlassi.A, 2006 [23]** le retrouve dans 100% de ses cas.

2.3. Syndrome vestibulaire

L'atteinte vestibulaire résulte de la compression des noyaux vestibulaires situés sous le plancher du 4^{ème} ventricule, et se traduit par :

- des vertiges : ils constituent le symptôme principal.
- un nystagmus horizontal, vertical ou rotatoire.
- une déviation des index
- une épreuve de Romberg positive (tendance à la chute en position debout aggravée par l'occlusion des yeux).

Nous avons noté 1 seul cas dans notre série. **Nachite.F, 2013 [2]** le rapporte lui aussi une seule fois dans une série de 37 cas alors que la fréquence de ce syndrome est de 27,5% dans la série de la marocaine **M. Nhamoucha Y. 2011 [1]** constituée de 40 enfants.

2.4. Troubles visuels

La baisse de l'acuité visuelle est assez fréquente et se traduit par une simple diminution, ou à un stade plus avancé, par la cécité totale avec atrophie optique.

Une diplopie est le plus souvent retrouvée ; elle est due à une paralysie de la VI^{ème} paire crânienne. Cette dernière est généralement due à l'HTIC et n'a donc aucune valeur localisatrice (**Cassidy.L et al., 2000 [27]**, **Riss.I 2005 [28]**).

Les troubles visuels à type de brouillard visuel et baisse de l'acuité visuelle ont été retrouvés dans 65% des cas dans l'étude réalisée par **M. Nhamoucha Y. 2011 [1]**.

Nous n'avons retrouvé qu'un seul malade avec ces troubles dans notre série.

D'autres signes peuvent compliquer la triade classique d'HTIC notamment :

- les troubles de conscience qui peuvent aller de la simple somnolence au coma. Ils ont été notés chez un enfant dans la série de **Nachite .F, 2013 [2]** et dans 15 % des

Chapitre IV : Discussion

cas de la série de **M. Nhamoucha, 2011 [1]**. Nous avons constaté ces troubles chez 2 enfants de notre série.

3. Imagerie médicale

La tomodensitométrie (TDM) et notamment l'imagerie par résonance magnétique (IRM) représentent actuellement les modalités incontournables pour le diagnostic et le bilan d'extension du médulloblastome (**Combaz X et al., 2008 [29]**).

3.1. Tomodensitométrie

Chez l'enfant, la topographie de la tumeur est plutôt vermienne avec un pourcentage variable selon les séries de la littérature. Dans notre série, la localisation préférentielle était le vermis à raison de 96% des cas, puis les hémisphères cérébelleux dans 4 % des cas. **Atlassi A., 2006 [23]** retrouve une localisation vermienne dans 53,84 % des cas et hémisphérique dans 38,46% des cas et les 7,7 % restants ont une localisation intraventriculaire.

Les résultats de la série de **Azizi R., 2004 [30]** sont similaires (59 % de localisation vermienne, 19 % de localisation hémisphérique et 22 % au niveau du quatrième ventricule). Alors que dans la série de 40 enfants de **M. Nhamoucha Y 2011 [1]**, 31 avaient une localisation vermienne soit 77,5% et 9 avaient une localisation au niveau des hémisphères cérébelleux soit 22,5%.

3.2. Imagerie par résonance magnétique

L'IRM permet d'obtenir des coupes les trois plans de l'espace ; sa sensibilité est bien supérieure à celle du scanner (**Thiesse P, 2009 [31]**; **Chanalet S et al., 2004 [32]**)

De plus elle précise:

- la situation exacte de la tumeur, ses dimensions et le retentissement sur les cavités ventriculaires. Elle permet parfois d'appréhender le caractère infiltrant au niveau du 4ème ventricule, du tronc cérébral, des pédoncules cérébelleux et l'extension à travers les trous de Lushka.
- l'existence de métastase supratentorielle et/ou d'une dissémination leptoméningée (illustrée en règle par la prise de contraste au niveau leptoméningé).

Tous nos patients ont bénéficié d'une IRM cérébrale préopératoire.

Alors que dans la série de 37 enfants de **Nachite.F en 2013 [2]**, 31 malades soit 84 % des cas ont bénéficié d'une IRM cérébrale préopératoire.

Chapitre IV : Discussion

4. Traitement

4.1. Traitement Chirurgical

4.1.1. Traitement de l'hydrocéphalie :

Tous nos patients ont bénéficié d'une dérivation ventriculo-péritonéale. Le taux de dérivations est de 24,3% dans l'étude de **Nachite. F 2013 [2]** et de 30% dans celle de **Fronsolet A.C et al 2007 [26]**.

