
LES MEDULLOBLASTOMES A L'ERE DE LA BIOLOGIE MOLECULAIRE : UN CHALLENGE POUR L'ALGERIE ?

S. BAKHTI, N. TIGHILT, F. GACHI, F. TERKMANI, M. MAHIOU, C. LOUNI,
ZC AMIR, K. BOUZID, M. DJENNAS, S. OUKRIF, C. TAYEB

*Comité de Neuro-Oncologie Pédiatrique Alger.
Faculté de Médecine Université Alger 1.*

RÉSUMÉ : Le médulloblastome est la tumeur solide maligne la plus fréquente de l'enfant. Le traitement de cette tumeur est assez bien codifié et basé sur un système de stratification du risque inspiré de la classification de Chang datant de 1969. La survie globale à 5 ans avoisine les 75% ; cependant la réponse au traitement n'est pas la même pour tous les médulloblastomes. Les avancées en matière d'histo-pathologie et de biologie moléculaire ont conclu au fait qu'il ne s'agit pas d'une pathologie homogène et qu'il existe plusieurs médulloblastomes avec des caractéristiques cliniques, histologiques et génétiques différentes ; mais le plus important est que ces médulloblastomes n'ont pas le même pronostic. Ces données vont aboutir à un nouveau système de stratification du risque mais surtout à une nouvelle prise en charge personnalisée en fonction des données biologiques. Nous nous proposons de faire la revue des ces nouvelles données et nos possibilités de prise en charge des médulloblastomes dans le futur.

Mots clés : *Médulloblastome, Biologie moléculaire, Chirurgie, Radiothérapie, Chimiothérapie, Traitement personnalisé.*

ABSTRACT : Medulloblastoma is the most malignant solid tumor in children. Treatment of this disease is quite well codified and recorded to a risk stratification derived from Chang Classification published in 1969. Overall survival is of 75% at 5 years; however response to treatment is not the same for all medulloblastomas. Advances in pathology and molecular biology have concluded that medulloblastoma is not a homogeneous disease and that there are several types of medulloblastoma which are different regarding clinical features, histology and genetic; furthermore these types have not the same prognosis. All these advances will probably result in new risk stratification and a tailored management regarding biological data. We report a review of the recent literature and our possibilities to manage medulloblastomas in the future.

Key words : *Medulloblastoma, Molecular biology, Surgery, Radiotherapie, Chemotherapy, Taylorisation of treatment..*

INTRODUCTION

Le médulloblastome est une tumeur embryonnaire maligne survenant au niveau de la fosse cérébrale postérieure (FCP) avec un pouvoir élevé de dissémination via le liquide cérébro-spinal (LSC). Le terme médulloblastome a été utilisé pour la première fois par Bailey et Cushing [1]. Il s'agit de la tumeur cérébrale maligne la plus fréquente chez l'enfant. Elle représente environ 20 % des tumeurs cérébrales de l'enfant et 40 % de toutes les tumeurs de la fosse cérébrale postérieure [2]. 30% des médulloblastomes surviennent chez les enfants de plus de 10 ans et ils représentent environ 1% des tumeurs de l'adulte [3]. Les signes cliniques sont principalement en rapport avec un syndrome d'hypertension intracrânienne. Le traitement de cette pathologie est une combinaison de chirurgie,

de radiothérapie crânio-spinale et de chimiothérapie ; cependant la radiothérapie ne peut être administrée que chez les enfants de plus de 3 ou 5 ans (3 ans pour les américains et 5 ans pour les européens). Les modalités d'administration du traitement sont basées sur un système de stratification du risque. Les taux de survie globale sont d'environ 75% à 5 ans [4] chez les enfants âgés de plus 3 ans. Cependant les effets secondaires sont nombreux avec en particulier des séquelles neurocognitives lourdes ; ces dernières sont dues en partie à la chirurgie et à la chimiothérapie mais surtout à la radiothérapie en particulier dans les groupes à haut risque qui reçoivent des doses de 36 Gy sur le névraxe [5]. La classification OMS des tumeurs du système nerveux central (SNC) de 2007 a identifié 5 types histologiques [6] et plusieurs études

ont conclu au fait que ces types histologiques avaient probablement des pronostics différents [7, 8]. Les découvertes en matière de biologie moléculaire de cette dernière décennie ont abouti à la reconnaissance de plusieurs groupes biologiques ayant des pronostics totalement différents ; ces données sont capitales et ont été intégrées dans la classification OMS des tumeurs du SNC de 2016 [9]. Ceci va conduire à une meilleure sélection des patients pour le traitement, une prédiction de la réponse au traitement et probablement un nouveau système de stratification du risque. Nous n'allons certainement pas traiter de la même façon tous les médulloblastomes dans le futur ; certains d'entre eux vont bénéficier d'une désescalade thérapeutique alors que d'autres vont avoir une intensification du traitement avec comme objectif principal une amélioration du pronostic associée à une diminution des effets toxiques du traitement. Cette revue a pour objet de recenser toutes ces nouvelles données et de voir quelles sont nos possibilités actuelles de prise en charge en Algérie.

HISTOLOGIE

Les médulloblastomes font partie des tumeurs embryonnaires qui sont classées en stade IV. La nouvelle classification des tumeurs du SNC de l'OMS identifie 4 types de médulloblastomes [9] qui sont : les classiques, les desmoplasiques, les médulloblastomes à extensivité nodulaire et les médulloblastome à grandes cellules / anaplasiques (groupe LC/A).

LE MÉDULLOBLASTOME CLASSIQUE

Il s'agit du type le plus fréquent et survient dans environ 2/3 des cas. Il est fait d'une prolifération dense de cellules bleues arrondies, très basophiles avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé [6]. Les cellules sont parfois arrangées en rosettes d'Homer-Wright (Fig. 1) ou en pseudo rosettes. Certains médulloblastomes peuvent présenter une différenciation neuronale ou bien des groupes irréguliers de cellules ganglionnaires.

