

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE DE NICE

TUMEURS MENINGEES SMARCB1-DEFICIENTES

**Thèse présentée et soutenue publiquement
Le 6 mai 2015**

**Par Bérangère DADONE
Née le 22 février 1985, à Paris**

Pour obtenir le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Examineurs de la thèse

Président du jury
Monsieur le Professeur Jean-François MICHIELS

Assesseurs
Monsieur le Professeur Denys FONTAINE
Madame le Professeur Florence PEDEUTOUR
Monsieur le Professeur Antoine THYSS

Directeur de thèse
Madame le Docteur Fanny BUREL-VANDENBOS



UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er septembre 2014** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

M. BAQUÉ Patrick

Assesseurs

M. ESNAULT Vincent
M. CARLES Michel
Mme BREUIL Véronique

Conservateur de la bibliothèque

Mme DE LEMOS Annelyse

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CAMOUS Jean-Pierre
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
M. DARCOURT Guy
M. DELLAMONICA Pierre
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M. FRANCO Alain
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. HARTER Michel

M. INGLESAKIS Jean-André
M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. ORTONNE Jean-Paul
M. SCHNEIDER Maurice
M. SERRES Jean-Jacques
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
 M. BASTERIS Bernard
 Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
 Mme DONZEAU Michèle
 M. EMILIOZZI Roméo
 M. FRANKEN Philippe
 M. GASTAUD Marcel
 M. GIRARD-PIPAU Fernand
 M. GIUDICELLI Jean
 M. MAGNÉ Jacques
 Mme MEMRAN Nadine
 M. MENGUAL Raymond
 M. POIRÉE Jean-Claude
 Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
Mme	LEBRETON Élisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	M.ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)

M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
----	-----------------------	-------------------

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mlle	LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale
M.	PRENTKI Marc	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CHATTI Kaouthar	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	DARMON David	Médecine Générale
MI.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

A mon Maître et Président de jury de thèse,

Monsieur le Professeur Jean-François Michiels

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider le jury de ma thèse.

La richesse de votre enseignement et vos qualités humaines m'ont accompagnée et guidée tout au long de mon internat. Vous savez transmettre avec simplicité et bienveillance l'étendue de vos connaissances.

Je suis fière d'être une de vos élèves.

Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A mon Maître et Juge,

Madame le Professeur Florence Pedoutour

Vous m'avez accueillie dans votre laboratoire et dans votre spécialité. J'ai beaucoup appris à vos côtés et vous suis reconnaissante d'avoir contribué à ma formation médicale et scientifique.

Je vous remercie pour votre aide et vos conseils dans la réalisation de ce travail et pour l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger à ce jury.

A mon Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Antoine Thyss

Je suis honorée de votre présence à mon jury de thèse. Au début de mon internat, j'ai eu la chance de bénéficier de votre enseignement et de votre bienveillance. Aujourd'hui je suis très heureuse de vous présenter ce travail. Soyez assuré de mon profond respect.

A mon Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Denys Fontaine

Vous avez accepté avec enthousiasme d'être membre de mon jury de thèse. Je suis heureuse de pouvoir bénéficier de vos compétences dans le domaine de la neuro-oncologie et honorée de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

A ma Directrice de thèse,

Madame le Docteur Fanny Burel-Vandenbos

Je te remercie d'avoir été la directrice de thèse idéale. Je suis très heureuse d'avoir réalisé ma thèse avec toi et j'espère être à la hauteur de la confiance que tu m'as accordée.

Au-delà de ce travail, je suis impressionnée par la qualité de ton raisonnement diagnostique et j'apprécie ton dynamisme et ton humanité.

C'est un plaisir de travailler à tes côtés.

A mes Maîtres d'internat,

A Marie-Christine, à qui je dois beaucoup. Je vous remercie infiniment pour votre enseignement de qualité, dispensé avec générosité. L'étendue de vos connaissances force l'admiration. Je suis honorée de travailler chaque jour à vos côtés. Enfin, je vous remercie pour votre bienveillance à mon égard et espère me montrer à la hauteur de la confiance que vous me portez.

Je souhaite vous témoigner toute ma reconnaissance et ma gratitude.

A Nathalie, l'ampleur de tes compétences me surprendra toujours... Tu fais preuve d'autant d'aisance dans le domaine de la dermatopathologie que dans l'interprétation de l'arachnide ! Je te remercie pour tes enseignements qui allient rigueur et bonne humeur.

A Damien, je te remercie pour la qualité de ton enseignement et de ton écoute (bien que souvent casquée). J'apprécie ta franchise et ton humour. La porte de ton bureau est toujours ouverte, peu importe la couleur d'ailleurs...

A Maxime, tu étais présent pour mes premiers pas en anapath et tu as su me faire aimer cette spécialité. Merci ! Aujourd'hui, c'est un plaisir de te retrouver autour du multi-tête comme autour d'une *binouze* !

A Christophe, c'est une chance de pouvoir bénéficier de vos enseignements délivrés avec poésie.

A Anne Chevallier, vos connaissances et vos questions toujours pertinentes m'ont permis de progresser. Je vous remercie pour votre accueil chaleureux au sein de « l'antenne » de l'Archet !

A Marjorie, je te remercie pour ton enseignement et ta disponibilité. Merci aussi pour ta bonne humeur constante !

A Agnès, je vous remercie d'avoir contribué à ma formation, notamment en cytologie.

Je remercie les médecins du Laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CAL,

A Anne Sudaka, je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée et vous exprime toute ma sympathie.

A Isabelle, je vous remercie pour ce semestre riche d'enseignements à vos côtés.

A Juliette, un grand merci pour la disponibilité, la patience et la gentillesse dont tu as fait preuve lors de ma formation.

Sans oublier **Myriam**, j'ai beaucoup appris à tes côtés et je t'en remercie.

Je remercie les médecins du Laboratoire de Pathologie Clinique et Expérimentale,

A Monsieur le Professeur Paul Hofman, je vous remercie pour la qualité de vos enseignements et pour l'agréable semestre passé dans votre service. Soyez assuré de mon profond respect.

A Véronique, je te remercie pour m'avoir transmis tes connaissances avec beaucoup de patience et de bienveillance. J'ai beaucoup apprécié travailler avec toi.

A Cathy, je vous remercie pour votre enseignement dispensé avec enthousiasme et sympathie. Je garde un très bon souvenir de ma formation à vos côtés.

A Sandra, j'ai eu grand plaisir à travailler avec toi.

A Elodie, pour ta gentillesse et ta bonne humeur.

A Marius, pour ta disponibilité et ton dynamisme.

Je remercie pour leur enseignement mes Maîtres d'internat, « cliniciens »

Monsieur le Professeur Nicolas Mounier, les docteurs Henri Vinti, Nicole Gratecos, Laurence Legros, Lionel Mannone, Jean-Michel Karsenty.

Les docteurs Lauris Gastaud, Frédéric Peyrade, Philippe Follana et Eric François.

A mes co-internes et jeunes chefs, ami(e)s d'anapath,

A Stéph', pour le plaisir que j'ai à travailler avec toi. On forme une sacrée équipe, surtout en congrès !

A Sophie, tu es toujours partante, pourvu que tu puisses rire... merci de m'apprécier à ma juste valeur ;-)

A Julie, pour ta gaieté et ton engagement, pour avoir partagé avec toi bien plus qu'un simple DIU.

A Zoé, merci pour ta bonne humeur... On a hâte de te retrouver !

A Mélanie, tu es toujours motivée et à l'écoute. Merci pour ces soirées Opéra-tiramisu.

A Julien, toujours serviable et plein d'humour.

Avec vous, j'ai passé un internat très agréable... au travail bien sûr, mais également en dehors de l'hôpital.

Merci pour ces fous rires... j'avoue avoir eu honte, quelquefois...

Sans oublier **Caroline, Bénédicte et Coraline.**

A mes co-internes de génétique

A Sadal, je reconnaitrais ton rire entre mille !

A Lionel, qui m'a tant appris ;-)

A toutes les « techniciennes pas si méchantes » Sylvie, Patricia, Sandrine, Coralie, Célia, Emeline, Audrey, Bérangère... et Arnaud ! Passer la porte de la technique et voir vos regards circonspects, je ne m'en lasse pas ! Merci pour votre gentillesse et votre disponibilité notamment pour toutes mes petites demandes relatives à ma thèse.

Sans oublier **Sandra, Dominique et Sylvia**, pour nos échanges sur la famille royale...

A Sabrina, Magali, Mahjouba, Nelly et Sabine, Elena et Stéphanie pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre bonne humeur.

A Fatiha, pour ses taquineries...

Un immense merci à toute l'équipe du LGTS, Julie, Fred, Thibault, Audrey, Annie, Annabelle, Ilaria, Laurence, Roger, Valérie K. et Valérie D., Sophie, Michaël, Véronique et Claudine, pour votre accueil chaleureux. J'ai passé un an et demi à vos côtés et pu apprécier votre gentillesse, vos compétences, votre dynamisme et votre réactivité (notamment lorsqu'il s'agissait de ma thèse !) et également votre gourmandise ! C'est une chance de travailler avec vous !

A toute l'équipe d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CAL, Cathy, Evelynne, Nicolas T et Nicolas B, Fanny, Anaïs, Aline, Salomé, Marie-Christine, Damien, Cathy, Corinne et Nadine, merci pour votre gentillesse et votre disponibilité.

A toute l'équipe du LPCE, Virginie L, Virginie T, Olivier B, Eric, Yvonne, Dominique, Pascal et Olivier C, Kévin, Laurence, Bénédicte, Nathalie et avec une pensée particulière pour **Christelle**, merci pour votre accueil chaleureux.

A ma Famille,

A toi, mon âme sœur...

A mes parents, je vous dédie cette thèse, aboutissement de ces années d'études pendant lesquelles j'ai pu compter sur votre soutien inconditionnel. Vous êtes ma force. Je vous aime tant...

A ma petite Simonne, du haut de tes 93 printemps, tu es mon rayon de soleil...

A ma très chère famille, Marraine et Tonton, Cyril et Thomas, Parrain et Irène, Valérie, Philippe, Camille et Lisa, quel réconfort de vous savoir à mes côtés ! Je regrette de ne pas vous voir plus souvent.

A Anne et Patrick, avec vous, ma famille s'est agrandie... je ne pouvais rêver meilleurs beaux-parents.

A Isabelle et Pierre, vous m'avez passé la corde au cou en me choisissant pour être marraine de Paul. J'en suis encore très touchée. Quel bonheur de faire partie de la famille Dumas-Montaudié !

A mon petit filleul Paul et à ma petite Romane, qui nous apportent tant de gaieté. Vous mettez la barre toujours plus haut !

A mes amis

A Riadh, pour tous ces bons moments passés ensemble et ceux à venir... 5 ans d'attente c'était long... Ton retour avec Anaïs me ravit !

A Charlotte, je me souviens de cette journée antiboise, les pieds dans l'eau... je crois qu'on peut dire que c'était le bon choix... Mais c'est sûr, « c'est pas facile » !

A Hervé et Laeti, de vrais amis qui comptent beaucoup pour moi. J'ai même accepté vos goûts musicaux sur FunRadio, et ça c'est une preuve d'amitié ! Qui aime bien châtie bien ;-)

A Elisa et Loïc, l'autre couple parfait malgré un point faible : la belote (j'ai eu le dernier mot !).

A Caro, indétrônable Miss mode et potins, je suis à la page grâce à toi !

A Emilie, ma co-interne devenue amie... On en a parcouru du chemin depuis le B4... Avec **Fred**, vous m'avez confié une belle responsabilité, être la marraine de ma petite princesse **Chiara**.

A Verena, la co-interne et amie la plus « robuste » que je connaisse...

A Steph, ma petite brebis, avec toi j'ai des souvenirs inoubliables comme celui de se faire remonter les bretelles pendant une soirée Miss France !

A Solène, ça me fait plaisir que tu sois là aujourd'hui.

A Marine, pour nos débrief', autour d'une petite gourmandise délicieusement raffinée...

A Nico, pour tes talents de macroteur...

A Denis, Géraldine m'a rappelé de te citer, *in extremis*...

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	18
1. SMARCB1 : lien entre épigénétique et cancer.....	20
1.1 Chromatine, épigénétique et cancer.....	20
1.2 Le modèle des tumeurs rhabdoïdes : SMARCB1, gène suppresseur de tumeur	24
1.2.1 <i>SMARCB1</i> est un gène suppresseur de tumeur	24
1.2.2 Inactivation de <i>SMARCB1</i> : mécanismes épigénétiques de tumorigenèse	25
2. Le spectre des tumeurs SMARCB1-déficientes.....	28
2.1 Les tumeurs SMARCB1-déficientes de localisation intra-crânienne	28
2.1.1 Les tumeurs rhabdoïdes du système nerveux central : tumeurs rhabdoïdes/tératoïdes atypiques	28
2.1.2 Les tumeurs cribriformes neuroépithéliales (CRINET).....	34
2.1.3 Les chordomes	37
2.2 Les tumeurs SMARCB1-déficientes de localisation extra-crânienne	40
2.2.1 Les tumeurs rhabdoïdes.....	40
2.2.2 Les sarcomes épithélioïdes.....	40
2.2.3 Les chondrosarcomes myxoïdes extra-squelettiques.....	43
2.2.4 Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques « épithélioïdes ».....	45
2.2.5 Les tumeurs myoépithéliales.....	48
2.2.6 Les carcinomes médullaires du rein.....	50
2.2.7 Autres	51
3. Syndromes de prédisposition : mutations germinales du gène <i>SMARCB1</i>.....	51
3.1 Prédisposition aux tumeurs SMARCB1-déficientes	51
3.2 La schwannomatose.....	52
4. Les méningiomes : rares altérations génomiques de SMARCB1, sans perte d'expression	52
MATERIELS ET METHODES.....	56
1. Sélection des cas	56
2. Analyses morphologiques et immunohistochimiques	56
3. Analyses par Hybridation Génomique Comparative sur puce à ADN (CGH-array).....	56
4. Analyses par Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH)	57
5. Séquençage ciblé de nouvelle génération (NGS)	59
RESULTATS	63
1. Observation n°1	63
1.1 Données cliniques	63
1.2 Analyses morphologiques et immunohistochimiques	63
1.3 Analyses cytogénétiques et moléculaires.....	69
1.3.1 Hybridation Génomique Comparative (CGH-array)	69

1.3.2 Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH).....	72
1.3.3 Séquençage ciblé de nouvelle génération (NGS).....	75
2. Observation n°2	77
2.1 Données cliniques	77
2.2 Analyses morphologiques et immunohistochimiques	81
2.3 Analyses cytogénétiques et moléculaires.....	83
2.3.1 Hybridation Génomique Comparative (CGH-array)	83
2.3.2 Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH).....	85
2.3.3 Séquençage de nouvelle génération ciblé (NGS).....	89
DISCUSSION	91
1. Fait remarquable pour une tumeur primitive méningée : la perte d'expression de SMARCB1/INI1	91
2. Expansion du spectre des tumeurs SMARCB1-déficientes	93
3. Caractérisation exhaustive de deux tumeurs méningées SMARCB1-déficientes	95
4. Inactivation de SMARCB1 et perspectives thérapeutiques.....	97
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	99
ANNEXES	100
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	101
RESUME	111
SERMENT D'HIPPOCRATE	112

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1. Chromatine et remodelage chromatinien.....	21
Figure 2. Différentes sous-unités constituant le complexe SWI/SNF chez l'Homme	23
Figure 3. Conséquences de l'inactivation de SMARCB1	27
Tableau 1. Mécanismes d'inactivation du gène <i>SMARCB1</i> et perte d'expression de SMARCB1/INI1 observés dans les tumeurs SMARCB1-déficientes et dans les méningiomes.....	29
Figure 4. Aspects histologiques classiques d'une tumeur rhabdoïde et variabilité morphologique des tumeurs rhabdoïdes/tératoïdes atypiques	32
Tableau 2. Profils immunohistochimiques des tumeurs SMARCB1-déficientes et des méningiomes	33
Figure 5. Aspects morphologiques et immunohistochimiques d'une tumeur neuroépithéliale cribriforme (CRINET)	36
Figure 6. Aspects morphologiques et immunohistochimiques d'un chordome SAI et d'un chordome dédifférencié	38
Figure 7. Aspects morphologiques et immunohistochimiques des sarcomes épithélioïdes conventionnels distaux et proximaux	41
Figure 8. Variabilité morphologique et immunohistochimique des chondrosarcomes myxoïdes extra-squelettiques	44
Figure 9. Particularités morphologiques et immunohistochimiques des tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques « épithélioïdes »	47
Figure 10. Aspects morphologiques et immunohistochimiques d'une tumeur maligne myoépithéliale.....	49
Figure 11. Aspects morphologiques et immunohistochimiques des carcinomes médullaires du rein	49
Figure 12. Aspects morphologiques et immunohistochimiques d'un schwannome dans le cadre d'une schwannomatose familiale	54
Figure 13. Aspects morphologiques et immunohistochimiques de trois sous-types de méningiomes : méningiome méningothélial, méningiome transitionnel et méningiome rhabdoïde	54
Tableau 3. Liste des 50 oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs du Ion AmpliSeq Cancer Hotspot Panel.....	60
Figure 14. Principales étapes du séquençage ciblé de nouvelle génération.....	62
Figure 15. Imagerie par résonance magnétique cérébrale illustrant l'observation clinique n°1, au diagnostic et au cours du suivi, à 7 ans	64
Figure 16. Analyses morphologiques et immunohistochimiques du cas n°1.....	66
Tableau 4. Tableau comparatif des analyses immunohistochimiques réalisées dans les deux cas	68
Figure 17. Analyse du cas n°1 par méthode d'Hybridation Génomique Comparative sur puce à ADN (CGH-array).	70
Figure 18. Analyse du cas n°1 montrant les points de cassure sur le chromosome 22, par méthode d'Hybridation Génomique Comparative sur puce à ADN (CGH-array).	71

Figure 19. Analyse cytogénétique par Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH) du cas n°1 avec la sonde de fission du gène <i>PDGFB</i> (sonde « à façon »)	73
Figure 20. Analyse cytogénétique par Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH) du cas n°1 avec la sonde de fission du gène <i>NR4A3</i> (sonde Clinisciences)	74
Figure 21. Analyse cytogénétique par Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH) du cas n°1 avec la sonde de fission du gène <i>EWSR1</i> (sonde Abbott Molecular).....	74
Tableau 5. Liste des 10 variants détectés dans le cas n°1 par séquençage de nouvelle génération ciblé sur un panel de 50 oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs.....	76
Figure 22. Imagerie par résonance magnétique cérébrale illustrant l'observation clinique n°2, au diagnostic et au cours du suivi, à 16 mois du diagnostic.....	78
Figure 23. Imagerie par résonance magnétique cérébro-spinale illustrant l'observation clinique n°2, à 18 mois du diagnostic et à 20 mois du diagnostic après irradiation de la masse bulbaire	80
Figure 24. Analyses morphologiques et immunohistochimiques du cas n°2.....	82
Figure 25. Analyse du cas n°2 par méthode d'Hybridation Génomique Comparative sur puce à ADN (CGH-array).	84
Figure 26. Analyse cytogénétique par Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH) du cas n°2 avec la sonde de détection d'une anomalie de nombre du gène <i>SMARCB1</i> (sonde « à façon »).	86
Figure 27. Analyse cytogénétique par Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH) du cas n°2 avec la sonde de détection d'une anomalie de nombre du gène <i>MDM2</i> (sonde Clinisciences).	86
Figure 28. Analyse cytogénétique par Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH) du cas n°2 avec la sonde de détection d'une anomalie de nombre du gène <i>CDKN2A</i> (sonde Abbott Molecular).	87
Figure 29. Analyse cytogénétique par Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH) du cas n°2 avec la sonde de fission du gène <i>NR4A3</i> (sonde Clinisciences).	87
Figure 30. Analyse cytogénétique par Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH) du cas n°1 avec la sonde de fission du gène <i>EWSR1</i> (sonde Abbott Molecular).	88
Figure 31. Analyse cytogénétique par Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH) du cas n°2 avec la sonde de fission du gène <i>FUS</i> (sonde Abbott Molecular).	88
Tableau 6. Liste des 15 variants détectés dans le cas n°2 par séquençage de nouvelle génération ciblé sur un panel de 50 oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs.....	90

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Liste des anticorps primaires et conditions d'utilisation.	100
Annexe 2. Liste des "BACs" utilisés pour l'analyse par Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH), avec leurs coordonnées génomiques.....	100

LISTE DES ABRÉVIATIONS ET ANGLICISMES

ADN : Acide désoxyribonucléique

ATF4 : *Activating transcription factor 4*

ATP : Adénosine triphosphate

BAC : *Bacterial Artificial Chromosome* (Chromosome bactérien artificiel)

BAF47 : *BRG1-associated factor*, de 47 kilodaltons

CGH-array : Comparative Genomic Hybridization on array (Hybridation Génomique Comparative sur microréseaux à ADN)

CME : Chondrosarcome myxoïde extra-squelettique

CRINET : Tumeur neuroépithéliale cribriforme

EMA : *Epithelial Membrane Antigen* (Antigène de membrane epithelial)

EWSR1 : *Ewing Sarcoma Breakpoint Region 1* (aussi connu sous le nom *EWS*)

EZH2 : *Enhancer of Zeste, Drosophila, Homolog 2*

FISH : *Fluorescence In Situ Hybridization* (Hybridation In Situ En Fluorescence)

FUS : *Fused in Sarcoma*

INI1 : *Integrase interactor 1* (ce terme ne sera utilisé qu'en immunohistochimie (SMARCB1/INI1))

IRCAN : *Institute for Research on Cancer and Aging, Nice*

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MPNST : Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors (Tumeur malignes des gaines nerveuses périphériques)

NGS : *Next Generation Sequencing* (séquençage de nouvelle génération)

NR4A3 : *Nuclear Receptor subfamily 4, group A, member 3*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAS : *Periodic Acid Schiff*

pb : paires de base

PCR : *Polymerase chain reaction* (réaction en chaîne par polymérase)

PDGFβ : *Platelet-Derived Growth Factor, Beta polypeptide*

PRC2 : *Polycomb Repressive Complex 2*

RECIST : *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*

RENOP : Réseau de relecture en neuro-oncologie pathologique

RRePS : Réseau de référence en pathologie des sarcomes

SMARCB1 : *SWI/SNF related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily B, member 1*

SNC : système nerveux central

SNP : *Single Nucleotide Polymorphism*, un polymorphisme correspond à un changement d'un seul nucléotide sur la séquence d'ADN, qui survient à une fréquence > 1% dans une large population

TDM : Tomodensitométrie

TRTA : Tumeur rhabdoïde / tératoïde atypique

TTC28 : *tetratricopeptide repeat domain-containing protein 28*

INTRODUCTION

Les tumeurs méningées représentent environ 37% des tumeurs du système nerveux central (1). Dans cette localisation, les méningiomes constituent le type histologique largement prédominant (36%)(1). D'autres tumeurs primitives méningées, beaucoup moins fréquentes, sont décrites dans la Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (2). Il s'agit des hémangioblastomes, des hémangiopéricytomes, des lésions mélanocytaires et des tumeurs mésenchymateuses non méningothéliales (2). Ce dernier groupe de tumeurs comporte de nombreuses entités bénignes et malignes, fréquemment observées en dehors du névraxe (tissus mous ou squelette) et qui sont très rares en situation méningée. A titre d'exemple, les sarcomes représentent environ 0,1 à 0,2% des tumeurs intra-crâniennes (2).

La génétique somatique occupe une place grandissante dans la prise en charge des patients atteints de cancer. L'étude des caractéristiques génomiques des tumeurs participe notamment à l'établissement de nouvelles classifications, soit par regroupement de tumeurs avec une anomalie génétique commune (par exemple les sarcomes d'Ewing et les tumeurs primitives neuroectodermiques avec remaniements du gène *EWSR1*) soit par démembrement d'une entité comprenant des tumeurs génétiquement différentes. Par exemple l'entité « histiocytofibrome malin » a quasiment disparu de la nouvelle classification OMS des tissus mous, car les données cytogénétiques ont permis de reclasser bon nombre de tumeurs notamment en liposarcomes dédifférenciés ou léiomyosarcomes. Dans d'autres circonstances, la génétique peut être un marqueur pronostique et guider l'attitude thérapeutique en fonction de l'agressivité de la tumeur. Enfin, ces données sont indispensables pour la mise en place d'une thérapie ciblée dans certaines indications comme les adénocarcinomes pulmonaires ou coliques, métastatiques.

Les altérations du gène *SMARCB1*, anciennement dénommé *INI1*, ont initialement été décrites dans les tumeurs rhabdoïdes, tumeurs pédiatriques hautement agressives (3)(4). L'inactivation bi-allélique du gène engendre une perte d'expression de la protéine dans les cellules tumorales. La protéine *SMARCB1*,

qui est physiologiquement exprimée dans les noyaux cellulaires, n'est alors plus décelable par immunohistochimie dans les cellules tumorales.

Depuis la description de la perte d'expression de la protéine SMARCB1 dans les tumeurs rhabdoïdes, le spectre des tumeurs SMARCB1-déficientes s'est progressivement développé (5). Ce groupe de tumeurs est très hétérogène. Ces néoplasies peuvent survenir à tout âge, sur un terrain de prédisposition génétique ou de façon sporadique. Elles se développent dans des sites anatomiques très différents et peuvent présenter une morphologie rhabdoïde ou non rhabdoïde. Leur pronostic est extrêmement variable, allant de tumeurs bénignes à des tumeurs très agressives conduisant au décès en quelques mois. Ce groupe inclut outre les tumeurs rhabdoïdes, des sarcomes épithélioïdes, les carcinomes médullaires du rein, des tumeurs myoépithéliales, des chondrosarcomes myxoïdes extra-squelettiques, des tumeurs malignes des gaines nerveuses dans leur variante « épithélioïde », des chordomes pédiatriques et les tumeurs neuroépithéliales cribriformes.

Nous rapportons deux cas de tumeurs méningées primitives malignes, de diagnostic histologique difficile, présentant une perte d'expression de la protéine SMARCB1. D'après la classification de l'OMS (2) et les données de la littérature, il n'a pas encore été rapporté de perte d'expression de cette protéine dans les tumeurs méningées primitives. Le but de ce travail était de caractériser ces deux cas de tumeur méningée sur le plan clinique, anatomo-pathologique, génétique et évolutif, afin de déterminer si elles pouvaient correspondre à une entité connue du spectre des tumeurs SMARCB1-déficientes ou à une entité à part spécifique des méninges.

1. SMARCB1 : lien entre épigénétique et cancer

Le lien entre SMARCB1 et cancer a été mis en évidence en étudiant les tumeurs rhabdoïdes, tumeurs agressives de l'enfant (3)(4). Le gène qui code pour cette protéine est localisé sur le bras long du chromosome 22, en 22q11.23 et contient 9 exons (6).

Dans la nomenclature internationale définie par *the Human Genome Organization (HUGO)* (7), l'appellation officielle de ce gène est *SMARCB1*. SMARCB1 signifie « *SWI/SNF related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily B, member 1* ».

D'autres noms ont été utilisés avant l'établissement de la nomenclature officielle :

- *snf5*, par homologie au nom utilisé chez la levure, pour « *sucrose non fermenting* »;
- *INI1*, pour « *Integrase interactor 1* » car cette protéine interagit avec une intégrase liée au virus de l'immunodéficience humaine ;
- *BAF47*, pour « *BRG1-associated factor* », (BAF) protéine de 47 kilodaltons nécessaire à l'assemblage du complexe SWI/SNF.

SMARCB1 fait partie du complexe SWI/SNF (*SWItch/Sucrose NonFermentable*), impliqué dans le remodelage de la chromatine. Il joue donc un rôle essentiel dans la régulation de la transcription des gènes.

1.1. Chromatine, épigénétique et cancer

Les cellules eucaryotes contiennent l'information génétique sous la forme d'une structure très compactée, appelée chromatine. L'unité de base de la chromatine est le nucléosome qui correspond à de l'ADN (146 paires de base) enroulé autour d'un octamère d'histones (Figure 1A). Les nucléosomes ainsi répartis tout le long de la molécule d'ADN subissent un enroulement progressif pour aboutir à un niveau de compaction encore plus important (Figure 1B). Cet état condensé de la chromatine rend inaccessible la molécule d'ADN et réprime l'expression des gènes. Par conséquent, la chromatine doit être décondensée pour permettre la transcription des gènes ainsi que la réplication et la réparation de l'ADN.

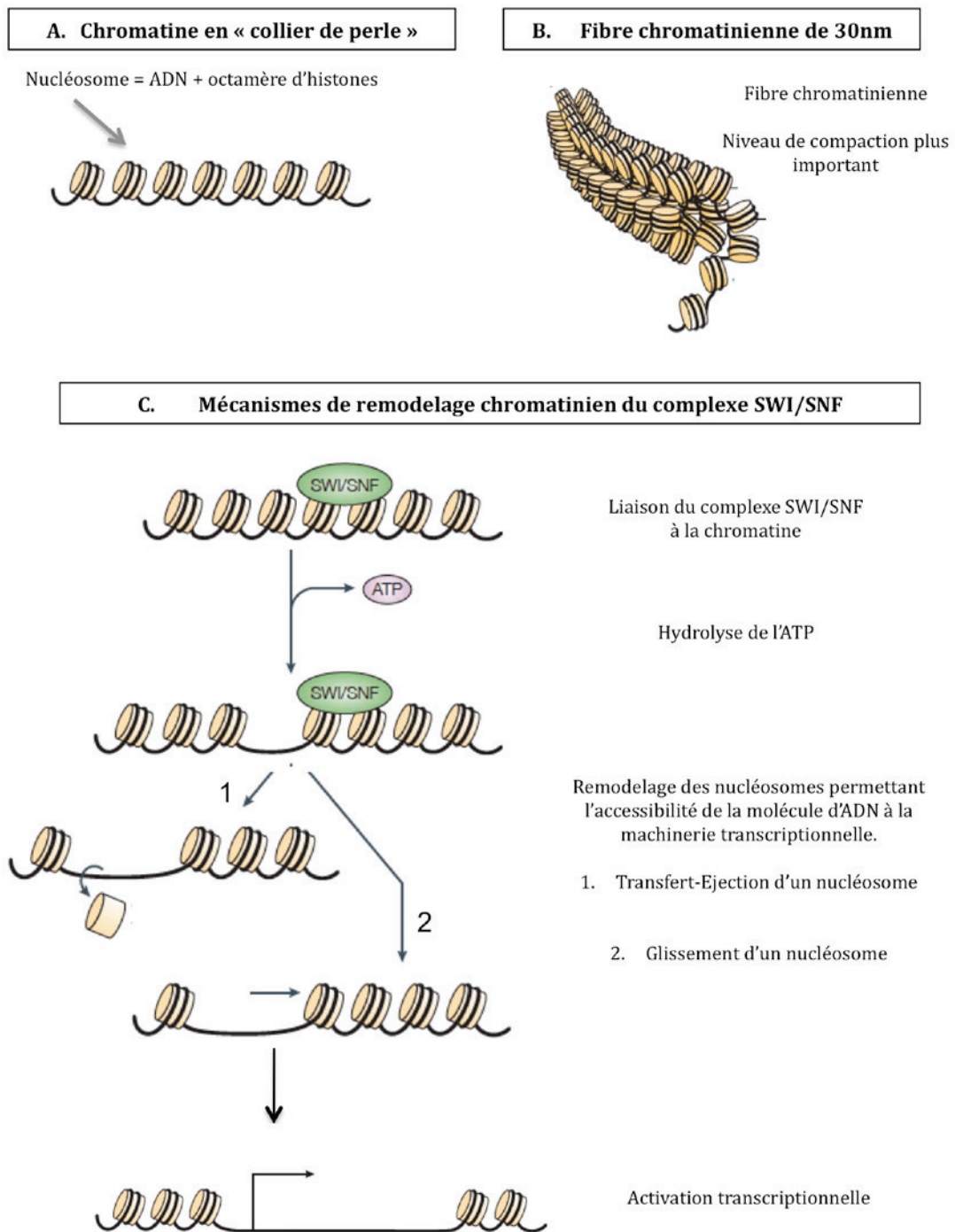


Figure 1. Chromatine et remodelage chromatinien.

A. Composition de la chromatine. **B.** Compaction de la chromatine. **C.** Mécanismes de remodelage de la chromatine par le complexe SWI/SNF.

Schémas issus de Roberts *et al.*, Nat Rev Cancer, 2004.

Ces modifications de la chromatine qui permettent une alternance entre état condensé et décondensé constituent le remodelage de la chromatine. Ce remodelage dépend de deux classes de protéines : des complexes de modifications d'histones et des complexes de remodelage chromatinien ATP-dépendant.