4.1.2. Chirurgie de la tumeur:

La qualité d'exérèse dépend du degré d'infiltration du tronc cérébral et/ou des pédoncules cérébelleux. Dans la série de **Mottolese et al en 2007 [33]**, 71,06% des patients ont eu une exérèse macroscopique totale alors que les 28,94% restants ont eu une exérèse partielle. La série d'**Atlassi. A 2006 [23]** comporte seulement 47,62% d'exérèse macroscopique totale ; elle a été subtotale dans 23,81% des cas et partielle dans 28,57 %. **M. Nhamoucha Y 2011 [1]** rapporte une exérèse macroscopique totale dans 53,84 % des cas et partielle dans 46,15 %.

Dans notre série, la qualité d'exérèse a été précisée dans 16 cas avec 56 % d'exérèse macroscopique totale, 38% de subtotale et 6% d'exérèse partielle. Elle n'a pas été notée sur les protocoles opératoires dans 11 cas soit 41%.

L'exérèse chirurgicale du médulloblastome est une partie incontournable du traitement cependant elle n'est pas suffisante car après chirurgie exclusive, le risque de rechute atteint 75 à 100 % des cas de **Evans AE et al., en 1990 [34]**.

4.2. Traitement adjuvant

Le médulloblastome est une tumeur hautement radio-sensible, par conséquent l'irradiation est une partie incontournable du traitement. Dans les années 1950 selon **Paterson.E et Farr.F en 1953 [35]** l'association d'une irradiation de tout le système nerveux central a modifié le pronostic de cette maladie et a permis d'obtenir un nombre important de guérison. Le taux de survie à 05 ans en cas de chirurgie seule est de 2% selon l'études de **Whelan H.T et al., 1998 [36]**, contre 70 à 80 % lorsque la radiothérapie est associée à la chirurgie selon l'étude de **Harir.N 2006 [37]**.

La chimiothérapie a pendant longtemps été réservée aux récives. Il a été prouvé récemment qu'elle était efficace et qu'elle améliorait le pronostic. Une étude européenne randomisée a montré une survie sans progression à 05 ans, de 75 % pour les patients traités par chimiothérapie et radiothérapie versus 60 % pour les patients

Chapitre IV : Discussion

traités par radiothérapie seule (**Taylor RE et al., 2003**) [38]. Il est important de noter qu'elle constitue la seule forme de traitement pour les tous petits.

Dans notre série la mortalité post opératoire est de 7,4% (2 patients). 22 patients ont reçu une radiothérapie associée à une chimiothérapie (88%). Les 3 patients restants (12%) ont reçu une chimiothérapie seule car ils avaient moins de 03 ans.

5. Etude anatomopathologique

L'activation de la voie Wnt/ β -cat se produit dans 10 à 15% des médulloblastomes et a été récemment décrite comme un marqueur de pronostic favorable de certains patients (**Fattet S et al., 2009**) [39].

Nous avons évalué l'expression de la protéine bêta-caténine chez 27 médulloblastomes de l'enfant de type classique. Cet élément constitue un facteur pronostique selon **Fattet S et al., 2009** [39] qui a fait une étude immunohistochimique à propos d'une série de 72 médulloblastomes pédiatriques et a abouti aux conclusions suivantes :

Une coloration nucléaire large (> 50% des cellules tumorales) dans 06 cas, une coloration nucléaire focale (<10% des cellules) dans trois cas et une coloration limitée au cytoplasme dans 58 cas. Les autres cas étaient négatifs (05 cas). Les résultats de cet auteur ont objectivé une mutation du gène CTNNB1 dans tous les cas qui avaient une nucléo-positivité large de la bêta-caténine. Les profils d'expression génétiques de ces cas montrent une forte activation de la voie Wnt / beta-caténine. De manière remarquable, cinq des six de ces tumeurs a montré une perte complète du chromosome 6. En revanche, la mutation CTNNB1, l'activation de la voie Wnt et la perte du chromosome 6 n'ont jamais été objectivées dans les cas avec une coloration nucléaire focale de la bêta-caténine et dans les tumeurs avec coloration cytoplasmique ou négative. Ces données analysées avec la survie des patients concluent au fait que les patients avec mutation du CTNNB1 étaient plus âgés que les patients sans mutation et qu'ils avaient une période de rémission plus importante. Depuis cette étude, d'autres études ont été réalisées par **David W. Ellison** en 2011 [40,41] confirmant ces constatations et objectivant que la monosomie 6 est fortement associée aux tumeurs de Wnt.

Le coréen **Hye Sook Min et al., 2013** [42] , effectue une étude sur 74 patients qui objective **18,9%** des cas avec la mutation du gène CTNNB1 et/ou un immuno-

Chapitre IV : Discussion

marquage de la β -caténine nucléaire et/ou une monosomie 6 ; ce groupe a été inclus dans le groupe de médulloblastome Wnt. La survie des patients de ce groupe était meilleure que celle observée dans les groupes Shh ou non-Wnt/Shh.

