

## Les médulloblastomes et leurs cellules d'origine

Franck Bourdeaut<sup>1, 2</sup>, Celio Pouponnot<sup>3, 4</sup>, Olivier Ayrault<sup>5</sup>

### Le(s) médulloblastome(s) : une entité hétérogène

Les médulloblastomes (MB) sont des tumeurs neuroectodermiques primitives du cervelet, constituées de petites cellules malignes rondes indifférenciées, basophiles. L'âge médian de survenue est d'environ sept ans ; le spectre s'étend de la période anténatale à l'âge adulte. Cette dénomination commune de médulloblastomes désigne en réalité des entités anatomiquement et histologiquement distinctes :

- sur le plan anatomique : formes vermiennes<sup>1</sup> (70 % des MB de l'enfant) ou hémisphériques (2/3 des tumeurs de l'adulte) ;
- sur le plan histologique : les médulloblastomes classiques (CM), qui prédominent en particulier chez l'enfant ; les médulloblastomes desmoplastiques (DMB) qui, bien qu'observés à tout âge, constituent la majorité des MB de l'adulte ; ces MB à nodularité extensive (ENMB) sont l'apanage des nourrissons de moins de 3 ans ; et les médulloblastomes à larges cellules et/ou cellules anaplasiques (LC/A MB), qui présentent des signes histologiques de malignité et d'indifférenciation particulièrement prononcés.

Les analyses de transcriptomes réalisées ces dernières années dans ces tumeurs ont conduit plusieurs équipes à proposer simultanément des classifications biologiques convergentes, dont l'organisation en quatre types est aujourd'hui consensuelle [1] (Tableau I).

<sup>1</sup> Le vermis représente le lobe médian du cervelet.

### Groupe *sonic hedgehog* : activation constitutive de la signalisation SHH et prolifération des précurseurs des neurones à grains

Un premier groupe (25 % des MB) est caractérisé par une forte activation de la signalisation *sonic hedgehog* (SHH) [13]. Au cours du développement du cervelet, la voie de signalisation SHH exerce une régulation majeure sur la prolifération des précurseurs des neurones à grains (*granule cell precursors* [GCP]) (Figure 1) [14]. Les mutations constitutionnelles de *PTCH1* (*patched*, récepteur de SHH) (syndrome de Gorlin<sup>2</sup>) et de *SUFU* (*suppressor of fused homolog*) prédisposent au développement des ENMB et DMB, type histologique très majoritaire du groupe SHH avant 5 ans.

Pour préciser l'effet oncogénique de l'activation de Shh dans le système nerveux central, Yang *et al.* [2] et Schüller *et al.* [3] ont généré des modèles murins d'inactivation de *Ptch* dans diverses cellules souches neuronales, d'une part, et de façon restreinte aux GCP, d'autre part. Il est frappant de constater que l'activation de Shh dans ces progéniteurs précoces ou tardifs n'induit que des médulloblastomes, tous semblables. Ce résultat suggère que le potentiel oncogénique de l'activation constitutive de Shh est restreint aux GCP qui représentent,

<sup>2</sup> Le syndrome de Gorlin, aussi connu sous le nom de naevomatose basocellulaire, est une maladie héréditaire qui se caractérise par un ensemble d'anomalies du développement et par une prédisposition à développer différents cancers. Le syndrome est dû à des mutations du gène *PTCH1* et est transmis sur le mode autosomique dominant, à pénétrance complète et à expressivité variable (source Orphanet).

de ce fait, la cellule d'origine commune aux MB de type SHH. Ces modèles rendent bien compte des DMB du nourrisson et des ENMB : les GCP, présents jusqu'à environ deux ans chez l'homme, prolifèrent anormalement à la suite d'une activation constitutive de SHH, molécule dont ils sont physiologiquement très dépendants. Les profils génomiques peu remaniés de ces MB, hormis l'inactivation du second allèle de *PTCH* ou de *SUFU*, suggèrent que l'activation constitutive de SHH est un mécanisme puissamment oncogénique en soi, peu d'événements secondaires étant requis.

Les MB SHH pédiatriques s'observent pratiquement toujours avant trois ans, mais certains cas peuvent être observés chez les plus grands enfants. De plus, et paradoxalement, 2/3 des MB de l'adulte présentent une signature SHH, malgré des profils génomiques très différents [1]. Rausch *et al.* [4] ont observé, dans certains MB SHH d'enfants de plus de cinq ans, un très grand nombre d'altérations, témoins d'une grande instabilité génomique répondant aux critères de définition du chromothripsis<sup>3</sup> [4, 5].