Les modifications des histones sont des modifications covalentes au niveau des extrémités N-terminales. Elles correspondent à des acétylations, méthylations ou phosphorylations. Elles peuvent diminuer l'interaction entre la molécule d'ADN et les nucléosomes mais sont insuffisantes pour que tous les facteurs transcriptionnels se fixent et initient la transcription (8). Par conséquent, des modifications de la structure chromatinienne et surtout des nucléosomes, assurées par les complexes de remodelage de la chromatine, sont nécessaires. Ces deux processus de remodelage doivent être régulés et effectués avec précision pour assurer l'équilibre dynamique entre chromatine condensée (répressive) et chromatine décondensée (permissive).

Les complexes de remodelage de la chromatine assemblent, insèrent, éjectent ou font glisser les nucléosomes en utilisant l'énergie de l'hydrolyse de l'ATP (Figure 1C) (9). Il existe quatre familles de complexes de remodelage chez l'Homme (8), dont le complexe SWI/SNF.

Ce complexe SWI/SNF est hautement conservé au cours de l'évolution, depuis la levure jusqu'à l'Homme (10).

Chez l'Homme, il est formé de 10 à 15 sous-unités (11). Une des sous-unités modifie le positionnement des nucléosomes en utilisant l'énergie produite par l'hydrolyse de l'ATP ; il s'agit soit de SMARCA2 (BRM) soit de SMARCA4 (BRG1), ces deux sous-unités enzymatiques ATPases étant mutuellement exclusives. D'autres sous-unités permettent les interactions avec la molécule d'ADN : ARID1A, ARID1B, ARID2 et PBRM1. Enfin, il existe un ensemble de sous-unités très conservées constituant les sous-unités de « coeur » : SMARCB1, SMARCC1 et SMARCC2 et un nombre variable de sous-unités en fonction du type cellulaire (Figure 2) (11)(12). Bien que très étudié chez l'homme, le rôle de SMARCB1 au sein du complexe SWI/SNF n'est pas encore totalement élucidé.

Le complexe SWI/SNF joue un rôle essentiel dans la régulation de la transcription des gènes et donc dans le développement embryonnaire et la différenciation cellulaire.

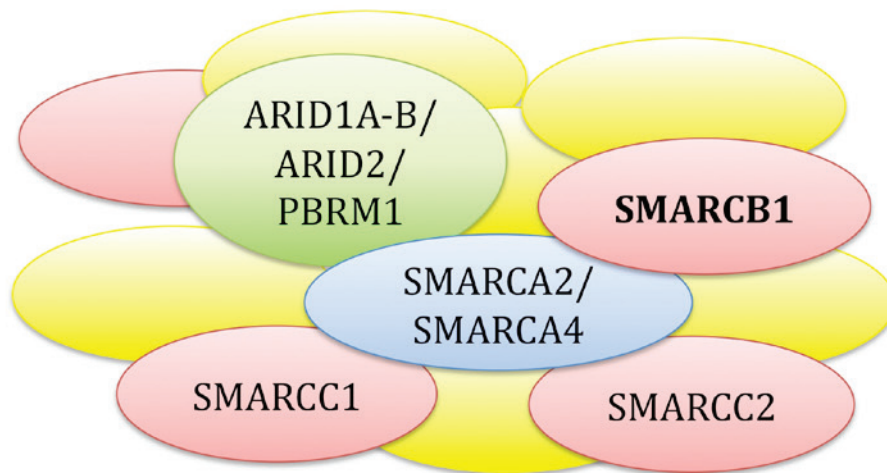


Figure 2. Différentes sous-unités constituant le complexe SWI/SNF chez l'Homme.

Le complexe est constitué de 10 à 15 sous-unités : en bleu, une des deux sous-unités enzymatiques ATPases mutuellement exclusives : SMARCA2 ou SMARCA4, en vert, les sous-unités permettant les interactions avec la molécule d'ADN : ARID1A-B, ARID2 et PBRM1, en rouge, les sous-unités de « cœur » : SMARCB1, SMARCC1, SMARCC2 et en jaune, les sous-unités variables en fonction des types cellulaires.

Des études récentes ont montré que des perturbations de ce complexe étaient impliquées dans certains cancers. Le complexe SWI/SNF est le complexe de remodelage de la chromatine le plus fréquemment muté dans les cancers avec une prévalence de 19,6% (13). Certaines sous-unités du complexe SWI/SNF sont davantage mutées que d'autres, et la mutation d'une sous-unité est parfois associée à un ou plusieurs type(s) de cancers. ARID1A est la sous-unité la plus fréquemment mutée dans les cancers. Cette mutation est associée aux adénocarcinomes à cellules claires de l'ovaire et aux cancers gastriques. Les mutations du gène *BRG1* sont rapportées le plus souvent dans les mélanomes, les adénocarcinomes à cellules claires de l'ovaire et les médulloblastomes alors que les mutations du gène *PBRM1* sont associées aux cancers du rein (10)(11)(12)(13).

Ces résultats suggèrent un rôle potentiel des altérations du complexe SWI/SNF dans la tumorigenèse.

1.2. Le modèle des tumeurs rhabdoïdes : *SMARCB1*, gène suppresseur de tumeur

1.2.1. *SMARCB1* est un gène suppresseur de tumeur

Une preuve du rôle de *SMARCB1* dans l'oncogenèse vient de l'étude des tumeurs rhabdoïdes.

Dans ces tumeurs, *SMARCB1* se comporte comme un gène suppresseur de tumeur. Les deux allèles du gène sont inactivés, dans 98% des cas (14), par deux événements successifs (« two-hit ») conformément à la théorie de Knudson (15). Ces événements inactivateurs correspondent à des délétions, des mutations, des pertes d'hétérozygotie et des phénomènes épigénétiques (3)(14)(16). Le premier événement inactivateur est soit somatique, soit constitutionnel, alors que le deuxième est, dans l'immense majorité des cas, somatique.

Certaines tumeurs rhabdoïdes se développent sur un terrain de prédisposition génétique, lié à des mutations constitutionnelles du gène *SMARCB1* (4). L'inactivation somatique de l'autre allèle survient secondairement et conduit au développement de tumeurs rhabdoïdes.

Ces constatations chez l'Homme sont reproduites et confirmées par l'étude de modèles murins. Alors que les souris doublement invalidées *SMARCB1*^{-/-} ne sont pas viables, les souris avec haplo-insuffisance de *SMARCB1* *SMARCB1*^{+/-} sont prédisposées à développer des tumeurs cliniquement et histologiquement semblables à celles observées chez l'Homme (17). D'autres modèles murins, avec inactivation bi-allélique conditionnée de *SMARCB1* développent dans la majorité des cas des lymphomes T et plus rarement des tumeurs rhabdoïdes (18). Ces tumeurs surviennent avec une pénétrance de 100% et très précocement avec une médiane de 11 semaines (18). A titre de comparaison, l'inactivation de p53 conduit à la

formation d'un cancer avec une médiane de 20 semaines (19). Ainsi, l'apparition rapide et la pénétrance complète des cancers consécutifs à l'inactivation de SMARCB1 suggèrent fortement qu'il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur.

1.2.2. Inactivation de SMARCB1 : mécanismes épigénétiques de tumorigenèse

SMARCB1 en tant que sous-unité de « cœur » du complexe SWI/SNF participe à la régulation transcriptionnelle. L'inactivation de SMARCB1 peut donc induire une dérégulation des programmes de transcription, aboutissant soit à une surexpression anormale de certains gènes soit à la répression de gènes normalement exprimés. En fonction des gènes cibles, cela peut avoir des conséquences sur la tumorigenèse (20)(21)(22). Par exemple, des études transcriptomiques sur des tumeurs rhabdoïdes, intra-crâniennes et rénales, ont mis en évidence une surexpression de l'oncogène *MYC*, de la cycline D1 (*CCND1*), de la kinase Aurora A (*AURKA*) ainsi que la répression de p16^{INK4a} (*CDKN2A*) (23)(24)(25). Ces gènes sont impliqués dans le cycle cellulaire.

Comme le montrent certaines études, ces modifications des programmes transcriptionnels entraînent effectivement une dérégulation du cycle cellulaire, une activation de voies de signalisation impliquées dans la tumorigenèse et une dérégulation d'autres acteurs épigénétiques (Figure 3).

Dérégulation du cycle cellulaire

Les cellules issues de tumeurs rhabdoïdes présentent une perturbation du cycle cellulaire aboutissant à la progression du cycle (transition G1→S). Cette dérégulation est due à l'activation du complexe Cycline D1/CDK4 qui entraîne la phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (Rb) et sa dissociation d'avec E2F. Certaines études ont mis en évidence que la ré-introduction de SMARCB1 provoquait l'arrêt du cycle cellulaire associé à la répression transcriptionnelle de la cycline D1 et à l'activation de la transcription de p16^{INK4a} (26).

Activation de voies de signalisation impliquées dans la tumorigenèse et la migration cellulaire

La perte de SMARCB1 induit l'activation des voies de signalisation Sonic Hedgehog (27), Wnt/ β -caténine (28) et PI3K/AKT/mTOR (29).

Dérégulation d'autres acteurs épigénétiques

De plus, l'inactivation de *SMARCB1* peut déréguler l'expression d'autres effecteurs épigénétiques. C'est le cas d'*EZH2* (*Enhancer of Zeste 2*), un des constituants du *Polycomb Repressive Complex 2* (PRC2) qui est impliqué dans les modifications covalentes des histones. *EZH2* est une histone-lysine N-méthyltransférase capable de réprimer l'expression génique (6). Wilson *et al.* ont montré que le gène *EZH2* était fortement surexprimé dans les tumeurs rhabdoïdes *SMARCB1*-déficientes (30). Physiologiquement, la protéine *SMARCB1* se lierait directement au promoteur d'*EZH2* pour réprimer l'expression d'*EZH2*. Dans cette même étude, les auteurs rapportaient que la formation tumorale pouvait être bloquée par l'inactivation d'*EZH2* dans les cellules tumorales *SMARCB1*-déficientes (30).

L'inactivation du gène *SMARCB1* n'est pas seulement rapportée dans des tumeurs. Des mutations constitutionnelles du gène *SMARCB1* sont également responsables de syndromes malformatifs congénitaux rares, tels que le syndrome de Coffin-Siris qui se caractérise par l'association d'un retard développemental, d'une déficience intellectuelle, de malformations (microcéphalie, faciès grossier, hypoplasie/aplasie des ongles des 5^{èmes} doigts et orteils), de troubles de l'alimentation et d'infections récurrentes (31). En effet, il n'est pas rare que des gènes, aux fonctions cellulaires importantes, soient altérés de façon constitutionnelle dans des syndromes malformatifs et aussi de façon somatique dans des tumeurs.

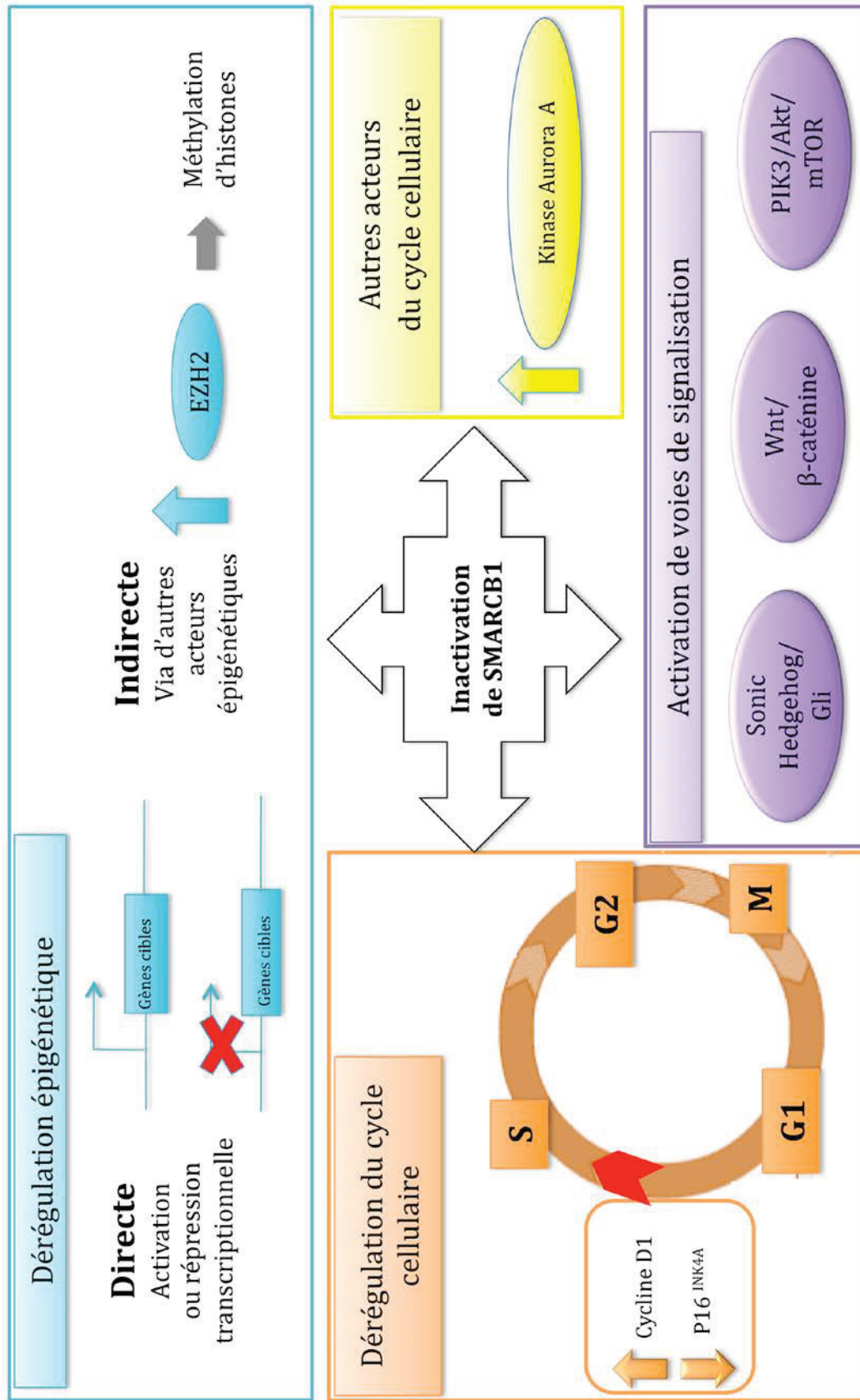


Figure 3. Conséquences de l'inactivation de SMARCB1.

Sur ce schéma sont représentées les conséquences de l'inactivation de SMARCB1, les plus étudiées et celles qui représentent des cibles thérapeutiques potentielles.

2. Le spectre des tumeurs “SMARCB1-déficientes”

Depuis la description de la perte d’expression de la protéine SMARCB1 dans les tumeurs rhabdoïdes, le spectre des tumeurs « SMARCB1-déficientes » s’est progressivement développé (Tableau 1). Ce groupe de tumeurs est très hétérogène. Ces néoplasies peuvent survenir à tout âge, sur un terrain de prédisposition génétique ou de façon sporadique. Elles se développent dans des sites anatomiques très différents et peuvent présenter une morphologie rhabdoïde ou non rhabdoïde. Leur pronostic est extrêmement variable, allant de tumeurs bénignes à des tumeurs très agressives conduisant au décès en quelques mois.

Etant donné la localisation méningée de nos deux cas, tout à fait inhabituelle pour des tumeurs du spectre SMARCB1-déficientes, nous avons choisi de répertorier, dans une première partie, les tumeurs de ce spectre décrites en situation intra-crânienne.

2.1. Les tumeurs SMARCB1-déficientes de localisation intra-crânienne

Depuis leur description et l’identification de délétions ou mutations du gène *SMARCB1*, les tumeurs rhabdoïdes térétoïdes atypiques ont longtemps été considérées comme les seules tumeurs intra-crâniennes associées à une inactivation de SMARCB1. Tout récemment, une nouvelle entité, associée à l’inactivation de SMARCB1, a été décrite : les tumeurs neuroépithéliales cribriiformes (CRINET). Par ailleurs, de rares cas de chordomes de la base du crâne présentant une perte d’expression de SMARCB1/INI1 ont été rapportés.

2.1.1. Les tumeurs rhabdoïdes du système nerveux central : tumeurs rhabdoïdes/térétoïdes atypiques

Les tumeurs rhabdoïdes sont des tumeurs pédiatriques hautement agressives touchant préférentiellement le système nerveux central (SNC), le rein, ou les tissus mous. Quelle que soit la localisation, ces tumeurs partagent des caractéristiques morphologiques, immunohistochimiques et génétiques communes.

	Mutations germinales de <i>SMARCB1</i>	Mécanismes d'inactivation bi-allélique du gène <i>SMARCB1</i>	Perte d'expression de <i>SMARCB1</i> /INI1	Références
Tumeurs rhabdoïdes	Oui 1/3 des cas	Inactivation dans 98% des cas : Délétions homozygotes ou hémizygotes Mutations somatiques Perte d'hétérozygotie Phénomènes épigénétiques	~ 100%	(14)(16)(39)(40)(42) (43)(44)(50)(120)
Tumeurs neuroépithéliales cribriformes (CRINET)	Oui	Délétions hémizygotes Mutations	100%	(59)(60)(61)(62)
Chordomes	Non décrites	Délétions homozygotes ou hémizygotes Mutations rares	78% (surtout cas pédiatriques et dédifférenciés)	(67)(68)(69)(72)(73)
Sarcomes épithélioïdes	Oui	Délétions homozygotes : ~ 90% (sauf une étude : 5% ^a) Mutations rares	80% à 95%	(77)(80)(81)(82)(85)(87)(88)(89) (83) ^a
Chondrosarcomes myxoïdes extra-squelettiques (CME)	Non décrites	Peu de données : Délétions rares Mutations rares	0% ^b à 70% ^c	(97) (94) ^b (85) ^c
Tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (MPNST), épithélioïdes	Oui dans un contexte de schwannomatose	Peu de données : Délétions hémizygotes Mutations	Environ 50%	(82)(105)(106)
Tumeurs myéoépithéliales	Non décrites	Peu de données : Délétions homozygotes ou hémizygotes Pas de mutation décrite	Environ 40% (9% ^d)	(85)(108)(109) (82) ^d
Carcinomes médullaires du rein	Non décrites	Peu de données : Délétions hémizygotes	100%	(40)(114)(115)(116)
Méningiomes	Oui dans un contexte de schwannomatose	Pas d'inactivation bi-allélique : Délétions hémizygotes Mutations hétérozygotes sans délétion (1 à 3%)	Non décrite	(127)(128)(129)

Tableau 1. Mécanismes d'inactivation du gène *SMARCB1* et perte d'expression de *SMARCB1*/INI1 observés dans les tumeurs *SMARCB1*-déficiences et les méningiomes.

Le premier cas affectant le SNC a été rapporté en 1985 (32). La terminologie de « tumeur rhabdoïde/tératoïde atypique » (TRTA) a été introduite pour souligner la présence de différents contingents : neuroépithéliaux primitifs de morphologie rhabdoïde, épithéliaux et mésenchymateux (2)(33)(34). La présence de ces différentes composantes a d'ailleurs été la source de diagnostics erronés de tumeurs primitives neuroectodermiques du SNC, de médulloblastomes ou de carcinomes des plexus choroïdes, au lieu de TRTA.

Données épidémiologiques

Ce sont des tumeurs rares survenant quasi exclusivement chez l'enfant, avec un pic d'incidence durant les trois premières années de vie (2). Le taux d'incidence annuelle, calculé pour 100 000 personnes entre 2007 et 2011 aux USA, chez des enfants âgés de 0 à 4 ans, de 5 à 9 ans et de 10 à 19 ans était respectivement de 0,33, de 0,02 et de 0 (1). Cependant, il a également été décrit de rares cas de TRTA survenant chez l'adulte (2)(35).

Chez l'enfant et dans le SNC, la localisation tumorale varie en fonction de l'âge (2). Tous âges confondus, les sites envahis peuvent être supra-tentoriels et infratentoriels avec un *ratio* de 1,3:1 (2). Les tumeurs supra-tentorielles se trouvent le plus souvent dans les hémisphères, dans la région supra-sellaire et au niveau de la glande pinéale. Les localisations infra-tentorielles, observées le plus souvent chez des enfants âgés de moins de trois ans, sont les hémisphères cérébelleux, l'angle ponto-cérébelleux et le tronc cérébral. Plus rarement ces tumeurs peuvent survenir au niveau de la moëlle épinière (2).

Description radiologique

Dans la plupart des cas, ces tumeurs présentent des aspects radiologiques non spécifiques en imagerie par résonance magnétique (IRM). La lésion est hypo- ou iso-intense en T1, le signal est variable en T2 et le réhaussement est inhomogène après injection de produit de contraste (36). Ceci est dû en partie à la présence de remaniements nécrotiques ou kystiques. Au diagnostic, 25% des cas ont une dissémination leptoméningée (35).

Données morphologiques

Le terme de tumeur rhabdoïde est le reflet d'une caractéristique morphologique typique, mais non spécifique : la présence de cellules « rhabdoïdes ». Ce sont des cellules de grande taille, rondes ou polygonales. Elles comportent un cytoplasme abondant, éosinophile, en verre dépoli contenant une inclusion « hyaline » positive au *periodic-acid-schiff* (PAS), diastase résistant. Cette inclusion hyaline correspond à des aggrégats de filaments intermédiaires (35). Leur noyau est volumineux, vésiculeux,

excentré et comporte un volumineux nucléole. Sur le plan architectural, ces cellules tumorales s'agencent en nappes ou en plages de cellules peu cohésives, séparées par des *septa* fibreux (Figure 4 A-B).

Contrairement à la terminologie utilisée, ces tumeurs ne sont pas composées exclusivement de cellules rhabdoïdes. Il existe une grande variabilité architecturale et cytologique (Figure 4 D-G). Les cellules tumorales peuvent présenter un continuum cytologique allant de cellules rhabdoïdes classiques jusqu'à des cellules fusiformes en passant par des cellules d'allure épithélioïde et de petites cellules rondes très immatures, d'allure embryonnaire (2)(35).

Profil immunohistochimique

Ces tumeurs ont des profils immunophénotypiques plus ou moins complexes, selon leur diversité cytologique. De façon assez constante, le profil immunohistochimique est marqué par une co-expression des marqueurs épithéliaux (EMA, Cytokératine totale) et de la vimentine (2)(35)(37)(38).

La variabilité morphologique ou immunohistochimique de ces tumeurs en fonction des contingents cellulaires a longtemps représenté une difficulté majeure pour les reconnaître. Ces tumeurs étaient souvent confondues avec d'autres, en particulier avec les médulloblastomes. Secondairement, la mise en évidence en immunohistochimie d'une perte d'expression de SMARCB1/INI1 dans ces tumeurs a apporté une aide majeure au diagnostic, cette perte d'expression étant considérée comme pathognomonique. La perte d'expression de la protéine SMARCB1 est constante quelque soit la localisation (Figure 4 C) (2)(5)(39)(40)(41)(42)(43)(44).

Le profil immunohistochimique des tumeurs rhabdoïdes est listé dans le Tableau 2.

Données cytogénétiques et moléculaires

D'après la littérature, le génome des tumeurs rhabdoïdes est généralement de mode diploïde, avec des profils génomiques quantitatifs simples. En dehors de la délétion de la région 22q incluant le gène *SMARCB1*, il existe peu d'anomalie surajoutée (14)(24)(45)(46)(47)(48)(49).

Historiquement, c'est en 1990, que l'analyse génétique de trois cas pédiatriques de TRTA avait mis en évidence une monosomie 22 comme seule anomalie cytogénétique (50). Ces résultats laissaient supposer qu'un (ou plusieurs) gène-candidat, responsable de l'initiation et de la progression tumorale, était localisé au niveau du chromosome 22. Finalement, les études de clonage positionnel ont identifié *SMARCB1* comme le gène d'intérêt de la région chromosomique 22q11.2 (4)(3).

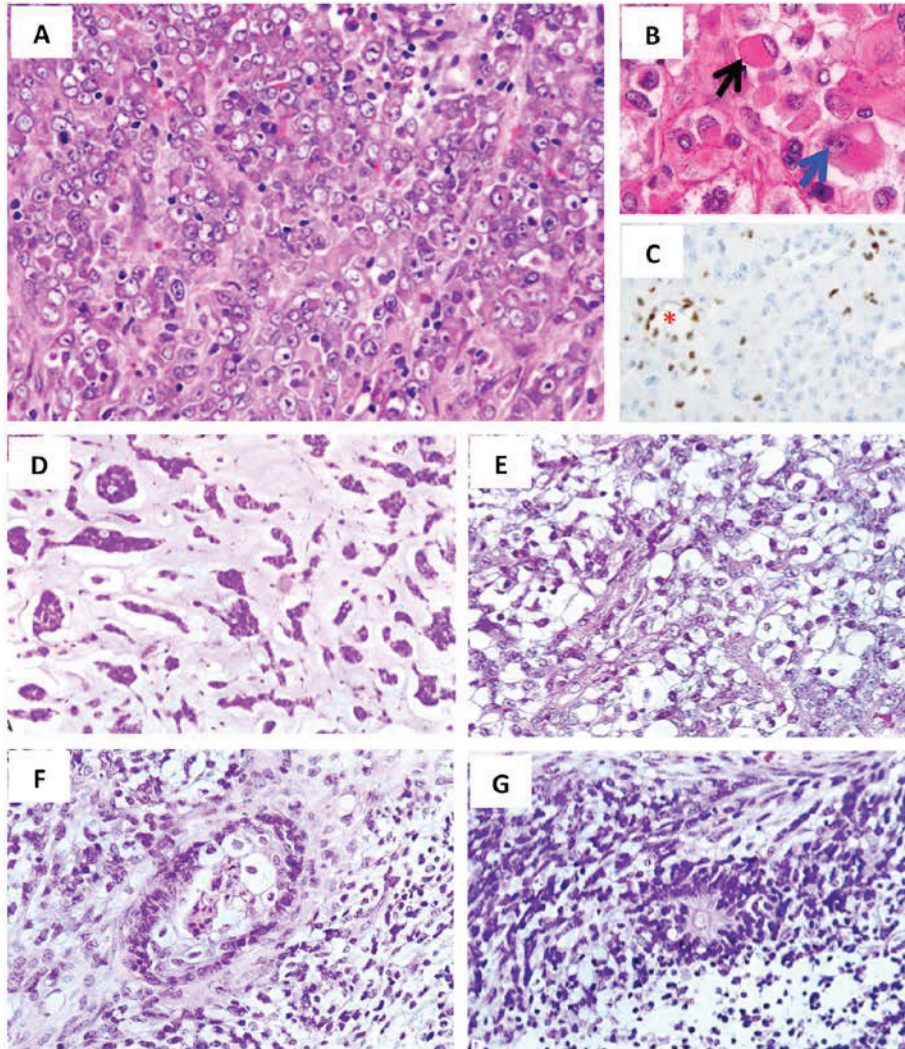


Figure 4. Aspects histologiques classiques d'une tumeur rhabdoïde (A-C) et variabilité morphologique des tumeurs rhabdoïdes/tératoïdes atypiques (D-G). A. Au faible grossissement, la prolifération tumorale s'agence en nappes de cellules discohésives. B. A plus fort grossissement, les cellules sont volumineuses rondes ou polygonales au noyau excentré, vésiculeux et fortement nucléolé (flèche bleue) avec un cytoplasme comportant une inclusion éosinophile, hyaline (flèche noire). C. Perte d'expression de la protéine SMARCB1/INI1 dans les cellules tumorales (témoin interne positif représenté par les cellules endothéliales *) et quelques cellules inflammatoires). D. Nids ou cordons cellulaires dispersés au sein d'une substance myxoïde. E. Plages de cellules au cytoplasme clarifié et au noyau rond, central. F. Présence de structures épithéliales (glande centrée par de la nécrose). G. Cellules indifférenciées, embryonnaires réalisant une rosette de Flexner-Wintersteiner.

Illustrations issues de Hollmann *et al.* 2011 et de Burger *et al.* 1998

	Tumeurs Rhabdoïdes	CRINET	Chordomes pédiatriques	Sarcomes Epithélioïdes	Chondrosaromes Myxoïdes Extra- Squelettiques	MPNST Epithélioïdes	Tumeurs Myoépithéliales	Méningiomes
Cytokératine totale	+ (i)	+ (f)	+	+	+ (f)	+ (f)	+	-
EMA	+ (mb)	+ (mb)	+	+	+ (f)	+ / -	+ / -	+ ‡ (mb)
Vimentine	+ (i)	+	+	+	+	NC	+	+
CD34	-	NC	-	+	+ / -	+ †	-	- / +
Protéine S100	+ (f)	+ (f)	+	- / +	+ (f)	+	+	+ (f)
GFAP	- / +	+ (f)	-	NC	-	-	+ / -	- §
Synaptophysine	+	+ / -	-	NC	+	NC	NC	NC
Actine	+	+	-	- / +	+ / -	NC	+ / -	NC
Desmine	-	NC	-	NC	+ / -	NC	+ / -	NC
RP	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	+ ‡
Brachyury	NC	NC	+	NC	-	NC	-	NC
Claudin-1	NC	NC	NC	+	NC	+ †	NC	+
Ki-67	> 50%	20-30%	NC	NC	> 10%	NC	NC	Fonction du grade
SMARCB1/INI1	- (~100%)	- (100%)	- (13/16 cas)	- (80-95%)	- (0-70%)	- (50%)	- (40%)	+
Références	(2)(35)(38)	(59)(60)(61)(62)	(67)(68)(69)	(41)(76)(77)(79)	(41)(76)(94)(95)(96)	(5)	(14)(108)	(2)(35)(130)(131)

Tableau 2. Profils immunohistochimiques des tumeurs SMARCB1-déficientes et des méningiomes.

RP, récepteurs à la progestérone ; CRINET, Tumeurs neuroépithéliales cribiformes ; MPNST, Tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques ; (i), positivité au niveau des inclusions cytoplasmiques ; (mb), positivité membranaire ; (f), positivité focale ; NC, non connue. * Profil décrit dans les chordomes classiques et chondroïdes ; † Positivité décrite dans les MPNST avec différenciation périneurale ; ‡ Cette positivité décroît dans les grades II et III ; § excepté le sous-type rhabdoïde.

L'inactivation bi-allélique du gène *SMARCB1* est observée dans 98% des cas de tumeurs rhabdoïdes (14). Dans les cas sporadiques comme dans les formes avec prédisposition génétique, les mécanismes d'inactivation sont identiques : délétions du gène complet (homozygote ou hémizygote), mutations inactivatrices (mutations non-sens ou décalant le cadre de lecture, plus rarement mutation sur un site d'épissage ; absence de mutation faux-sens), perte d'hétérozygotie (c'est à dire duplication de l'allèle muté et perte de l'allèle sauvage), ou mécanismes épigénétiques (14)(16)(51)(52).

Dans la majorité des cas lorsque *SMARCB1* est inactivé, il n'est pas identifié de *locus* additionnel, c'est à dire d'autre gène muté ou délété de façon récurrente, impliqué dans la tumorigenèse de ces tumeurs (14)(48)(49)(53). Ces données suggèrent que le gène *SMARCB1* est LE gène responsable du développement des tumeurs rhabdoïdes. Toutefois, dans d'exceptionnels cas de tumeurs rhabdoïdes, le gène *SMARCB1* ne semble pas être impliqué. Ces cas ont une conservation immunohistochimique de l'expression de la protéine *SMARCB1* et ne présentent pas d'altération au niveau du gène (54)(55) soulevant la question d'une implication d'autres gènes que *SMARCB1*. Récemment, l'inactivation du gène *SMARCA4* (*BRG1*), codant pour une autre protéine du complexe SWI/SNF a été observée dans de rares cas de tumeurs rhabdoïdes sans altération de *SMARCB1* (56)(57).

Pronostic et évolution

Quelle que soit la localisation, le pronostic est sombre. Souvent, les TRTA se présentent au diagnostic avec une dissémination leptoméningée et évoluent très rapidement vers le décès du patient. La médiane de survie varie selon les études entre 11 et 24 mois (2). Les taux de survie à 1 an et à 5 ans (entre 1995 et 2011) sont respectivement de 49,6% et 27,4% (1). A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement standard. Le seul essai prospectif, publié et dédié aux TRTA consistait en une approche multimodale agressive associant : chirurgie, radiothérapie précoce, radio/chimiothérapie d'induction suivie de phases de consolidation et chimiothérapie intrathécale (58). Les molécules utilisées étaient les suivantes : Vincristine, Dactinomycine, Cyclophosphamide, Cisplatine, Doxorubicine et Témzolomide. Dans cette étude, les taux de survie globale à 1 an et 2 ans étaient de 75% et 70%, respectivement (58).

2.1.2. Les tumeurs neuroépithéliales cribriiformes

Les tumeurs neuroépithéliales cribriiformes représentent une entité récente, le terme de CRINET ayant été proposé par Hasselblatt *et al.* en 2009 (59).