Nos résultats montrent un immuno-marquage nucléaire focal de la bêta-caténine (<10% des cellules tumorales) dans six cas. Les autres cas présentaient soit un signal strictement limité au cytoplasme (17 cas) soit négatif (02 cas).

Au total, ces données couplées aux observations précédentes de la littérature montrent que les tumeurs avec mutation du CTNNB1 représentent un sous-groupe moléculaire distinct de médulloblastome avec un pronostic favorable. Ceci pourrait aboutir dans le futur à la création d'un nouveau groupe dans la stratification du risque qui serait le groupe à bas risque. Il se pourrait donc qu'une désescalade des doses de radiothérapie et de chimiothérapie puisse être envisagée.

Conclusion

Le médulloblastome est une tumeur fréquente chez l'enfant. Le diagnostic est fortement suspecté grâce aux données cliniques et radiologiques ; cependant il n'est confirmé que par l'histologie. Le diagnostic peut être tardif dans certains cas en particulier chez les tout petits et dans les cas avec forme clinique digestive pure.

Les progrès en matière d'anatomie pathologique ont permis d'identifier plusieurs types histologiques qui ont une relation étroite avec le pronostic ; d'autre part il est impératif de faire la différence entre le médulloblastome et l'ATRT car les pronostics de ces deux tumeurs sont complètement différents. La classification anatomo-pathologique OMS 2007 est actuellement un des éléments clés de la stratification du risque des médulloblastomes. Une meilleure compréhension des aspects moléculaires a permis de conclure au fait qu'il n'existe pas un seul type de médulloblastome mais plusieurs types dont le pronostic est différent ; de plus certaines données biologiques couplées aux données histologiques sont actuellement de plus en plus incluses dans les systèmes de stratification du risque (amplification du c-Myc et implication de la voie Wnt). La qualité d'exérèse est fortement corrélée à la survie. Par conséquent le but de la chirurgie doit être l'exérèse la plus totale possible ; La radiothérapie est un des éléments incontournables du traitement. Celle-ci engendre malheureusement un nombre assez conséquent de complications qui sont plus importantes lorsque les doses sont élevées (patients à haut risque). La chimiothérapie fait partie intégrante du traitement. Les meilleurs résultats sont obtenus grâce à une combinaison de chirurgie, radiothérapie et de chimiothérapie. La diminution de la survenue des complications en relation avec ces traitements est primordiale et constitue actuellement le principal but de beaucoup de recherches. L'immuno-marquage nucléaire positif à la caténine permet d'identifier les médulloblastomes Wnt dont le pronostic est excellent. Ce groupe de médulloblastomes est caractérisé par un type histologique classique, avec une mutation du gène CTNNB1 et/ou une hyper activation de la voie Wnt et/ou une perte du chromosome 6. Des études et des protocoles portant sur ces médulloblastomes Wnt qui peuvent constituer dans le futur peut être un groupe à bas risque et où les traitements adjuvants seraient moins lourds (désescalade de doses). Il est donc très capital d'intégrer l'immuno-marquage de la bêta caténine dans les

médulloblastomes de type classique. La technique doit être rigoureuse car d'elle va dépendre le pronostic et peut être dans le futur les doses de traitement.

Il est important de noter aussi que le traitement va de plus en plus être taylorisé du fait des progrès constants en génétique et en biologie moléculaire.

Les références bibliographiques

1. *Nhamoucha M Y: Les Médulloblastomes (à propos de 40 cas). Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Faculté de Médecine et de Pharmacie (thèse) Fes 2011*
2. *Nachite F : Médulloblastome chez l'enfant ; expérience de l'Institut National d'Oncologie, Faculté de Médecine et de Pharmacie (thèse) Rabat 2013*
3. *Rhoton A L Jr: Cerebellum and fourth ventricle. Neurosurgery 2000; 47(3): 7-27*
4. *Keith L M, Arthur F. D: Clinically Oriented Anatomy, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2006; 7:901*
5. *Bouchet A, Guilleret J : Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle, le système nerveux central, 2ème ed. SIMEP, Paris 1991.*
6. *Haines DE: Neuroanatomy an atlas of structure, sections, and systems 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2004*
7. *Standring S: The anatomical basis of clinical practice. Gray's anatomy, 39th ed Elsevier, 2008*
8. *Afifi AK, Bergman RA: Functional neuroanatomy; text and atlas 2nd ed. McGraw-hill 2005*
9. *Yebdri Ch : Généralités sur l'anatomie de système nerveux Université Mouloud Mammeri Faculté de Medcine 2012-2013*
10. *Bakhti S, Gachi F, Terkmani F, Tighilt N, Djennas M : Les Médulloblastomes de l'enfant 2014*
11. *Prevotat L : Modulation par le monoxyde d'azote de la voie de signalisation de la b caténine lors de l'apoptose des cellules cancéreuses coliques humaines, Ecole Pratique Des Hautes Etudes Sciences De La Vie Et De La Terre (thèse) 2003*
12. *Belloir E: Fonction d'une forme oncogénique de b-caténine (b-catDEx3) dans le lignage mélanocytaire, Ecole Pratique Des Hautes Etudes Sciences De La Vie Et De La Terre (thèse) 2006*
13. *Bienz M: "APC: the plot thickens" Curr Opin Genet Dev 1999; 9(5): 595-603*