On y décrit notamment des amplifications de haut niveau de certains gènes cibles de la voie SHH, tels que *MYCN*

<sup>3</sup> Le chromothripsis est un processus de pulvérisation cataclysmique d'un chromosome. Voir la Nouvelle de C. Reynaud et M. Billaud dans *médecine/sciences* [5].



	WNT	SHH	Groupe 3	Groupe 4
Âge	Enfants	Nourrissons Adultes	Enfants	Enfants Adultes
Prédisposition	Turcot*	Gorlin Li Fraumeni	?	?
Histologie	CM	DMB/ENMB LC/A	CM, LC/A	CM, DMB
Délétions		9q délété	Amplification de <i>MYC</i>	Gain de 17q
Gains	Monosomie 6	Amplification : <i>MYCN, GLI1, GLI2</i>		
Amplifications				
Mutations	<i>CTNNB1, TP53</i>	<i>PTCH1, SUFU, SMO</i>	MLL2 MLL3, SMARCA4	
Cellules d'origine	Lèvre rhombique inférieure	GCP	GCP, cellules souches cérébelleuses	?

**Tableau 1. Caractéristiques cliniques et biologiques des quatre groupes de médulloblastomes.**

\* Le syndrome de Turcot associe une tumeur primitive maligne neuroépithéliale du système nerveux central et une polypose adénomateuse rectocolique.

(*myelocytomatosis viral related oncogene, neuroblastoma derived*), *GLI1* (*glioma-associated oncogene homolog 1*) ou *GLI2*. Mais la caractéristique majeure de ces tumeurs est la présence d'une mutation germinale de *TP53* (syndrome de Li Fraumeni<sup>4</sup>). À partir de ces observations, Rausch *et al.* [4] émettent l'hypothèse que la présence d'une mutation constitutionnelle de *TP53* crée très précocement une instabilité génomique latente dans les GCP. Celle-ci aboutirait à des remaniements aléatoires qui, en ciblant des gènes de la signalisation SHH, confèreraient progressivement un avantage sélectif définitivement oncogénique.

<sup>4</sup> Le syndrome de Li Fraumeni (LFS) est une affection rare du sujet jeune consistant en une prédisposition à diverses tumeurs. Les tumeurs les plus caractéristiques sont les ostéosarcomes, les sarcomes des tissus mous, les cancers de sein du sujet jeune, les leucémies/lymphomes, les tumeurs cérébrales et corticosurrénales ; néanmoins tous les types de tumeurs peuvent se voir. Le LFS se transmet sur le mode autosomique dominant. Une mutation germinale du gène *TP53* est retrouvée dans environ 70 % des familles LFS (source Orphanet).

### Groupe WNT : coopération entre TP53 et CTNNB1 dans les progéniteurs de la lèvre rhombique inférieure

Le second groupe (10 % des MB) est caractérisé par une activation de la voie WNT/ $\beta$ -caténine. Il s'agit constamment de médulloblastomes classiques (CM), essentiellement chez le grand enfant (Tableau 1). Le pronostic des tumeurs de ce groupe est excellent (EFS [*event-free survival*] de 90 % à 5 ans) [1].