Données épidémiologiques

Ce sont des tumeurs très rares : cinq cas rapportés dans la littérature (59)(60)(61)(62) et trois autres cas supposés (63)(64)(65). Cependant ces tumeurs sont peut-être sous-diagnostiquées car cette entité n'a été décrite que très récemment en 2009 et des cas antérieurs à cette première description ont pu être diagnostiqués comme des TRTA. Les rares cas ont été observés chez des enfants de moins de 3 ans (âge moyen : 17 mois) au niveau du système ventriculaire (ventricules latéraux, 3^{ème} et 4^{ème} ventricules).

Données morphologiques

Ces tumeurs sont composées de cellules cubiques, peu différenciées, présentant des noyaux ovoïdes quelquefois incisés avec un ou plusieurs petits nucléoles et une fine couronne de cytoplasme éosinophile. Elles s'agencent de façon cribiforme, trabéculaire, alternant avec des territoires plus solides (Figure 5 A-B)(59)(60)(61)(62).

Profil immunohistochimique

Les cellules tumorales expriment la vimentine, l'EMA (au niveau des cellules luminales) et la cytokératine totale (Figure 5 C-E). De façon constante, ces tumeurs présentent une perte d'expression de SMARCB1/INI1 (Figure 5 F)(59)(60)(61)(62).

Le profil immunohistochimique des CRINET est listé dans le Tableau 2.

Données cytogénétiques et moléculaires

Les données de cytogénétique conventionnelle sont très rares. Le seul caryotype réalisé montrait un profil simple avec une formule chromosomique : 45, XY, -22 (62).

Le mécanisme d'inactivation bi-allélique du gène *SMARCB1* a été décrit dans trois cas : deux cas avec délétion d'un allèle et mutation sur l'allèle restant (60)(62) et un autre cas avec mutation homozygote décalant le cadre de lecture du gène *SMARCB1* (59).

Pronostic et évolution

Sur les rares cas décrits, il est difficile de définir un pronostic et un profil évolutif. Toutefois, il semble que ces tumeurs soient associées à un meilleur pronostic que les TRTA. Trois cas étaient en rémission après une chimiothérapie adjuvante, associée ou non à une radiothérapie et à une greffe de cellules souches, après un suivi de 14, 72 et 85 mois (59)(62). Il est possible que des survies plus longues soient observées, mais que ces tumeurs aient été diagnostiquées avant la description des CRINET de 2009. Notamment deux cas supposés de CRINET, diagnostiqués TRTA, correspondaient à des tumeurs du 4^{ème} ventricule chez des enfants de 4 mois et 2 ans et présentaient des survies de 23 et 26 ans, marquées par des récurrences. (65)(63)(64).

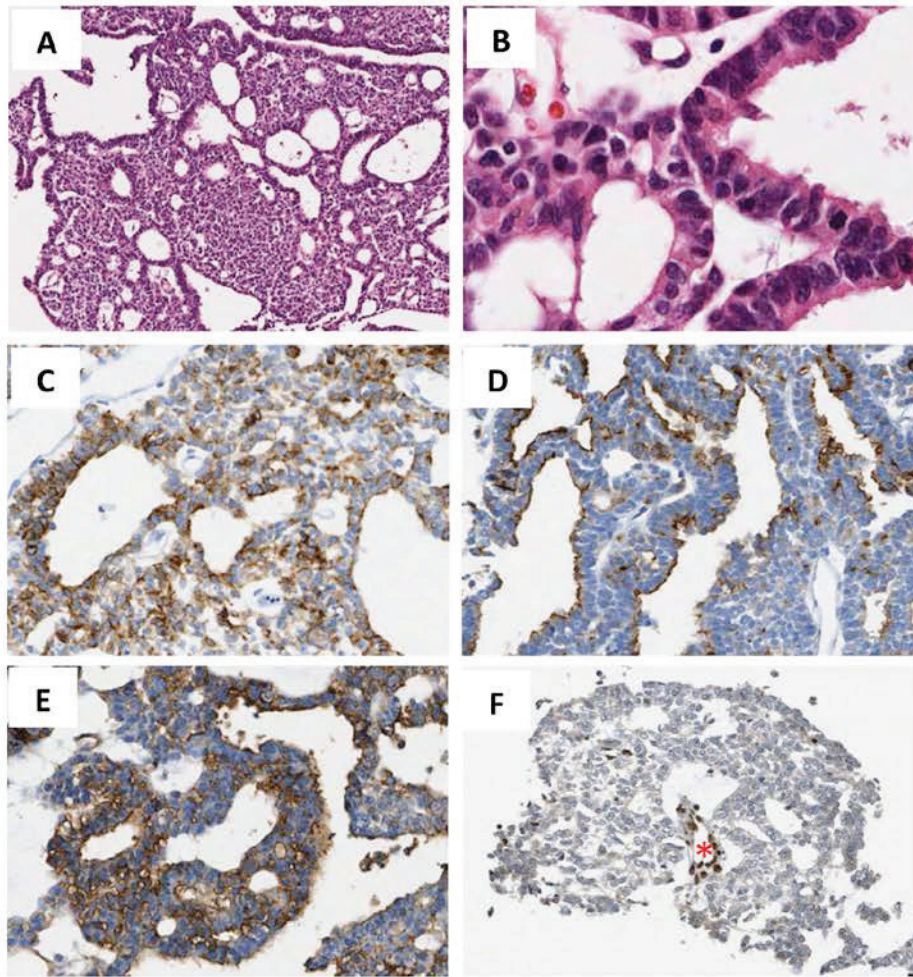


Figure 5. Aspects morphologiques et immunohistochimiques d'une tumeur neuroépithéliale cribriforme (CRINET). A. Tumeur d'architecture cribriforme réalisant des tubules ou des glandes tapissés de cellules peu différenciées. B. A plus fort grossissement, ces cellules sont cubiques avec un noyau allongé hyperchromatique entouré d'une fine couronne cytoplasmique. C. Positivité hétérogène de la cytokératine totale. D. Positivité membranaire de l'EMA au niveau du pôle apical des cellules. E. Positivité du CD99. F. Perte d'expression de la protéine SMARCB1/INI1 dans les cellules tumorales (témoin interne positif représenté par les cellules endothéliales (*)).

Illustrations issues de Park *et al.* 2012

2.1.3. Les chordomes

Ce sont des tumeurs malignes avec une différenciation notochordale. Après la régression des cellules notochordales durant la vie fœtale, des vestiges peuvent persister au niveau du bulbe rachidien et dans la région sacro-coccygienne, sites préférentiels des chordomes.

Données épidémiologiques

Ce sont des tumeurs rares, dont l'incidence est de 0.08 pour 100 000 personnes (41). Ces tumeurs se développent le plus souvent entre 50 et 70 ans, mais de rares cas pédiatriques sont décrits (41).

Ces tumeurs se développent principalement au niveau des os de la base du crâne, des corps vertébraux et de la région sacro-coccygienne. D'exceptionnels cas ont été rapportés dans une localisation osseuse extra-axiale ou dans les tissus mous (41).

Description radiologique

Ce sont des tumeurs de la ligne médiane souvent ostéolytiques. A l'IRM, elles apparaissent iso- ou hypo-intenses en T1, hyper-intenses en T2 et réhaussées après injection de gadolinium (66).

Données morphologiques

Il existe plusieurs variantes histologiques : le chordome « classique » sans autre indication (SAI), le chordome chondroïde et le chordome dédifférencié.

Les chordomes SAI sont des tumeurs composées de cellules de grande taille, au cytoplasme pâle ou éosinophile. Les cellules contenant une vacuole intracytoplasmique, nommées cellules physaliphores, sont caractéristiques. Les cellules s'agencent en rubans ou cordons au sein d'une abondante matrice extracellulaire myxoïde (Figure 6 A). Cette prolifération réalise des lobules séparés par des *septa* fibreux.

Les chordomes chondroïdes ont la particularité de présenter une matrice hyaline mimant un aspect cartilagineux. Ces aspects peuvent être très focaux ou étendus et peuvent poser des problèmes de diagnostic différentiel avec des tumeurs cartilagineuses, en particulier avec des chondrosarcomes.

Les chordomes dédifférenciés sont des tumeurs biphasiques associant des aspects typiques de chordomes SAI et des territoires indifférenciés sarcomatoïdes de haut grade constitués de cellules fusiformes ou des territoires ostéosarcomateux (Figure 6 B). Le diagnostic de chordome peut s'avérer difficile sur de petits prélèvements où seuls les territoires dédifférenciés sont représentés.

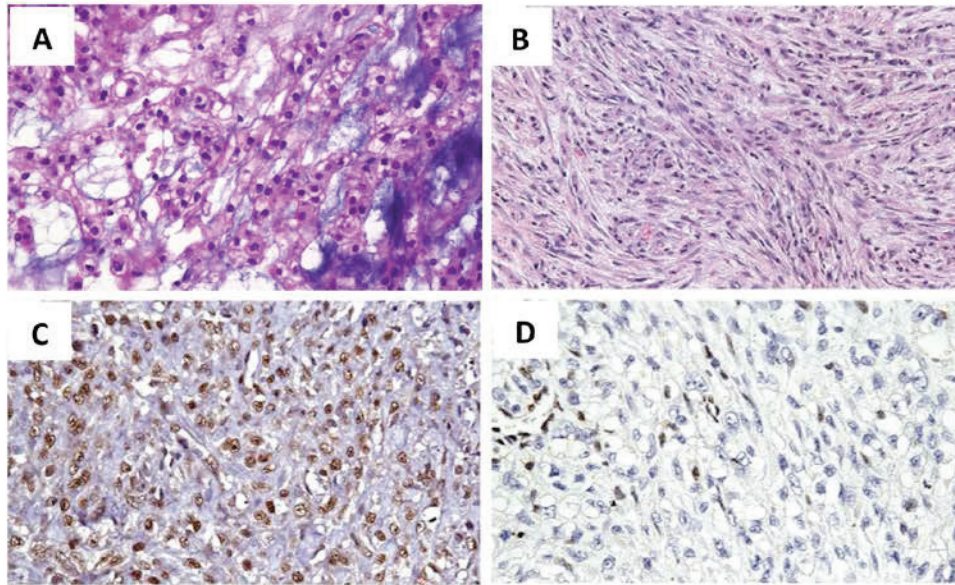


Figure 6. Aspects morphologiques et immunohistochimiques d'un chordome SAI (A) et d'un chordome dédifférencié (B-D). **A.** Aspect d'un chordome SAI « classique » montrant des cordons de cellules tumorales au sein d'une substance myxoïde. **B.** Aspect d'un chordome dédifférencié : au sein de la tumeur, présence de territoires composés de cellules fusiformes. **C.** La positivité nucléaire des cellules tumorales pour la brachyury est spécifique des chordomes (dans les cas de chordomes dédifférenciés, cette positivité est restreinte aux territoires bien différenciés). **D.** Ces territoires dédifférenciés sont négatifs pour SMARCB1/INI1. A noter, la présence de cellules inflammatoires positives représentant un témoin interne.

Illustrations issues de Mobley *et al.* 2010 et de www.webpathology.com

Profil immunohistochimique

Les chordomes SAI et les chordomes chondroïdes ont le même profil en immunohistochimie. Ils expriment les marqueurs épithéliaux (Cytokératine et EMA), la protéine S100 et la brachyury, marqueur spécifique des chordomes (Figure 6 C). Le contingent dédifférencié des chordomes dédifférenciés n'exprime généralement pas les marqueurs ci-dessus.

La perte d'expression de SMARCB1/INI1 survient essentiellement dans les formes pédiatriques, avec une fréquence de 78% chez l'enfant *versus* 8% chez l'adulte (67). Cette perte d'expression semble aussi être corrélée à une morphologie dédifférenciée (Figure 6 D) ou atypique (67)(68)(69).

Le profil immunohistochimique des chordomes est listé dans le Tableau 2.

Données cytogénétiques et moléculaires

Les chordomes ont des profils génomiques complexes, souvent hypodiploïdes (45)(70). Notamment, il est décrit dans 80% des cas de chordomes sporadiques une délétion segmentaire (homozygote dans 37,5% des cas) en 9p21 incluant le gène *CDKN2A* associée ou non à une délétion segmentaire en 10q23 incluant le gène *PTEN* (71). La perte d'un chromosome 22 est fréquente et survient dans 19% des cas selon Almefty *et al.* (45)(72). Dans une série de 45 chordomes, un cas seulement était porteur d'une mutation non-sens du gène *SMARCB1* associée à une mutation non-sens du gène *CDKN2A* (73).

Dans les quelques cas de chordomes avec perte d'expression de SMARCB1, il a été mis en évidence des délétions du gène *SMARCB1* homozygotes ou hémizygotes sans mutation sur l'allèle restant (67)(68)(69).

Pronostic et évolution

Ce sont des tumeurs d'évolution lente mais invasives. La prise en charge comporte une exérèse monobloc de la lésion (exérèse monobloc et complète souvent délicate dans les chordomes de la base du crâne) associée à une radiothérapie adjuvante (66). Par ailleurs ces tumeurs sont peu chimiosensibles (66). L'évolution est souvent marquée par des récurrences locales et des métastases. Ces métastases sont présentes au diagnostic dans 5% des cas et à un stade avancé dans 65% des cas (66). Les taux de survie à 5 ans, 10 ans et 20 ans sont de 67,6%, 39,9% et 13,1%, respectivement (66).

2.2. les tumeurs SMARCB1-déficientes de localisation extra-crânienne

2.2.1. Les tumeurs rhabdoïdes

Les tumeurs rhabdoïdes, décrites précédemment au sein des tumeurs SMARCB1-déficientes de localisation intra-crânienne (TRTA), peuvent également survenir dans des localisations extra-crâniennes, au niveau du rein et des tissus mous. Dans la mesure où ces tumeurs présentent des caractéristiques cliniques, anatomo-pathologiques et génétiques semblables quelle que soit leur localisation, nous ne les détaillerons pas dans ce chapitre.

2.2.2. Les sarcomes épithélioïdes

En 1970, Enzinger décrit pour la première fois ces tumeurs comme des « sarcomes simulant un carcinome ou un processus granulomateux » (74). On distingue la forme conventionnelle distale et la forme épithélioïde proximale (75).

Données épidémiologiques

Ce sont des tumeurs rares représentant 0,6 à 1% des sarcomes (41). Les formes conventionnelles sont deux fois plus fréquentes que les formes épithélioïdes (41).

Les formes conventionnelles surviennent essentiellement chez l'adolescent et l'adulte jeune. Les sites les plus touchés sont les membres et particulièrement les zones distales. Le tronc et la tête sont rarement atteints, à l'exception du scalp. Ces tumeurs peuvent être uniques ou multiples. Les tumeurs peuvent être profondes, envahissant les tendons et les *fascia* ou bien superficielles correspondant à des nodules sous cutanés (41)(76).

La forme proximale touche des personnes discrètement plus âgées (75). Les sites les plus touchés se trouvent au niveau de la ligne médiane : pelvis, périnée, organes génitaux et fesses.

Données morphologiques

Dans la forme conventionnelle, l'architecture tumorale est caractérisée par des nodules, centrés par des remaniements dégénératifs et nécrotiques réalisant un aspect pseudogranulomateux (Figure 7 A-B). Les cellules sont tantôt épithélioïdes tantôt fusiformes (41)(76) et présentent des atypies cytonucléaires discrètes. L'index mitotique est généralement faible estimé à moins de 5 mitoses pour 10 champs à fort grossissement. Dans la variante « fibrome-like », la composante à cellules fusiformes est prédominante et peut masquer les caractères nodulaires et épithélioïdes caractéristiques de ces tumeurs.

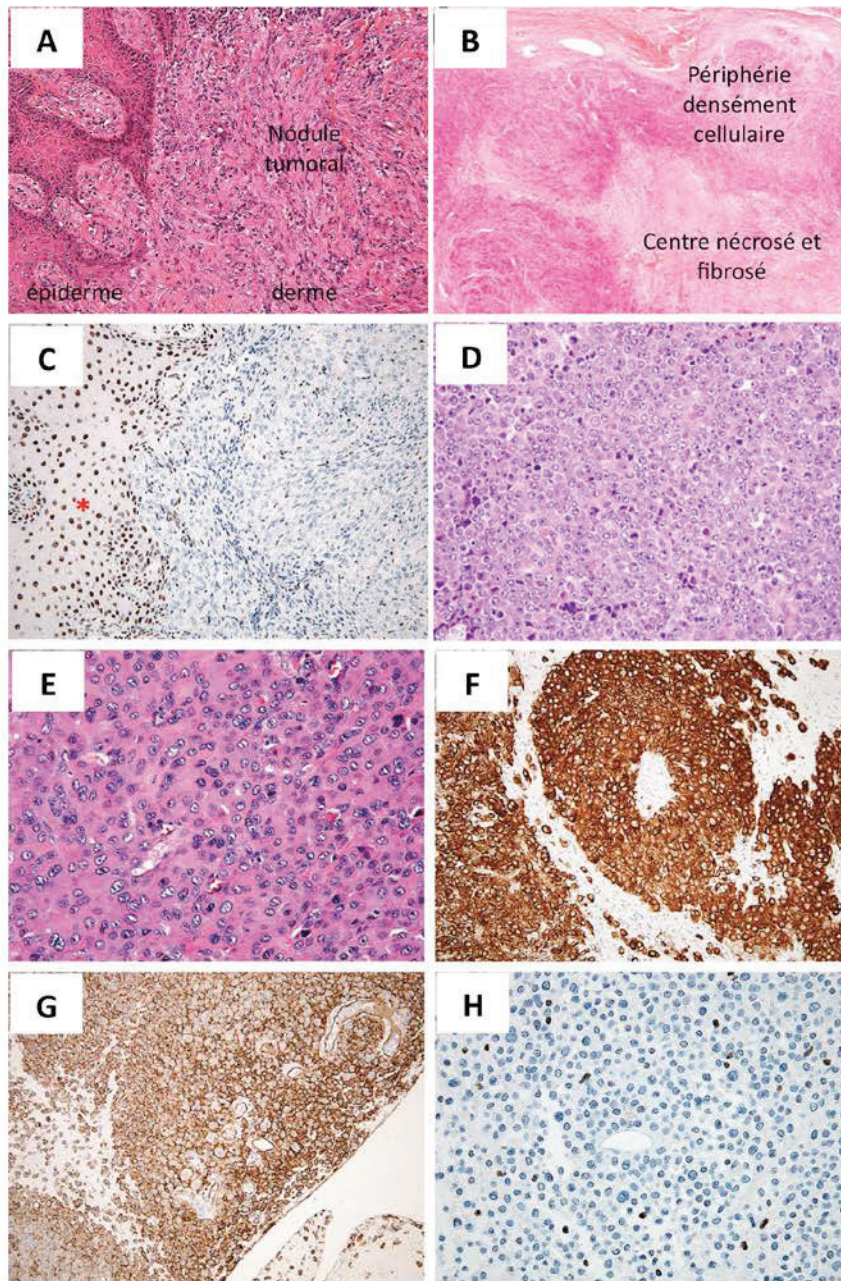


Figure 7. Aspects morphologiques et immunohistochimiques des sarcomes épithélioïdes conventionnels distaux (A-C) et proximaux (D-H). A. Nodule dermique constitué de cellules fusiformes. B. Ces nodules sont centrés par des territoires nécrotiques et fibreux donnant un aspect pseudogranulomateux. C. Perte d'expression de SMARCB1/INI1 (témoin interne positif représenté par les kératinocytes de l'épiderme (*)). D-E. Prolifération massive et densément cellulaire constituée de cellules épithélioïdes de grande taille au noyau vésiculeux et nucléolé et au cytoplasme éosinophile. F. Positivité de la cytokératine totale (AE1/AE3). G. Positivité du CD34. H. Perte d'expression de SMARCB1/INI1 (témoin interne positif représenté par quelques cellules inflammatoires).

Illustrations issues de Hornick *et al.* 2009 et de Chbani *et al.* 2009

Dans la forme proximale, l'architecture tumorale est multinodulaire, densément cellulaire (Figure 7 D). Ces tumeurs se composent de plages de cellules épithélioïdes avec des atypies cytonucléaires marquées (Figure 7 E) (75)(76). Certaines cellules peuvent avoir une différenciation rhabdoïde (75). Dans cette forme, il n'est pas rapporté de nécrose centrale pseudogranulomateuse (75).

Profil immunohistochimique

L'immunophénotype des sarcomes épithélioïdes est identique dans les formes conventionnelle et proximale (76). Il est caractérisé par une positivité quasi constante des marqueurs épithéliaux (cytokératine (Figure 7 F) et EMA) et de la vimentine (5)(41)(76)(77)(78)(79). Le CD34 est également souvent exprimé par les cellules, dans plus de 60% des cas (Figure 7 G) (5)(76)(77). La perte d'expression de SMARCB1/INI1 est rapportée dans environ 80-95% des cas (Figure 7 C et H) (5)(77)(80)(81)(82)(83).

Le profil immunohistochimique des sarcomes épithélioïdes est listé dans le Tableau 2.

Données cytogénétiques et moléculaires

Les cas décrits dans la littérature présentent des caryotypes complexes avec de nombreuses anomalies de nombre et de structure, comprenant des anomalies récurrentes du bras long du chromosome 22 (45)(84)(85). La première description d'un lien entre anomalie du bras long du chromosome 22 et sarcome épithélioïde a été rapportée en 1994 par Cordoba *et al.* (86). La découverte de l'inactivation du gène *SMARCB1* dans les sarcomes épithélioïdes est récente et les mécanismes sont quelque peu contradictoires. Cependant, les dernières études semblent s'accorder sur la fréquence élevée des délétions homozygotes du gène allant jusqu'à 90% des cas, dans les formes proximales et distales (80)(85)(87)(88). Les mutations sont rares, seuls trois cas ont été rapportés dans la littérature : deux mutations décalant le cadre de lecture (83) et une mutation non-sens (89).

Pronostic et évolution

Ces tumeurs sont décrites comme étant agressives, *a fortiori* dans la forme proximale, avec des récurrences locales et un taux élevé de métastases, présentes dans 40% des cas (41). Les taux de survie à 5 ans en cas de lésion profonde axiale ou de lésions superficielles sont respectivement de 43% et 65% (90). Les taux de survie à 5 ans dans une forme localisée ou métastatique à distance sont de 75% et 0%, respectivement (90). La sensibilité à la chimiothérapie est encore peu connue, notamment la sensibilité à la Doxorubicine et à l'Ifosfamide et les rares résultats publiés sont plutôt en faveur d'une faible chimiosensibilité (91)(92). Récemment, une étude rétrospective, portant sur seulement 12 patients,

mettait en évidence un possible intérêt de l'association Gemcitabine et Docétaxel dans le traitement des sarcomes épithélioïdes (92).

2.2.3. Les chondrosarcomes myxoïdes extra-squelettiques

Les chondrosarcomes myxoïdes extra-squelettiques (CME) sont des tumeurs malignes des tissus mous, de différenciation incertaine et contrairement à son nom, sans différenciation cartilagineuse. C'est en 1972 qu'Enzinger et Shiraki individualisent et décrivent ces tumeurs pour la première fois (93).

Données épidémiologiques

Ces tumeurs sont rares, moins de 3% des sarcomes des tissus mous (41). L'âge médian au diagnostic est de 50 à 60 ans ; seuls de rares cas ont été observés au cours de l'enfance et de l'adolescence (41)(76).

Les sites les plus touchés sont les parties profondes et proximales des membres et notamment la ceinture pelvienne (5)(41).

Données morphologiques

Les CME ont une architecture multinodulaire. Ces nodules séparés par des *septa* fibreux sont composés d'une substance myxoïde ou chondromyxoïde et renferment une cellularité faible ou modérée, renforcée en périphérie (Figure 8 A, C, E). Les cellules s'agencent en fins cordons, petits amas ou massifs cribriformes donnant un aspect de « dentelle » (5)(41). Leur cytoplasme est peu abondant, éosinophile, granuleux ou vacuolisé. Les noyaux sont ronds ou ovales, monomorphes, hyperchromatiques avec une chromatine régulière et un petit nucléole (5)(41). Le plus souvent, l'index mitotique est faible, estimé à moins de 2 mitoses pour 10 champs à fort grandissement. Il existe une « variante cellulaire » de densité élevée contenant peu de stroma myxoïde. Dans cette forme, les cellules sont épithélioïdes ou rhabdoïdes et l'index mitotique est plus élevé (41).

Profil immunohistochimique

Il n'existe pas de profil immunophénotypique caractéristique. La cytokératine totale est généralement négative et l'EMA positif dans un tiers des cas. La vimentine est le marqueur le plus souvent exprimé. La protéine S100 est positive dans plus de 20% des cas (5)(41)(76)(94)(95)(96). La perte d'expression de SMARCB1/INI1 n'est pas constante et varie selon les territoires tumoraux et les séries (Figure 8 B, D, F) (40)(85)(94)(97).

Le profil immunohistochimique des CME est listé dans le Tableau 2.

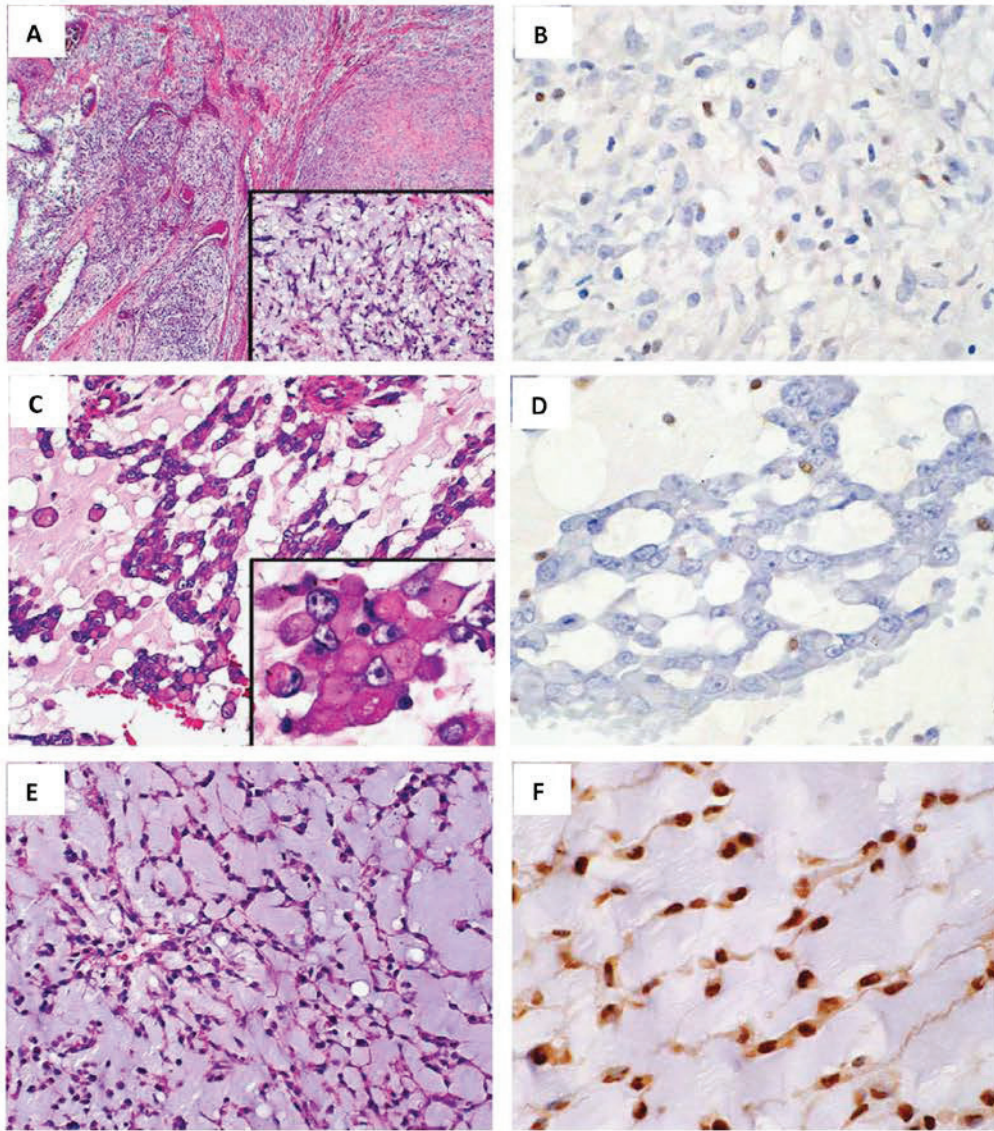


Figure 8. Variabilité morphologique et immunohistochimique des chondrosarcomes myxoïdes extra-squelettiques illustrée par 3 cas différents : cas n°1 (A-B), cas n°2 (C-D) et cas n°3 (E-F). A. A faible grossissement, prolifération d'architecture multinodulaire délimitée par des *septa* fibreux. A fort grossissement, les cellules ovoïdes ou fusiformes sont agencées en cordons au sein d'une matrice myxoïde. B. Perte d'expression de SMARCB1/INI1. C. Travées de cellules rhabdoïdes réparties au sein d'une matrice myxoïde. D. Perte d'expression de SMARCB1/INI1. E. Travées cellulaires au sein d'une abondante matrice chondromyxoïde réalisant un aspect de « dentelle ». F. Conservation de SMARCB1/INI1.

Illustrations issues de Kohashi *et al.* 2008

Données cytogénétiques et moléculaires

Les CME sont caractérisés par des remaniements récurrents du gène *NR4A3*, aussi appelé *TEC*, *CHN* ou *NOR1*, localisé sur le bras long du chromosome 9. Cette anomalie génétique est un outil diagnostique sensible et spécifique. En effet, les remaniements du gène *NR4A3* sont présents dans plus de 90% des cas (94)(98)(99) et sont spécifiques puisque non retrouvés dans d'autres sarcomes (41). La translocation la plus fréquente est la translocation équilibrée t(9;22)(q22;q12) *EWSR1-NR4A3*, observée dans environ 62 à 70% des cas (5)(41)(76)(94). D'autres translocations impliquant le gène *NR4A3* ont été décrites, impliquant d'autres partenaires de fusion : t(9;17)(q22;q11) *TAF15-NR4A3* représentant 27% des cas (94), t(9;15)(q22;q21) *TCF12-NR4A3* représentant 4% des cas (94), t(3;9)(q12;q22) *TFG-NR4A3* (41) et t(9;16)(q22;p11.2) *NR4A3-FUS* (100).

Les caryotypes publiés présentent des anomalies de nombre et de structure, notamment les translocations récurrentes impliquant le gène *NR4A3* (45)(95)(101)(102).

Les mécanismes d'inactivation du gène *SMARCB1* rapportés dans la littérature comprennent une délétion homozygote du gène dans deux cas et une mutation décalant le cadre de lecture dans un cas (97).

Pronostic et évolution

Ce sont des sarcomes de grade de malignité bas à intermédiaire. L'évolution est marquée par une longue survie associée à un fort potentiel de récurrences locales et de métastases (41)(103). Le taux de survie à 10 ans est de 65% (103). Il est décrit une faible chimio-sensibilité des CME. Dans la majorité des cas, les protocoles de chimiothérapie ne permettent pas d'obtenir une réponse radiologique, selon les critères RECIST, même partielle. C'est le cas notamment des protocoles utilisant la Doxorubicine (103). Récemment, une étude sur dix cas de CME métastatiques a montré des réponses partielles au Sunitinib (104).

2.2.4. Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques « épithélioïdes »

Les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (MPNST) se développent à partir d'un nerf périphérique ou plus rarement à partir des tissus mous. Dans ce dernier cas, la tumeur doit présenter une différenciation nerveuse pour que le diagnostic soit retenu.

Nous ne discuterons que de la variante épithélioïde qui fait partie du spectre des tumeurs *SMARCB1*-déficientes.

Données épidémiologiques

Les MPNST sont des tumeurs rares, représentant 5% des tumeurs des tissus mous (41). La variante « épithélioïde », qui représente moins de 5% des MPNST, est donc extrêmement rare. Contrairement à la majorité des MPNST, la variante « épithélioïde » semble peu associée à la neurofibromatose de type 1 (41)(76). Ces tumeurs se développent le plus souvent sur des lésions pré-existantes de type schwannome (41)(76). Les MPNST « épithélioïdes » ou « classiques » sont des tumeurs de l'adulte, âgé de 20 et 50 ans.

Les nerfs périphériques des membres sont le plus souvent atteints, particulièrement le nerf sciatique (41). Les localisations intra-crâniennes sont rares. Elles affectent plus souvent le 5^{ème} nerf crânien et surviennent *de novo* (35).

Données morphologiques

La terminologie « épithélioïde » est réservée aux MPNST composées essentiellement de cellules épithélioïdes. La prolifération est d'architecture multinodulaire séparée par des *septa* fibreux (Figure 9 A). Les caractéristiques « épithélioïdes » sont les suivantes : des cellules de grande taille, polygonales, avec un abondant cytoplasme éosinophile et un noyau rond, fortement nucléolé. Ces cellules s'agencent tantôt en petits cordons ou travées mêlés à une abondante matrice myxoïde (76), tantôt de façon plus massive et densément cellulaire (Figure 9 B). Les cellules peuvent focalement présenter une différenciation rhabdoïde (76).