14. Eguether T : *Rôle de la protéine beta-caténine dans la prolifération du lignage mélanocytaire*, 4Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologies (thèse) 2009
15. Taillandier L, Blonskia M, Carrie C, Bernier V, Bonnetain F, Bourdeaut F, Thomas I.-C, Chastagner P, Dhermain F, Doz F, Frappaz D, Grill J, Guillevin R, Idbaih A, Jouvet A, Kerr C, Donadey F.-L, Padovani L, Pallud J, Sunyach M.-P : *Les médulloblastomes : revue générale*. Elsevier Masson France 2011
16. Nay Fellay C: *Medulloblastomas in adults: lessons from pediatrics*, Faculté de Biologie et de Médecine de l'Université de Lausanne (thèse) 2011
17. Vagner-Capodano AM, Zattara-Canoni H, Giocanti G, Quilichini B : *De la cytogénétique à la cytogénomique des tumeurs cérébrales ; les médulloblastomes*. *Bulletin du cancer*, Avril 2003; 90:315-8
18. Mealy J Jr, Hall PV: *Medulloblastoma in children Survival and treatment*, *Journal of neurosurgery* January 1977; 46:n°1
19. Packer J, Finlay JL: *Chemotherapy for childhood medulloblastoma and Primitive Neuroectodermal Tumors*. *The oncologist* 1996: 381-393
20. Farwell Jr, Dohrmann G, Flannery JT: *Medulloblastoma in childhood: an epidemiological study*. *J Neurosurgery* 1984;61: 657-64
21. Weil MD, Lamborn K, Michael S, Edwards MSB, Wara WM: *Influence of a Child's Sex on Medulloblastoma Outcome*. *JAMA* 1998; doi: 10.1001/jama.279(18): 1474-1476
22. Irthum B, Lemaire JJ: *Hypertension intracrânienne*. EMC (Elsevier, Paris), Neurologie 1999; 17:1-8.
23. Atlassi A: *Le médulloblastome*. *Thèse de Médecine*, Casablanca, n°90 2006.
24. Mottolèse C, Gouader I, Szathmari A, Ricci-Franchi AC, Jouvet A, Frappaz D, Carrie C : *Médulloblastome de l'enfant : à propos de 38 patients traités entre 2000 et 2008*. *Neurochirurgie* 2009; 55:524–31
25. Sivasankaran A, Sgouros S, Walsh R, Hockley A: *Medulloblastoma in Children; Birmingham Experience* *J Pediatr Neurosci* 2006; 1:49-55.
26. Fransolet AC, Born JD, Misson JP, Dresse MF, Forget P, RAUSIN L et al : *Prise en charge du médulloblastome de l'enfant*. *Rev Med (Liege)* 2007; 62:4:200-4.