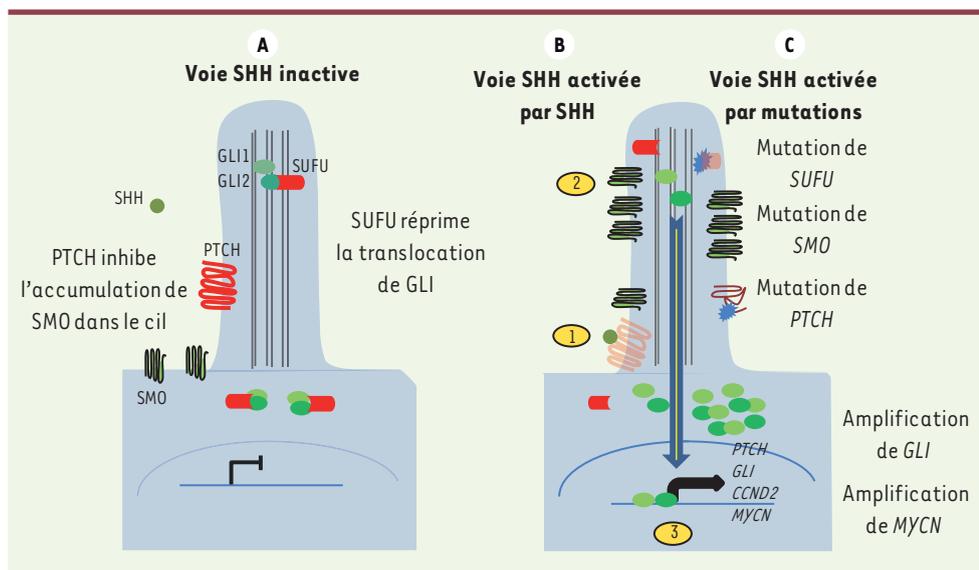
L'effecteur central de la voie WNT est la protéine  $\beta$ -caténine, codée par le gène *CTNNB1* (*catenin [cadherin-associated protein]  $\beta$ 1*). Son accumulation cytoplasmique est très finement régulée, et cette régulation est gravement altérée par la présence de mutations de l'exon 3 de *CTNNB1*. Celles-ci entraînent une localisation constitutivement nucléaire de la protéine, qui active ainsi la voie de signalisation indépendamment de la présence du ligand WNT. De telles mutations de *CTNNB1* sont trouvées dans près de 10 % des MB, qui constituent l'essentiel des tumeurs de type WNT.

Les spécificités de ce groupe, nettement distinctes de celles du groupe SHH, ont amené Gibson *et al.* [6] à s'interroger sur la cellule d'origine. En introduisant chez la souris une forme constitutivement active de *Cttnb1* dans les GCP (modèle *Atoh1-Cre<sup>+/-</sup>; Cttnb1<sup>+/-lox[ex3]</sup>*), ces auteurs n'observent aucune tumeur, excluant ainsi que les GCP soient les cellules d'origine des MB WNT.

Les profils d'expression de ces derniers ont été comparés à ceux de divers progéniteurs neuronaux, et une parenté entre MB WNT et progéniteurs de la lèvre rhombique inférieure a été constatée. Les auteurs ont alors introduit une forme constitutivement active de *Cttnb1* dans des progéniteurs du tronc cérébral (modèle *Blbp-Cre<sup>+/-</sup>; Cttnb1<sup>+/-lox[ex3]</sup>*). Croisées à des animaux *TP53<sup>-/-</sup>*, ces souris développent des tumeurs du 4<sup>e</sup> ventricule anatomiquement et morphologiquement comparables à des médulloblastomes classiques. Les profils d'expression de ces tumeurs se révèlent comparables à ceux des MB WNT humains, dans lesquels les mutations acquises de *TP53* sont fréquentes [7]. Les auteurs en concluent que les MB WNT sont issus de la transformation de progéniteurs neuronaux de la lèvre rhombique inférieure, dans lesquels s'opère une synergie entre mutations de *CTNNB1* et *TP53* qui induit l'oncogenèse. L'expression de la Cre recombinase dans ce modèle n'étant pas restreinte à la lèvre rhombique, cette hypothèse est encore controversée [8].

### Groupe 3 : hyperexpression de MYC dans des cellules souches cérébelleuses

Le 3<sup>e</sup> groupe est identifié par une forte expression de l'oncogène *MYC* et l'activation d'un programme caractéristique des photorécepteurs (Tableau 1). On ignore la signification de ce dernier et sa contribution au processus cancéreux. Ces tumeurs, exclusivement pédiatriques, représentent environ 30 % des MB. Elles sont fréquemment métastatiques et de mauvais pronostic [1]. L'expression forte de *MYC* soulève la question de son rôle initiateur dans les MB de



**Figure 1. La voie de signalisation SHH.** **A.** En l'absence de son ligand SHH, le récepteur transmembranaire PTCH réprime l'accumulation de la protéine SMO dans le cil des progéniteurs neuronaux. Les facteurs de transcription GLI1 et GLI2 sont retenus au sommet du cil et dans le cytoplasme, où ils sont dégradés, sous l'effet répresseur de SUFU. **B.** En présence de son ligand SHH fixé à son récepteur PTCH (1), SMO peut s'accumuler dans le cil (2) et activer la translocation des facteurs GLI jusqu'au noyau, où ils activent leur programme transcriptionnel (3). **C.** Les mutations pertes de fonction de PTCH et SUFU, les mutations gains de fonction de SMO et les amplifications de GLI activent constitutivement la voie SHH dans les médulloblastomes.