Profil immunohistochimique

La variante « épithélioïde » des MPNST est fortement et diffusément positive pour la protéine S100, dans 80% des cas, contrairement aux formes conventionnelles de MPNST (Figure 9 C) (76). Les marqueurs épithéliaux (cytokératine et EMA) sont rarement exprimés (76) et la GFAP est généralement négative (35). La perte d'expression de SMARCB1/INI1 est décrite dans la variante épithélioïde (Figure 9 D). Elle a été rapportée dans 50% des cas d'une série de 24 (82). A cette série s'ajoute un cas de MPNST avec des territoires de différenciation épithélioïde localisé au niveau du nerf trijumeau (105).

Le profil immunohistochimique des MPNST « épithélioïdes » est listé dans le Tableau 2.

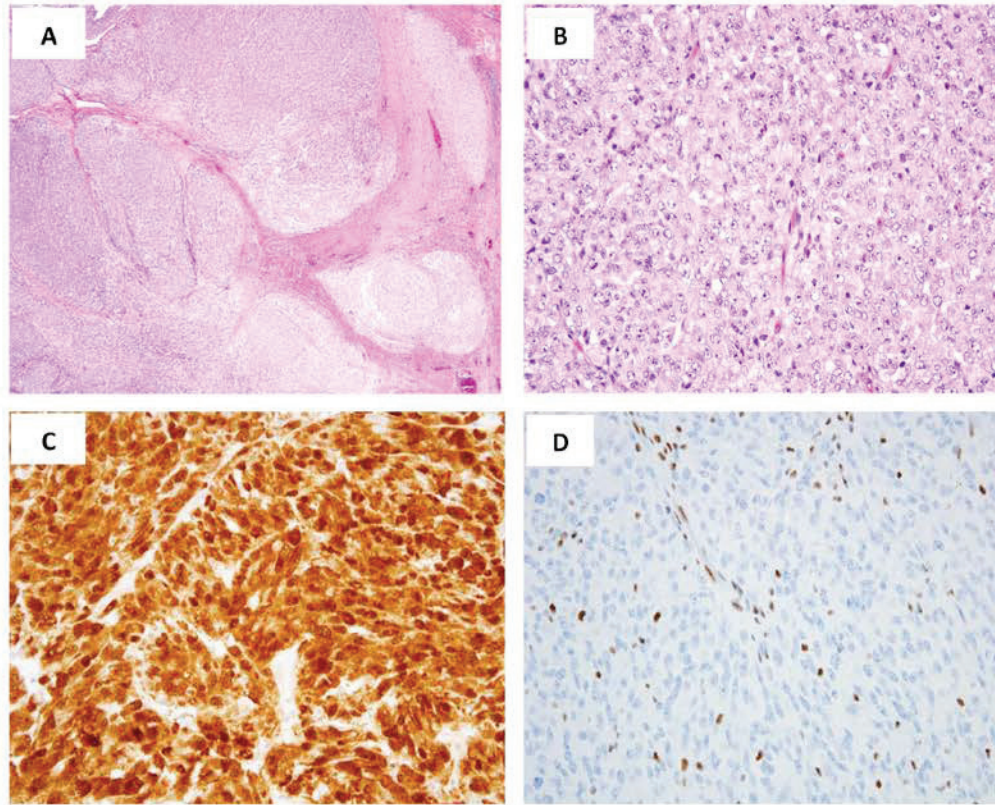


Figure 9. Particularités morphologiques et immunohistochimiques des tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques « épithélioïdes » (MPNST épithélioïdes). **A.** A faible grossissement, prolifération d'architecture multinodulaire délimitée par des *septa* fibreux. **B.** Les cellules se disposent selon un mode solide, massif. Les cellules sont épithélioïdes, de grande taille, polygonales, avec un abondant cytoplasme éosinophile et un noyau rond, fortement nucléolé. **C.** Positivité intense et diffuse de la protéine S100, décrite uniquement dans la forme épithélioïde des MPNST. **D.** Perte d'expression de SMARCB1/INI1 (témoin interne positif représenté par des cellules endothéliales et quelques cellules inflammatoires).

Illustrations issues de Hollmann *et al.* 2011

Données cytogénétiques et moléculaires

La plupart des MPNST, « épithélioïdes » ou non, présente des caryotypes complexes avec de multiples anomalies de structure et de nombre et notamment une monosomie 22 (41)(45). Un cas de MPNST « épithélioïde », développé dans un contexte de schwannomatose, présentait une mutation germinale décalant le cadre de lecture associée à une délétion du bras long du chromosome 22 dans la tumeur. Ceci conduisait à une perte d'expression de SMARCB1/INI1 (106). Quant à la série de Hornick *et al.* avec perte d'expression de SMARCB1/INI1, ces données n'ont pas été étudiées d'un point de vue génétique (82).

Pronostic et évolution

Ce sont des tumeurs agressives, de mauvais pronostic, fréquemment métastatiques (dans plus de 50% des cas)(41). Les taux de survie à 2 ans, 5 ans et 10 ans étaient respectivement de 54%, 39% et 26%, sans distinction du sous-type histologique de MPNST (107). Les bénéfices de la chimiothérapie et de la radiothérapie sont encore indéterminés.

2.2.5. Les tumeurs myoépithéliales

Les tumeurs myoépithéliales bénignes ou malignes se développent essentiellement au niveau des glandes salivaires mais peuvent survenir exceptionnellement dans les tissus mous. Dans les deux localisations, les caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques sont identiques (41).

Données épidémiologiques

L'âge médian au diagnostic se situe entre 35 et 40 ans. En dehors des glandes salivaires, les sites les plus touchés sont les membres et les ceintures, plus rarement le tronc et le segment céphalique (41).

Données morphologiques

Il existe une grande variabilité morphologique. La plupart de ces tumeurs présente une architecture trabéculaire ou réticulée mêlée à une abondante matrice myxoïde. Quelques territoires sont plus solides, au sein d'un stroma hyalin. Les cellules tumorales sont épithélioïdes, rhabdoïdes ou fusiformes (Figure 10 A) (41).

Profil immunohistochimique

Ces tumeurs expriment les cytokératines, la protéine S100 et la vimentine dans plus de 90% des cas (41). La perte d'expression de SMARCB1/INI1 est rapportée dans des proportions variables allant de 9% (82) à 40% des cas (85)(108)(109) (Figure 10 B).

Le profil immunohistochimique des tumeurs myoépithéliales est listé dans le Tableau 2.

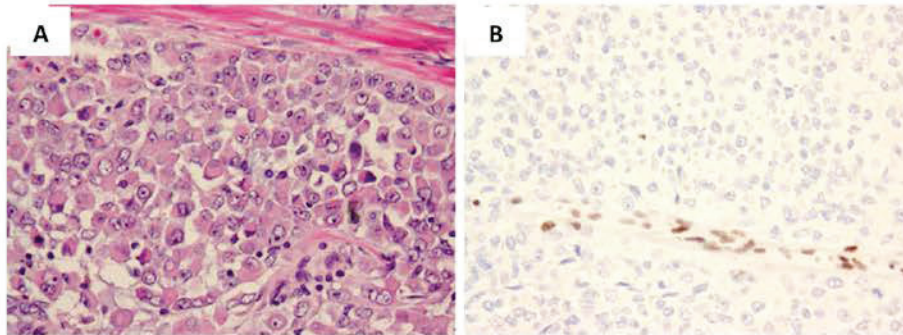


Figure 10. Aspects morphologiques et immunohistochimiques d'une tumeur maligne myoépithéliale. A. Prolifération tumorale constituée de cellules rhabdoïdes discohésives. **B.** Perte d'expression de SMARCB1/INI1 (témoin interne positif représenté par des cellules endothéliales). Illustrations issues de Le Loarer *et al.* 2014.

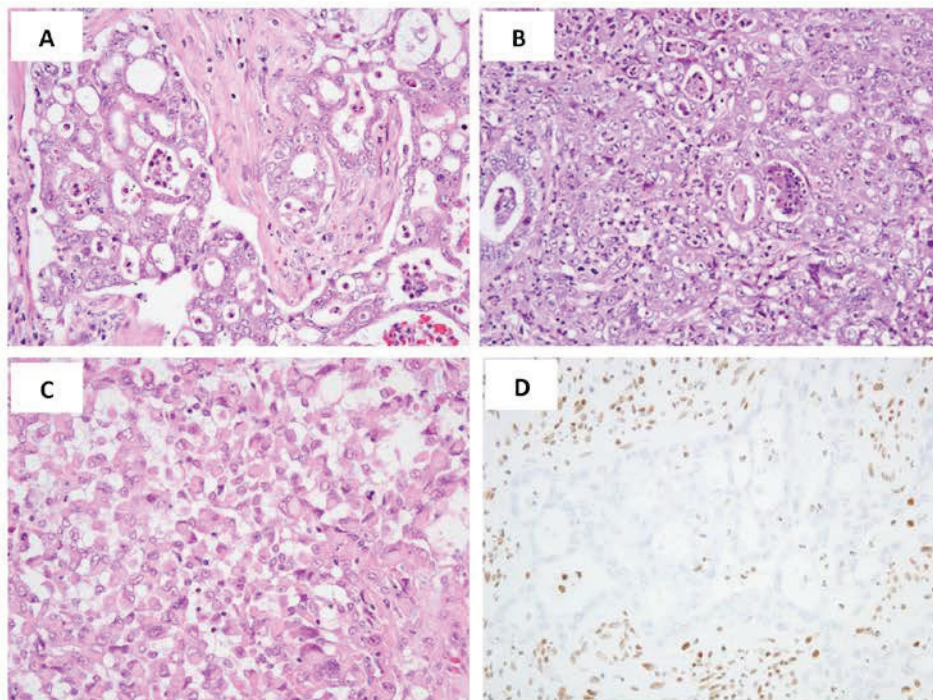


Figure 11. Aspects morphologiques et immunohistochimiques des carcinomes médullaires du rein. A. Prolifération d'architecture cribriforme. **B.** Prolifération d'architecture massive associée à un infiltrat inflammatoire constitué de polynucléaires neutrophiles. **C.** Cellules rhabdoïdes. **D.** Perte d'expression de SMARCB1/INI1 (témoin interne positif représenté par des cellules inflammatoires).

Illustrations issues de Hollmann *et al.* 2011

Données cytogénétiques et moléculaires

Les tumeurs myoépithéliales des tissus mous, bénignes ou malignes, présentent un réarrangement du gène *EWSR1*, anomalie récurrente présente dans 45% des cas, mais non spécifique (108)(110). Ces tumeurs présentent des anomalies quantitatives à type de gains ou pertes de chromosomes. Notamment, il est décrit des cas de délétions homozygotes du chromosome 22 (45)(85).

Pronostic et évolution

Dans la plupart des cas, les tumeurs myoépithéliales des tissus mous sont bénignes (41), mais il existe des formes malignes présentant des récives et des métastases (111). L'efficacité des traitements adjuvants est encore peu décrite dans les tumeurs myoépithéliales des tissus mous.

2.2.6. Les carcinomes médullaires du rein

Ces tumeurs ont été décrites pour la première fois en 1995 par Davis *et al.* dans une étude portant sur des néoplasies rénales agressives chez des patients drépanocytaires (112). Ces tumeurs se développent aux dépens de la partie médullaire du rein.

Données épidémiologiques

Ce sont des tumeurs rares, rapidement progressives, fréquemment révélées par des métastases prévalentes (113).

Données morphologiques

L'aspect histologique est marqué par des plages de cellules indifférenciées, alternant avec des territoires d'architecture cribriforme, réticulée, adénoïde kystique ou massive (Figure 11 A-B) (113). Les cellules ont un cytoplasme éosinophile et un noyau pâle, nucléolé. Certains territoires peuvent présenter une cytologie rhabdoïde (Figure 11 C) (113). Le stroma est riche en cellules inflammatoires (polynucléaires neutrophiles et lymphocytes) (113) (Figure 11 B).

Profil immunohistochimique

Les cellules expriment de façon quasi constante les marqueurs épithéliaux (cytokératine et EMA) (113). La perte d'expression de SMARCB1/INI1 a été observée dans 100% des rares cas étudiés (Figure 11 D) (5)(40)(114)(115)(116).

Données cytogénétiques et moléculaires

Les rares cas rapportés dans la littérature ont des profils quantitatifs soit complexes associant de nombreux gains et pertes de chromosomes entiers et fragments chromosomiques (117) soit simples avec une délétion du bras long du chromosome 22 isolée ou associée à un isochromosome 8 (115).

Pronostic et évolution

Le pronostic est effroyable avec une médiane de survie après chirurgie de 15 semaines (112)(113) ; la chimiothérapie associée ne prolonge la survie que de quelques mois (113).

2.2.7. Autres

Enfin, dans la littérature, il a été décrit des cas « anecdotiques » de carcinomes de morphologie rhabdoïde de localisation extra-crânienne ou d'hépatoblastomes SMARCB1-déficients (118)(119)(120).

3. Syndromes de prédisposition : mutations germinales du gène *SMARCB1*

3.1. Prédisposition aux tumeurs SMARCB1-déficientes

Ce syndrome de prédisposition génétique a essentiellement été décrit dans les tumeurs rhabdoïdes. Les patients sont porteurs d'une mutation constitutionnelle d'un des deux allèles du gène *SMARCB1*, constituant le premier évènement. Il s'agit de délétions du gène *SMARCB1*, de mutations non-sens ou décalant le cadre de lecture ou plus rarement de mutations sur un site d'épissage. Il n'est pas rapporté de mutation faux-sens (52). Cette anomalie peut être héritée d'un des deux parents ou survenir *de novo*. Le second évènement, aboutissant à l'inactivation bi-allélique du gène est, le plus souvent, soit une délétion de l'allèle sauvage de *SMARCB1* soit une perte d'hétérozygotie sans anomalie quantitative.

Environ un tiers des patients atteints de TRTA est porteur d'une mutation constitutionnelle du gène *SMARCB1* (Tableau 1) (51)(121). En cas de prédisposition génétique, ces tumeurs se développent plus tôt, au cours de la première année de vie. Ces enfants peuvent développer une TRTA isolée ou associée à d'autres localisations tumorales synchrones et essentiellement rénales (2)(52). D'un point de vue histologique, ces tumeurs avec prédisposition génétique sont semblables aux tumeurs sporadiques.

Très rarement, il a été décrit dans la littérature d'autres tumeurs SMARCB1-déficientes développées dans un contexte de mutation constitutionnelle d'un des deux allèles du gène *SMARCB1*. C'est le cas d'une CRINET (62) et d'un sarcome épithélioïde (85) (Tableau 1).

3.2. La schwannomatose

Il s'agit d'une neurofibromatose différente cliniquement et génétiquement de la neurofibromatose de type 1 et de type 2. La schwannomatose prédispose à de multiples schwannomes, de localisation intra-crânienne, médullaire ou périphérique, sans atteinte du nerf vestibulaire et plus rarement à des méningiomes, dans seulement 5% des cas.

Des mutations constitutionnelles de *SMARCB1* ont été identifiées dans 40 à 50% des schwannomatoses familiales et dans moins de 10% des cas sporadiques (122). Dans la plupart des cas, ces mutations sont différentes de celles observées dans les tumeurs rhabdoïdes et correspondent à des mutations sur des sites d'épissage, à des mutations faux-sens et à des mutations dans la région 3'UTR du gène (52). De plus, elles ne conduisent pas à l'inactivation complète de *SMARCB1* et à sa perte d'expression, mais plutôt à une protéine *SMARCB1* altérée avec une expression réduite mise en évidence en immunohistochimie par un mosaïcisme d'expression (Figure 12) (123). Les tumeurs développées dans ce contexte ne seraient donc pas *strito sensu* des tumeurs *SMARCB1*-déficientes.

De plus, de rares cas de schwannomes ou méningiomes associés à la schwannomatose présentent une co-inactivation du gène *SMARCB1*, par mutation germinale et perte d'hétérozygotie et du gène *NF2* par mutation somatique et perte d'hétérozygotie (124)(125). Ces mêmes constatations sont décrites dans des méningiomes associés à des méningiomes multiples familiaux (126).

4. Les méningiomes : rares altérations génomiques de *SMARCB1*, sans perte d'expression

Nous avons choisi de parler des méningiomes dans ce chapitre bien que ces tumeurs ne fassent pas partie du spectre des tumeurs *SMARCB1*-déficientes. En effet, si certaines équipes ont rapporté des cas de méningiomes avec mutation du gène *SMARCB1* (124)(127)(128)(129), la perte d'expression protéique en immunohistochimie n'a jamais été démontrée (Tableau 1).

Toutefois, compte tenu de la localisation méningée de nos deux cas, il nous a paru important de discuter de ces tumeurs.

Données épidémiologiques

Ces tumeurs affectent typiquement les adultes, avec un pic entre 60 et 70 ans.

Le plus souvent, les méningiomes se développent au niveau des méninges intra-crâniennes et le long de la moëlle épinière. L'étiologie de la plupart des méningiomes reste inconnue, en dehors des cas survenant après irradiation encéphalique ou dans un contexte de neurofibromatose de type 2,

caractérisée cliniquement par des schwannomes vestibulaires bilatéraux et génétiquement par une mutation constitutionnelle du gène *NF2*.

Les méningiomes sont bénins dans la plupart des cas et correspondent à un grade I selon la classification de l'OMS. D'autres, présentent des caractéristiques agressives et correspondent à des grades II (tumeurs atypiques) ou III (tumeurs anaplasiques ou malignes).

Description radiologique

En IRM, les méningiomes correspondent à des masses extra-axiales iso-intense en séquence T1 et d'intensité variable en séquence T2, prenant le contraste de façon homogène et intense le plus souvent, avec un réhaussement et un épaississement méningé, appelé « *dural tail* ».

Données morphologiques

Il existe une grande hétérogénéité morphologique en fonction du sous-type histologique. Il existe 13 sous-types histologiques ; les plus fréquents sont les méningiomes méningothéliaux (Figure 13 A) et transitionnels (Figure 13 B) (2). Le diagnostic de méningiome peut être difficile dans les autres sous-types, moins typiques. Certains sous-types sont associés à une plus grande agressivité : les méningiomes à cellules claires et les méningiomes choroïdes correspondent à des grades II, les méningiomes rhabdoïdes et les méningiomes papillaires, à des grades III. Dans la forme rhabdoïde, la prolifération tumorale se compose de plages de cellules « rhabdoïdes » ; ces aspects sont similaires aux tumeurs rhabdoïdes (Figure 13 C-E) (2). Enfin, l'agressivité des méningiomes se définit également sur des critères classiques tels que les mitoses, la nécrose, une densité cellulaire augmentée, la présence de nucléoles, la présence d'une dédifférenciation ainsi que sur l'invasion du tissu cérébral.

Profil immunohistochimique

La grande majorité des méningiomes exprime l'EMA ; cette positivité décroît dans les méningiomes de grade II ou III. La vimentine est positive dans tous les méningiomes. La positivité de la protéine S100 est hétérogène, généralement peu prononcée. Le CD34 peut être positif. La claudin-1 et les récepteurs à la progestérone sont positifs et sont spécifiques du méningiome (2)(130)(131). L'expression de SMARCB1/INI1 est conservée dans les méningiomes, notamment dans les sous-types rhabdoïdes (132) (Figure 13 F).

Le profil immunohistochimique des méningiomes est listé dans le Tableau 2.

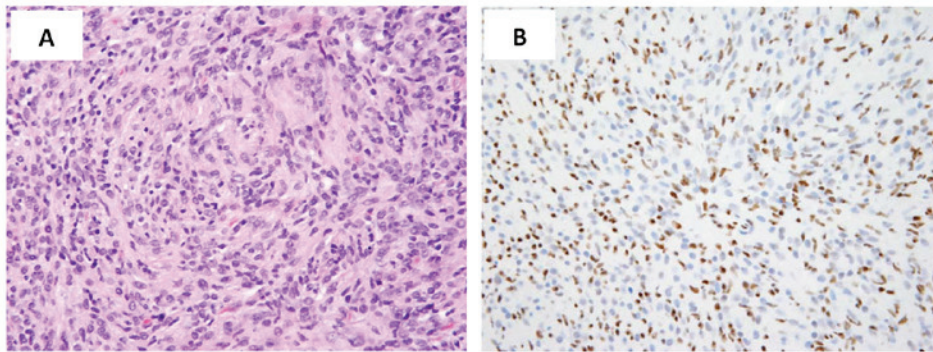


Figure 12. Aspects morphologiques et immunohistochimiques d'un schwannome dans le cadre d'une schwannomatose familiale chez un patient porteur d'une mutation germinale du gène *SMARCB1*. A. Prolifération constituée de cellules fusiformes au noyau ovale et au cytoplasme éosinophile. B. Perte d'expression hétérogène de SMARCB1/INI1, réalisant un aspect en « mosaïque ».

Illustrations issues de Hollmann *et al.* 2011

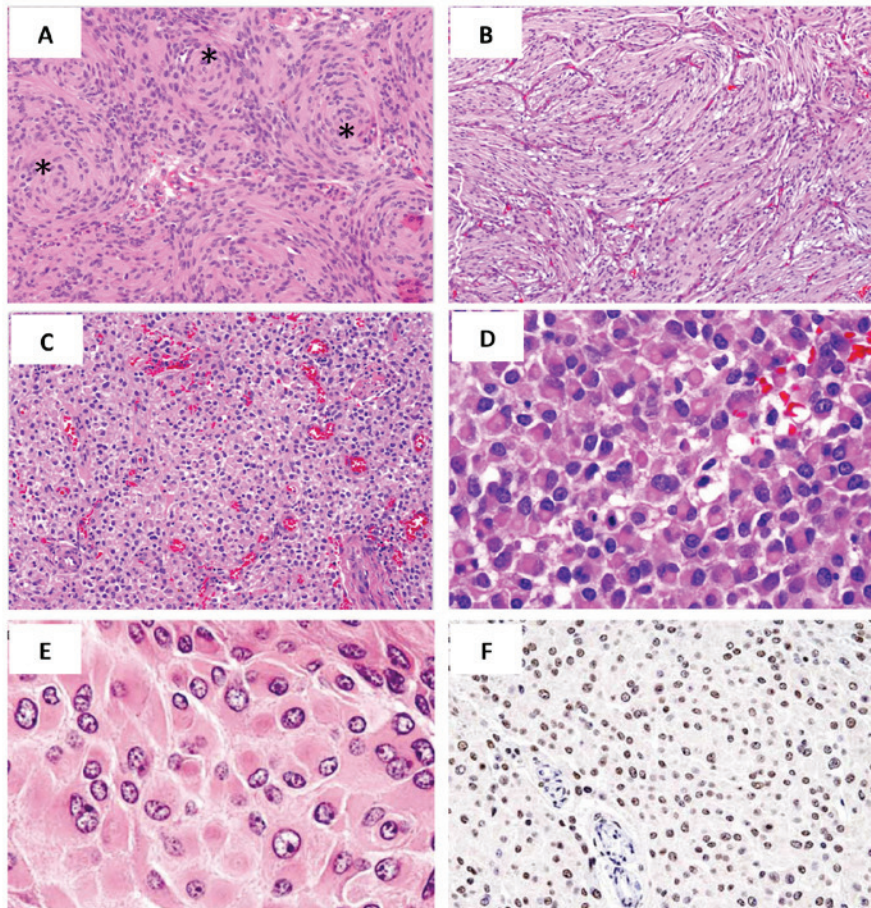


Figure 13. Aspects morphologiques et immunohistochimiques de trois sous-types de méningiomes : méningiome méningothélial (A), méningiome transitionnel (B) et méningiome rhabdoïde (C-F). A. Cellules méningothéliales relativement monomorphes réalisant de nombreux enroulements (*). B. Association d'une composante méningothéliale et d'une composante fibroblastique (faisceaux de cellules fusiformes). C. Prolifération de cellules discohésives d'allure rhabdoïde. D-E. A plus fort grossissement, cellules d'allure rhabdoïde. F. Conservation de l'expression nucléaire de SMARCB1/INI1.

Illustrations issues de Perry *et al.* 2005 et de www.webpathology.com

Données cytogénétiques et moléculaires

La complexité des profils génomiques quantitatifs et des caryotypes croît avec le grade des méningiomes selon la classification OMS (2). L'anomalie la plus fréquemment observée est la délétion hémizygote du bras long du chromosome 22, dans 40 à 70% des méningiomes de grade I (2)(45). D'autres anomalies quantitatives sont décrites comme des délétions du bras court du chromosome 1, des bras longs des chromosomes 6, 14, 18 et la perte complète du chromosomes 10 (2)(45). Un des gènes cibles de la région du chromosome 22 délétée est le gène *NF2*, de la neurofibromatose de type 2. Des mutations du gène *NF2* situé en 22q12.2 sont observées dans les méningiomes associés à la neurofibromatose de type 2 et dans plus de 60% des méningiomes sporadiques. Ces mutations sont corrélées au sous-type histologique ; elles sont fréquentes dans les sous-types transitionnels, fibroblastiques et psammomateux et plus rares dans les sous-types méningothéliaux, sécrétoires et microkystiques (2). Egalement localisé sur le chromosome 22, le gène *SMARCB1* est rarement muté dans les méningiomes. Trois équipes ont étudié ces mutations sur des séries assez importantes. Ces mutations somatiques faux-sens ou décalant le cadre de lecture étaient présentes dans 1 à 3% des méningiomes, souvent associées à des pertes d'hétérozygotie (127)(128)(129). Ces méningiomes mutés *SMARCB1* étaient typiques histologiquement (sous-types méningothéliaux et transitionnels). Ces données n'étaient pas complétées par une analyse immunohistochimique de *SMARCB1*/*INI1* (Tableau 1).

Pronostic et évolution

Le pronostic est variable et dépend notamment du grade OMS des méningiomes. L'évolution peut être marquée par des récurrences ; en revanche, les métastases extra-crâniennes sont extrêmement rares survenant dans un cas pour 1000 méningiomes (2). La prise en charge varie également en fonction du grade OMS des méningiomes et repose sur l'exérèse chirurgicale. Une radiothérapie adjuvante est associée dans les grades III, discutée dans les grades II (133). En revanche, la chimiothérapie est peu efficace (133). Les taux de survie à 2 ans, 5 ans et 10 ans sont respectivement de 76%, 65,4% et 57,2% (1).

MATÉRIELS ET MÉTHODES

1. Sélection de cas

De janvier 2007 à mai 2014, 526 tumeurs méningées ont été adressées au Laboratoire Central d'Anatomie Pathologique du Centre Hospitalo-Universitaire de Nice. A partir de la base de données Apix (Technidata, France), nous avons sélectionné les cas de tumeurs méningées histologiquement inclassables avec perte d'expression de SMARCB1/INI1.

Les deux cas ont été relus par trois pathologistes du Laboratoire Central d'Anatomie Pathologique du Centre Hospitalo-Universitaire de Nice (Fanny Burel-Vandenbos, Jean-François Michiels, Bérengère Dadone) puis ils ont fait l'objet d'une relecture par des experts français du réseau de neuro-oncologie pathologique (RENOP) (Anne Juvet, Catherine Godfraindt, Fanny Burel-Vandenbos) et par des experts du réseau de référence en pathologie des sarcomes (RRePS) (Dominique Ranchère pour le cas n°1 et Jean-Michel Coindre pour le cas n°2).

2. Analyses morphologiques et immunohistochimiques

L'étude morphologique était réalisée à partir de tissus fixés au formol et inclus en paraffine, sur coupes de 2 µm, colorées à l'Hématoxyline-Eosine-Safran (HES).

L'analyse immunohistochimique était effectuée à partir de coupes de 2 µm déparaffinées. L'étape de démasquage était réalisée en utilisant le PT Link de Dako (Dako, Glostrup, Denmark), à pH 6 ou 9 pendant 20min à 97°C. Les étapes suivantes étaient effectuées en utilisant l'automate de Dako Autostainer Link 48, avec le kit « Envision Flex » de Dako, selon les recommandations du fabricant : blocage des peroxydases endogènes avec du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), incubation des anticorps primaires et secondaires, marquage avec le chromogène 3-3'diaminobenzidine (DAB). Les lames étaient ensuite contre-colorées à l'Hématoxyline. Les différents anticorps primaires utilisés sont listés en Annexe 1.

3. Analyse par Hybridation Génomique Comparative sur puce à ADN (CGH-array)

La CGH-array est une méthode d'analyse du génome dite « globale » ou « pangénomique » qui permet la détection d'anomalies génomiques quantitatives à type de gains ou pertes de chromosomes entiers ou de segments chromosomiques avec un degré de résolution important. En pratique courante, des gains ou pertes de quelques centaines de paires de bases d'ADN peuvent être observées. Les anomalies qui ne

s'accompagnent pas de gain ou de perte de matériel chromosomique ne sont pas détectées par cette technique, par exemple, les translocations ou inversions équilibrées.

3.1. Extraction d'ADN tumoral

L'ADN tumoral était extrait à partir de tissu fixé au formol et inclus en paraffine, avec le système Maxwell 16 FFPE Tissue LEV DNA kit (Promega, Madison, WI). Au préalable, les échantillons tumoraux étaient déparaffinés dans une solution de Tween 20 (Sigma-Aldrich, Saint-Louis, MO) sans xylène. L'ADN témoin non tumoral de référence était fourni par Agilent Technologies (Santa Clara, CA). Il s'agissait d'un mélange d'ADN de plusieurs témoins d'un même sexe pour atténuer les effets de polymorphismes individuels. Le type d'ADN témoin était masculin en fonction du sexe des patients.

3.2. Marquage des ADN, hybridation et interprétation des résultats

L'ADN génomique du patient était marqué avec une molécule fluorescente, la Cyanine 5 (Cy5) et l'ADN témoin avec la Cyanine 3 (Cy3) (Genomic DNA SureTag Labeling Kit, Agilent). Après purification et vérification de concentrations égales en ADN tumoral et ADN de référence, les ADN étaient co-hybridés sur une puce à ADN (Sureprint G3 Human CGH microarray 4x180K, Agilent). La lame était criblée (SureScan, Agilent) et les images analysées par un logiciel (Cytogenomics v2.9.2.4, Agilent) capable de convertir des *ratio* de fluorescence sous forme de tracés de $\text{Log}(2) : \text{Cy5/Cy3}$.

Les résultats étaient exprimés selon la référence hg19 (GRCh37 Genome Reference Consortium Human Reference 37) (www.genome.ucsc.edu/).

4. Analyse par Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH)

La FISH est une technique ciblée qui permet de rechercher des anomalies génétiques diverses. Elle repose sur le principe d'appariement des bases complémentaires d'ADN. L'appariement est effectué entre l'ADN cible du patient et l'ADN d'une sonde, qui peut être de taille très variable. Dans cette étude, nous avons utilisé des sondes de type « *locus-spécifique* » capables de détecter la cassure d'un gène : sondes de fission ou sondes « *break-apart* ». Il s'agit d'un mélange de deux sondes, respectivement positionnées de part et d'autre d'un gène, chacune étant marquée par un fluorochrome différent. Nous avons également utilisé des sondes « *locus-spécifique* » couvrant un gène, couplées à une sonde spécifique du centromère du chromosome sur lequel est situé ce gène. Ces couples de sondes permettent de détecter des anomalies de nombre d'un gène, de type gain ou délétion.

Nous avons utilisé des sondes *locus*-spécifique de type fission pour rechercher des remaniements des gènes *NR4A3*, *EWSR1*, *FUS* et *PDGFβ* et des sondes *locus*-spécifique couplées au centromère du chromosome d'origine pour détecter des anomalies quantitatives des gènes *SMARCB1*, *MDM2* et *CDKN2A*.

4.1. Etape de prétraitement des lames

L'analyse était réalisée à partir de coupes de tissus fixés au formol et inclus en paraffine. Les lames étaient préalablement déparaffinées dans une solution de xylène. Elles étaient ensuite traitées dans une solution de pepsine afin de démasquer les noyaux des cellules.

4.2. Sondes disponibles dans le commerce

Les sondes commerciales, prêtes à l'emploi, étaient les suivantes : *NR4A3* (Zytolight SPEC *NR4A3* Dual Color Break Apart probe, Clinisciences, Nanterre, France), *EWSR1* (Vysis *EWSR1* Break Apart FISH probe, Abbott Molecular, Des Plaines, IL), *FUS* (Vysis LSI *FUS* Dual Color Break Apart Probe, Abbott Molecular), *MDM2* (Zytolight SPEC *MDM2/CEN12* Dual Color probe, Clinisciences) et *CDKN2A* (Vysis *CDKN2A/CEP 9* FISH Probe Kit, Abbott Molecular). Elles ont été utilisées selon les recommandations du fabricant.