27. Cassidy L, Stirling R, May K, Picton S, Doran R: *Ophthalmic complications of childhood medulloblastoma. Medical and Pediatric Oncology* 2000; 34:43-45.
28. Riss I : *Œdème papillaire dans l'hypertension intracrânienne idiopathique. EMC-Neurologie* 2005; 2:287–300.
29. Combaz X, Girard N, Scavarda D, Chapon F, Pineau S, Levrier O, Viout P, Confort-Gouny S : *Imagerie des tumeurs cérébrales de l'enfant. Journal of Neuroradiology* 2008; 35:261-7.
30. Azizi R : *Le médulloblastome de l'enfant. Thèse de Médecine, Casablanca, n°120* 2004.
31. Thiesse P : *Imagerie des tumeurs cérébrales chez l'enfant ; Techniques stratégie d'exploration. Tumeurs sous tentorielles. EMC Elsevier Masson SAS* 2009; 31:1-9.
32. Chanalet S, Lebrun-Frenay C, Frenay M, Lonjon M, Chatel M : *Symptomatologie clinique et diagnostic neuroradiologique des tumeurs intracrâniennes. EMC-Neurologie* 2004; 1:91–122.
33. Mottolèse C, Szathmari A, Ricci-Franchi A, Gigoune C, Jouvet A, Frappaz D : *Médulloblastome de l'enfant. À propos d'une série de 19 enfants traités entre 2000 et 2003. Neurochirurgie* 2007; 53:323–331
34. 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; 72:572–82
35. Paterson E, Farr F: *Cerebellar medulloblastoma ; treatment by irradiation of the whole central nervous system. Acta Radiologica* 1953; 39:323-36.
36. Whelan HT, Krouwer, Meic H: *Current therapy and new perspectives in the treatment of medulloblastoma. Pediatric Neurology* 1998; 18:103-15.
37. Harir N : *Tumeurs de la fosse cérébrale postérieure chez l'enfant. Thèse de Médecine Casablanca* 2006; n° 161.
38. Taylor Re, Bailey Cc, Robinson K et al: *Results of a randomized study of preradiation chemotherapy versus radiotherapy alone for non metastatic medulloblastoma: The International Society of Paediatric Oncology/United Kingdom Children's Cancer Study Group PNET-3 Study. J Clin Oncol* 2003; 21:1581–91.

39. Fattet S, Haberler C, Legoix P, Varlet P, Lellouch-Tubiana A, Lair S, Manie E, Raquin MA, Bours D, Carpentier S, Barillot E, Grill J, Doz F, Puget S, Janoueix-Lerosey I, Delattre O : *Beta-Catenin Status In Paediatric Medulloblastomas; Correlation Of Immunohistochemical Expression With Mutational Status, Genetic Profiles, And Clinical Characteristics* 2009; 218(1):86-94. doi :10.1002/path.2514.
40. Ellison DW, Dalton J, Kocak M, Leigh Nicholson S, Fraga CH, Neale G, Kenney AM, Brat DJ, Perry A, Yong WH, Taylor RE, Bailey S, Clifford SC, Gilbertson RJ : *Medulloblastoma; clinicopathological correlates of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups* *Acta Neuropathol* 2011; 121:381–396 doi 10.1007/s00401-011-0800-8
41. Ellison DW, Kocak M, Dalton J, Megahed H, Lusher ME, Ryan SL, Zhao W, Nicholson SL, Taylor RE., Bailey S, Clifford SC: *Definition of Disease-Risk Stratification Groups in Childhood Medulloblastoma Using Combined Clinical, Pathologic, and Molecular Variables* 2011;29 n° 11
42. Min HS, Lee JY, Kim SK, Park SH: *Genetic Grouping of Medulloblastomas by Representative Markers in Pathologic Diagnosis* 2013; 6 :265–272