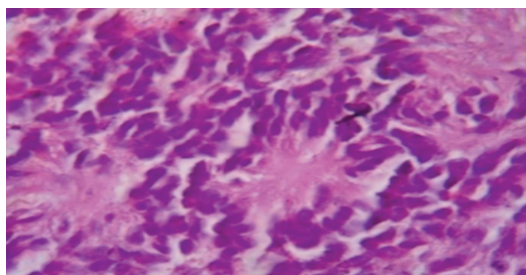


Fig. 1 : Rosette de Homer-Wright au fort grossissement

LE MÉDULLOBLASTOME DESMOPLASIQUE

Il est caractérisé par des nodules de cellules neurocytaires différenciées et une zone de desmoplasie inter nodulaire démontrée par la réticuline (Fig. 2). Dans les zones desmoplasiques, les cellules présentent plus de pléomorphisme que les cellules intra nodulaires.

Le médulloblastome à extensivité nodulaire :

Les nodules dominent l'aspect histopathologique et sont typiquement larges, irrégulièrement disposés et contenant des cellules neurocytaires monomorphes. La desmoplasie inter nodulaire est éparse mais clairement présente. Il diffère de la variante desmoplasique par une architecture lobulaire expansive.

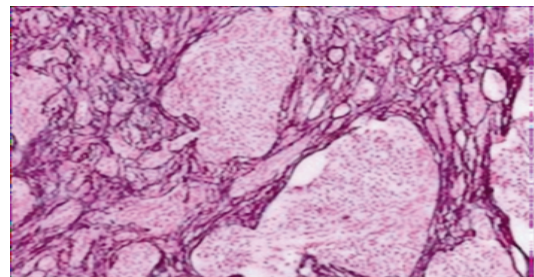


Fig. 2 : Desmoplasie inter nodulaire après fixation à la réticuline

LE MÉDULLOBLASTOME À GRANDES CELLULES / ANAPLASIQUE (LC/A)

Les cellules présentent un pléomorphisme nucléaire significatif, un nucléole proéminent et de nombreuses mitoses (10) (Fig.3). Ce type représente environ 4% des médulloblastomes.

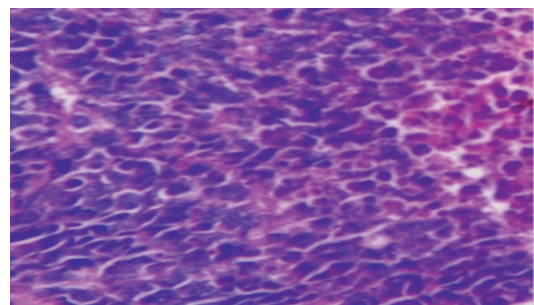


Fig. 3 : Médulloblastome à grandes cellules au fort grossissement

CORRÉLATION ENTRE TYPE HISTOLOGIQUE ET PRONOSTIC

Il semble que les tumeurs desmoplasiques (médulloblastomes desmoplasique et à extensivité nodulaire) aient un meilleur pronostic que les autres variantes [8, 11]. Les médulloblastomes à grandes cellules/anaplasiques ont quant à eux le plus mauvais pronostic [7, 10, 12].

TRAITEMENT

CHIRURGIE :

La chirurgie est la première étape du traitement et ce quelque soit l'âge du patient. Le but est d'obtenir un diagnostic histologique, de réaliser une exérèse maximale de la tumeur et de traiter l'hydrocéphalie associée. Certains auteurs préconisent une dérivation interne type ventriculocisternostomie avant la chirurgie pour traiter l'hydrocéphalie [13, 14] ; cette dernière permet d'éviter les complications mécaniques et infectieuses de la dérivation ventriculo-péritonéale. D'autre préfèrent administrer une corticothérapie et opérer le plus rapidement possible la tumeur [15]. Cette attitude est confortée par des études récentes qui ont révélé que seuls près de 30% des médulloblastomes nécessitent une dérivation permanente du LCS [16]. La dérivation ventriculo-péritonéale reste tout de même une option dans les cas où la ventriculocisternostomie ne peut être réalisée [15]. La qualité d'exérèse est un facteur de pronostic majeur [17, 18] ; cependant il est impératif de ne pas engendrer des complications qui sont source de morbidité et qui peuvent entraver la qualité de vie. Les complications de la chirurgie sont : les hématomes, les infections et l'instabilité cervicale [19]. Une autre complication est aussi à craindre ; il s'agit du syndrome de la fosse cérébrale postérieure qui est de plus en plus reconnu [20, 21]. Le degré d'exérèse doit être évalué obligatoirement par IRM ou à défaut par TDM à haute résolution au plus tard 72 heures après la chirurgie [17].

RADIOTHERAPIE :

La radiothérapie constitue un élément incontournable du traitement chez les enfants de plus de 3 ou 5 ans (4,22). Les délais d'irradiation semblent être un facteur de pronostic et il est conseillé de ne pas dépasser le 50ème jour post opératoire afin d'optimiser les résultats [23]. Une technique d'irradiation rigoureuse est aussi une garantie de meilleurs résultats [22]. L'irradiation se fait par un boost sur la fosse cérébrale postérieure ainsi que sur l'axe crânio-spinal. Les doses de rayons pour l'axe crânio-spinal vont de 23,4 Gy à 36 Gy selon la catégorie du risque (risque standard ou haut risque). Les complications à moyen et long terme sont des séquelles neuro-cognitives, un retard de croissance et des troubles endocriniens en particulier une hypothyroïdie [24]. L'apparition de tumeurs radio-induites chez les survivants à long