4.3. Sondes « à façon »

Les sondes « à façon » *SMARCB1* et *PDGFβ* ont été préparées dans le laboratoire de Génétique des Tumeurs Solides à partir de clones de chromosomes bactériens artificiels (BACs) recombinants (Invitrogen, Life Technologies, Grand Island, NY) contenant les séquences génomiques humaines d'intérêt. Les « BACs » issus de la banque du Roswell Park Cancer Institute, sélectionnés en ligne d'après leur position par rapport au gène d'intérêt sur le site de l'Université de Californie, Santa Cruz (<http://genome-euro.ucsc.edu>), étaient les suivants : RP11-1149B8, RP11-434E5 et RP11-101B10 pour la sonde *PDGFβ* et RP11-71G19 et RP11-262A13 pour la sonde *SMARCB1* couplée avec celle du centromère du chromosome 22 (Annexe 2).

L'extraction et la purification de l'ADN recombinant contenant la séquence du génome humain d'intérêt ont été réalisées selon la méthode à grande échelle dite « *maxi-prep* ». L'incorporation de molécules *reporter* (biotine et digoxigénine), permettant la fixation d'un fluorochrome a été réalisée par la méthode de déplacement de cassure (Nick Translation Kit, Roche, Meylan, France). Après les étapes de précipitation, l'ADN correspondant à la séquence humaine d'intérêt était repris dans un tampon d'hybridation (Hybrisol VII, MP Biomedicals, Solon, OH), en présence d'une quantité en excès d'ADN *C₀t-1* (Roche) afin de limiter le marquage non spécifique.

4.4. Etapes de dénaturation et d'hybridation des sondes (commerciales et « à façon »)

L'étape de co-dénaturation sonde-ADN sur lames était réalisée à 85°C pendant 2 min sur une plaque chauffante (Hybrite, Abbott Molecular). L'hybridation avait lieu dans une chambre humide à 37°C pendant une nuit. Les lames étaient ensuite lavées dans des solutions salines de citrate de sodium en présence de détergent (Igepal, Sigma-Aldrich) puis dans une solution de tampon phosphate et détergent (PBD) pour être enfin séchées et protégées par une solution anti-extinction de la fluorescence associée au DAPI (Vectashield, Vector Laboratories, Burlingame, CA). Une étape supplémentaire de révélation de l'immunofluorescence avec des anticorps secondaires était nécessaire pour les préparations ayant utilisé des sondes « à façon ».

5. Séquençage ciblé de nouvelle génération (NGS : *Next Generation Sequencing*)

5.1. Extraction d'ADN

L'ADN tumoral était extrait à partir de fragments congelés pour le cas n°1 et à partir de tissus fixés au formol et inclus en paraffine pour le cas n°2, avec le système Maxwell (Promega, Madison, WI).

5.2. Préparation des librairies, PCR en émulsion, séquençage

Cette technique a été réalisée en collaboration avec la plateforme génomique de l'« *Institute for Research on Cancer and Aging, Nice* » (IRCAN) (C. Baudoin et G. Cristofari), conformément à la convention établie entre le Centre Hospitalo-Universitaire de Nice et l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). L'analyse a été effectuée en utilisant la technologie de séquençage de Ion Torrent (Life Technologies, Grand Island, NY), en ciblant un panel de 50 oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs (Tableau 3) (Ion AmpliSeq Cancer Hotspot Panel v2, Life Technologies). Ce panel permet d'étudier 207 « amplicons » (fragments d'ADN amplifiés par PCR) correspondant à 2800 mutations répertoriées dans le « *Catalogue Of Somatic Mutations In Cancer* » (COSMIC) (134).

<i>ABL1</i>	<i>EGFR</i>	<i>GNAS</i>	<i>KRAS</i>	<i>PTPN11</i>
<i>AKT1</i>	<i>ERBB2</i>	<i>GNAQ</i>	<i>MET</i>	<i>RB1</i>
<i>ALK</i>	<i>ERBB4</i>	<i>HNF1A</i>	<i>MLH1</i>	<i>RET</i>
<i>APC</i>	<i>EZH2</i>	<i>HRAS</i>	<i>MPL</i>	<i>SMAD4</i>
<i>ATM</i>	<i>FBXW7</i>	<i>IDH1</i>	<i>NOTCH1</i>	<i>SMARCB1</i>
<i>BRAF</i>	<i>FGFR1</i>	<i>JAK2</i>	<i>NPM1</i>	<i>SMO</i>
<i>CDH1</i>	<i>FGFR2</i>	<i>JAK3</i>	<i>NRAS</i>	<i>SRC</i>
<i>CDKN2A</i>	<i>FGFR3</i>	<i>IDH2</i>	<i>PDGFRA</i>	<i>STK11</i>
<i>CSF1R</i>	<i>FLT3</i>	<i>KDR</i>	<i>PIK3CA</i>	<i>TP53</i>
<i>CTNNB1</i>	<i>GNA11</i>	<i>KIT</i>	<i>PTEN</i>	<i>VHL</i>

Tableau 3. Liste des 50 oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs du Ion AmpliSeq™ Cancer Hotspot Panel v2, incluant ≈ 2800 mutations décrites dans le « Catalogue of Somatic Mutation In Cancer » (COSMIC).

Les différentes étapes du NGS sont illustrées dans la Figure 14.

La technique de NGS permet d'analyser, simultanément, plusieurs séquences génomiques d'intérêt, à partir d'échantillons d'ADN issus de plusieurs patients. Pour chaque échantillon correspondant à un patient, les amplicons étaient produits à partir de 10 ng d'ADN génomique par une réaction de PCR multiplexée (c'est à dire avec des amorces multiples), selon le protocole Ion AmpliSeq (Life Technologies). Les produits de chaque réaction de PCR (amplicons) étaient ligués à des adaptateurs de séquençage et à un "code-barres" de 10 nucléotides, différent pour chaque échantillon et donc pour chaque patient (*Ion Xpress barcode adapter kit*). Ces « code-barres » permettront de relier à chaque patient, les « reads » (ou séquences lues) obtenus après le séquençage. Après une étape de purification et une nouvelle PCR, les bibliothèques étaient quantifiées par PCR en temps réel (qPCR) en utilisant le système KAPA Library Quant (Kapa biosystems), puis mélangées de façon équimolaire pour obtenir une concentration totale de 15 picomolaires (pM). Le mélange des bibliothèques (c'est-à-dire, de tous les échantillons) était amplifié sur billes, des *Ion Sphere Particles* (ISPs), par PCR en émulsion avec le système Ion One Touch 2 (Ion Torrent). Les billes amplifiées étaient enrichies, par suppression des billes non amplifiées, avec le module Ion One Touch ES et quantifiées avec le système Qubit (Life Technologies). Pour le séquençage, les billes amplifiées étaient déposées sur une puce 318 de Life Technologies. L'étape de séquençage était effectuée en utilisant

le séquenceur Personal Genome Machine (PGM, Life Technologies) selon la technique de séquençage par semi-conduction de Ion Torrent.

5.3. Analyse des données du séquençage de nouvelle génération

La transformation du signal brut en séquence nucléotidique, le tri des “code-barres” et leur excision ainsi que l’alignement des séquences sur le génome humain de référence (référence hg19) étaient réalisés avec les programmes Torrent Suite v4.4.2 et Coverage Analysis Plugin v4.4.14-1. Les variants étaient détectés avec le programme Torrent Variant Caller. Nous avons exclu les variants qui présentaient une profondeur de couverture inférieure à 500 « reads ». Ainsi, un variant était pris en compte si la position génomique considérée était séquencée au moins 500 fois, de façon homogène sur les deux brins d’ADN, avec une bonne qualité de séquençage. Les variants correspondant à ces critères de qualité ont été annotés avec le logiciel Variant Effect Predictor (VEP) (135) et contrôlés à l’aide du logiciel Integrated Genomics Viewer (IGV)(136).

L’étape suivante consistait à “annoter” les variants pour déterminer leur nature et leur pathogénicité. Les polymorphismes individuels, non pathogènes, correspondaient aux variants dont la fréquence allélique dans la population générale était supérieure à 1%. Les autres variants étaient considérés comme des variants significatifs, pour lesquels il était nécessaire de prédire la pathogénicité. Un variant était suspect d’être pathogène, s’il affectait la séquence codante par des substitutions faux-sens et non-sens ou des insertions et délétions décalant le cadre de lecture. Un variant intronique situé sur un site d’épissage représentait également un variant d’intérêt. Pour les substitutions faux-sens, les outils de prédiction de pathogénicité SIFT (137) et PolyPhen (138) constituaient une aide pour conclure sur le statut délétère ou non du variant.

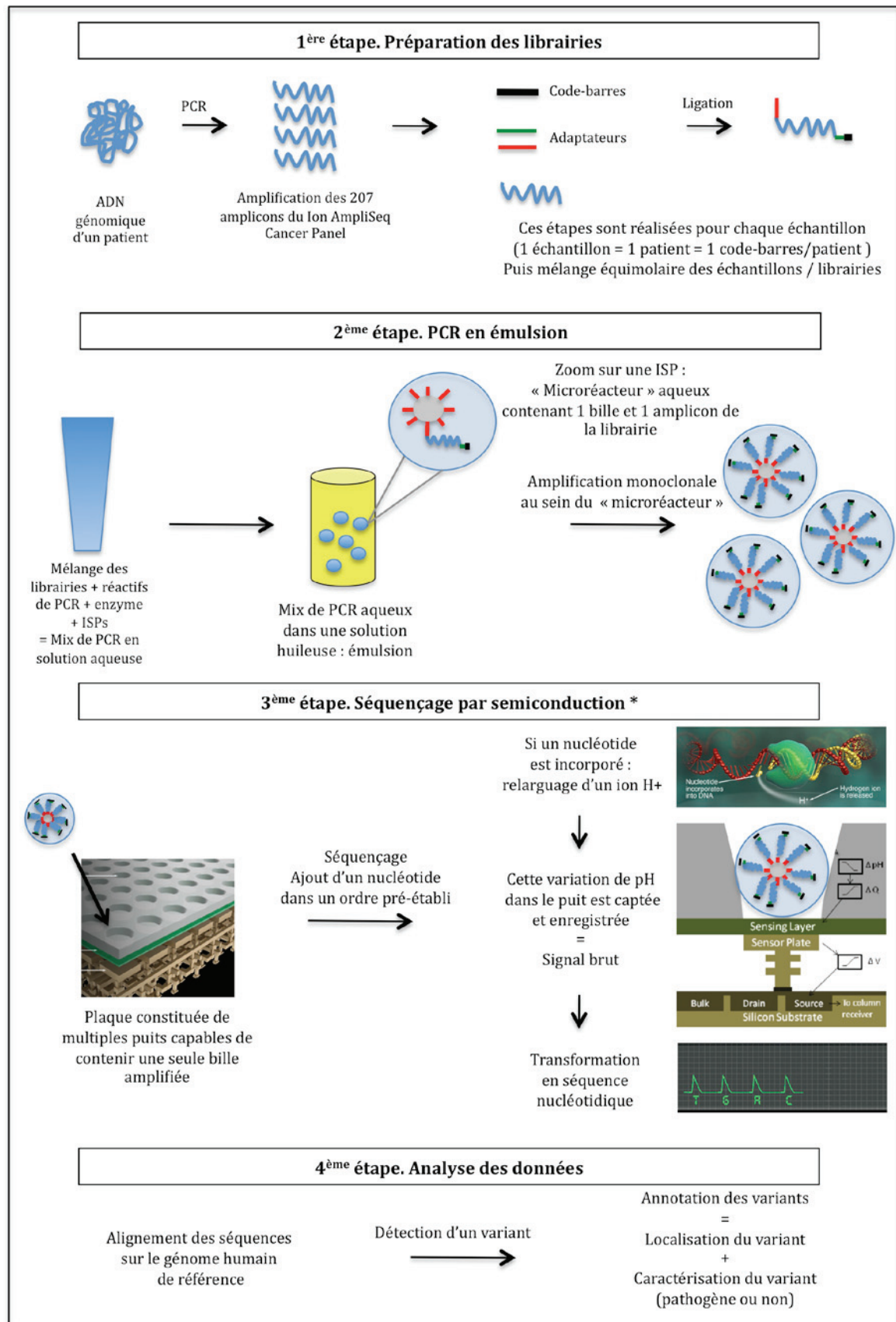


Figure 14. Principales étapes du séquençage ciblé de nouvelle génération.

ISP, Ion Sphere Particule ; PCR, Réaction en chaîne par polymérase

* Les illustrations de cette étape sont issues du site internet de Life Technologies®

RESULTATS

1. Observation n°1

1.1. *Données cliniques*

Un homme âgé de 41 ans, sans antécédent particulier, était hospitalisé pour des céphalées persistantes, d'apparition brutale. La tomodensitométrie (TDM) cérébrale montrait un volumineux hématox frontal antérieur gauche, mesurant 54 mm de grand axe. L'IRM cérébrale sans et avec injection de gadolinium révélait la présence d'une tumeur sous-jacente, frontale gauche, hétérogène, partiellement rehaussée après injection de produit de contraste, mesurant 45mm de grand axe (Figure 15 A-B). Cette formation tumorale entraînait un œdème péri-lésionnel et un effet de masse sur les structures médianes. Une exérèse chirurgicale était pratiquée en urgence devant le caractère compressif et hémorragique, et révélait une tumeur accolée à la dure-mère. L'IRM cérébrale post opératoire ne montrait pas de réhaussement pathologique et permettait d'affirmer que l'exérèse était complète. Le bilan d'extension incluant une TDM thoraco-abdomino-pelvienne et une échographie testiculaire ne mettait pas en évidence de lésion tumorale évolutive.

Le diagnostic anatomopathologique, après relecture nationale concluait à une tumeur maligne à cellules épithélioïdes et fusiformes avec des remaniements myxoïdes. Dans une topographie périphérique, le diagnostic de sarcome épithélioïde de type proximal aurait pu être envisagé.

La suite de la prise en charge avait consisté en une radiothérapie cérébrale adjuvante de 60 Gy.

Après un suivi de 7 ans, l'évolution était favorable, sans signe de récurrence locale clinique et radiologique. Les IRM cérébrales de suivi présentaient des images stables avec une cavité opératoire frontale antérieure gauche et un discret épaississement méningé cicatriciel en regard (Figure 15 C-D).

1.2. *Analyses morphologiques et immunohistochimiques*

La pièce d'exérèse, parvenue fragmentée, pesait 12 grammes. Le matériel présentait macroscopiquement des remaniements hémorragiques. Des échantillons avaient été congelés et le reste avait été fixé au formol et inclus en paraffine en totalité. Le matériel avait intéressé quasi exclusivement une prolifération tumorale excepté quelques fragments de tissu méningé infiltré par la tumeur. Il n'était pas observé de parenchyme cérébral.

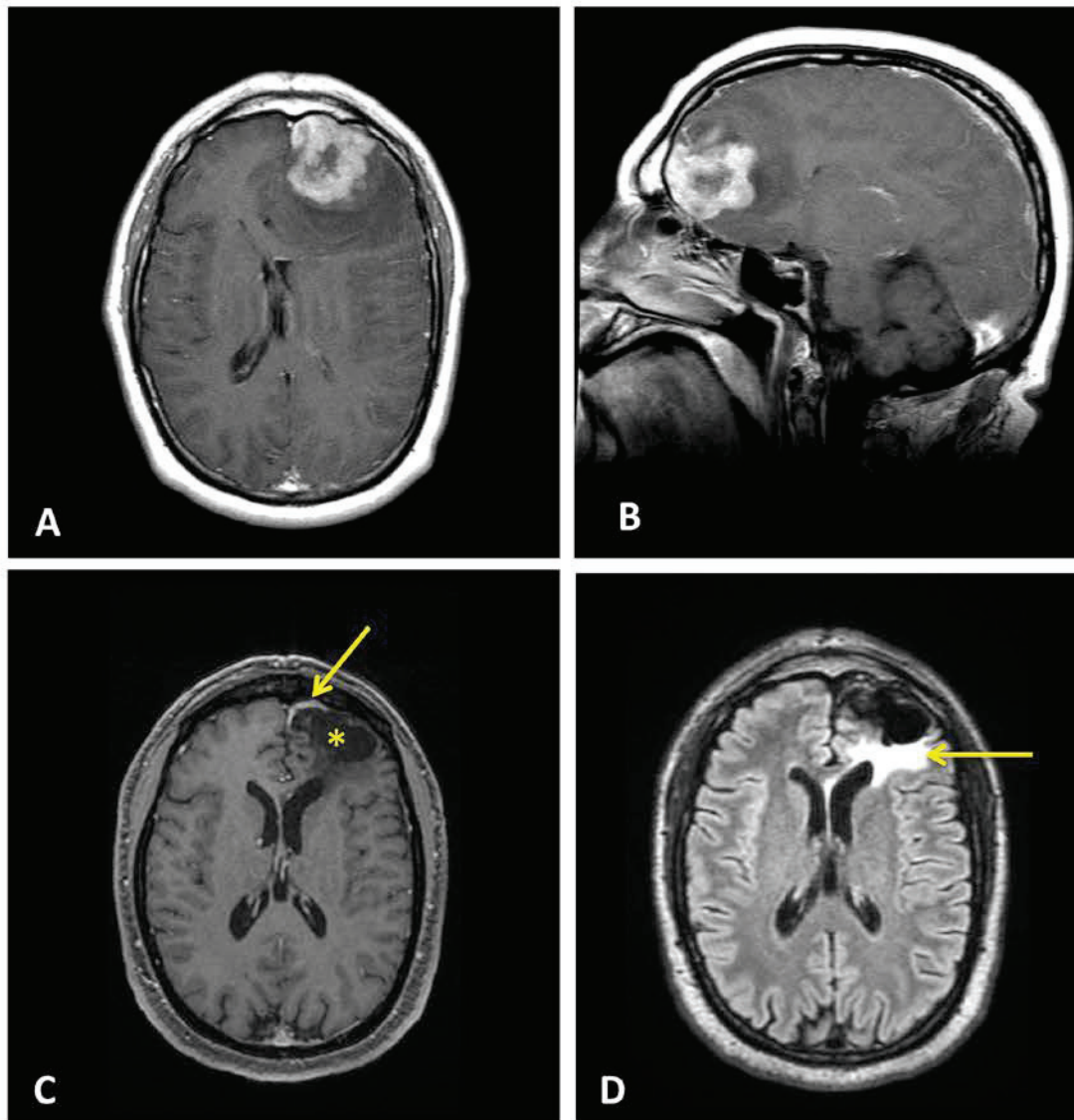


Figure 15. Imagerie par résonance magnétique cérébrale illustrant l'observation clinique n°1, au diagnostic (A-B) et au cours du suivi, à 7 ans (C-D).

A. Séquence T1 avec injection de produit de contraste, coupe axiale montrant une lésion frontale gauche, hétérogène, partiellement réhaussée. **B.** Séquence T1 avec injection de produit de contraste, coupe sagittale montrant les mêmes aspects. **C.** Séquence T1 avec injection de produit de contraste, coupe axiale montrant des stigmates de l'intervention chirurgicale avec cavité frontale antérieure gauche (*) associée à un discret épaissement méningé cicatriciel (flèche), sans signe de récurrence. **D.** Séquence FLAIR, coupe axiale, montrant une gliose péri-cavitaire (flèche).

L'étude histologique montrait une prolifération tumorale multinodulaire, présentant une hétérogénéité architecturale et cytologique d'un nodule à l'autre. Ces nodules étaient séparés par des territoires oedémateux ou myxoïdes, parfois fibreux (Figure 16 A). On observait une alternance :

- de nodules d'architecture massive, compacte, composés de cellules de grande taille d'allure épithélioïde. Les cellules étaient ovalaires ou polyédriques au cytoplasme éosinophile ou clair et au noyau vésiculeux comportant un à deux nucléoles bien visibles (Figure 16 B-C). Certaines de ces cellules présentaient une différenciation rhabdoïde (Figure 16 D), d'autres, comportaient de multiples vacuoles intracytoplasmiques (Figure 16 E).
- de nodules d'aspect chordoïde constitués de cordons ou travées de cellules sur un fond myxoïde abondant (Figure 16 F). Les cellules, de petite taille ou de taille intermédiaire, étaient tantôt d'aspect immature, rondes avec un volumineux noyau hyperchromatique et une fine couronne cytoplasmique, tantôt d'aspect rhabdoïde avec un noyau excentré et un cytoplasme plus abondant comportant une inclusion éosinophile (Figure 16 G).
- de nodules d'architecture pseudo épithéliale formant des structures glanduliformes ou acineuses constitués de petites cellules immatures (Figure 16 H).
- de nodules d'aspect sarcomatoïde constitués de petites cellules fusiformes peu différenciées agencées en courts faisceaux (Figure 16 I).

Les atypies cytonucléaires étaient marquées. L'index mitotique était évalué à 13 mitoses pour 10 champs à fort grossissement. Il était observé des plages de nécrose de type ischémique et des remaniements hémorragiques.

La vascularisation était faite de fins capillaires, à paroi fine, sans hyperplasie endothéliale. Par endroits, cette vascularisation prenait un aspect hémangiopéricytaire avec de fins capillaires étirés réalisant des images en « bois de cerf ». Certains vaisseaux étaient entourés de cellules tumorales à disposition concentrique.

Il n'était pas observé de cartilage hyalin ni d'hématie intra-cytoplasmique ni de double striation intra-cytoplasmique, correspondant respectivement à des signes de tumeur cartilagineuse, vasculaire et musculaire striée. Il n'était pas non plus observé de signe de différenciation méningée classique tels que des enroulements ou des pseudo-inclusion intra-nucléaires.

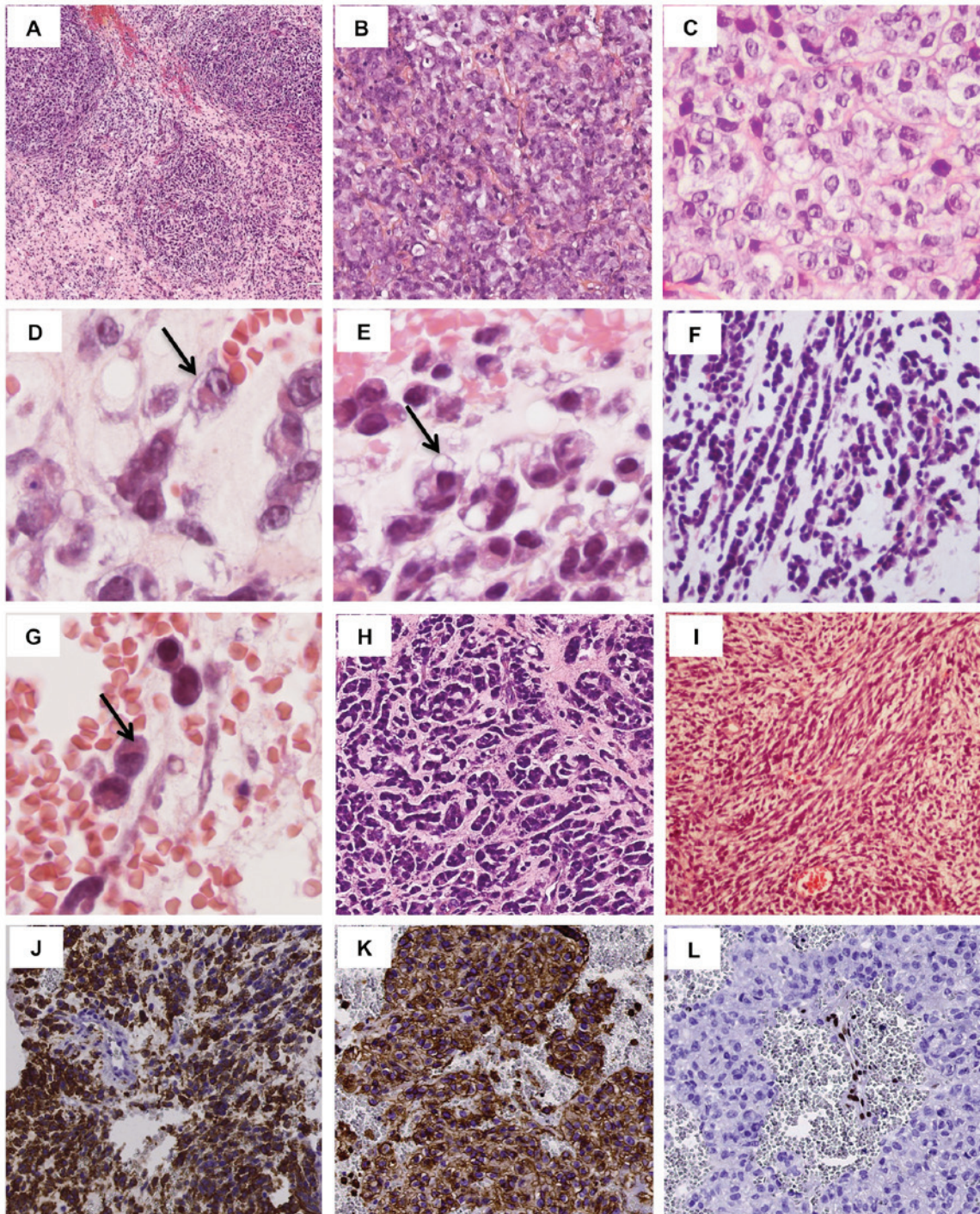


Figure 16. Analyses morphologiques et immunohistochimiques du cas n°1.

A. Prolifération tumorale multinodulaire sur un fond myxoïde (HES x40). **B-C.** Architecture tumorale massive, compacte constituée de cellules épithélioïdes, tantôt éosinophiles (**B.** HES x100) tantôt claires (**C.** HES x400). **D.** Cellules rhabdoïdes typiques, caractérisées par un noyau excentré vésiculeux fortement nucléolé comportant une inclusion éosinophile intra-cytoplasmique (flèche) (HES x1000). **E.** Cellules comportant de multiples vacuoles intra-cytoplasmiques (flèche) (HES x1000). **F.** Aspect chordoïde : travées cellulaires sur un fond myxoïde (HES x100). **G.** Petites cellules immatures au noyau hyperchromatique excentré comportant une inclusion éosinophile intra-cytoplasmique, ébauchant un aspect rhabdoïde (flèche)(HES x1000). **H.** Aspect pseudo épithélial : cellules agencées en structures glanduliformes ou acineuses (HES x100). **I.** Aspect sarcomatoïde : faisceaux de petites cellules fusiformes (HES x100). **J.** Positivité de l'EMA (x200). **K.** Positivité du CD34 (x200). **L.** Négativité de SMARCB1/INI1 (témoin interne positif représenté par les cellules endothéliales, x200).

L'étude immunohistochimique mettait en évidence une positivité de l'EMA tantôt membranaire dans les territoires choroïdes ou pseudo épithéliaux tantôt intra-cytoplasmique en dot dans les territoires massifs (Figure 16 J). Le CD34 était diffusément et intensément positif (Figure 16 K). La vimentine et l'actine étaient positives, avec une expression restreinte au niveau du cytoplasme dans les territoires sarcomatoïdes et au niveau de l'inclusion intra-cytoplasmique dans les grandes cellules rhabdoïdes. Les cellules tumorales n'exprimaient pas l'antigène SMARCB1/INI1 (Figure 16 L).

Il n'était pas retenu d'argument pour une différenciation :

- épithéliale : négativité de la cytokératine totale, la positivité de l'EMA n'étant pas spécifique
- musculaire : négativité de la desmine et de la caldesmone, la positivité de l'actine dans les territoires sarcomatoïdes n'étant pas spécifique

- mélanique : négativité de la protéine S100, d'HMB-45 et de la Melan-A
- gliale : négativité de la GFAP et d'Olig2
- méningée : négativité des récepteurs à la progestérone et de la claudin-1
- notochordale : négativité de la cytokératine totale, de la protéine S100 et de la brachyury

Les résultats de l'analyse immunohistochimique sont listés dans le Tableau 4.

Anticorps	Cas n°1	Cas n°2
Cytokératine totale	-	-
EMA	+	+
Vimentine	+	+
CD34	+	+
Protéine S100	-	-
Olig2	-	-
GFAP	-	-
Neurofilament	+ *	+ *
CD56	-	-
Synaptophysine	-	-
Chromogranine	-	-
Actine	+	-
Desmine	-	-
Caldesmone	-	-
Récepteur progestérone	-	-
HMB-45	-	NR
Melan-A	-	NR
Brachyury	-	-
Claudin 1	-	-
Ki-67	50%	10%
SMARCB1/INI1	-	-

Tableau 4. Tableau comparatif des résultats des analyses immunohistochimiques réalisées dans les deux cas.

NR, non réalisé. *, rares cellules

1.3. Analyses cytogénétiques et moléculaires

1.3.1. Hybridation Génomique Comparative sur puce à ADN (CGH-array)

Une analyse par CGH-array avait été réalisée respectivement sur trois composantes identifiées histologiquement : la composante massive, la composante pseudo épithéliale et la composante chordoïde, à partir de 3 blocs d'inclusion en paraffine différents. Les zones sélectionnées comportaient 90% de cellules tumorales. Des profils génomiques quantitatifs globalement identiques étaient observés dans les trois composantes. Les anomalies observées étaient de type simple, ne touchant que le chromosome 22. Deux zones de délétion étaient observées sur ce chromosome, sans que l'on puisse affirmer le caractère hémizygote ou homozygote de la délétion (Figure 17 A-B).

La première zone de délétion du chromosome 22 (log ratio -0,5) était située dans la région 22q11.22-q12.1. Les coordonnées génomiques (localisation précise sur la molécule d'ADN selon la référence génomique hg19) qui encadraient cette zone étaient les suivantes : 22,510,525 et 28,647,922. Cette délétion comportait 6,137,397 paires de bases (pb) et 80 gènes. Elle incluait notamment le gène *SMARCB1* (Figure 17 C).

La seconde zone de délétion du chromosome 22 (log ratio -0,5) était située dans la région 22q13.1-q13.2. Les coordonnées génomiques qui encadraient cette zone étaient les suivantes : 39,940,954 et 42,312,515. Cette délétion comportait 2,371,561 pb et 35 gènes (Figure 17 C).

Ces zones de délétion étaient positionnées entre des limites qui correspondaient à des points de cassure (Figure 18). Deux d'entre eux étaient intra-géniques : le gène *TTC28* situé au point de cassure 22q12.1 et le gène *MEI1* situé au point de cassure 22q13.2. Les deux autres limites des zones de délétion étaient extra-géniques. Le point de cassure 22q11.22 se situait à proximité des gènes *TOP3B* et *PPM1F* et le point de cassure 22q13.1, était proche des gènes *ATF4* et *RPS19BP1*, et approximativement à 300,000 pb du gène *PDGFβ*. L'analyse des points de cassure en CGH-array peut être le reflet de remaniements structuraux de type translocations ou inversions, déséquilibrés. Il est donc intéressant d'étudier les éventuelles fissions de gènes (notamment le gène *PDGFβ* est impliqué dans la tumorigenèse de tumeurs cutanées de malignité intermédiaire: les dermatofibrosarcomes de Darier et Ferrand).

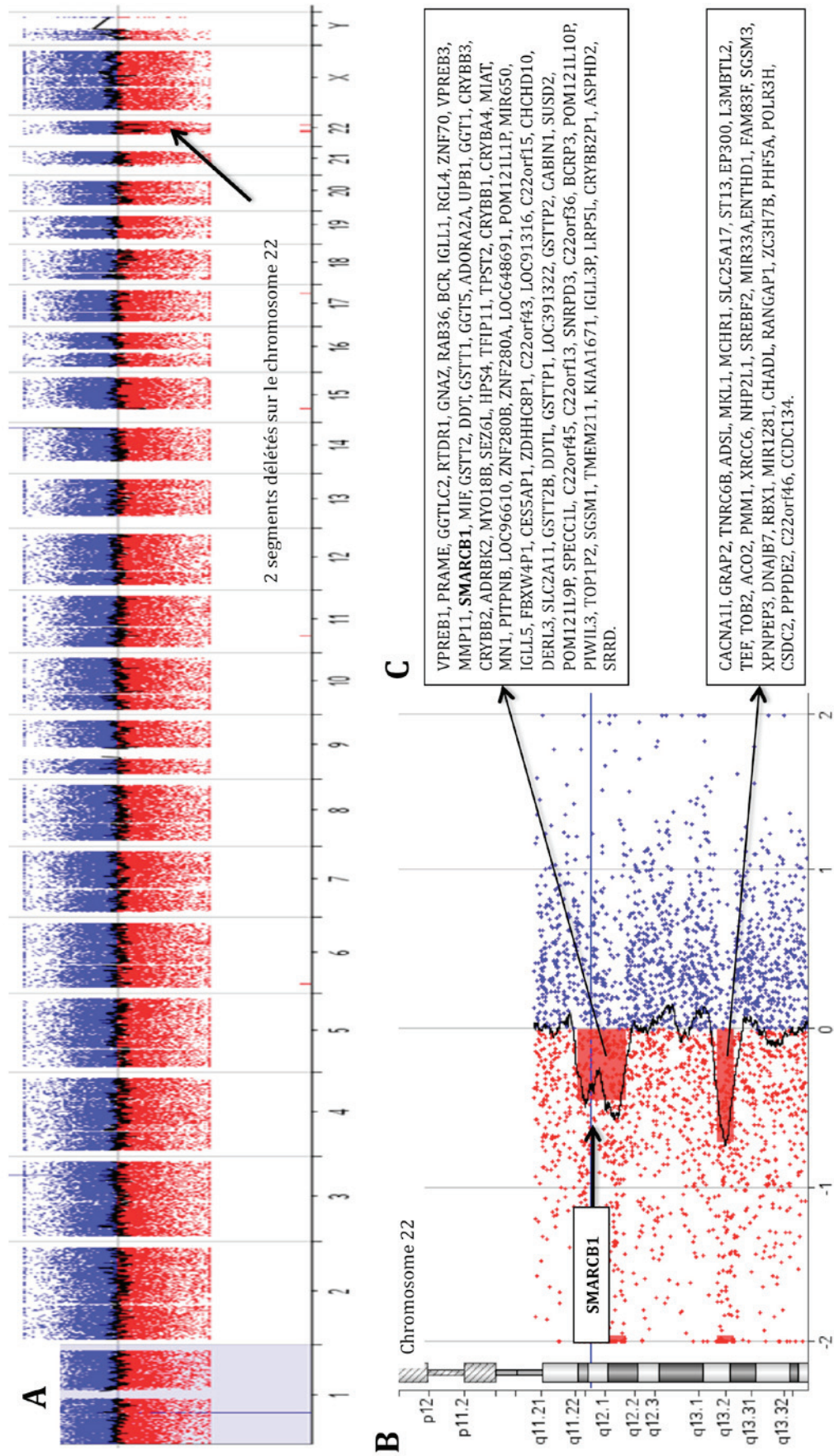


Figure 17. Analyse du cas n°1 par méthode d'Hybridation Génomique Comparative sur puce à ADN (CGH-array). A. Profil génomique quantitatif complet montrant pour seule anomalie quantitative significative, deux délétions segmentaires sur le chromosome 22 (flèche). B. Profil génomique quantitatif du chromosome 22 montrant deux pertes segmentaires localisées sur le chromosome 22, situées respectivement en 22q11.22-q12.1 (incluant le gène *SMARCB1*) et en 22q13.1-q13.2 (log ratio -0.5, respectivement). C. Gènes totalement délétés dans chacune des zones de délétion du chromosome 22.