Annexe 2

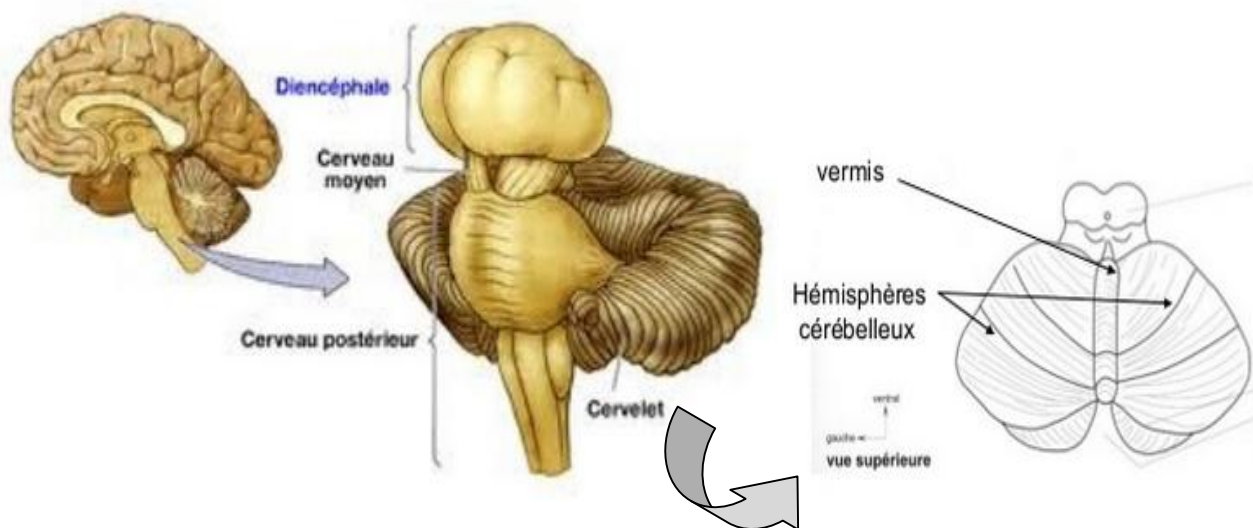


Fig. 47: Morphologie externe de cervelet

Annexe 3

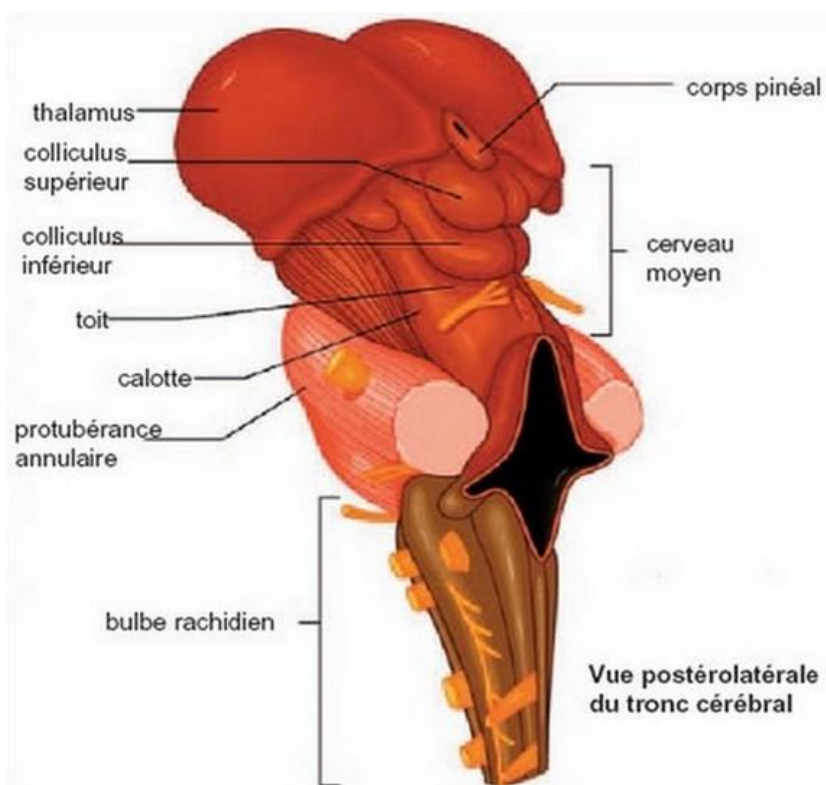


Fig. 48 Le tronc cérébral (vue postérieure)

Annexe 4

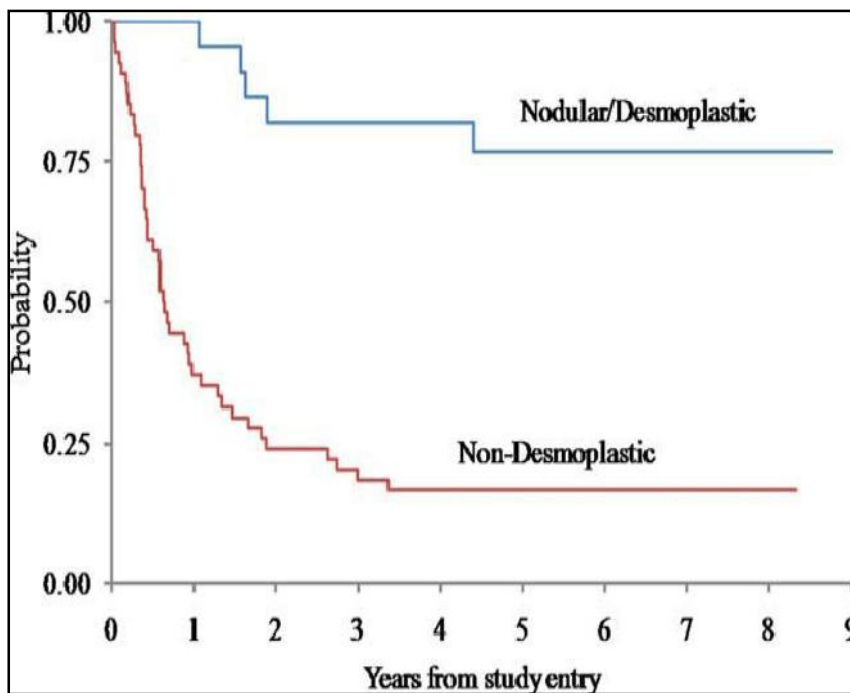


Fig. 49 survie sans récidence (différence significative $p < 0,001$)