terme est aussi une complication redoutée [22]. Les troubles neuro-cognitifs sont représentés principalement par une acquisition lente des fonctions et connaissances dans la compréhension verbale, l'organisation perceptuelle et la perception sociale. L'irradiation crânio-spinale semble être la principale cause de ces troubles [24]. L'intensité de ces troubles dépend étroitement des doses d'irradiation puisqu'il existe une différence entre les patients irradiés par des doses de 23,4 Gy et ceux qui reçoivent 36 Gy [25, 26]. Le jeune âge a lui aussi une corrélation avec la neurotoxicité de la radiothérapie [22]. L'irradiation a un impact objectif sur la survie globale cependant ses effets secondaires continuent d'être une préoccupation majeure et tous les efforts sont déployés afin de réduire ses doses voire la supprimer totalement. Un des derniers essais est celui du Chlidren Oncology Group ACNS0331 qui devait traiter de 2 sujets : la réduction des doses d'irradiation crânio-spinale de 23,4 Gy à 18 Gy et la limitation du boost au lit tumoral au lieu de l'appliquer à toute la fosse cérébrale postérieure. Cet essai a été conduit sur des enfants en risque standard âgés de 3 à 7 ans. Les taux de survie sont comparables entre une irradiation du lit tumoral et celle de la fosse cérébrale postérieure ; cependant la réduction des doses d'irradiation crânio-spinale engendre une réduction de la survie sans événement [27]. Il semble donc que l'irradiation du lit tumoral soit suffisante pour les médulloblastomes à risque standard. La radiothérapie hyper fractionnée a été comparée à la radiothérapie conventionnelle dans les médulloblastomes de risque standard au cours de l'essai randomisé multi centrique Hit-Siop PNET 4 ; les résultats en matière de survie globale et de survie sans événement étaient comparables dans les deux bras [23]. Toutefois il semble que les fonctions exécutives soient améliorées chez les patients du bras radiothérapie hyper fractionnée [23, 28].

CHIMIOTHÉRAPIE :

L'efficacité de la chimiothérapie dans le traitement des médulloblastomes est devenue indéniable depuis les 2 dernières décennies [29]. L'intérêt porté à cette dernière est principalement dû à la volonté de diminuer la toxicité de la radiothérapie. Elle constitue, à l'heure actuelle, le seul traitement adjuvant pour les enfants de moins de 3 ou 5 ans et permet de retarder l'irradiation chez eux [22]. Pour les enfants

de plus de 3 ou 5 ans, il apparaît que la chimiothérapie doit être administrée après la radiothérapie en particulier dans les risques standards car les résultats sont meilleurs que si elle est administrée avant ; en effet le contrôle tumoral local est moins bon dans ces cas [29, 30]. De plus la chimiothérapie administrée avant la radiothérapie (chimiothérapie sandwich) semble augmenter la myélotoxicité et les taux d'interruption de l'irradiation [31]. Certains auteurs pratiquent une chimiothérapie (Vincristine) concomitante à la radiothérapie [23]. Plusieurs schéma de chimiothérapie de maintien existent pour les enfants de plus de 3 ou 5 ans en risque standard ; nous avons opté pour une chimiothérapie administrée 4 à 6 semaines après la radiothérapie et comportant 3 cures de Cisplatine / Etoposide suivies de 3 cures de Cyclophosphamide / Vincristine [32]. L'administration de méthotrexate par voie intra ventriculaire est aussi utilisée dans le traitement des médulloblastomes de l'enfant avec des résultats très variables [29]. Les schémas de chimiothérapie classique se sont avérés souvent insuffisants dans les médulloblastomes à haut risque et ceci a abouti au développement de la chimiothérapie intensive avec autogreffe de cellules souches [12] ; la survie globale à 5 ans dans cette étude de 48 patients était de 70%. Un essai est actuellement mené par la Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP) ; il s'agit du PNET-HR +5 (22). Cet essai concerne le traitement des médulloblastomes de haut risque chez les enfants de plus de 5 ans ; son principal objectif est d'augmenter le taux de survie sans progression à 3 ans de 40 à 60% [22]. L'efficacité de ce type de chimiothérapie est aussi explorée dans le traitement des médulloblastomes de l'enfant de moins de 3 ans [33].

Enfin il semble que la chimiothérapie puisse constituer le seul traitement adjuvant chez certains patients sans avoir recours à la radiothérapie [8, 11].

La chimiothérapie est elle aussi responsable d'effets secondaires ayant une répercussion sur la qualité de vie. L'oto-toxicité est la complication la plus fréquente à long terme ; elle est secondaire à l'utilisation de platine et s'ajoute aux effets de l'irradiation sur la cochlée [29]. Des leucémies secondaires peuvent aussi survenir à la suite de l'exposition aux agents alkylants et au cisplatine [34].

STRATIFICATION DU RISQUE

La 1^{re} classification est celle de Chang et elle date de 1969 [35] ; cet auteur classe la tumeur de T1 à T4 selon la taille et l'extension et de M0 à M4 selon la dissémination ; le stade M1 correspondant à la présence de cellules tumorales dans le LCS. Cette classification a inspiré les systèmes de stratification du risque mis en place depuis les années 90 et qui permettent l'ajustement du traitement adjuvant post opératoire [5].

Stratification du risque basée sur le résidu tumoral et le degré de dissémination de la maladie :

Ce système est appliqué aux patients âgés de plus de 3 ou 5 ans car ceux ayant un âge inférieur sont considérés comme des patients à haut risque et ce du fait qu'ils ne peuvent pas bénéficier d'une radiothérapie post opératoire. Ce système a pendant longtemps été adopté par tous. Il est basé sur la présence d'un résidu tumoral post opératoire et la présence ou non de métastases. Le tableau 1 résume les catégories de risque et leurs caractéristiques. Les multiples publications concernant la relation de l'outcome avec le type histologique ont rendu cette stratification du risque discutée.

Risque standard	Haut risque
$R \leq 1,5 \text{ cm}^2$	$R > 1,5 \text{ cm}^2$
Et	Ou
M0	M+

R : résidu tumoral ; M : métastases

Tableau 1

Stratification du risque basée sur le type histologique :

Ce système est utilisé par un certain nombre d'équipes de par le monde et s'applique aussi aux enfants de plus de 3 ou 5 ans. En effet au regard des études s'étant intéressées au pronostic du type histologique, il est apparu que les données pathologiques pouvaient être intégrées à la stratification du risque [7, 8, 10, 12]. Pour notre part nous avons adopté cette stratégie dans notre protocole de prise en charge [32].