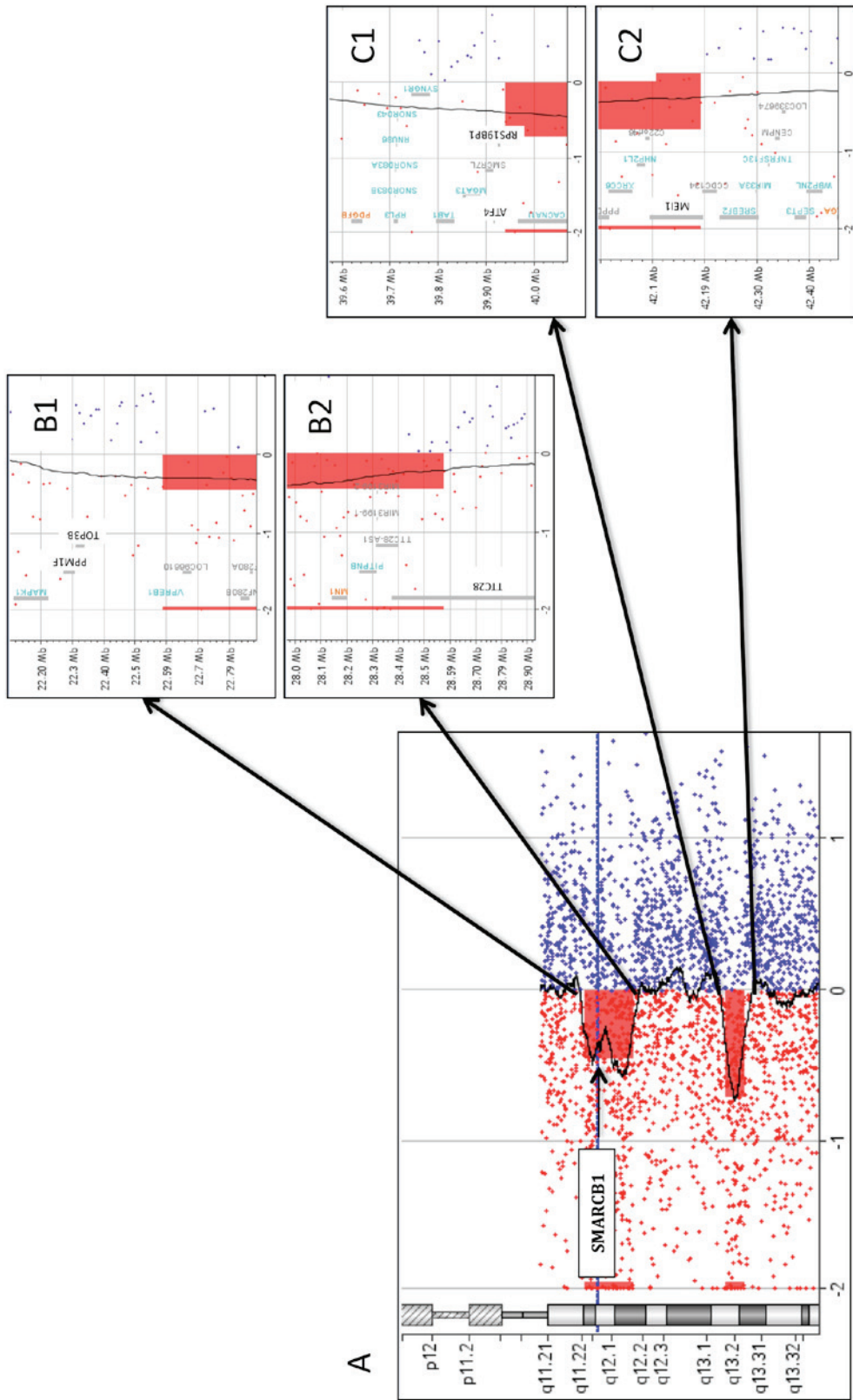


Figure 18. Analyse du cas n°1 montrant les points de cassure sur le chromosome 22, par méthode d'Hybridation Génomique Comparative sur puce à ADN (CGH-array). A. Profil génomique quantitatif du chromosome 22 montrant deux pertes segmentaires localisées sur le chromosome 22, situées respectivement en 22q11.22-q12.1 et en 22q13.1-q13.2 (log ratio -0.5). B1-B2. Grossissement sur la première zone de délétion, incluant le gène *SMARCB1*. B1. Point de cassure en 22q11.22 : cassure extra-génique, proche des gènes *PPM1F* et *TOP3B*. B2. Point de cassure en 22q12.1 : cassure intra-génique dans le gène *TTC28*. C1-C2. Grossissement sur la seconde zone de délétion. C1. Point de cassure en 22q13.1 : cassure extra-génique proche des gènes *ATF4* et *RPS19BP1*. C2. Point de cassure en 22q13.2 : cassure intra-génique dans le gène *MEI1*.

1.3.2. Hybridation in situ en fluorescence (FISH)

Afin de compléter les données de CGH-array, les sondes *SMARCB1* et *PDGF β* étaient utilisées. L'analyse du gène *SMARCB1* était restée non contributive ; en effet l'interprétation microscopique n'était pas possible en raison de la mauvaise qualité de l'hybridation. L'analyse du point de cassure situé proche du gène *PDGF β* complétait et confirmait les résultats de CGH-array. Il n'était pas détecté de remaniement structural du gène *PDGF β* mais une cassure en amont de la partie 5' du gène, à proximité des gènes *ATF4* et *RPS19BP1* (Figure 19).

L'analyse avec les sondes *locus* spécifique *NR4A3* et *EWSR1* ne montrait pas de fission des gènes *NR4A3* (9q22.3-q31.1) (Figure 20) et *EWSR1* (22q12.2) (Figure 21). Dans le contexte, ces résultats n'étaient pas en faveur d'un chondrosarcome myxoïde extra-squelettique ni d'une tumeur myoépithéliale.

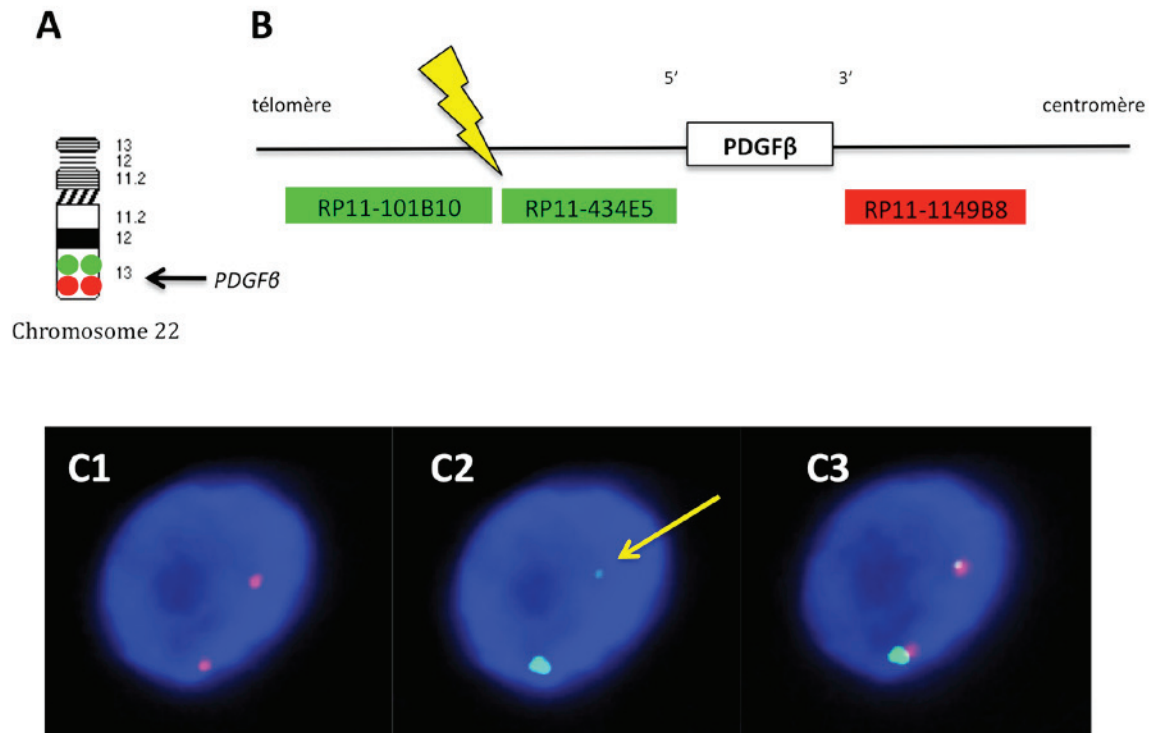


Figure 19. Analyse cytogénétique par Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH) du cas n°1 avec la sonde de fission du gène *PDGFβ* (sonde « à façon »).

A. Idéogramme du chromosome 22 indiquant la position du gène *PDGFβ* en 22q13.1. **B.** Localisation respective et orientation des sondes (signaux verts et rouges) flanquant le gène *PDGFβ*. Zone de cassure située en amont de la région 5' du gène, au sein de la sonde marquée en vert. **C1-3.** FISH interphasique montrant le même noyau avec des filtres différents. **C1.** Filtre Texas Red : deux signaux rouges d'intensité équivalente. **C2.** Filtre FITC : deux signaux verts d'intensité différente. Un des signaux (flèche) est plus faible, en rapport avec une délétion d'une partie de la sonde marquée en vert. **C3.** Association des deux filtres précédents montrant deux signaux rouge et vert superposés dans chaque noyau, indiquant une absence de remaniement du gène *PDGFβ*. Au total : présence d'une délétion en amont de la région 5' du gène *PDGFβ*.

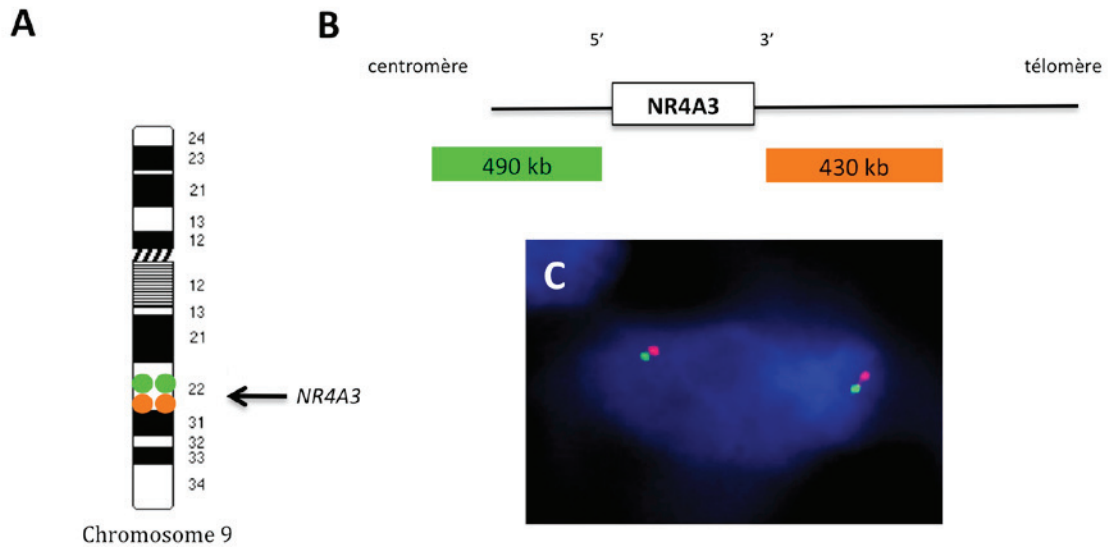


Figure 20. Analyse cytogénétique par Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH) du cas n°1 avec la sonde de fission du gène *NR4A3* (sonde Clinisciences).

A. Idéogramme du chromosome 9 indiquant la position du gène *NR4A3* en 9q22.33. **B.** Localisation respective et orientation des sondes (signaux verts et oranges) flanquant le gène *NR4A3*. **C.** FISH interphasique montrant deux signaux orange et vert superposés dans chaque noyau, indiquant une absence de remaniement du gène *NR4A3*.

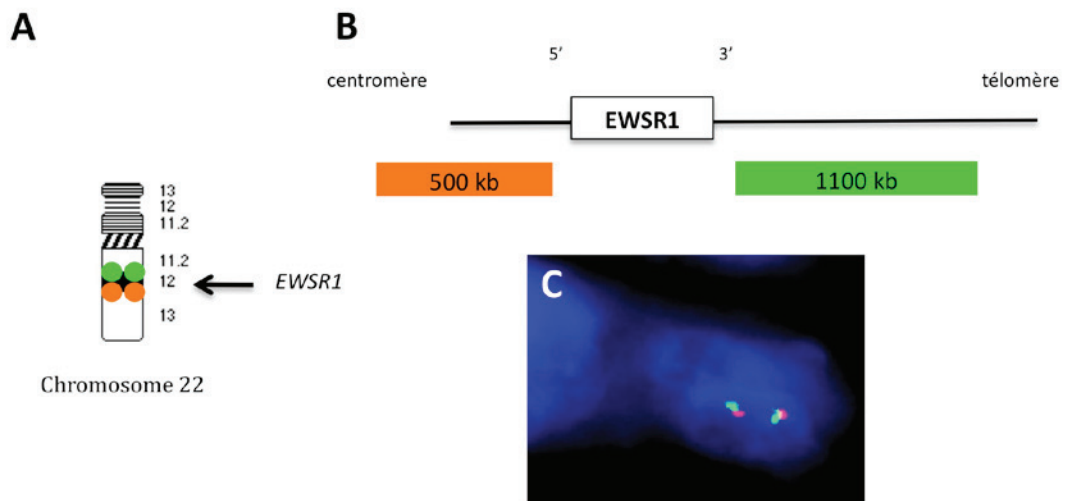


Figure 21. Analyse cytogénétique par Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH) du cas n°1 avec la sonde de fission du gène *EWSR1* (sonde Abbott Molecular).

A. Idéogramme du chromosome 22 indiquant la position du gène *EWSR1* en 22q12. **B.** Localisation respective et orientation des sondes (signaux verts et oranges) flanquant le gène *EWSR1*. **C.** FISH interphasique montrant deux signaux orange et vert superposés dans chaque noyau, indiquant une absence de remaniement du gène *EWSR1*.

1.3.3. Séquençage de nouvelle génération ciblé en utilisant un panel de 50 gènes (NGS)

Dix variants étaient détectés par séquençage ciblé. Tous présentaient une profondeur de couverture suffisante, supérieure à 500 « reads ». L'analyse des 10 variants montrait respectivement 9 variations d'un seul nucléotide et une variation de deux nucléotides (Tableau 5). Les 8 variants portant sur la séquence codante étaient des substitutions silencieuses (n=7) ou faux-sens (n=1). Les autres variants étaient situés dans la région 3'UTR du gène (n=2). Six variants correspondaient à des polymorphismes : les variants affectant les gènes *FGFR3*, *PDGFRA*, *APC*, *EGFR*, *HRAS* et *TP53*. Les outils de prédiction de pathogénicité *in silico*, SIFT et PolyPhen, et la signification clinique répertoriée dans la base de données des SNP (dbSNP) (139) concluaient que trois de ces variants n'étaient pas pathogènes. Pour les variants de la région 3'UTR des gènes *PIK3CA* et *CSF1R*, et le variant du gène *RET*, il n'était pas possible de dire formellement s'il s'agissait ou non de polymorphismes, du fait de l'absence de données sur la fréquence de l'allèle du variant dans la population générale. Toutefois, ces mêmes variants étaient présents dans d'autres échantillons analysés et correspondaient donc probablement à des polymorphismes non pathogènes.

Un seul variant, détecté sur le gène *FBXW7*, ne correspondait pas à un polymorphisme, car la fréquence allélique du variant dans la population générale est de 0,0005. Il s'agissait d'un variant acquis, mais probablement non pathogène (mutation silencieuse).

De plus, il n'était pas détecté de variant affectant le gène *SMARCB1*. Toutefois, ce résultat est à nuancer car la couverture du gène dans le panel utilisé n'était pas complète. En effet, seuls les « points chauds » de mutation étaient ciblés. Il n'était donc pas possible d'exclure formellement une mutation du gène *SMARCB1*. La détection de séquences ou « reads » du gène *SMARCB1* par la technique de NGS pourrait suggérer dans ce cas, que la délétion de *SMARCB1* n'était pas homozygote, ce que la CGH-array n'avait pas permis de préciser et que l'autre allèle serait inactivé par d'autres mécanismes, par une mutation non détectée par le panel utilisé en NGS ou par un mécanisme d'inactivation épigénétique. Enfin, on ne peut pas exclure que la détection de « reads » du gène *SMARCB1* en NGS soit liée à la présence de cellules normales dans l'échantillon, par exemple, les cellules endothéliales.

Les résultats sont répertoriés dans le Tableau 5.

Gène	Position génomique*	Allèle de référence	Allèle variant	Type de mutation	Profondeur de couverture †	% du variant	Variation séquence codante	Variation d'AA	Conséquence du variant	Fréquence de l'allèle variant ‡	Prédiction de pathogénicité
<i>PIK3CA</i>	178,952,230	T	G	SNP	4134	48	NM_006218.2 c.*78T>G	.	Variant 3' UTR	-	.
<i>FGFR3</i>	1,807,894	G	A	SNP	1133	100	NM_001163213.1 c.1959G>A	Thr653Thr	Silencieuse	A : 0,944	.
<i>PDGFRA</i>	55,141,055	A	G	SNP	3928	100	NM_006206.4 c.1701A>G	Pro567Pro	Silencieuse	G : 0,947	.
<i>FBXW7</i>	153,247,278	T	C	SNP	3272	3	NM_033632.3 c.1524A>G	Gln508Gln	Silencieuse	C : 0,0005	.
<i>APC</i>	112,175,770	G	A	SNP	2920	99	XM_005271975.1 c.4479G>A	Thr1493Thr	Silencieuse	A : 0,588	C : non pathogène et autre
<i>CSF1R</i>	149,433,596	TG	GA	MNP	1400	27	NM_005211.3 c.*35_*36delCAinsTC	.	Variant 3' UTR	-	.
<i>EGFR</i>	55,249,063	G	A	SNP	1071	51	NM_005228.3 c.2361G>A	Gln787Gln	Silencieuse	A : 0,4183	C : non pathogène
<i>RET</i>	43,613,843	G	T	SNP	1697	49	NM_020975.4 c.2307G>T	Leu769Leu	Silencieuse	-	C : non pathogène
<i>HRAS</i>	534,242	A	G	SNP	1254	99	NM_005343.2 c.81T>C	His27His	Silencieuse	G : 0,2971	.
<i>TP53</i>	7,579,472	G	C	SNP	3722	78	NM_000546.5 c.215C>G	Pro72Arg	Faux-sens	C : 0,398	C : non pathogène; S : toléré, P : bénin

Tableau 5. Liste des 10 variants détectés dans le cas n°1 par séquençage de nouvelle génération ciblé sur un panel de 50 oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs.

AA, acide aminé ; SNP, variation d'un nucléotide ; MNP, variation de multiples nucléotides ; Outils de prédiction de pathogénicité *in silico* : S, SIFT ; P, PolyPhen ; C, Clinical significance. * Les coordonnées génomiques sont exprimées selon la référence hg19 (GRCh37). † Nombre de « reads ». ‡ Fréquence allélique du variant dans la population générale selon 1000 Genome Project ou Exome Sequencing Project (ESP).
Il n'a pas été détecté de variant du gène *SMARCB1* (cf. parties Résultats et Discussion).

En conclusion, il s'agissait d'une tumeur méningée histologiquement inclassable, hétérogène et polymorphe, avec des territoires rhabdoïdes, SMARCB1/INI1-déficiente en immunohistochimie. Les cellules tumorales présentaient deux zones de délétions segmentaires du chromosome 22, dont une incluant le gène *SMARCB1*. Toutefois, le mécanisme d'inactivation bi-allélique de SMARCB1 n'était pas complètement élucidé. Un des deux allèles était entièrement délété et le second pouvait être soit délété, soit muté soit inactivé par un mécanisme épigénétique.

Ainsi, les analyses immunohistochimiques et génétiques ne permettaient pas de rattacher formellement cette tumeur à une entité connue du spectre SMARCB1-déficient.

2. Observation n°2

2.1. Données cliniques

Il s'agissait d'un patient de 25 ans, sans antécédent particulier, ayant séjourné en Thaïlande et en Australie récemment. Il avait été hospitalisé dans le service de Réanimation Médicale devant un syndrome méningé fébrile associé à des signes de focalisation. L'IRM cranio-spinale montrait des lésions leptoméningées multiples, cérébrales bilatérales sus- et sous-tentorielles et spinales. La lésion la plus volumineuse, mesurant 15 mm, était localisée au niveau temporal droit (Figure 22 A-B). L'état clinique du patient s'était rapidement aggravé, avec l'apparition d'une tétraparésie et de troubles bulbaires associant une paralysie de plusieurs nerfs crâniens et des difficultés respiratoires nécessitant une intubation avec assistance respiratoire. Le bilan infectieux incluant une ponction lombaire était négatif. Une biopsie chirurgicale avait été pratiquée au niveau de la lésion temporale droite. Des prélèvements avaient été adressés en anatomopathologie et en microbiologie. L'examen anatomopathologique après relecture nationale concluait à une tumeur myxoïde à cellules fusiformes correspondant le plus probablement à un sarcome fusocellulaire myxoïde inclassé. Le bilan d'extension était négatif. Dans ce contexte de probable « sarcome méningé primitif », il avait été décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire d'introduire en 1^{ère} ligne de chimiothérapie une monothérapie par Doxorubicine (75mg/m²). Au terme des 6 cycles, l'examen clinique s'était amélioré avec une régression des déficits neurologiques (à noter, en cours de traitement, l'apparition de signes d'hypertension intra-crânienne nécessitant une dérivation ventriculo-péritonéale). L'IRM cérébrale, après les 6 cycles de Doxorubicine montrait une régression significative du nodule temporal droit (4 mm de grand axe versus 15 mm au diagnostic), sans nouvelle lésion.

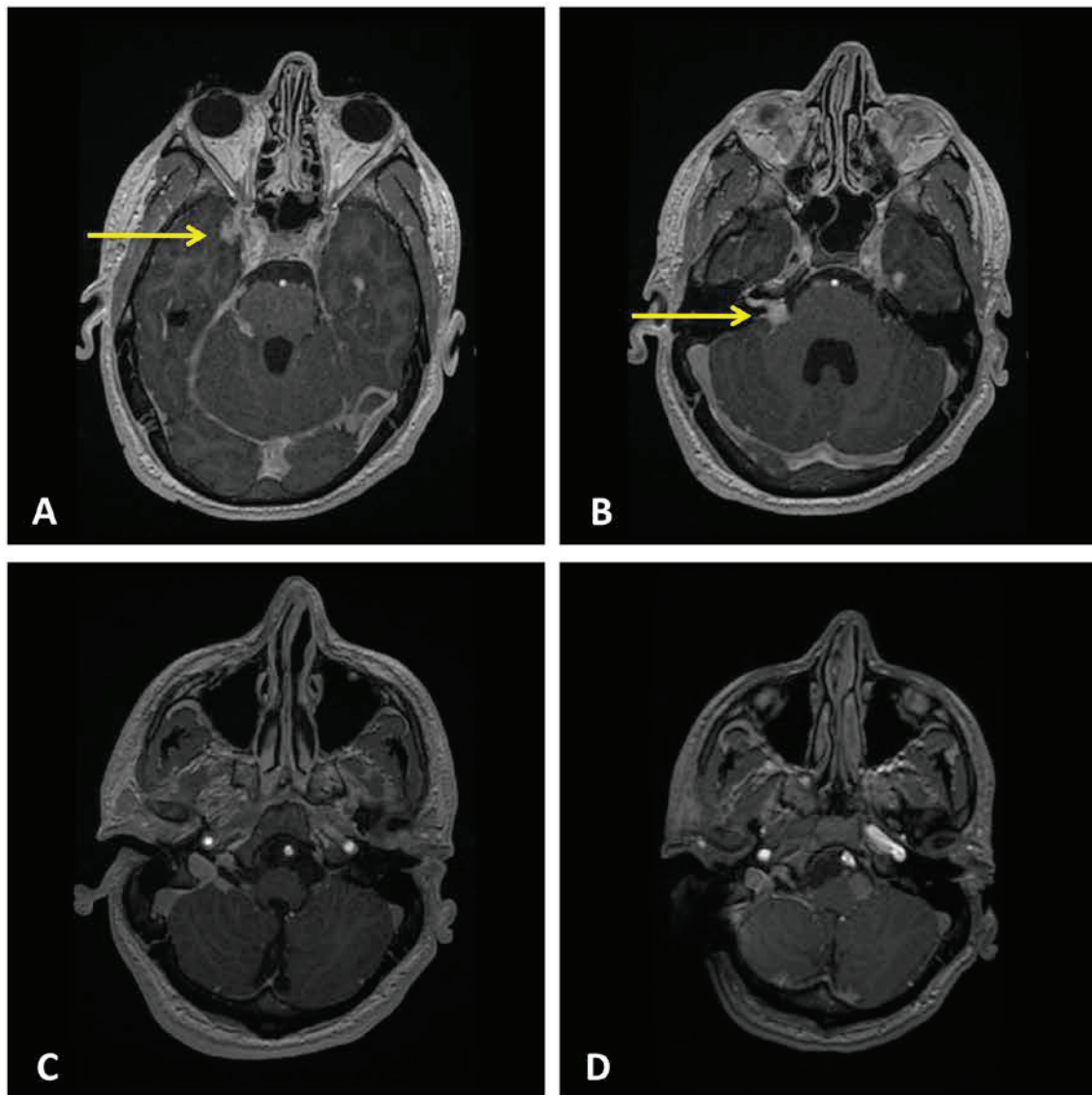


Figure 22. Imagerie par résonance magnétique cérébrale illustrant l'observation clinique n°2, au diagnostic (A-C) et au cours du suivi, à 16 mois du diagnostic (D).

A. Séquence T1 avec injection de produit de contraste, coupe axiale montrant des nodules ou épaissements leptoméningés, bilatéraux, rehaussés par l'injection de produit de contraste. Le nodule le plus volumineux, mesurait 15 mm de grand axe et était situé au niveau temporal droit (flèche). **B.** Séquence T1 avec injection de produit de contraste, coupe axiale montrant une lésion temporale gauche. A noter la présence d'un neurinome de l'acoustique droit (flèche). **C-D.** Séquence T1 avec injection de produit de contraste, coupe axiale, au diagnostic (**C**) et à 16 mois (**D**) montrant l'apparition de nouvelles lésions nodulaires sous-tentorielles.

Après 4 mois de surveillance simple et à 8 mois du diagnostic, l'IRM cérébrale mettait en évidence une discrète majoration de la prise de contraste des multiples lésions leptoméningées et notamment au niveau pariétal supérieur gauche, au niveau de la voute. En 2^{ème} ligne, le patient avait reçu 6 cycles d'Ifosfamide, en monothérapie (2500mg/m²). Les IRM cérébrales de contrôle en cours de traitement montraient une stabilité puis une tendance à la diminution des réhaussements nodulaires méningés. Après 3 mois de simple surveillance et à 16 mois du diagnostic, l'IRM cérébrale objectivait une progression des lésions connues et l'apparition de nouvelles lésions, notamment sous-tentorielles (Figure 22 C-D). Il était décidé d'introduire un traitement par Pazopanib à la dose de 800 mg/j. A 18 mois du diagnostic, l'IRM cérébrale et cervicale concluait à une progression tumorale avec apparition de nouvelles lésions sus- et sous-tentorielles et d'un syndrome de masse cervical gauche s'étendant du bulbe rachidien jusqu'au corps vertébral de C3, entraînant une compression du cordon médullaire (Figure 23 A-B). Il était décidé d'une radiothérapie à visée décompressive associée à l'arrêt du Pazopanib et à la reprise de la Doxorubicine. Après deux nouveaux cycles de Doxorubicine et une irradiation de la masse bulbaire, on constatait une amélioration clinique neurologique. A 20 mois du diagnostic, l'IRM cérébrale concluait à une poursuite évolutive des lésions non irradiées et à une réponse partielle sur la masse bulbaire irradiée (Figure 23 C-D). Le patient est actuellement en cours de traitement par Trabectedine.

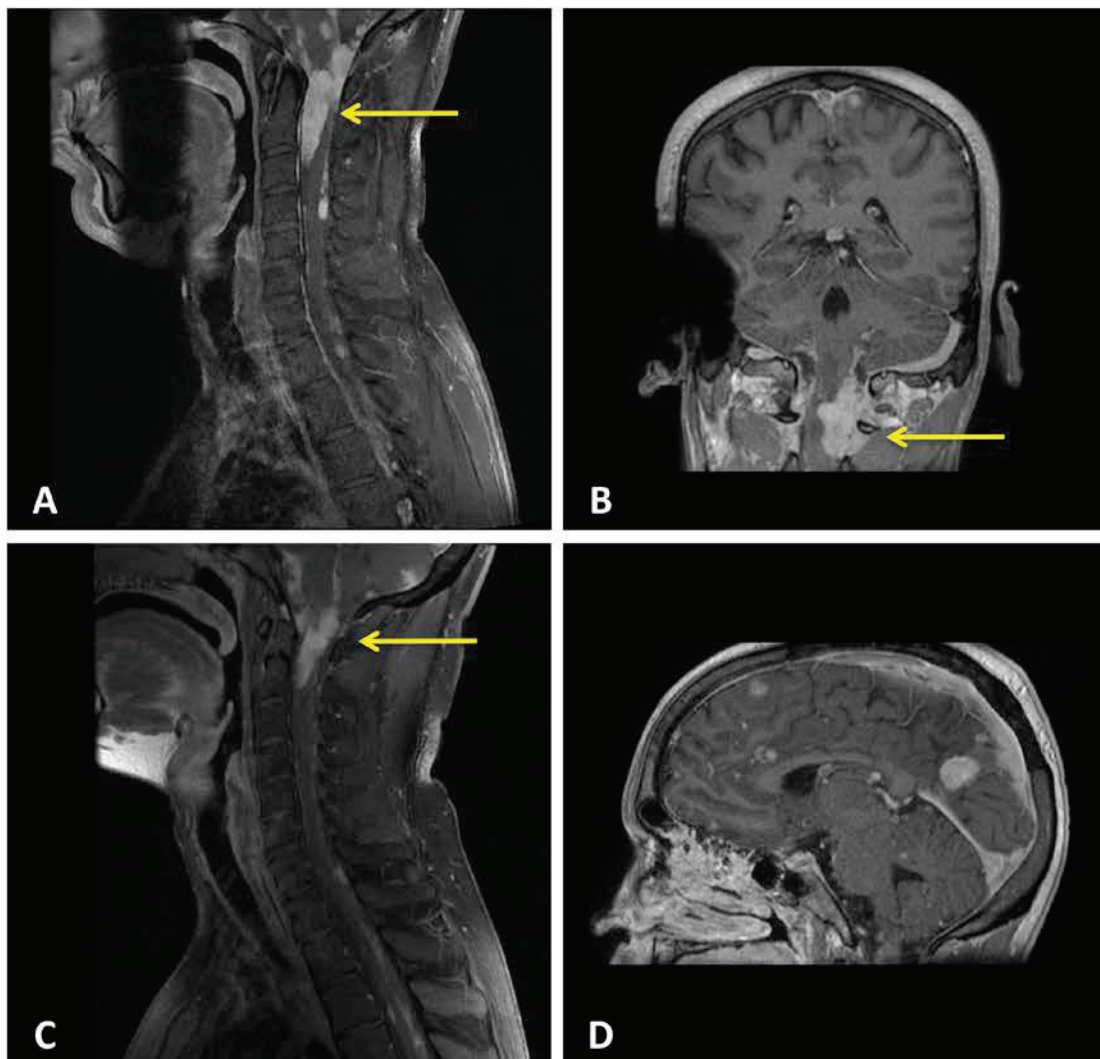


Figure 23. Imagerie par résonance magnétique cérébro-spinale illustrant l'observation clinique n°2, à 18 mois du diagnostic (A-B) et à 20 mois du diagnostic après irradiation de la masse bulbaire (C-D).