**C.** Les mutations pertes de fonction de PTCH et SUFU, les mutations gains de fonction de SMO et les amplifications de GLI activent constitutivement la voie SHH dans les médulloblastomes.

groupe 3. Pei *et al.* [8] ont surexprimé *Myc* dans des neurones de la substance blanche exprimant des marqueurs de cellules souches, isolés à partir du cervelet postnatal de souris. *In vivo*, l'injection de ces cellules dans le cortex cérébelleux de souris SCID (*severe combined immunodeficiency*) induit une prolifération intense, mais transitoire, sauf en cas d'inactivation additionnelle de *Tp53*. Pei *et al.* [8] démontrent alors que les tumeurs obtenues à partir de ces cellules souches partagent de fortes homologies morphologiques avec les LC/A MB et un profil d'expression très comparable à celui des MB de groupe 3. Kawachi *et al.* [9] ont procédé de façon comparable, en surexprimant *Myc* non pas dans des cellules souches, mais dans des GCP de cervelet murin postnatal. De même, les tumeurs ne sont obtenues qu'en présence d'une forme inactive de *Tp53*, reproduisant les MB de groupe 3 comme c'était le cas dans l'étude de Pei *et al.* [8]. L'hyperexpression de *Myc*, couplée à un événement inhibant l'apoptose, permet donc un développement tumoral rapide et agressif, soit à partir de neurones ayant un profil de cellules souches, soit à partir de GCP profondément différenciés et reprogrammés en réponse à la surexpression de *MYC*. Ces études confèrent à la

surexpression de *MYC* un rôle d'évènement oncogénique majeur pour les MB du groupe 3 : elle induit la tumorigenèse, puis en permet le maintien et la progression. Même si ces différents modèles ne permettent pas d'établir clairement la cellule d'origine du groupe 3, ils n'en constituent pas moins de bons modèles précliniques de ce sous-groupe agressif de MB.

#### Groupe 4 : un groupe fréquent mal caractérisé

Le 4<sup>e</sup> groupe enfin - qui représente 30 % des MB et se voit à tous les âges de la vie - rassemble les MB pour lesquels aucune activation des voies précédemment citées n'est détectée (Tableau 1). Ces tumeurs, de tout type histologique, peuvent occasionnellement présenter des amplifications de l'oncogène *MYCN*, mais l'altération chromosomique la plus fréquente est le gain du chromosome 17q, qui n'est pas spécifique [1]. On ne connaît pas de mutation caractéristique de ce groupe. Les cellules d'origine restent à caractériser.

#### À la recherche d'autres événements oncogéniques

Si les altérations génétiques initiatrices de MB semblent au moins partiellement connues pour les groupes

SHH et WNT, elles sont définies de façon beaucoup moins univoque dans les groupes 3 et 4 qui constituent la majorité des MB. Pour essayer de préciser le statut de ces tumeurs, Northcott *et al.* [10] ont analysé par puces SNP (*single nucleotide polymorphism*) les anomalies génomiques d'une série de 201 tumeurs [10]. Outre les amplifications connues, cette étude trouve dans 20 % des tumeurs, soit des délétions hémis- ou homozygotes, soit des amplifications de gènes directement impliqués dans la méthylation/acétylation des histones : *EHMT1* (*euchromatic histone-lysine N-methyltransferase 1*), *SMYD4* (*SET and MYND domain-containing protein 4*), *JMJD2* (*Jumonji domain 2*), *MYST3* (*histone acetyltransferase [monocytic leukemia] 3*), et le complexe polycomb. Grâce au séquençage de l'exome de 22 échantillons, Parsons *et al.* [11] ont décrit des mutations des gènes *MLL2* (*histone-lysine N-methyltransferase 2*) et *MLL3*, gènes codant pour des histone méthyltransférases, dans 15 % des MB [11]. Plus récemment enfin, Wu *et al.* [12] ont cherché à identifier les moteurs de l'initiation oncogénique en utilisant le système de mutagenèse insertionnelle par le trans-

poison *Sleeping beauty* dans les progéniteurs cérébelleux des souris *Ptch*<sup>+/-</sup> et *Tp53*<sup>mut</sup>. Les auteurs ont démontré que des pertes de fonction d'*Ehmt1* et *Crebbp* (*Cre-binding protein*) et un gain de fonction de *Myst3* conféraient un avantage sélectif, confirmant le rôle clé de la régulation des modifications covalentes des histones dans l'oncogenèse des MB. Ces trois études convergent ainsi pour attribuer un rôle déterminant aux gènes impliqués dans la régulation épigénétique de l'expression du génome, quels que soient le type histologique ou le groupe biologique des MB.