Le tableau 2 illustre cette stratification du risque basée sur l'histologie. Les médulloblastomes LC/A sont considérés à haut risque et ce quelque soient le résidu tumoral et le degré de dissémination.

Risque standard	Haut risque
Médulloblastomes classiques, desmoplasiques et extensivité nodulaire avec $R \leq 1,5 \text{ cm}^2$ et M0	Médulloblastomes classiques, desmoplasiques et à extensivité nodulaire avec $R > 1,5 \text{ cm}^2$ et M+ Médulloblastomes LC/A

R : résidu tumoral ; M : métastases

Tableau 2

En dépit de cette stratification du risque la réponse au traitement reste très hétérogène au sein d'un même groupe ce qui fait discuter ces systèmes de stratification du risque utilisés actuellement.

GROUPES MOLECULAIRES

Les travaux sur la biologie moléculaire des médulloblastomes se sont basés sur la survenue de ces tumeurs dans le cadre des maladies prédisposantes telles que le syndrome de Gorlin et le syndrome de Turcot. La 1ère publication suggérant des groupes biologiques différents de médulloblastomes date de 2006 ; ces groupes étaient différents sur le plan transcriptionnel et il existait des similarités au sein d'un même groupe portant sur le profil de mutation, les altérations chromosomiques structurales, l'histologie, la population et le pronostic [37]. Les études se sont par la suite multipliées pour aboutir à un consensus concernant les groupes biologiques [38, 42]. Il semble aussi qu'il y ait des caractéristiques radiologiques pour chaque groupe [43, 44]. Ces groupes moléculaires ont été ajoutés aux données histologiques dans la classification des tumeurs du SNC de l'OMS de 2016 [9].

GROUPE WINGLESS (WNT) :

Ces tumeurs constituent environ 10% de tous les médulloblastomes et atteignent de façon égale les garçons et les filles. L'âge moyen de survenue est d'environ 10 ans et ils sont rares avant l'âge de 3 ans. Sur le plan histologique ils sont presque toujours de type classique. Ils se localisent en général au niveau du 4^e ventricule avec une infiltration du tronc cérébral et la présence de métastases au moment du diagnostic est notée dans environ 5% des cas. L'infiltration du tronc cérébral semble être en relation avec l'origine cellulaire de ces médulloblastomes ; en effet les études expérimentales ont conclu au fait que ces tumeurs dérivent de la lèvre rhombique supérieure du cervelet [45]. Sur le plan génomique il existe une activation de la voie de signalisation Wnt. Une monosomie du

chromosome 6 est très fréquemment retrouvée et une mutation du gène CTNNB1 est notée dans plus de 90% des cas. Le diagnostic peut se faire actuellement par des techniques d'immunohistochimie. Ce type de tumeurs se reconnaît par une accumulation nucléaire de la β caténine qui se traduit par un immuno-marquage nucléaire positif associé à une immunoréaction nucléaire positive du Yap 1 et une expression de l'Otx2 [46]. Ces tumeurs ont le meilleur pronostic avec une survie à 5 ans de plus de 90% dans les cas avec un résidu tumoral inférieur à $1,5 \text{ cm}^2$ et sans dissémination [18].

GROUPE SONIC HEDJEHOG (SHH) :

Ces tumeurs constituent environ 30% de tous les médulloblastomes et touchent les garçons 1,5 fois plus que les filles. Les 2/3 de ces médulloblastomes surviennent chez des enfants de moins de 3 ans et le 1/3 restant chez les plus de 16 ans. Sur le plan histologique il sont de type classique, desmoplasique ou bien à extensivité nodulaire. Il est important de signaler que la quasi-totalité des médulloblastomes desmoplasiques ou à extensivité nodulaire appartiennent au groupe biologique Shh [18]. Ce type de médulloblastome se localise dans la plupart des cas au niveau des hémisphères cérébelleux et la présence de métastases au moment du diagnostic est notée dans 15 à 20% des cas. Sur le plan génomique il s'agit d'une activation de la voie de signalisation sonic hedjehog. Des pertes des chromosomes 9q, 10q et 17p sont fréquemment notées ainsi que des gains des chromosomes 3q et 9p.

Une mutation du gène PTCH1 est notée dans 28% des cas et celle du gène TP53 dans 13,6%. Ce type de tumeur se reconnaît par une immunoréaction positive au Yap1 et au Gab 1 avec une absence d'expression de l'Otx2 [46]. Ces médulloblastomes sont subdivisés en Shh TP53 sauvage et Shh TP53 mutée selon la classification des tumeurs du SNC de l'OMS 2016 [9] ; la différence se fait par étude immunohistochimique de la p53. Ces tumeurs ont un bon pronostic avec une survie à 5 ans d'environ 75% dans les cas avec un résidu tumoral inférieur à $1,5 \text{ cm}^2$ et sans dissémination [18]. Par ailleurs, il semble que les patients avec mutation TP53 aient un moins bon pronostic comparés à ceux qui n'en ont pas [47].

GROUPE 3 :

Ces tumeurs constituent environ 25% de tous les médulloblastomes et touchent les garçons 2 fois plus que les filles. Ils surviennent en grande majorité chez les jeunes enfants. Sur le plan histologique, ils sont principalement de type classique ou LC/A. Ce type de médulloblastome se localise au niveau du 4^e ventricule et la présence de métastases au moment du diagnostic est notée dans plus de 50% des cas. Ils se caractérisent par une amplification très fréquente du c-Myc. Des pertes des chromosomes 10q, 16q et 17p sont fréquemment retrouvées ainsi que des gains des chromosomes 1q, 7, 17q et 18. Le diagnostic de ces médulloblastomes ne peut se faire que par hybridation in situ fluorescente (FISH) et/ou en puce d'hybridation génomique comparative (CGH array). Ce type de tumeur a le plus mauvais pronostic avec une survie globale à 5 ans de 50%. Ce mauvais pronostic est probablement en rapport avec la fréquence élevée de l'amplification du c-Myc, la présence de métastases au moment du diagnostic et l'histologie de type LC/A.