Annexe 5

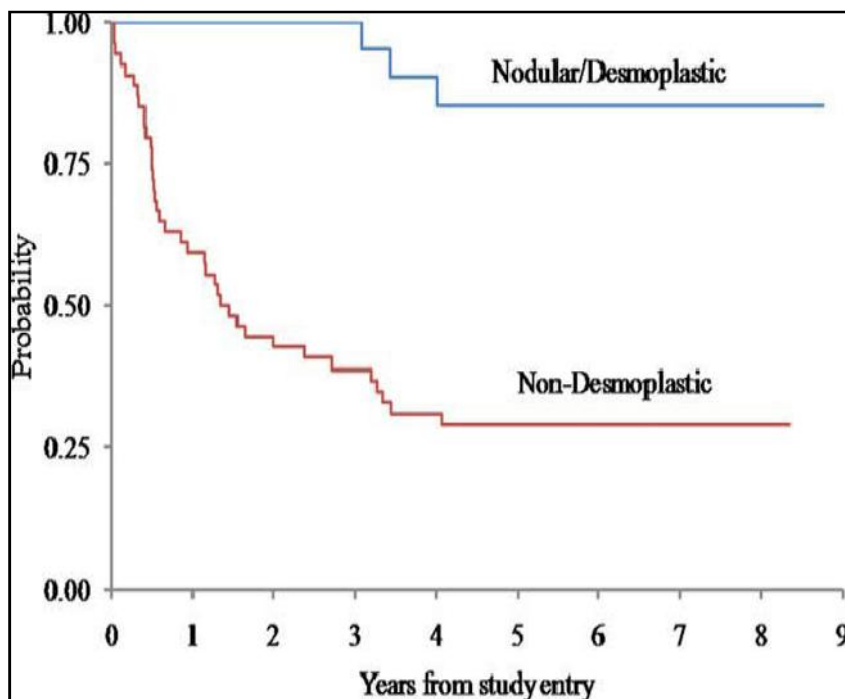


Fig. 50: Survie globale (différence significative $p < 0,001$)

Annexe 6

Tableau 3 – Classification de Chang.
Chang classification.

Tumeur	
T1	Tumeur \leq 3 cm de diamètre limitée au vermis, au toit du quatrième ventricule, voire aux hémisphères cérébelleux
T2	Tumeur $>$ 3 cm de diamètre avec envahissement d'une structure adjacente locale ou un comblement partiel du quatrième ventricule
T3a	Tumeur envahissant deux structures adjacentes ou comblant le quatrième ventricule avec une extension au niveau de l'aqueduc de Sylvius, du foramen de Magendie ou du foramen de Luschka entraînant ainsi une hydrocéphalie marquée
T3b	Tumeur issue du plancher du 4ième ventricule ou du tronc cérébral comblant le quatrième ventricule
T4	Tumeur envahissant localement au-delà de l'aqueduc de Sylvius jusqu'au troisième ventricule ou envahissant le tronc cérébral ou envahissant la moelle cervicale supérieure
Métastases	
M0	Pas d'évidence de métastase sous-arachnoïdienne ou hémato-gène
M1	Envahissement méningé à l'examen du LCR
M2	Dépôt(s) nodulaire(s) sous-arachnoïdien(s) au niveau de cervelet, des hémisphères ou dans le troisième ventricule ou dans les ventricules latéraux
M3	Envahissement méningé sous-arachnoïdien au niveau spinal
M4	Métastases en dehors du système nerveux central

Tableau 12 : Classification de Chang

Annexe 7

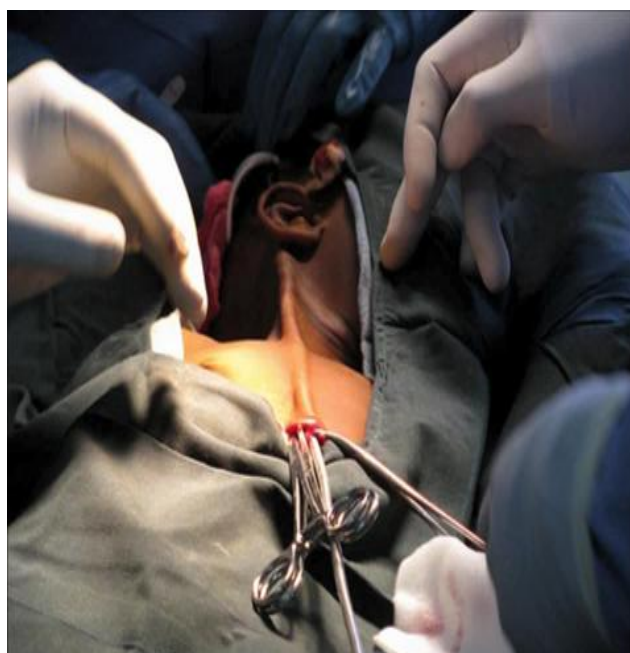
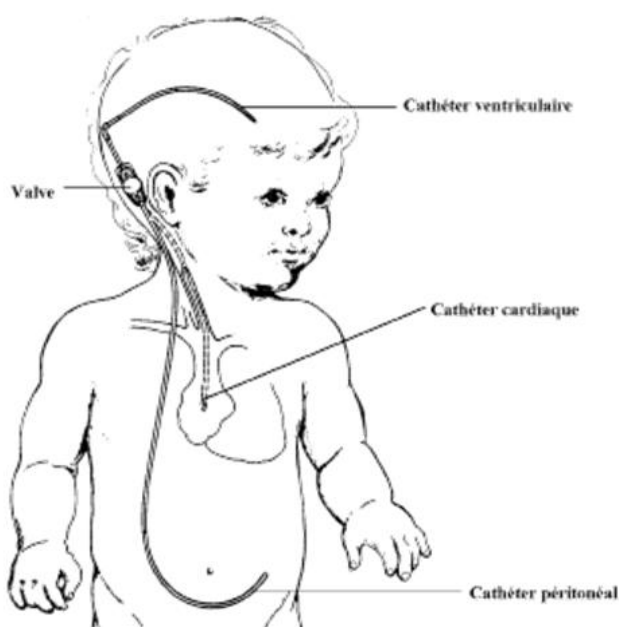