A-B. Séquence T1 avec injection de produit de contraste, coupe sagittale (A) et coupe coronale (B) montrant un volumineux syndrome de masse s'étendant du bulbe rachidien jusqu'au corps vertébral de C3, latéralisé à gauche et entraînant une compression médullaire (flèche), mesurant 57 mm de hauteur et 24x26 mm dans le plan axial au niveau du corps vertébral de C1. **C-D.** Séquence T1 avec injection de produit de contraste, coupes sagittales, montrant (C) une réponse partielle de la masse bulbaire irradiée mesurant 40 mm de hauteur et (D) une poursuite évolutive des lésions non irradiées.

2.2. Analyses morphologiques et immunohistochimiques

Le matériel biopsique, une quinzaine de fragments mesurant 2 à 3 mm, avait été inclus en totalité. L'étude histologique montrait une prolifération tumorale infiltrant le parenchyme cérébral (Figure 24 A).

On observait une prolifération de densité cellulaire modérée sur un fond myxoïde (Figure 24 B-D) ou fibrohyalin. Les cellules s'égrénaient au sein de cette matrice et réalisaient par endroits des petites travées monocellulaires (Figure 24 E) ou des petits nids, donnant alors un aspect discrètement chordoïde. Il existait une intrication de deux types cellulaires peu différenciés : des petites cellules fusiformes et des petites cellules rondes. Les cellules fusiformes, de petite taille, présentaient un noyau allongé et un cytoplasme éosinophile, effilé à limites floues (Figure 24 F). Les petites cellules rondes ou ovalaires avaient un noyau rond, tantôt hyperchromatique tantôt avec une fine chromatine et un volumineux nucléole (Figure 24 G). Leur membrane plasmique était condensée. Ces cellules présentaient un rapport nucléocytoplasmique élevé. Rarement, elles présentaient une discrète différenciation rhabdoïde. Certaines comportaient de multiples vacuoles intra-cytoplasmiques (Figure 24 H).

Les atypies cytonucléaires étaient modérées. L'index mitotique était évalué à moins d'une mitose pour 10 champs à fort grossissement.

La vascularisation était faite de fins capillaires à la paroi hyaline, sans prolifération endothéliale (Figure 24 I).

L'étude immunohistochimique mettait en évidence une positivité intense et diffuse de l'EMA (Figure 24 J) et une positivité hétérogène, membranaire du CD34 (Figure 24 K). Les cellules tumorales n'exprimaient pas l'antigène SMARCB1/INI1 (Figure 24 L).

Il n'était pas retenu d'argument pour une différenciation :

- épithéliale : négativité de la cytokératine totale
- musculaire : négativité de la desmine et de la caldesmone
- gliale : négativité de la GFAP et d'Olig2
- méningée : négativité des récepteurs à la progestérone et de la claudin-1
- notochordale : négativité de la cytokératine totale, de la protéine S100 et de la brachyury

Les résultats de l'analyse immunohistochimique sont listés dans le Tableau 4.

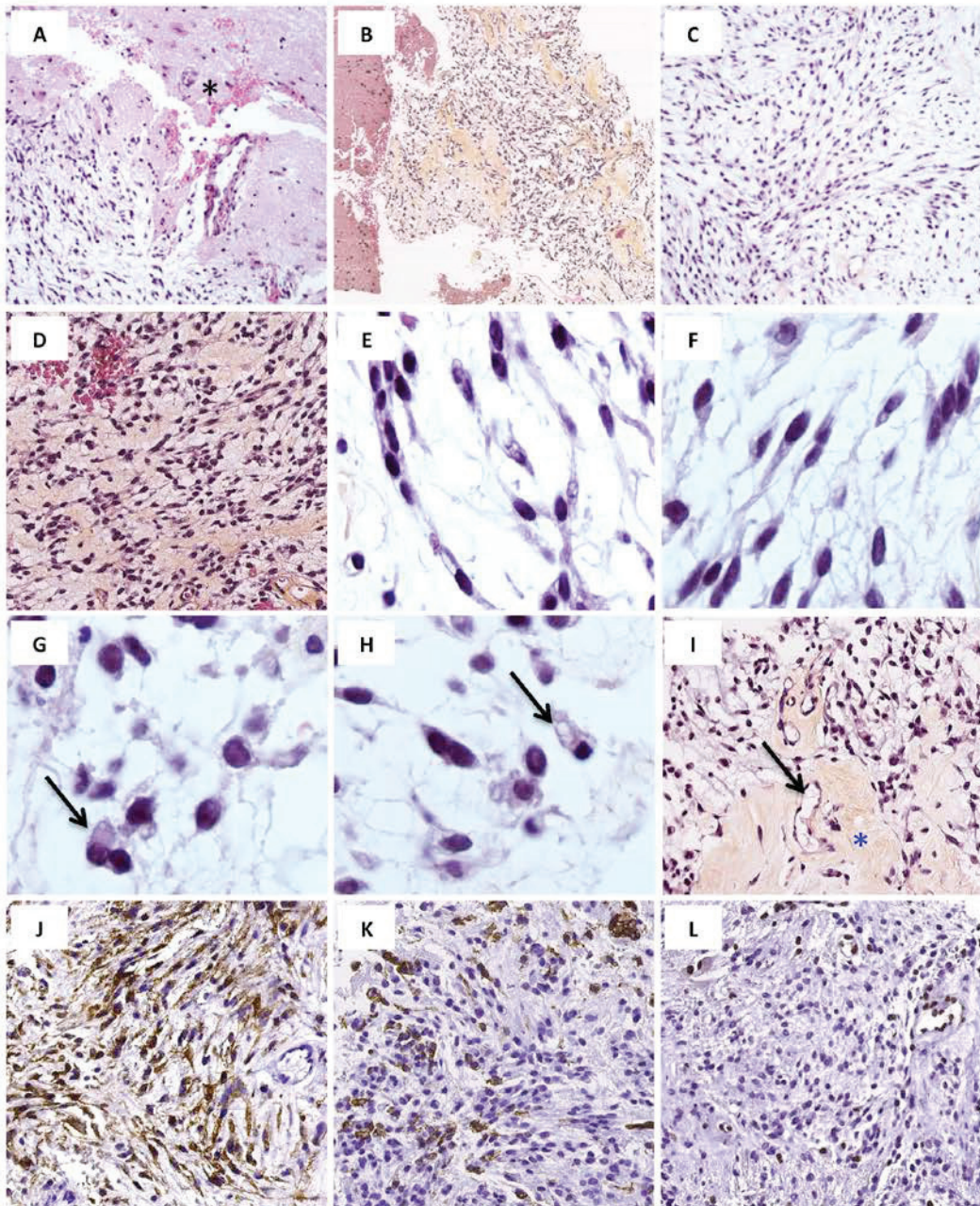


Figure 24. Analyses morphologiques et immunohistochimiques du cas n°2.

A. Infiltration du parenchyme cérébral (*) (HES x200). **B.** Prolifération tumorale de densité cellulaire modérée au sein d'un matrice tantôt myxoïde, tantôt fibreuse et hyaline (HES x40). **C-D.** Prolifération tumorale au sein d'un stroma myxoïde, lâche (**C.** HES x200 et **D.** HES x400). **E.** Agencement en fines travées monocellulaires (HES x1000). **F.** Cellules fusiformes au noyau allongé et au cytoplasme effilé à limites floues (HES x1000). **G.** Petites cellules rondes ou ovalaires au noyau rond hyperchromatique. De rares cellules présentent un noyau excentré, nucléolé et une inclusion éosinophile intra-cytoplasmique (flèche) (HES x1000). **H.** Cellules au cytoplasme multivacuolisé (flèche) (HES x1000). **I.** Fins capillaires (flèche) entourés d'une substance fibreuse et hyaline (*) (HES x400). **J.** Positivité de l'EMA (x200). **K.** Positivité hétérogène du CD34 (x200). **L.** Négativité de SMARCB1/INI1 (témoin interne positif représenté par les cellules endothéliales, x200).

2.3. Analyses cytogénétiques et moléculaires

2.3.1. Hybridation Génomique Comparative sur puce à ADN (CGH-array)

L'analyse par CGH-array avait été réalisée à partir d'un bloc inclus en paraffine. Ce bloc sélectionné comportait 50% de cellules tumorales et 50% de cellules non tumorales.

Le profil pangénomique était d'interprétation délicate. Le tracé était irrégulier compte tenu de la DLRS (*Derivative Log Ratio Spread*) élevée, calculée à 0,68. Il était donc difficile d'affirmer les anomalies quantitatives observées. Cependant, il était détecté par le logiciel une zone de délétion sur le bras long du chromosome 22 (Figure 25 A-B).

Cette zone de délétion du chromosome 22 (log ratio -0,2) était située dans la région 22q11.21-q12.2. Les coordonnées génomiques encadrant cette zone étaient les suivantes : 18,042,512 et 29,902,266. Cette délétion comportait 11,859,754 paires de bases (pb) et 188 gènes. Elle incluait notamment le gène *SMARCB1* (Figure 25 B-C). La qualité du profil ne permettait pas de préciser la présence de gènes aux points de cassure. Sur ce profil génomique quantitatif, il n'était pas possible de déterminer le caractère homozygote ou hémizygote de la délétion.

D'autres anomalies quantitatives étaient discutables, en raison de la qualité du tracé : un gain de la région 12q13-q15 et une délétion des régions 9p21 et 14q12-q13. Ces anomalies devaient être évaluées par une technique FISH complémentaire.

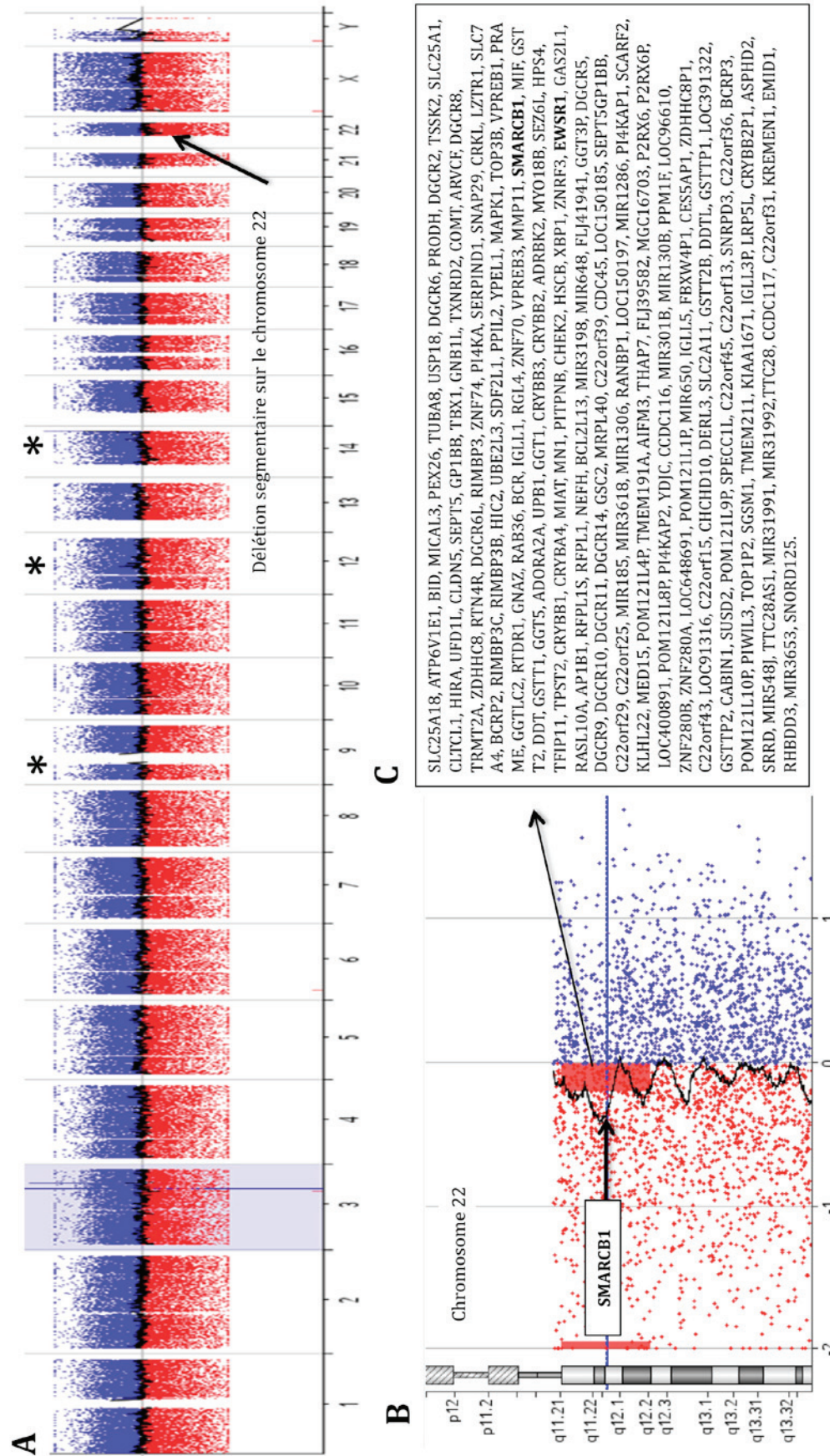


Figure 25. Analyse du cas n°2 par méthode d'Hybridation Génomique Comparative sur puce à ADN (CGH-array). A. Profil génomique quantitatif complet, d'interprétation difficile, montrant une délétion segmentaire significative sur le chromosome 22 (flèche) et 3 autres anomalies segmentaires douteuses (*): délétion 9p21, gain 12q13-q15, délétion 14q12-q13. B. Profil génomique quantitatif du chromosome 22 montrant une perte segmentaire localisée sur le chromosome 22, située en 22q11.21-q12.2 (log ratio -0,2), incluant le gène *SMARCB1*. C. Gènes déletés dans la zone de délétion du chromosome 22.

2.3.2. Hybridation in situ en fluorescence (FISH)

Afin de compléter les données de CGH-array, les sondes *SMARCB1*, *MDM2* et *CDKN2A* étaient utilisées : la sonde *SMARCB1*, pour connaître le statut homozygote ou hémizyote de la délétion de ce gène, et les sondes *MDM2* et *CDKN2A*, pour confirmer ou non les anomalies quantitatives douteuses des régions 12q13-q15 et 9p21, respectivement. L'analyse du gène *SMARCB1* confirmait les résultats de CGH-array et montrait une délétion homozygote du gène (Figure 26). L'analyse du gène *MDM2* ne mettait pas en évidence de gain du gène (Figure 27). Ce résultat permettait de conclure sur l'absence de gain de la région 12q13-q15 (résultat douteux en CGH-array). L'analyse du gène *CDKN2A* ne mettait pas en évidence de délétion du gène (Figure 28). Ce résultat permettait de conclure sur l'absence de délétion de la région 9p21 (résultat douteux en CGH-array).

L'analyse avec les sondes *locus*-spécifique *NR4A3*, *EWSR1* et *FUS* ne montrait pas de réarrangement des gènes *NR4A3*, *EWSR1* et *FUS* (Figure 29-31). Dans le contexte, ces résultats respectifs n'étaient pas en faveur d'un chondrosarcome myxoïde extra-squelettique, d'une tumeur myoépithéliale ou d'un sarcome fibromyxoïde de bas grade.

Par ailleurs, l'analyse FISH avec la sonde *locus*-spécifique *EWSR1* ne montrait qu'un signal orange et un signal vert superposés dans chaque noyau, indiquant une délétion hémizyote de la région 22q12 incluant le gène *EWSR1*, sans remaniement structural du gène. Par conséquent, la délétion segmentaire du chromosome 22 observée en CGH-array était hémizyote sur la région 22q12 et homozygote sur la région 22q11.23 (incluant le gène *SMARCB1*).

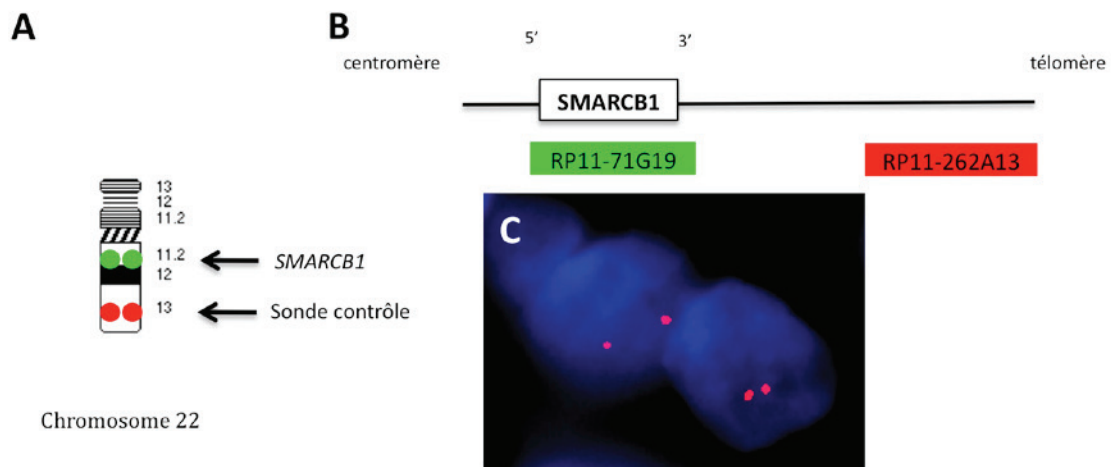


Figure 26. Analyse cytogénétique par Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH) du cas n°2 avec la sonde de détection d'une anomalie de nombre du gène *SMARCB1* (sonde « à façon »).

A. Idéogramme du chromosome 22 indiquant la position du gène *SMARCB1* en 22q11.23. **B.** Localisation respective et orientation des sondes : sonde couvrant le gène *SMARCB1* (signal vert) et sonde contrôle (signal rouge) en 22q13.32. **C.** FISH interphasique montrant deux signaux rouges dans chaque noyau, indiquant une délétion homozygote du gène *SMARCB1*.

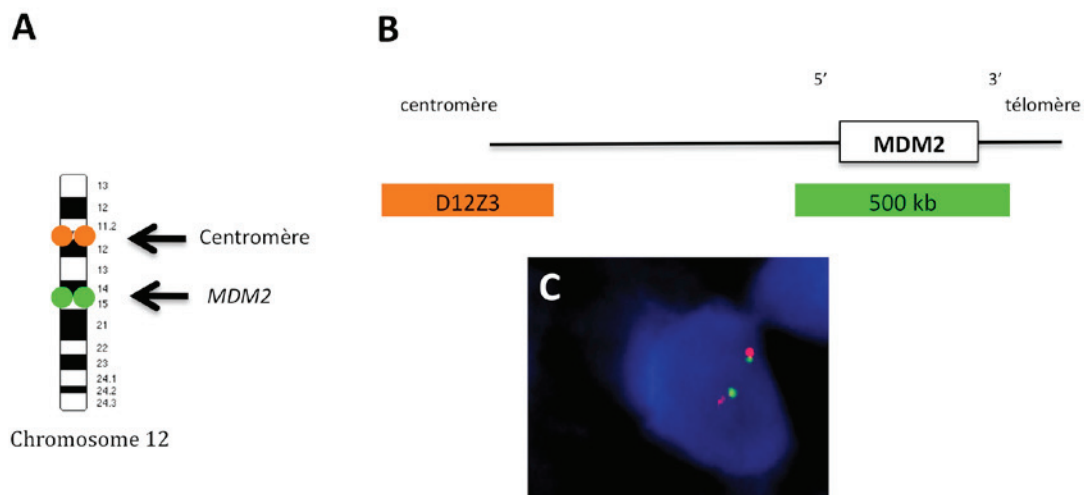


Figure 27. Analyse cytogénétique par Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH) du cas n°2 avec la sonde de détection d'une anomalie de nombre du gène *MDM2* (sonde Clinisciences).

A. Idéogramme du chromosome 12 indiquant la position du gène *MDM2* en 12q14.3-12q15. **B.** Localisation respective et orientation des sondes : sonde couvrant le gène *MDM2* (signal vert) et sonde contrôle centromérique (signal orange). **C.** FISH interphasique montrant deux signaux verts et deux signaux oranges dans chaque noyau, indiquant la présence de deux copies du gène *MDM2*. Il n'est pas retenu de gain ou d'amplification du gène *MDM2*, et par extrapolation, de la région 12q13-q15.

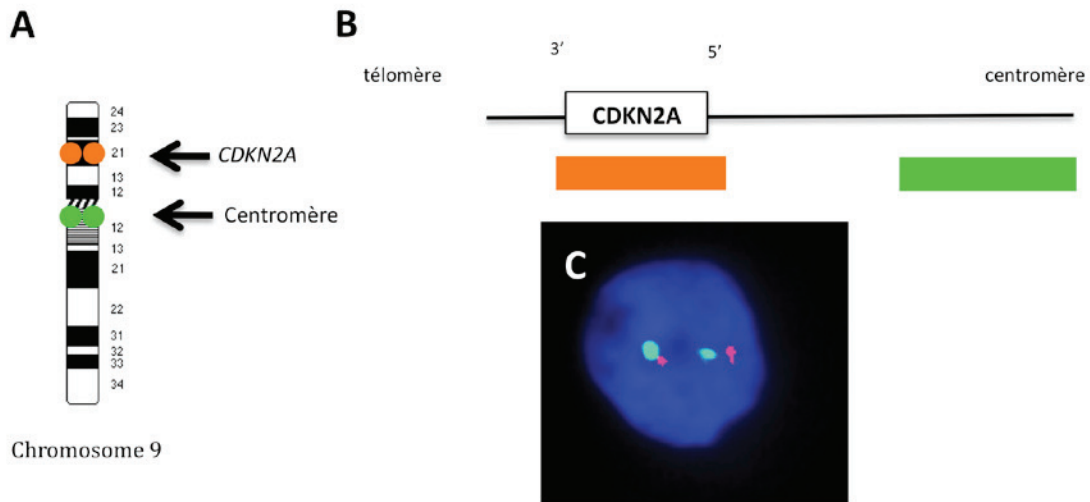


Figure 28. Analyse cytogénétique par Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH) du cas n°2 avec la sonde de détection d'une anomalie de nombre du gène *CDKN2A* (sonde Abbott Molecular).

A. Idéogramme du chromosome 9 indiquant la position du gène *CDKN2A* en 9p21. **B.** Localisation respective et orientation des sondes : sonde couvrant le gène *CDKN2A* (signal orange) et sonde contrôle centromérique (signal vert). **C.** FISH interphasique montrant deux signaux verts et deux signaux oranges dans chaque noyau, indiquant la présence de deux copies du gène *CDKN2A*.

Il n'est pas retenu de délétion du gène *CDKN2A* et, par extrapolation, de la région 9p21.

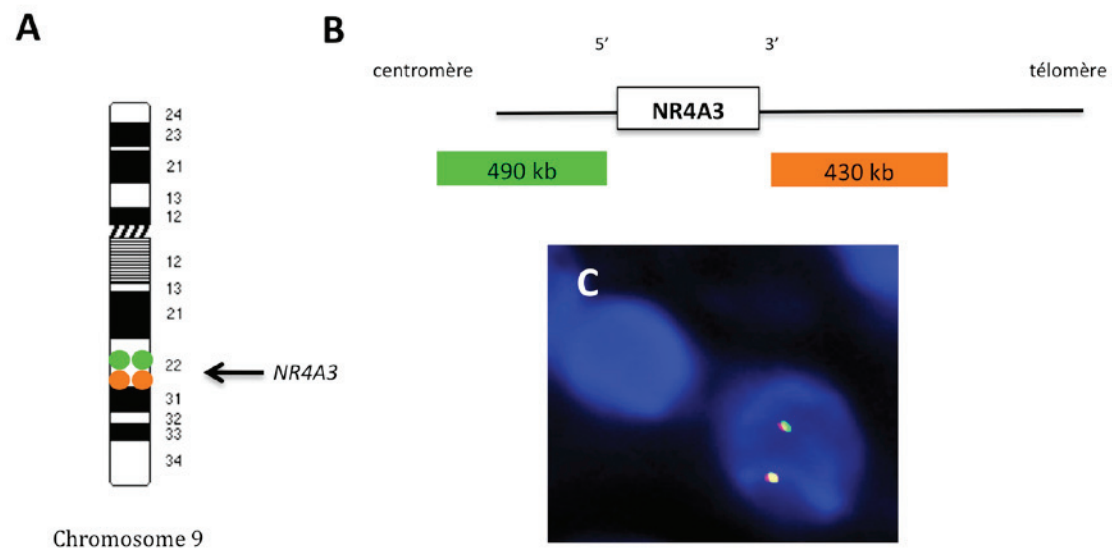


Figure 29. Analyse cytogénétique par Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH) du cas n°2 avec la sonde de fission du gène *NR4A3* (sonde Clinisciences).

A. Idéogramme du chromosome 9 indiquant la position du gène *NR4A3* en 9q22.33. **B.** Localisation respective et orientation des sondes (signaux verts et oranges) flanquant le gène *NR4A3*. **C.** FISH interphasique montrant deux signaux orange et vert superposés dans chaque noyau, indiquant une absence de remaniement du gène *NR4A3*.

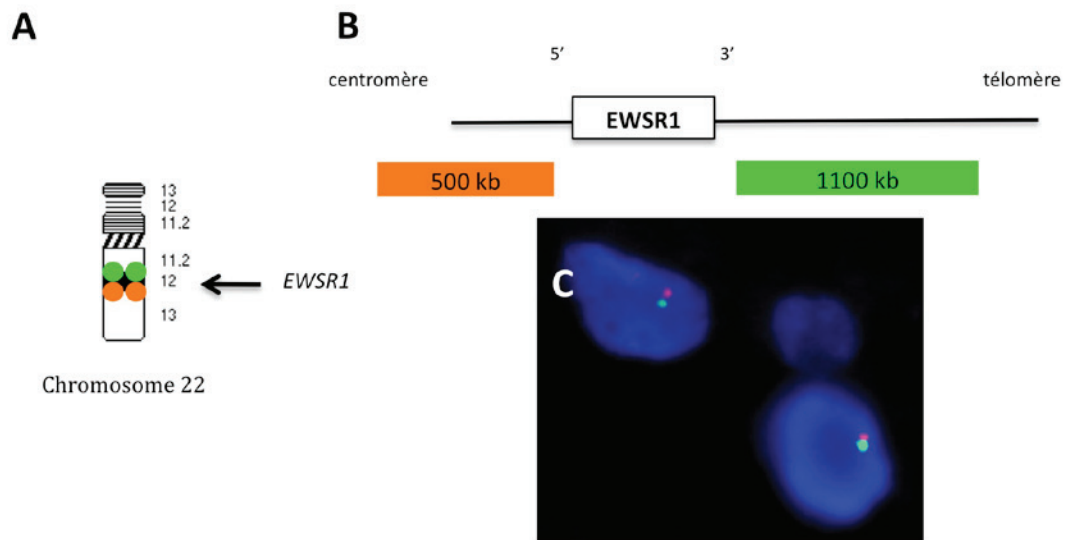


Figure 30. Analyse cytogénétique par Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH) du cas n°2 avec la sonde de fission du gène *EWSR1* (sonde Abbott Molecular).

A. Idéogramme du chromosome 22 indiquant la position du gène *EWSR1* en 22q12. **B.** Localisation respective et orientation des sondes (signaux verts et oranges) flanquant le gène *EWSR1*. **C.** FISH interphasique montrant un signal orange et un signal vert superposés dans chaque noyau, indiquant une absence de remaniement du gène *EWSR1* associée à une délétion hémizygote (d'un seul allèle) de la région 22q12.

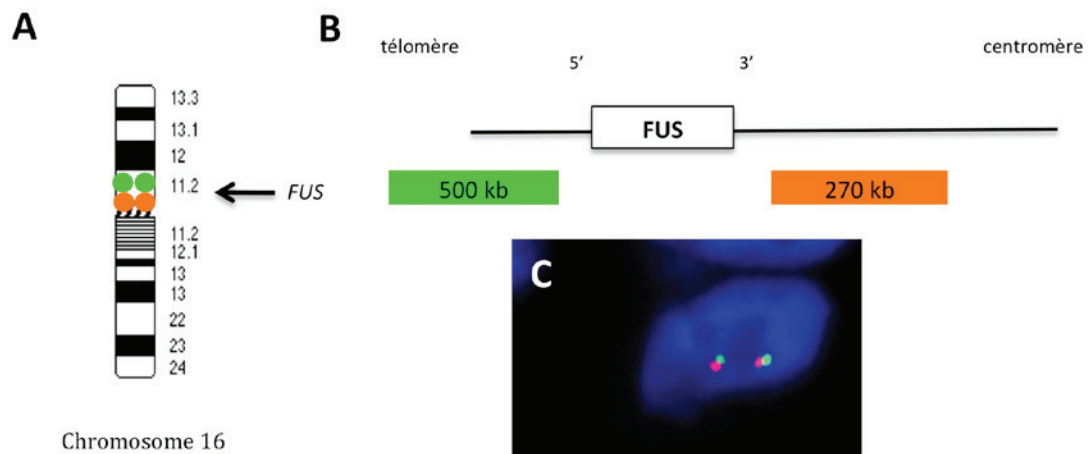


Figure 31. Analyse cytogénétique par Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH) du cas n°2 avec la sonde de fission du gène *FUS* (sonde Abbott Molecular).

A. Idéogramme du chromosome 16 indiquant la position du gène *FUS* en 16p11. **B.** Localisation respective et orientation des sondes (signaux verts et oranges) flanquant le gène *FUS*. **C.** FISH interphasique montrant deux signaux orange et vert superposés dans chaque noyau, indiquant une absence de remaniement du gène *FUS*.

2.3.3. Séquençage de nouvelle génération ciblé en utilisant un panel de 50 gènes (NGS)

Quinze variants étaient détectés par séquençage ciblé. L'un d'entre eux n'était pas retenu car il ne disposait pas d'une profondeur de couverture suffisante, avec moins de 500 « reads ». L'analyse des 14 variants retenus montrait 13 variations d'un seul nucléotide et une variation de deux nucléotides (Tableau 6). Les 9 variants portant sur la séquence codante étaient des substitutions silencieuses (n=7) ou faux-sens (n=2). Les 5 autres variants étaient soit introniques (n=4) soit situés dans la région 3'UTR du gène (n=1). Dix variants correspondaient à des polymorphismes : les variants affectant les gènes *FGFR3*, *PDGFRA*, *KDR*, *EGFR*, *RET*, *FLT3*, *TP53*, *STK11* et *SMARCB1*. Les outils de prédiction de pathogénicité *in silico*, SIFT et PolyPhen, et la signification clinique répertoriée dans la base de données des SNP (dbSNP) (139) concluaient que quatre de ces variants n'étaient pas pathogènes. Pour les variants de la région 3'UTR du gène *CSF1R*, et les variants des gènes *RET* et *PTEN*, il n'était pas possible de déterminer formellement s'il s'agissait ou non de polymorphismes, du fait de l'absence de données sur la fréquence de l'allèle variant dans la population générale. Toutefois, ces mêmes variants étaient présents dans d'autres échantillons analysés et correspondaient donc probablement à des polymorphismes non pathogènes.

Enfin, les données de séquençage ciblé montraient un polymorphisme non pathogène localisé au niveau du gène *SMARCB1*. Dans la mesure où nous avons mis en évidence une délétion homozygote du gène dans les cellules tumorales (Figure 26), nous pouvions nous attendre à ne pas obtenir de séquences (ou « reads ») du gène *SMARCB1*. Par conséquent, l'hypothèse la plus probable est que les séquences lues soient le reflet de l'ADN des cellules non tumorales, dans la mesure où l'échantillon analysé comportait 50% de cellules normales. Observé avec une fréquence de 44%, ce variant correspondrait à un polymorphisme constitutionnel et hétérozygote (génotype G/A) du gène *SMARCB1*. Toutefois, seul un génotypage constitutionnel de *SMARCB1*, sur lymphocytes circulants ou tout autre tissu non tumoral, permettrait d'être formel.