GROUPE 4 :

Ce groupe est le plus fréquent ; il représente 35% de tous les médulloblastomes. Ces tumeurs touchent les garçons 3 fois plus que les filles. L'âge moyen de survenue est de 9 ans. Sur le plan histologique, il s'agit le plus souvent de tumeurs de type classique. Leur origine cellulaire est inconnue. Ces médulloblastomes se localisent au niveau du 4^e ventricule et la présence de métastases au moment du diagnostic est notée dans près de 40% des cas. Des amplifications CDK6 et de N-Myc sont retrouvées. Des pertes des chromosomes 8, 10, 11 et 17p sont fréquemment notées ainsi que des gains des chromosomes 4, 7, 17q, et 18. Ces tumeurs sont les moins bien connues sur le plan génomique. Le diagnostic ne peut se faire que par FISH et / ou CGH array. La survie globale à 5 ans est d'environ 75% dans les formes à risque standard.

PERSPECTIVES

Les préoccupations majeures des ces dernières années sont représentées par la nécessité de comprendre pourquoi tous les médulloblastomes ne répondent pas de la même manière au traitement actuel et de diminuer au maximum les effets secondaires de ce dernier. Il apparaît que certains médulloblastomes de bon pronostic

semblent être « over traités » et que d'autres de mauvais pronostic décèdent en dépit d'une thérapie éprouvante ce qui fait discuter une réduction des traitements afin de préserver une qualité de vie (48). A contrario certains médulloblastomes pourraient bénéficier d'une chimiothérapie intensive [18].

STRATIFICATION DU RISQUE

Avec les nouvelles données de la biologie moléculaire il apparaît que les systèmes de stratification du risque basés uniquement sur l'âge, le résidu tumoral, le degré de dissémination et l'histologie sont très probablement anachroniques et qu'il devient de plus en plus évident que ces systèmes doivent intégrer les groupes moléculaires. Une telle proposition a déjà été faite par Ellison en 2010 [49]. Une nouvelle catégorie de risque émerge à la suite de cet article ; il s'agit du bas risque. Ce dernier est représenté par les médulloblastomes Wnt avec résidu tumoral inférieur à 1,5 cm² et une absence de dissémination. D'autre part les médulloblastomes du groupe 3 avec amplification du c-Myc seront classés dans les hauts risques et ce même si l'histologie est de type classique et qu'il n'existe pas de résidu tumoral et de métastase.

DE-ESCALADE OU INTENSIFICATION THÉRAPEUTIQUE ?

Il paraît de plus en plus évident que nous ne traiterons plus tous les médulloblastomes selon les protocoles classiques existants que nous avons cité. Le degré d'exérèse est un facteur indéniable de pronostic pour la plupart des médulloblastomes. Cependant la chirurgie agressive n'est pas dénuée de complications qui peuvent avoir des répercussions sur la qualité de vie. Au vu de cela il paraît légitime de penser que la biopsie par voie endoscopique suivie d'un traitement adjuvant, proposée par Bouyoucef et coll [50], peut être une alternative chez les patients présentant des médulloblastomes du groupe 3 avec présence de métastases au moment du diagnostic.

La de-escalade des doses de radiothérapie est aussi une priorité. A cet effet un essai conduit par la SIOP est en cours ; il consiste à traiter les médulloblastomes Wnt avec résidu tumoral inférieur à 1,5 cm² et absence de dissémination avec une dose de 18 Gy sur le névraxe au lieu de 23,4 Gy (51). Les résultats de cette étude seront publiés en 2024.

Les médulloblastomes Shh du jeune enfant sont pour la plupart de type histologique desmoplasique ou à extensivité nodulaire et ont des caractéristiques moléculaires favorables (mutations germinale ou somatique PTCH1) suggérant qu'ils peuvent être traités uniquement par chimiothérapie [42]. De plus une méta analyse internationale portant sur 270 médulloblastomes de type histologique desmoplasique ou à extensivité nodulaire chez des enfants de moins de 5 ans a montré que ces tumeurs avaient un très bon pronostic et qu'elles pouvaient être traitées uniquement par chimiothérapie [52].

THÉRAPIE CIBLÉE

La découverte des voies de signalisation impliquées dans la genèse des médulloblastomes ainsi que les différentes mutations germinales ou somatiques ont permis le développement d'essais concernant une éventuelle thérapie ciblée. Cette option thérapeutique est particulièrement intéressante chez les tous petits, les médulloblastomes à haut risque ainsi que les médulloblastomes récidivants qui restent très problématiques sur le plan thérapeutique. A l'heure actuelle les cibles moléculaires les mieux étudiées sont celles qui concernent l'activation de la voie Shh [18]. La modulation de la voie Shh est essentiellement concentrée sur l'inhibition du gène SMO [53]. Les inhibiteurs utilisés dans les essais sont principalement le vismodegib et le sonidegib [18]. Un essai en phase II incluant 43 médulloblastomes récidivants dont 12 de type Shh a objectivé une survie sans récurrence avec stabilisation de la maladie dans 41% des patients avec médulloblastome Shh ; aucun des patients des groupes Wnt, 3 et 4 n'ont répondu au traitement [54]. Les tumeurs sensibles au vismodegib avaient une perte de fonction au niveau du gène PTCH1 alors que les tumeurs résistantes avaient des aberrations génétiques au niveau des gènes SUFU et GLI2 ; ces deux gènes sont situés en aval du SMO. Ces données confirment les résultats observés en expérimentation qui ont objectivé des réponses uniquement en cas de médulloblastome Shh avec des mutations en amont du SMO. De plus des résistances préexistantes ou acquises

peuvent limiter l'efficacité à long terme des inhibiteurs du SMO [53]. Ces résistances pourraient peut-être être retardées par l'utilisation d'une combinaison d'antagonistes SMO avec des bloqueurs P13K ou des inhibiteurs GLI [18]. Les inhibiteurs BET bromodomain sont des modulateurs de l'expression GLI en aval du SMO et du SUFU et sont par conséquent considérés comme des agents de traitement prometteurs pour les médulloblastomes Shh résistants aux inhibiteurs SMO [55].