Fig. 53 : La dérivation ventriculo-péritonéale

Annexe 8



Examen smear

Annexe : 1 Caractéristique des patients de la série

Numéro des patients	Age (ans)	sexe	type histologique	Qualité d'exérèse (macroscopique)	Taille tumorale	Expression de la -caténine
1	3ans	H	classique	subtotale	5x3x2 cm	Positivité Nucléaire faible
2	8ans	F	classique	totale	Non précisée	Positivité Nucléaire faible
3	6 ans	H	classique	large	entre 0,1 et 5 cm	Positivité Cytoplasmique intensité modéré
4	15 ans	H	classique	totale	(2 biopsies) 4x3x2 et 4x2x1 cm	Ininterprétable
5	17 ans	F	classique	totale	2,5cm x 1,5cm	Positivité Cytoplasmique
6	17ans	H	classique	subtotale	Non précisée	Ininterprétable
7	12ans	H	classique	Non précisée	(3 biopsies) de 2cm	Positivité Cytoplasmique
8	6ans	F	classique	subtotale	5,1 x 4,3 x 4,2 cm	Positivité Cytoplasmique faible
9	19ans	H	classique	Non précisée	0,5 à 1 cm	-
10	5ans	H	classique	totale	2 à 5 cm	Positivité Nucléaire faible
11	7ans	F	classique	totale	Non précisée	Positivité Nucléaire faible
12	1ans	F	classique	Non précisée	Non précisée	Positivité Nucléaire faible
13	1ans	H	classique	totale	1 à 1,8 cm	Positivité Cytoplasmique diffuse
14	19ans	H	classique	Non précisée	4,4 x 3,8 cm	Positivité Cytoplasmique diffuse
15	8ans	H	classique	totale	Non précisée	Positivité Cytoplasmique diffuse
16	5ans	F	classique	totale	4,8x 4,3x4, 5 cm	Positivité Cytoplasmique intensité modéré
17	19ans	H	classique	Non précisée	Non précisée	Positivité Cytoplasmique diffuse, intensité modéré
18	6ans	H	classique	subtotale	Non précisée	Positivité Cytoplasmique diffuse
19	6ans	F	classique	subtotale	0,4 à 1,3 cm	Positivité Cytoplasmique très faible
20	1ans	F	classique	Non précisée	2,5x1x1 cm	Positivité Cytoplasmique diffuse
21	5ans	H	classique	subtotale	0,5 à 1 cm	-
22	7ans	F	classique	Non précisée	0,5 à 3 cm	Positivité Cytoplasmique faible
23	18ans	H	classique	Non précisée	Non précisée	Positivité Cytoplasmique diffuse, intense
24	19ans	F	classique	Non précisée	Non précisée	Positivité Cytoplasmique diffuse, intense
25	12ans	H	classique	Non précisée	Non précisée	Positivité Nucléaire faible
26	7ans	F	classique	Non précisée	Non précisée	Positivité Cytoplasmique diffuse, intense
27	7ans	H	classique	Non précisée	0,4 à 2 cm	Positivité Cytoplasmique diffuse, intensité modéré

Tableau 12 : Caractéristique des patients de la série

CHAPITRE I

Généralités

CHAPITRE II

Partie pratique

CHAPITRE IV

Discussion

CONCLUSION

ANNEXES

INTRODUCTION

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

CHAPITRE III

Résultats