### Conclusion

La caractérisation des profils d'expression et le début du séquençage massif ont apporté des informations majeures pour la compréhension des médulloblastomes. Les MB apparaissent désormais comme un ensemble de maladies hétérogènes ayant des origines cellulaires différentes et induites par des altérations génétiques spécifiques (Tableau 1). Leur classification en sous-groupes a pour objectif principal de permettre une adaptation du traitement aux caractéristiques intrinsèques et individuelles de chaque tumeur. Des essais thérapeutiques ont débuté avec

les inhibiteurs de *SMO* (*smoothened protein*) [15] ; on peut en espérer une efficacité pour les médulloblastomes du groupe SHH, mais le résultat semble nettement plus aléatoire pour les autres groupes. La modélisation *in vitro*, mais surtout *in vivo*, est une étape cruciale pour la découverte et la mise au point des thérapeutiques d'avenir. ♦

### Subtypes of medulloblastomas: distinct cellular origins

#### LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

### NOTE AJOUTÉE AUX ÉPREUVES

Trois articles consacrés au séquençage de l'exome dans les médulloblastomes, publiés dans *Nature* après l'impression de cette Nouvelle [1-3], illustrent le faible taux de mutations (< 1 par mégabase) observé dans les médulloblastomes comparé au taux observé dans la majorité des cancers de l'adulte. Chacune des mutations rapportées est détectée dans moins de 10 % des médulloblastomes, démontrant une profonde hétérogénéité génétique dans ces cancers. On peut cependant regrouper ces mutations de façon cohérente selon les fonctions cellulaires qu'elles altèrent. Les mutations de *SUFU* (*suppressor of fused homolog*), *PTCH1* (*patched*), *SMO* (*smoothened*) déjà rapportées, et de nouvelles mutations de *GLI2* et remaniements de *SHH* (*sonic hedgehog*) illustrent cette multiplicité des altérations génétiques conduisant à la dérégulation d'une seule voie de signalisation. Plus inédites, des mutations touchant des gènes dont les produits interviennent dans les complexes de remodelage de la chromatine ont été mises en évidence de façon constante dans les trois études (*SMARCA4* [*SWI/SNF related, matrix associated, actin dependent regulator of chromatin, subfamily a, member 4*]) en particulier, et d'autres gènes codant pour les éléments du complexe SWI/SNF, *BCOR* (*BCL-6 corepressor*), *CHD1* (*chromodomain-helicase-DNA-binding protein 1*), *CHD7*, etc. De fréquentes mutations concernent aussi des gènes modulant la méthylation des histones (*MLL2* [*mixed lineage leukemia*], *MLL3* et *KDM6A* [*lysine (K)-specific demethylase 6A*] en particulier). Plusieurs mutations sont enfin observées dans des hélicases, tout particulièrement *DDX3X* (*DEAD [Asp-Glu-Ala-Asp] box polypeptide 3*).

Ces travaux ont également tenté de préciser les mutations spécifiques de chacun des quatre sous-types de médulloblastomes. Les mutations de *DDX3X* pourraient ainsi être plus spécifiques du groupe WNT. À l'inverse, les mutations de *KDM6A* (et celles d'autres gènes *KDM*) semblent essentiellement le fait des médulloblastomes des groupes 3 et 4. Mais ces tendances doivent impérativement être confirmées sur des échantillons significatifs, et, en l'état des connaissances, seules les mutations de *PTCH1/SUFU* ou de *CTNNB1* (*catenin [cadherin-associated protein], beta 1*) semblent complètement spécifiques d'un sous-groupe.