La voie de signalisation Wnt a été décrite il y a plus de 30 ans ; cependant les agents susceptibles de moduler ou d'inhiber des points le long de cette voie n'ont été introduits dans des essais cliniques que récemment [18]. Une des difficultés concernant les inhibiteurs Wnt est le croisement entre les voies de signalisation Wnt et Shh.

Le peu de connaissances, sur le plan génétique, concernant les groupes 3 et 4 rendent très compliquées les recherches portant sur une thérapie ciblée potentielle. Le pemetrexed et la gécitabine sont deux molécules approuvées par la FDA et dont l'administration sur des modèles de souris a objectivé une diminution de la prolifération cellulaire [18]. Un essai en phase II mené actuellement au St Jude et portant sur le traitement des médulloblastomes chez des patients de 3 à 21 ans inclus ces 2 molécules dans le traitement des groupes 3 et 4 [56].

SITUATION ACTUELLE EN ALGERIE

Nous traitons actuellement les médulloblastomes selon un système de stratification basé sur le reliquat tumoral, le degré de dissémination et l'histologie [32]. Il est possible d'identifier les médulloblastomes Wnt et Shh grâce à des techniques d'immunohistochimie validées [46] utilisant les marqueurs suivants : β caténine, Yap1, GAB1 et éventuellement Otx2. Tous ces marqueurs existent au moins au niveau des services de pathologie des CHU Mustapha et Blida. La différence entre médulloblastome Shh TP53 sauvage et médulloblastome Shh TP53 mutée est aussi possible puisque le marqueur est lui aussi disponible. Les choses sont plus

problématiques pour les groupes 3 et 4. Nos pathologistes ne pourront pas faire la part des choses entre ces groupes puisque les techniques d'immunohistochimie ne permettent pas de faire le diagnostic. A notre connaissance il n'existe aucun laboratoire ou service où les techniques FISH ou CGH array sont pratiquées dans le cadre des médulloblastomes. Ceci va aboutir à un nombre important de diagnostic de médulloblastomes NOS (no otherwise specified) qui sont des médulloblastomes dont les données biologiques ne sont pas disponibles selon la classification OMS 2016 [9]. En l'absence de toutes les données biologiques, il nous sera donc impossible de prédire le pronostic des patients appartenant aux groupes 3 et 4, d'adopter un système de stratification du risque basé sur les données cliniques et moléculaires qui est déjà utilisé par certaines équipes [56] et par conséquent d'administrer un traitement personnalisé : biopsie ou exérèse maximale, réduction des doses d'irradiation, chimiothérapie adjuvante seule, chimiothérapie intensive ou thérapie ciblée.

CONCLUSION

Les médulloblastomes sont des tumeurs très hétérogènes. Leur connaissance sur le plan biologique a beaucoup avancé ces dix dernières années au point où les données moléculaires ont été intégrées dans la classification des tumeurs du SNC de l'OMS de 2016. Ces progrès nous ont fait comprendre la disparité des réponses au traitement en dépit de la similitude sur le plan clinique (âge, résidu tumoral et degré de dissémination) et histologique ; ils ont aussi révélé les limites des systèmes de stratification du risque utilisés jusqu'à présent. Il est devenu donc évident qu'il va falloir utiliser des nouveaux systèmes de stratification du risque basés sur les données cliniques et les données biologiques et ce dans le but d'un traitement personnalisé qui a pour objectif la guérison et la préservation de la qualité de vie. Ce type de traitement est en plein essor avec tous les essais cliniques en cours. Nous devons donc nous adapter rapidement en Algérie si nous voulons prendre en charge correctement nos jeunes patients atteints de médulloblastome faute de quoi nous continuerons à les traiter de la même manière avec tout ce que cela implique comme manque d'efficacité et effets secondaires pouvant être délétères. Cela ne sera possible que si les techniques de biologie moléculaire type FISH ou CGH array se développent dans notre pays ; il est

donc impératif que tous les praticiens impliqués dans la prise en charge des médulloblastomes (neurochirurgiens, pathologistes, oncologistes, radiothérapeutes et pédiatres) s'unissent pour sensibiliser les autorités concernées afin de rendre la biologie moléculaire accessible et considérée définitivement comme partie intégrante de la lutte contre les cancers de l'enfant et non pas comme un simple outil de recherche.

RÉFÉRENCES

- 1] BAILEY P, CUSHING H (1925). Medulloblastoma cerebelli. Arch Neurol Psychiatr 14: 192-224
- 2] OSTROM Q.T, GITTELMAN M.S, LIAO P, ROUSE C, CHEN Y, DOWLING J, WOLINSKY Y ET AL (2014). CBTRUS Statistical report: primary brain and central nervous system tumor diagnosed in the United States in 2007-2011. Neuro-Oncology 16: iv1-iv63
- 3] CHAN AW, TARBELL NJ, BLACK PM (2000). Adult medulloblastoma: prognostic factors and patterns of relapse. Neurosurgery 47(3):623-631
- 4] DHALL G (2009). Medulloblastoma. Journal of Child Neurology; 24 (11): 418-430
- 5] PACKER RJ, VEZINA G (2008). Management of and prognosis with medulloblastoma. Arch Neurol 65 (11); 1419-1424
- 6] GIANGASPERO F, EBERHAT C, HAASPALO H, PIETSCH T; WIESTLER OD, ELLISON W. Medulloblastoma. In Louis DN, Ohgaki H, Wiestler D, Cavenee WK (2007), eds. WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. Lyon: IARC Press: 132-146
- 7] MIN HS, LEE YJ, PARK K, CHO BK, PARK SH (2006). Medulloblastoma: histopathologic and molecular markers of anaplasia and biologic behavior. Acta Neuropathol 112:13-20
- 8] LEARY SES, ZHOU T, HOLMES E, GEYER R, MILLER DC (2011). Histology predicts a favorable outcome in young children with desmoplastic medulloblastoma. Cancer 117: 3267-3272
- 9] LOUIS DN, PERRY A, REIFENBERGER G, VON DEIMLING A, FIGARELLA-BRANGER D, CAVENEY WK,

- OHGAKI H ET AL (2016). The 2016 World health organization classification of tumors of central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 131: 803-820
- 10] BROWN HG, KEPNER JL (2000). "Large cell/anaplastic" medulloblastomas: a Pediatric Oncology Group Study . *J Neuropathol Exp Neurol* 59 (10): 978-986
- 11] RUTKOWSKI S, BODE U, DEINLEN F (2005). Treatment of early childhood medulloblastoma by post operative chemotherapy alone. *N Engl J Med* 352 (10): 978-986
- 12] GAJJAR A, CHINTAGUMPALA M, ASHLEY D (2006). Risk adapted craniospinal radiotherapy followed by high dose chemotherapy and stem-cell rescue in children with newly diagnosed medulloblastoma (St Jude Medulloblastoma-96): long term results from a prospective, multicentre trial. *Lancet Oncol* 7 (10): 813-820
- 13] SAITNTE-ROSE C, CINALLI G, ROUX FE, MAIXNER W, CHUMAS D, MANSOUR M ET AL (2001). Management of hydrocephalus in pediatric patients with posterior fossa tumors: the role of endoscopic third ventriculocisternostomy. *J Neurosurg* 95: 791-797
- 14] BHATIA R, TAHIR M, CHANDLER CL (2009). The management of hydrocephalus in children with posterior fossa tumors: the role of pre-resectional endoscopic third ventriculostomy. *Pediatr Neurosurg* 45 (3): 186-191
- 15] BARTLETT F, KORTMANN R, SARAH F (2013). Medulloblastoma. *Clinical Oncology* 25: 36-45
- 16] SCHNEIDER C, RAMASWAMY V, KULKARNI AV, RUTKA JT, REMKE M, TABORI U ET AL (2015). Clinical implications of medulloblastoma subgroups: incidence of CSF diversion surgery. *J Neurosurg Pediatr* 15: 236-242
- 17] GRILL J, DUFOUR C (2103). Medulloblastomas. In *Tumors of the pediatric central nervous system* edited by Keating RF, Goodrich JT, Packer RJ 2nd Edition Thieme: 364-373
- 18] COLUCCIA D, FIGUEREIDO C, ISLIK S, SMITH C, RUTKA JT (2016). Medulloblastoma: tumor biology and relevance to treatment and prognosis paradigm. *Curr Neurol Neurosci Rep* 16: 43
- 19] SUTTON LN, PHILLIPS PC, MOLLOY PT (1996). Surgical management of medulloblastomas. *J. Neurooncol* 29 (1): 9-21
- 20] GUDRUNARDOTTIR T, SEHESTED A, JUHLER M, GRILL J, SCHMIEGELOW K (2011). Cerebellar mutism: definitions, classification and grading of symptoms. *Childs Nerv Syst* 27: 1361-1363
- 21/ MEI C, MORGAN AT (2011). Incidence of mutism, dysarthria and dysphagia associated. *Childs Nerv Syst* 27: 1129-1136
- 22] VIGNERON C, ENTZ-WERLE N, LUTZ P, SPIEGEL A, JANNIER S, HELFRE S ET AL (2015). Evolution de la prise en charge des médulloblastomes de l'enfant et de l'adulte. *Cancer/ Radiothérapie* 19 : 347-357
- 23] LANNERING B, RUTKOWSKI S, DOZ F, PIZER B, GUSTAFSON G, NAVAJAS A ET AL (2012). Hyper fractionated versus conventional radiotherapy followed by chemotherapy in standard-risk medulloblastoma: results from the randomized multicenter HIT-SIOP PNET 4 trial. *J Clin Oncol* 30: 3187-3193
- 24] SAURY JMC, EMANUELSON I (2011). Cognitive consequences of the treatment of medulloblastoma among children. *Pediatric Neurology* 44 (1): 21-30
- 25] GRILL J, KIEFFER-RENAUX V, BULTEAU C (1999). Long-term intellectual outcome in children with posterior fossa tumors according to irradiation doses and volumes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 45: 137-145
- 26] KLEFFER-RENEAUX V, BULTEAU C, GRILL J, KALIFA C, VIGNER D, JAMBAQUE I (2000). Patterns of neuropsychological deficits in children with medulloblastoma according to craniospinal irradiation doses. *Dev Med Child Neurol* 42: 741-745
- 27] MICHALSKI JM, JANSS A, VEZINA C, GAJJAR A, POLLACK I, MECHANT TE ET AL. Results of COG ACNS0331: a phase III trial of