Enfin, Northcott *et al.* [4] ont mené une vaste analyse en *SNP-arrays* sur 1 087 médulloblastomes. À l'instar de ce qui a été précédemment décrit pour les variations de séquences, aucune amplification de haut niveau ni délétion homozygote n'est retrouvée dans plus de 5 % des tumeurs. Les amplicons de *MYC* (groupe 3) et *MYCN* (groupe SHH et groupe 4) ne dépassent pas 3 et 3,5 % dans cette étude. D'autres amplicons fréquents sont retrouvés aux locus de *GLI2*, *CDK6*, et *ACVR2B* (*activin receptor type-2B*), impliquant la voie TGFβ (*transforming growth factor*). Incidemment, cette étude confirme la récurrence d'inactivations bialléliques de *KDM6A* par délétions homozygotes dans de rares tumeurs. De façon plus spécifique, ce travail met en évidence que des duplications en tandem du gène *SNCAIP* (*synuclein, alpha interacting protein [synphilin]*) pourraient représenter l'un des événements génétiques majeurs du groupe 4 (10 %), mais le rôle fonctionnel de cette duplication reste à explorer. Enfin, les auteurs ont démontré que certains remaniements du chromosome 8 observés dans le groupe 3 conduisent à une fusion des premiers exons du gène *PVT1* avec le gène *MYC*. De cette fusion résulteraient : (1) une hyperexpression du miARN miR-1204, candidat oncogène codé par les deux premiers exons de *PVT1*, et (2) une hyperexpression de *MYC* par un mécanisme dépendant du promoteur de *PVT1*, aux effets comparables aux translocations t(8;14) des lymphomes de Burkitt.

Ces quatre études du génome à haut débit introduisent *in fine* des voies d'oncogenèse inédites dans les médulloblastomes et confirment leur hétérogénéité génétique.

### RÉFÉRENCES

1. Pugh TJ, Weeraratne SD, Archer TC, *et al.* Medulloblastoma exome sequencing uncovers subtype-specific somatic mutations. *Nature* 2012 ; 488 : 106-10.
2. Jones DT, Jäger N, Kool M, *et al.* Dissecting the genomic complexity underlying medulloblastoma. *Nature* 2012 ; 488 : 100-5
3. Robinson G, Parker M, Kranenburg TA, *et al.* Novel mutations target distinct subgroups of medulloblastoma. *Nature* 2012 ; 488 : 43-8.
4. Northcott PA, Shih DJ, Peacock J, *et al.* Subgroup-specific structural variation across 1,000 medulloblastoma genomes. *Nature* 2012 ; 488 : 49-56.



## RÉFÉRENCES

- Northcott PA, Korshunov A, Witt H, et al. Medulloblastoma comprises four distinct molecular variants. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1408-14.
- Yang ZJ, Ellis T, Markant SL, et al. Medulloblastoma can be initiated by deletion of Patched in lineage-restricted progenitors or stem cells. *Cancer Cell* 2008 ; 14 : 135-45.
- Schüller U, Heine VM, Mao J. Acquisition of granule neuron precursor identity is a critical determinant of progenitor cell competence to form Shh-induced medulloblastoma. *Cancer Cell* 2008 ; 14 : 123-34.
- Rausch T, Jones DT, Zapatka M, et al. Genome sequencing of pediatric medulloblastoma links catastrophic DNA rearrangements with TP53 mutations. *Cell* 2012 ; 148 : 59-71.
- Reynaud C, Billaud M. La théorie de l'équilibre ponctuée : un bond en avant dans la compréhension du cancer. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 921-3.
- Gibson P, Tong Y, Robinson G, et al. Subtypes of medulloblastoma have distinct developmental origins. *Nature* 2010 ; 468 : 1095-9.
- Pfaff E, Remke M, Sturm D, et al. TP53 mutation is frequently associated with CTNNB1 mutation or MYCN amplification and is compatible with long-term survival in medulloblastoma. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 5188-96.
- Pei Y, Moore CE, Wang J, et al. An animal model of MYC-driven medulloblastoma. *Cancer Cell* 2012 ; 21 : 155-67.
- Kawauchi D, Robinson G, Uziel T, et al. A mouse model of the most aggressive subgroup of human medulloblastoma. *Cancer Cell* 2012 ; 21 : 168-80.
- Northcott PA, Nakahara Y, Wu X, et al. Multiple recurrent genetic events converge on control of histone lysine methylation in medulloblastoma. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 465-72.
- Parsons DW, Li M, Zhang X, et al. The genetic landscape of the childhood cancer medulloblastoma. *Science* 2011 ; 331 : 435-9.
- Wu X, Northcott PA, Dubuc A, et al. Clonal selection drives genetic divergence of metastatic medulloblastoma. *Nature* 2012 ; 482 : 529-33.
- Baud O, Gressens P. Voie de signalisation Sonic Hedgehog et impact des glucocorticoïdes sur le cerveau en développement. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 713-8.
- Ruat M, Angot E, Traiffort E. Sonic Hedgehog, un morphogène en quête de fonction dans le cerveau adulte. *Med Sci (Paris)* 2011 ; 27 : 979-85.
- Vidal V. Les inhibiteurs de la voie Hedgehog : un espoir pour le traitement des carcinomes basocellulaires. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 231-3.