- involved-field radiotherapy (IFRT) and low dose craniospinal irradiation (LDCSI) with chemotherapy in average-risk medulloblastoma: a report from the Children's Oncology Group. www.astro.org
- 28] KENNEDY C, BULL K, CHEVIGNARD M, CULLIFORD D, DORR HG, DOZ F ET AL (2014). Quality of survival and growth in children and young adults in the PNET 4 European controlled trial of hyperfractionated versus conventional radiation therapy for standard-risk medulloblastoma. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 88: 292-300
- 29] KLESSER LJ, BOWERS DC (2010). Childhood medulloblastoma: current status of biology and treatment. *CNS Drugs* 24(4):285-301
- 30] BAILEY CC, GNEKOW A, WELLEK S, JONES M, ROUND C, PHILLIPS A ET AL (1995). Prospective randomized trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the German Society of Paediatric Oncology (GPO) : SIOP II. *Med Pediatr Oncol* 25 (3): 166-178
- 31] KORTMANN RD, KUHL J, TIMMERMAN B, MITTLER U, URBAN C, BUDACH V ET AL (2000). Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 276-279
- 32] BAKHTI S, GACHI F, MAHIOU M, TAYEB C, TERKMANI F (2013). Protocole de prise en charge des médulloblastomes de l'enfant (medullodz +3). www.sanc-dz.com
- 34] ACNS0334 COG TRIAL. Combination chemotherapy followed by peripheral stem cell transplant in treating young patients with newly diagnosed supratentorial primitive neuroectodermal tumors or high-risk medulloblastoma. www.clinicaltrials.gov
- 35] PACKER RJ, GAJJAR A, VEZINA G, VEZINA G, RORKE-ADAMS L, BURGER PC ET AL (2006). Phase III study craniospinal irradiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 24 (25): 4202-4208
- 36] CHANG CH, HOUSEPIAN EM, HERBERT JC (1969). An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology* 93 (6): 1351-1359
- 37] THOMSON MC, FULLER C, HOGG TL, DALTON J, FINKELSTEIN D, LAU CC ET AL (2006). Genomics identifies medulloblastoma subgroups that are enriched for specific genetic alterations. *J Clin Oncol* 24: 1924-1931
- 38] MONJE M, BEACHY PA, FISHER PG (2011). Hedgehogs, flies, Wnt and MYCs: the time has come for many things in medulloblastoma. *J Clin Oncol* 29: 1395-1399
- 39] ELLISON DW, DALTON J, KOCAK M, NICHOLSON SL, FRAGA C, NEAL G ET AL (2011). Medulloblastoma: clinicopathological correlates of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups. *Acta Neuropathol* 121: 381-396
- 40] NORTHCOTT PA, SHIH DJH, PEACOCK J, GARZIA L, MORRISSY AS, ZICHNER T ET AL (2012). Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. *Nature* 488: 49-56
- 41] TAYLOR MD, NORTHCOTT PA, KORSHUNOV A, REMKE M, CHO YJ, CLIFFORD SC ET AL (2012). Molecular subgroups of medulloblastoma: the current consensus. *Acta Neuropathol* 123: 465-472
- 42] GAJJAR AJ, ROBINSON GW (2014). Medulloblastoma-translating discoveries from the bench to the bedside. *Nat Rev Clin Oncol* 11: 714-722
- 43] PERREAULT S, RAMASWAMY V, ACHROL AS, CHAO. AK, LIU TT, SHIH D ET AL (2014). MRI surrogates for molecular subgroups of medulloblastoma. *AJNR* 35: 1263-1269
- 44] RAYBAUD C, RAMASWAMY V, TAYLOR MD, LAUGHLIN S

- (2015). Posterior fossa tumors in children: developmental anatomy and diagnostic imaging. *Childs Nerv Syst* 31: 1661-1676
- 45] GIBSON P, TONG Y, ROBINSON G, THOMSON MG, CURRL DS, EDEN C ET AL (2010). Subtypes of medulloblastoma have distinct developmental origins. *Nature* 468: 1095-1099
- 46] PIETSCH T, HABERLER C (2016). Update on the integrated histopathological and genetic classification of medulloblastoma – a practical diagnostic guideline. *Clinical Neuro pathology* 35: 344-352
- 47] ZHUKOVA N, RAMASWAMY V, REMKE M (2013). Subgroup-specific prognostic implications of TP53 mutation in medulloblastoma. *J Clin Oncol* 130: 307-309
- 48] HENRICH N, MARRA CA, GASTONGUAY L, MABBOT D, MALKIN D, FRYER C ET AL (2014). De-escalation of therapy for pediatric medulloblastoma: trade-offs between quality of life and survival. *Pediatr Blood Cancer* 61: 1300-1304
- 49] ELLISON DW (2010). Childhood medulloblastoma: novel approaches to the classification of a heterogeneous disease. *Acta Neuropathol* 120: 305-316
- 50] BOUYOUCF. KA, SI SABER M, KADA AY, IMEKRAZ S, BABA-AHMED R, COTTON MH (2013). Endoscopic transchoidal approach to the posterior part of the third ventricle and posterior fossa. In *Minimally invasive skull base surgery Principles and Practice* Ed Berhouma M Nova Science Publisher: 311-324
- 51] Etude PNET 5: étude en phase 2-3, randomisée et multicentrique évaluant le taux de survie sans événement chez des enfants de plus de 5 ans ayant un médulloblastome de risque standard avec un profil biologique de faible risque (PNET 5 MB-LR) ou de risque moyen (PNET 5 MB-SR). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02066220>: Accessed on 28th October 2017
- 52] RUTKOWSKI. S, VON HOFF K, EMSER A, ZWIENER I, PIETSCH T, FIGARELLA-BRANGER D ET AL (2010). Survival and prognostic factors of early childhood medulloblastoma: an international meta-analysis. *J Clin Oncol* 28: 4961-4968
- 53] KIERAN MW (2014). Targeted treatment for sonic hedgehog-dependent medulloblastoma. *Neuro-Oncology* 16: 1037-1047
- 54] ROBINSON GW, ORR BA, WU G, GURURANGAN S, LIN T, QADOUMI I ET al. Vismodegib exerts targeted efficacy against recurrent sonic hedgehog-subgroup medulloblastoma : results from phase II pediatric brain tumor consortium studies PBTC-025B and PBTC-032. *J Clin Oncol* 2015; 33 (24): 2646-2654
- 55] TANG Y, GHOLAMIN S, SCHUBERT S, WILLARDSON MI, LEE A, BANDOPADHAYAY P (2014). Epigenetic targeting of Hedgehog pathway transcriptional output through BET bromodomain inhibition. *Nat Med* 20: 732-740
- 56] A clinical and molecular risk-directed therapy for newly diagnosed medulloblastoma. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01878617>. Accessed on 28th October 2017