## NOUVELLE

### Les glioblastomes de l'enfant et du jeune adulte

#### Une histoire de mutations d'histone et de remodelage de la chromatine

Dong-Anh Khuong-Quang<sup>1</sup>, Noha Gerges<sup>1</sup>, Nada Jabado<sup>1,2</sup>

### Les tumeurs gliales de l'adulte et de l'enfant

Les tumeurs cérébrales sont les tumeurs solides les plus fréquentes en pédiatrie, et constituent la première cause de morbidité et de décès liés au cancer chez l'enfant. Leur classification histologique reste complexe et la plupart des tumeurs de haut grade sont classées comme étant embryonnaires (médulloblastome, tumeurs rhabdoïdes) ou gliales. Les tumeurs gliales de haut grade sont parmi les plus agressives : elles comprennent les glioblastomes (GBM, astrocytome de grade IV selon la classification de l'OMS [Organisation mondiale de la santé]) et les gliomes anaplasiques (grade III). De manière générale, le GBM est une tumeur de l'adulte : il est rare en pédiatrie - son incidence est de l'ordre de 0,6/100 000 chez les enfants et adolescents âgés de 0 à 19 ans - et son incidence augmente au cours de la vie jusqu'à 60 ans où il atteint son pic de fréquence [20] (→).

(→) Voir la Nouvelle de M. Verreault et al., page 812 de ce numéro

Le taux de mortalité à 5 ans des GBM est très élevé - proche de 90 % - en pédiatrie comme chez l'adulte. Les GBM se développent essentiellement dans les hémisphères cérébraux (plus de 50 %), mais également dans le thalamus ou ailleurs dans le système nerveux central. Une variante anatomique des tumeurs gliales de haut grade est le gliome du tronc cérébral, qui représente un défi clinique additionnel étant donné son emplacement qui rend toute chirurgie d'exérèse impossible. Il survient essentiellement chez les enfants âgés de 5 à 10 ans, et son pronostic est particulièrement sombre avec un taux de survie globale à deux ans inférieur à 10 %. Si, au cours des dernières décennies, des progrès importants ont été réalisés dans la compréhension et le traitement des médulloblastomes de l'enfant [21] (→), tel n'est pas le cas chez les enfants atteints de tumeurs gliales de haut grade. Ainsi, pour ces tumeurs,

(→) Voir la Nouvelle de F. Bourdeaut et al., page 805 de ce numéro

<sup>1</sup> Département de génétique humaine, Université McGill, 4060 Sainte-Catherine West, PT-239, Montréal, QC H3Z 2Z3, Canada ;  
<sup>2</sup> Département de pédiatrie, Université McGill, Centre universitaire de santé McGill, 4060 Sainte-Catherine West, PT-239, Montréal, QC H3Z 2Z3, Canada.  
[dong.khuongquang@mail.mcgill.ca](mailto:dong.khuongquang@mail.mcgill.ca)  
[noha.gerges@mail.mcgill.ca](mailto:noha.gerges@mail.mcgill.ca)  
[nada.jabado@mcgill.ca](mailto:nada.jabado@mcgill.ca)

les avancées thérapeutiques demeurent négligeables en dépit de nombreux essais cliniques combinant chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, auxquels s'ajoute le développement, ces dernières années, de nombreuses thérapies ciblées incluant des inhibiteurs de récepteurs à activité tyrosine kinase ou de l'angiogénèse. Ces échecs suggèrent que ces efforts ne sont pas adaptés pour contrer la progression tumorale.

### Caractéristiques génétiques des GBM de l'adulte et de l'enfant

Les caractéristiques histologiques des GBM sont identiques quel que soit l'âge du patient ou la localisation de la tumeur, mais leurs caractéristiques génétiques diffèrent [1-4]. Par exemple, chez l'enfant, moins de 10 % des tumeurs ont des mutations/amplifications du récepteur à activité tyrosine kinase de l'EGF (*epidermal growth factor*) (EGFR), ou des mutations des enzymes isocitrate déshydrogénase 1 ou 2 (IDH1/2), qui caractérisent respectivement la majorité