Au total, aucun variant ne semblait être pertinent ou « pathogène ».

Les résultats sont répertoriés dans le Tableau 6.

En conclusion, il s'agissait d'une tumeur méningée à petites cellules fusiformes et rondes avec quelques inflexions rhabdoïdes, sur un fond myxoïde. Les cellules tumorales présentaient une perte d'expression de *SMARCB1/INI1*, conséquence d'une délétion homozygote du gène *SMARCB1*.

Les analyses immunohistochimiques et génétiques ne permettaient pas de rattacher formellement cette tumeur à une tumeur déjà connue du spectre *SMARCB1*-déficient.

Gène	Position génomique*	Allèle de référence	Allèle variant	Type de mutation	Profondeur de couverture†	% du variant	Variation séquence codante	Variation d'AA	Conséquence du variant	Fréquence de l'allèle variant ‡	Prédiction de pathogénicité
<i>FGFR3</i>	1,807,894	G	A	SNP	1195	99	NM_001163213.1 c.1959G>A	Thr653Thr	Silencieuse	A : 0,944	
<i>PDGFRA</i>	55,141,055	A	G	SNP	881	100	NM_006206.4 c.1701A>G	Pro567Pro	Silencieuse	G : 0,947	
<i>KDR</i>	55,972,974	T	A	SNP	846	4	NM_002253.2 c.1416A>T	Gln472His	Faux sens	A : 0,2346	S : toléré ; P : bénin
<i>KDR</i>	55,980,239	C	T	SNP	468	31	NM_002253.2 c.798+54G>A		Intronique	T : 0,483	
<i>APC</i>	112,175,770	G	A	SNP	1091	49	XM_005271975.1 c.4479G>A	Thr1493Thr	Silencieuse	-	C : non pathogène
<i>CSF1R</i>	149,433,596	TG	GA	MNP	588	96	NM_005211.3 c.*35_*36delCAinsTC		Variant 3' UTR	-	
<i>EGFR</i>	55,249,063	G	A	SNP	876	43	NM_005228.3 c.2361G>A	Gln787Gln	Silencieuse	A : 0,4183	C : non pathogène
<i>RET</i>	43,613,843	G	T	SNP	2018	99	NM_020975.4 c.2307G>T	Leu769Leu	Silencieuse	-	C : non pathogène
<i>RET</i>	43,615,633	C	G	SNP	1660	49	NM_020975.4 c.2712C>G	Ser904Ser	Silencieuse	G : 0,1602	C : non pathogène
<i>PTEN</i>	89,717,734	C	T	SNP	1216	49	NM_000314.4 c.759C>T	Ile253Ile	Silencieuse	-	
<i>FLT3</i>	28,602,292	T	C	SNP	2572	43	NM_004119.2 c.2053+23A>G		Intronique	C : 0,0395	
<i>FLT3</i>	28,610,183	A	G	SNP	2760	97	NM_004119.2 c.1310-3T>C		Intronique §	G : 0,728	
<i>TP53</i>	7,579,472	G	C	SNP	645	40	NM_000546.5 c.215C>G	Pro72Arg	Faux sens	C : 0,398	C : non pathogène S : toléré ; P : bénin
<i>STK11</i>	1,220,321	T	C	SNP	1635	46	XM_005259617.1 c.465-51T>C		Intronique	C : 0,3526	
<i>SMARCB1</i> ¶	24,176,287	G	A	SNP	1001	44	XM_005261718.1 c.1146-41G>A		Intronique	A : 0,1097	

Tableau 6. Liste des 15 variants détectés dans le cas n°2 par séquençage de nouvelle génération ciblé sur un panel de 50 oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs.
AA, acide aminé; SNP, variation d'un nucléotide; MNP, variation de multiples nucléotides ; Outils de prédiction de pathogénicité *in silico* : S, SIFT ; P, PolyPhen ; C, Clinical significance. * Les coordonnées génomiques sont exprimées selon la référence hg19 (GRCh37). † Nombre de « reads ». ‡ Fréquence allélique du variant dans la population générale selon 1000 Genome Project ou Exome Sequencing Project (ESP). § Variant intronique sur un site d'épissage. ¶ Polymorphisme probablement constitutionnel.

DISCUSSION

1. Fait remarquable pour une tumeur primitive méningée : la perte d'expression de SMARCB1/INI1

Dans ce travail, nous décrivons pour la première fois, deux cas de tumeurs méningées primitives SMARCB1-déficientes. A notre connaissance, la perte d'expression de SMARCB1/INI1 n'a pas été rapportée dans les tumeurs méningées primitives : méningiomes, hémangiopéricytomes, hémangioblastomes et lésions mélanocytaires. Quant aux rares sarcomes primitifs méningés, il s'agit le plus souvent de fibrosarcomes, de chondrosarcomes, de rhabdomyosarcomes, de liposarcomes, d'angiosarcomes et de leiomyosarcomes (2). Ces différents types de sarcomes ne font pas partie du spectre des tumeurs SMARCB1-déficientes.

Ce spectre inclut des tumeurs d'histologie variée, les plus nombreuses étant des tumeurs extra-crâniennes. De rares cas de sarcomes faisant potentiellement partie du spectre SMARCB1-déficient, classiquement observés en localisation extra-crânienne, ont été décrits au niveau des méninges : des cas de chondrosarcomes myxoïdes extra-squelettiques (CME) (140)(141), un cas de sarcome épithélioïde de type conventionnel (142) et des cas de MPNST avec un faible contingent épithélioïde (143). Enfin, un cas de tumeur myoépithéliale maligne, primitive méningée, a également été décrit (144). Toutefois, dans ces types histologiques, la perte de SMARCB1 est inconstante et les cas rapportés au niveau méningé ne présentaient pas d'analyse cytogénétique, moléculaire ou immunohistochimique de SMARCB1 permettant de connaître le statut du gène et de la protéine.

Au niveau du SNC, le spectre des tumeurs SMARCB1-déficientes est très restreint. Il a longtemps été réduit aux tumeurs rhabdoïdes tératoïdes atypiques (TRTA), puis s'est récemment élargi aux CRINET, décrites en 2009, et à une minorité de chordomes pédiatriques. Ce sont toutes des tumeurs essentiellement pédiatriques de localisation respectivement, intra-parenchymateuses (pour la majorité des TRTA), ventriculaires et osseuses. Nos observations sont donc tout à fait originales et soulèvent la question de la classification de ces tumeurs méningées SMARCB1-déficientes : s'agit-il de localisations méningées de tumeurs connues du spectre SMARCB1-déficient ou correspondent-elles à une nouvelle entité de tumeur SMARCB1-déficiente spécifiquement méningée ?

Pour répondre à cette question, nous avons réalisé, sur nos deux cas, une étude intégrant les données cliniques, radiologiques et évolutives, les aspects histologiques, cytogénétiques et moléculaires. Nos résultats n'ont pas permis de rattacher formellement ces cas à des tumeurs connues du spectre SMARCB1-déficient et font donc discuter l'éventualité d'une nouvelle entité ou d'un nouveau groupe de tumeurs.

Dans notre travail, nous avons trouvé seulement deux cas de tumeurs méningées SMARCB1-déficientes sur les 526 tumeurs méningées répertoriées au Laboratoire Central d'Anatomie Pathologique sur une période de 7 ans. Avec une fréquence ainsi estimée à 0,4% des tumeurs méningées, les cas de tumeurs SMARCB1-déficientes sont donc extrêmement rares. Certes, l'expression de SMARCB1 n'a pas été recherchée sur l'ensemble des tumeurs méningées reçues au laboratoire sur cette période et on ne peut donc pas exclure l'existence d'autres cas qui n'auraient pas été identifiés. Dans notre étude, l'analyse immunohistochimique de SMARCB1 n'avait été demandée que parce que ces tumeurs étaient restées inclassables histologiquement. D'ailleurs, ces deux cas ont été étiquetés « tumeurs inclassables » après relecture au niveau national par les experts neuro-pathologistes du réseau RENOP et par les experts du réseau sarcomes. L'absence d'autres cas rapportés dans la littérature souligne également la rareté de ces tumeurs.

Ainsi, le premier objectif de ce travail a été de caractériser de la manière la plus exhaustive possible nos deux cas, tant sur les plans clinico-radiologiques que histo-moléculaires, en nous appuyant notamment sur des techniques de cytogénétique et de biologie moléculaire complémentaires. La maîtrise de la plupart de ces techniques sur des tissus fixés et inclus en paraffine a été ici un atout majeur pour obtenir des analyses génomiques les plus complètes possibles. Cependant, la taille exigüe des prélèvements (cas n°2) ou leur ancienneté (7 ans pour le cas n°1) ont été des facteurs limitants, responsables de résultats parfois inexploitable (analyse par FISH avec la sonde SMARCB1 pour le cas n°1) ou d'interprétation difficile (profil de CGH-array pour le cas n°2). Dans la mesure du possible, en cas de résultat non informatif ou douteux, nous avons cherché à confirmer ou à infirmer ces résultats par d'autres techniques. Par exemple, la délétion segmentaire du chromosome 22 incluant le gène *SMARCB1*, observée sur le profil de CGH-array du cas n°2, a été confirmée par FISH alors que d'autres anomalies quantitatives ont été infirmées par FISH.

2. Expansion du spectre des tumeurs SMARCB1-déficientes

Les méningiomes sont les tumeurs méningées primitives les plus fréquentes et ils peuvent être très hétérogènes histologiquement, comme en attestent les 13 sous-types histologiques différents décrits dans la classification de l'OMS (2). Certains des sous-types sont très trompeurs et peuvent en imposer pour des tumeurs non méningiomateuses. Notamment, il existe des méningiomes rhabdoïdes et ce diagnostic pouvait être discuté dans le cas n°1 qui présentait des cellules rhabdoïdes. De plus, dans nos deux cas, les tumeurs exprimaient l'EMA en immunohistochimie, antigène qui est habituellement positif dans les méningiomes. Enfin, des mutations du gène *SMARCB1* ont été rapportées dans d'exceptionnels méningiomes (127)(128)(129) bien qu'aucune perte d'expression en immunohistochimie n'ait été décrite ; ces méningiomes étaient tout à fait typiques histologiquement de forme transitionnelle ou méningothéliale de grade I.

Cependant, nous écartons l'hypothèse d'un méningiome dans nos deux cas en raison de plusieurs arguments : une morphologie non évocatrice, une négativité des autres marqueurs classiques de méningiomes (récepteurs à la progestérone et claudin-1) et surtout un profil évolutif et une chimiosensibilité tout à fait inhabituels pour un méningiome malin. Le diagnostic de méningiome n'avait d'ailleurs pas été retenu après relecture par le panel d'experts en neuro-oncologie pathologique du réseau RENOP.

Quant aux autres tumeurs primitives classiquement décrites au niveau méningé, les aspects morphologiques, immunohistochimiques et la perte d'expression de *SMARCB1/INI1* n'étaient pas en faveur, ni d'un hémangiopéricytome, ni d'une tumeur mélanocytaire, ni d'un hémangioblastome, ni même d'une gliomatose méningée.

Nos résultats n'ont pas permis de conclure, non plus, que nos deux cas correspondaient à une entité connue du spectre des tumeurs *SMARCB1*-déficientes.

Tout d'abord, une tumeur de localisation primitive méningée chez un adulte permettait d'écarter d'emblée, à la fois un diagnostic de carcinome médullaire du rein et un diagnostic de CRINET qui sont des tumeurs de l'enfant localisées au niveau des ventricules cérébraux. Le diagnostic de chordome pouvait également être écarté sur la localisation méningée, l'absence de lésion ostéolytique et le profil

immunophénotypique non concordant avec celui des chordomes (les cellules notochordales expriment la cytokératine, l'EMA, la protéine S100 et la brachyury).

Ensuite, l'hypothèse d'un chondrosarcome myxoïde extra-squelettique (CME) pouvait être rejetée devant l'absence du remaniement du gène *NR4A3*, récurrent dans les CME. Il était également peu probable que ces deux tumeurs correspondent à un sarcome épithélioïde. En effet, les sarcomes épithélioïdes sont caractérisés par une positivité quasi constante de la cytokératine (41)(77) alors que nos deux tumeurs ne l'exprimaient pas. De plus, nos deux cas présentaient un profil génomique quantitatif simple, contrairement aux profils génomiques complexes décrits dans les sarcomes épithélioïdes (45). Enfin, le diagnostic de tumeur myoépithéliale ou de MPNST dans sa variante « épithélioïde » était écarté sur le profil immunophénotypique non évocateur : les tumeurs myoépithéliales et les MPNST « épithélioïdes » expriment la cytokératine et la protéine S100 et les tumeurs myoépithéliales n'expriment pas le CD34.

Enfin, nos deux cas présentaient un profil morphologique, immunohistochimique et cytogénétique qui restait compatible avec une TRTA. En effet, les TRTA, classiquement caractérisées par des nappes de cellules rhabdoïdes, peuvent présenter une hétérogénéité cytologique et être composées également de cellules épithélioïdes ou fusiformes (2)(35). Leur immunophénotype peut également être très variable. De plus, sur le plan génomique, ces tumeurs sont stables et présentent peu d'anomalies cytogénétiques et moléculaires, en dehors de celles portant sur le gène *SMARCB1* (14)(52)(53). Ces données correspondent aux résultats cytogénétiques et moléculaires de nos deux cas. En revanche, les caractéristiques cliniques et évolutives pourraient exclure cette hypothèse. Les TRTA sont, dans une vaste majorité des cas, des tumeurs pédiatriques de très mauvais pronostic (1) et les rares diagnostics de TRTA publiés chez l'adulte seraient peut-être à discuter. A ce jour, chez l'adulte, les seules tumeurs intra-crâniennes avec perte d'expression de *SMARCB1* publiées dans la littérature ont été classées en TRTA. Ces cas sont extrêmement rares. Sur une trentaine de cas décrits dans la littérature, sous forme de cas isolés le plus souvent, seulement 17 avaient été diagnostiqués sur la morphologie et la perte d'expression de *SMARCB1*/*INI1* (145)(146)(147)(148)(149)(150)(151)(152)(153)(154)(155)(156) et seulement 7 cas avaient également été analysés par FISH montrant une délétion du gène *SMARCB1*. Il apparaît que le diagnostic a souvent été retenu sur la perte d'expression de *SMARCB1*/*INI1* en immunohistochimie. C'est le cas, par exemple, de la tumeur intra- et extra-médullaire s'étendant de C4 à C6 chez une femme de 43 ans, décrite par Zarovnaya *et al.*. Cette tumeur avait été initialement diagnostiquée méningiome rhabdoïde puis, sur la foi de la négativité de *SMARCB1*/*INI1*, elle avait été reclassée en TRTA (152). En effet, au niveau intra-crânien, la

perte d'expression de SMARCB1/INI1 n'ayant été décrite que dans les TRTA jusqu'à récemment (59), toute tumeur intra-crânienne SMARCB1-déficiente était systématiquement étiquetée TRTA. Ces cas de tumeurs diagnostiquées TRTA chez l'adulte présentent une hétérogénéité pronostique et diffèrent des TRTA de l'enfant. D'après les données de la littérature, les TRTA de l'adulte affectent aussi bien les hommes que les femmes et surviennent entre 18 et 57 ans (150)(155). Elles sont le plus souvent supratentorielles, localisées au niveau des hémisphères cérébraux ou au niveau de la région sellaire (145)(146)(147)(148)(149)(150)(151)(153)(154)(155)(156). Le pronostic est différent de celui observé chez l'enfant : le taux de survie à 1 an chez l'adulte comparé à celui calculé sur l'ensemble des cas de TRTA (donc essentiellement pédiatriques) est respectivement de 68,8% *versus* 49,6% (1). Tous ces éléments suggèrent que certaines de ces tumeurs développées chez l'adulte ne correspondent pas à des TRTA et qu'une nouvelle entité émerge, avec des caractéristiques propres et notamment un pronostic moins péjoratif.

Les deux cas que nous décrivons illustrent le fait que toute tumeur intra-crânienne avec perte d'expression de SMARCB1/INI1 ne correspond pas nécessairement à une TRTA et que d'autres diagnostics sont à évoquer.

En conclusion, les données cliniques et évolutives ainsi que les aspects histo-moléculaires observés dans nos deux cas n'étaient caractéristiques ni de méningiome, ni d'une tumeur SMARCB1-déficientes déjà connue. Ces données suggèrent qu'il s'agit plutôt d'une nouvelle entité (ou d'un nouveau groupe) de tumeurs SMARCB1-déficiente spécifiquement méningée.

3. Caractérisation exhaustive de deux tumeurs méningées SMARCB1-déficientes

Ces deux tumeurs primitives méningées présentaient des similitudes cliniques, anatomopathologiques et génétiques.

Elles s'étaient développées chez des hommes jeunes âgés de 25 et 41 ans. En revanche, la présentation clinique et radiologique au diagnostic était différente. Dans un cas, il s'agissait d'une volumineuse masse unique frontale, n'infiltrant pas le parenchyme cérébral (cas n°1) alors que dans l'autre cas, il s'agissait de multiples nodules leptoméningés diffus (cas n°2).

Histologiquement, il s'agissait de deux tumeurs malignes composées de petites cellules immatures fusiformes ou rondes, présentant quelquefois des vacuoles intra-cytoplasmiques. On observait dans les deux cas des territoires chordoïdes et un fond myxoïde. Le cas n°1 était histologiquement très hétérogène et associait ces aspects morphologiques et des territoires massifs composés de grandes cellules épithélioïdes et rhabdoides. En revanche, le cas n°2 paraissait plus homogène mais cela pouvait être dû à l'exigüité des prélèvements biopsiques.

Sur le plan immunophénotypique, ces deux tumeurs étaient superposables, avec une positivité des marqueurs EMA, CD34 et vimentine et une négativité de SMARCB1/INI1 (Tableau 4).

D'un point de vue génomique quantitatif, ces deux tumeurs étaient caractérisées par des délétions segmentaires du chromosome 22 incluant le gène *SMARCB1*. Dans les deux cas, cette anomalie paraissait isolée même si la qualité du profil de CGH-array du cas n°2 n'était pas optimale. Si le mécanisme d'inactivation bi-allélique de *SMARCB1* était élucidé pour le cas n°2 (délétion homozygote du gène entier), ce n'était pas le cas de la tumeur n°1 (un allèle de *SMARCB1* était délété, l'autre pouvait être muté ou inactivé épigénétiquement). En effet, même si le gène *SMARCB1* est inclus dans le panel Ion AmpliSeq Cancer Hotspot v2, sa séquence de 9 exons, 8 introns et des régions 5' et 3'UTR n'est pas couverte dans son intégralité car l'analyse ne cible que les « *hotspots* » mutationnels. Il est donc possible que l'allèle restant de *SMARCB1* soit muté mais dans une région non couverte par le panel et donc non détectable par notre analyse.

Enfin, dans nos deux cas, l'évolutivité était remarquable et tout à fait inhabituelle pour des tumeurs méningées primitives malignes. En effet, le patient n°1 était en rémission clinique et radiologique après chirurgie suivie d'une radiothérapie. Dans le second cas, c'est la chimiosensibilité à la Doxorubicine qui était surprenante pour une tumeur méningée primitive.

Malgré des points communs entre les deux tumeurs, il n'est pas possible à ce stade, d'affirmer qu'il s'agit de la même entité. Se pose également la question de la nature de ces tumeurs. Les aspects histologiques peuvent faire discuter plusieurs origines. Les territoires sarcomatoïdes, caractérisés par des cellules fusiformes peuvent faire évoquer un sarcome. Les territoires immatures constitués de petites cellules rondes peuvent être compatibles avec une tumeur embryonnaire, voire une variante de TRTA.

Pour répondre à ces interrogations, la perte d'expression de SMARCB1/INI1 n'est pas un élément d'orientation dans la mesure où le spectre des tumeurs SMARCB1-déficientes inclut des tumeurs

embryonnaires (TRTA), des sarcomes, des carcinomes... Les mécanismes d'inactivation bi-allélique de *SMARCB1*, eux mêmes, ne sont pas formellement discriminants.

Pour ces raisons, nous pensons qu'il est préférable, à ce stade, de dénommer ces tumeurs méningées: « tumeurs *SMARCB1*-déficientes ».

4. Inactivation de *SMARCB1* et perspectives thérapeutiques

Etant donné l'agressivité et la résistance de certaines tumeurs du spectre *SMARCB1*-déficient aux thérapies classiques, il est nécessaire de mettre au point de nouveaux traitements. Des études sont en cours pour développer des thérapies ciblées sur l'inactivation de *SMARCB1*. Cibler l'inactivation du gène *SMARCB1*, et plus généralement celle d'un gène suppresseur de tumeur, est plus difficile que le fait de cibler une mutation activatrice d'un oncogène. Pour pallier cette difficulté, il est possible de corriger les conséquences épigénétiques de l'inactivation de *SMARCB1*. De plus, contrairement aux mutations, les modifications épigénétiques sont réversibles. Ainsi, des études cherchent à cibler les dérégulations induites par l'inactivation de *SMARCB1*, certaines dans le cadre d'essais cliniques et d'autres seulement à des stades précoces (chez l'animal). Dans ce contexte, corriger les dérégulations de la voie du cycle cellulaire, conséquence de l'inactivation de *SMARCB1*, est une des pistes explorées.

La kinase Aurora A, acteur du cycle cellulaire impliqué au cours de la mitose et de la réparation de l'ADN, est surexprimée dans les tumeurs rhabdoïdes (23)(25). L'Alisertib (MLN8237), l'inhibiteur sélectif de la kinase Aurora A le plus étudié, a montré une activité anti-tumorale *in vitro* et *in vivo*, une bonne tolérance dans des essais cliniques de phase I et une efficacité anti-tumorale modérée dans des essais de phase II portant sur des cancers solides ou des hémopathies (157). Etudiée chez quatre enfants atteints de TRTA, en rechute ou en progression après traitement, cette molécule présentait des résultats encourageants : régression ou stabilité tumorale après 3 cycles d'Alisertib, en monothérapie, à la dose de 80mg/m², 1 prise orale/j pendant 7 jours (durée d'un cycle : 21 jours) (158). Parmi ces quatre patients, deux d'entre eux avaient même une maladie stabilisée par Alisertib à 1 et 2 ans, respectivement.

La dérégulation de la voie CDK4/cycline D1 du cycle cellulaire est une autre conséquence de l'inactivation de *SMARCB1*. Actuellement aux Etats-Unis, un essai de phase I est en cours pour tester un

inhibiteur spécifique de CDK4/6 (LEE011), dans le traitement des neuroblastomes et des tumeurs rhabdoïdes (<http://clinicaltrials.gov/show/NCT01747876>). Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré l'action anti-tumorale, synergique du FENRETINIDE, un rétinoïde capable d'inhiber la cycline D1, associé au TAMOXIFENE, en entraînant l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose (159).

L'inactivation de SMARCB1 peut également être responsable d'une surexpression d'EZH2. Des études *in vitro*, sur des cellules SMARCB1-déficientes, ont montré que l'inactivation d'EZH2, notamment par un inhibiteur sélectif, EPZ-6438, entraînait une réponse anti-proliférative et apoptotique (30)(160). Ces résultats ont été confirmés *in vivo*, chez la souris (xénogreffes de tumeurs rhabdoïdes humaines) en démontrant une régression tumorale, dose dépendante et durable après l'arrêt de la prise orale d'EPZ-6438 (160).

Enfin, la voie Sonic Hedgehog, impliquée dans la tumorigenèse, est activée dans les tumeurs rhabdoïdes, par la surexpression de GLI1 (27). Il a été démontré que le Trioxyde d'Arsenic (As_2O_3), en réprimant GLI1, était capable d'inhiber la croissance des cellules de tumeurs rhabdoïdes *in vitro* et *in vivo* chez des souris xénogreffées (161).

Ainsi, il existe des perspectives intéressantes en vue de thérapies ciblées des tumeurs SMARCB1-déficientes. Outre son intérêt diagnostique, identifier l'inactivation bi-allélique de SMARCB1 pourrait aussi présenter, à terme, un intérêt pour la prise en charge thérapeutique.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Nous rapportons, pour la première fois, deux cas de tumeurs méningées primitives SMARCB1-déficientes. Nous pensons que ces tumeurs correspondent à une nouvelle entité ou un nouveau groupe de tumeurs, spécifique des méninges. Toutefois, nos résultats sont à confirmer sur un plus grand nombre de cas. En vue d'identifier plus de cas, nous préconisons de réaliser une analyse immunohistochimique systématique à la recherche d'une perte d'expression de SMARCB1/INI1 devant toute tumeur méningée inclassable. Dans l'attente d'une série de cas plus importante qui permettrait d'affiner les caractéristiques cliniques, anatomopathologiques et génomiques de ces tumeurs, nous pensons qu'il est préférable de les étiqueter : "tumeur méningée SMARCB1-déficiente".

ANNEXES

Anticorps primaires	Clone	Dilution	Fournisseur
Cytokératine totale	AE1-AE3	-	Dako *
EMA	E29E1	-	Dako *
Vimentine	V9	-	Dako *
CD34	Qbend10	-	Dako *
Protéine S100	Polyclonal lapin	-	Dako *
GFAP	Polyclonal	1/4000	Dako *
Olig2	Polyclonal lapin	1/500	R&D Systems †
Neurofilament	2F11	1/1000	Dako *
CD56	123C3	-	Dako *
Chromogranine	DAK-A3	1/400	Dako *
Synaptophysine	Polyclonal lapin	-	Dako *
Actine	1A4	-	Dako *
Desmine	D33	-	Dako *
Caldesmone	h-CD	-	Dako *
Mélanosome/HMB-45	HMB45	-	Dako *
Melan A	A013	-	Dako *
Récepteur progestérone	636	-	Dako *
Ki-67	Mib1	-	Dako *
SMARCB1/INI1	25BD	1/100	BD Biosciences ‡
Brachyury	H-210	1/150	Santa Cruz Biotechnology §
Claudin-1	2H10D10	-	Life Technologies ¶

Annexe 1. Liste des anticorps primaires et conditions d'utilisation.

- Anticorps pré dilué

* Dako, Glostrup, Denmark ; † R&D Systems, Minneapolis, MN ; ‡ BD Biosciences, San Jose, CA ;

§ Santa Cruz Biotechnology, Dallas, Texas ; ¶ Life Technologies, Grand Island, NY.

BACs	Gène	Coordonnées génomiques */ Régions chromosomiques *
RP11-1149B8	3' <i>PDGFβ</i>	chr22:39,386,646-39,561,506 / 22q13.1
RP11-434 ^{E5}	5' <i>PDGFβ</i>	chr22:39,591,049-40,056,695 / 22q13.1
RP11-101B10	5' <i>PDGFβ</i>	chr22:39,456,993-40,670,791 / 22q13.1
RP11-71G19	5'-3' <i>SMARCB1</i>	chr22:24,052,413-24,200,221 / 22q11.23
RP11-262A13	Sonde contrôle du chromosome 22	chr22:49,016,185-49,192,372 / 22q13.32

Annexe 2. Liste des "BACs" utilisés pour l'analyse par Hybridation In Situ en Fluorescence (FISH), avec leurs coordonnées génomiques.

BACs : chromosomes artificiels bactériens. Ces clones ont été utilisés pour détecter des réarrangements du gène *PDGFβ* et pour détecter une anomalie de nombre du gène *SMARCB1*.

* Coordonnées génomiques et régions chromosomiques exprimées selon la référence hg19, Feb. 2009, GRCh37 Genome 5 Reference Consortium Human Reference 37.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro-Oncol.* 2014;16 Suppl 4:iv1 - 63.
2. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK. *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. 4ème édition. Lyon : IARC 2007.
3. Versteeg I, Sévenet N, Lange J, Rousseau-Merck MF, Ambros P, Handgretinger R, et al. Truncating mutations of hSNF5/INI1 in aggressive paediatric cancer. *Nature.* 1998;394(6689):203 - 6.
4. Biegel JA, Zhou JY, Rorke LB, Stenstrom C, Wainwright LM, Fogelgren B. Germ-line and acquired mutations of INI1 in atypical teratoid and rhabdoid tumors. *Cancer Res.* 1999;59(1):74 - 9.
5. Hollmann TJ, Hornick JL. INI1-deficient tumors: diagnostic features and molecular genetics. *Am J Surg Pathol.* 2011;35(10):e47 - 63.
6. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD), 2015. World Wide Web URL: <http://omim.org/>
7. Gray KA, Daugherty LC, Gordon SM, Seal RL, Wright MW, Bruford EA. Genenames.org: the HGNC resources in 2013. *Nucleic Acids Res.* 2013;41:D545 - 52.
8. Kaplan JC, Delpéch M. *Biologie Moléculaire et Médecine*. 3ème édition. Paris: Flammarion 2007.
9. Clapier CR, Cairns BR. The biology of chromatin remodeling complexes. *Annu Rev Biochem.* 2009;78:273 - 304.
10. Reisman D, Glaros S, Thompson EA. The SWI/SNF complex and cancer. *Oncogene.* 2009;28(14):1653 - 68.
11. Shain AH, Pollack JR. The spectrum of SWI/SNF mutations, ubiquitous in human cancers. *PloS One.* 2013;8(1):e55119.
12. Wilson BG, Roberts CWM. SWI/SNF nucleosome remodellers and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(7):481 - 92.
13. Kadoch C, Hargreaves DC, Hodges C, Elias L, Ho L, Ranish J, et al. Proteomic and bioinformatic analysis of mammalian SWI/SNF complexes identifies extensive roles in human malignancy. *Nat Genet.* 2013;45(6):592 - 601.
14. Jackson EM, Sievert AJ, Gai X, Hakonarson H, Judkins AR, Tooke L, et al. Genomic analysis using high-density single nucleotide polymorphism-based oligonucleotide arrays and multiplex ligation-dependent probe amplification provides a comprehensive analysis of INI1/SMARCB1 in malignant rhabdoid tumors. *Clin Cancer Res.* 2009;15(6):1923 - 30.
15. Knudson AG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1971;68(4):820 - 3.
16. Biegel JA, Tan L, Zhang F, Wainwright L, Russo P, Rorke LB. Alterations of the hSNF5/INI1 gene in central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors and renal and extrarenal rhabdoid tumors. *Clin Cancer Res.* 2002;8(11):3461 - 7.
17. Roberts CW, Galusha SA, McMenamin ME, Fletcher CD, Orkin SH. Haploinsufficiency of Snf5 (integrator 1) predisposes to malignant rhabdoid tumors in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(25):13796 - 800.

18. Roberts CWM, Leroux MM, Fleming MD, Orkin SH. Highly penetrant, rapid tumorigenesis through conditional inversion of the tumor suppressor gene *Snf5*. *Cancer Cell*. 2002;2(5):415 - 25.
19. Donehower LA, Harvey M, Slagle BL, McArthur MJ, Montgomery CA, Butel JS, et al. Mice deficient for p53 are developmentally normal but susceptible to spontaneous tumours. *Nature*. 1992;356(6366):215 - 21.
20. Kim KH, Roberts CWM. Mechanisms by which SMARCB1 loss drives rhabdoid tumor growth. *Cancer Genet*. 2014. 207(9).365-72.
21. Yaniv M. Chromatin remodeling: from transcription to cancer. *Cancer Genet*. 2014. 207(9).352-7.
22. Skulte KA, Phan L, Clark SJ, Taberlay PC. Chromatin remodeler mutations in human cancers: epigenetic implications. *Epigenomics*. 2014;6(4):397 - 414.
23. Birks DK, Donson AM, Patel PR, Sufit A, Algar EM, Dunham C, et al. Pediatric rhabdoid tumors of kidney and brain show many differences in gene expression but share dysregulation of cell cycle and epigenetic effector genes. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(7):1095 - 102.
24. McKenna ES, Sansam CG, Cho Y-J, Greulich H, Evans JA, Thom CS, et al. Loss of the epigenetic tumor suppressor SNF5 leads to cancer without genomic instability. *Mol Cell Biol*. 2008;28(20):6223 - 33.
25. Lee S, Cimica V, Ramachandra N, Zagzag D, Kalpana GV. Aurora A is a repressed effector target of the chromatin remodeling protein INI1/hSNF5 required for rhabdoid tumor cell survival. *Cancer Res*. 2011;71(9):3225 - 35.
26. Zhang Z-K, Davies KP, Allen J, Zhu L, Pestell RG, Zagzag D, et al. Cell cycle arrest and repression of cyclin D1 transcription by INI1/hSNF5. *Mol Cell Biol*. 2002;22(16):5975 - 88.
27. Jagani Z, Mora-Blanco EL, Sansam CG, McKenna ES, Wilson B, Chen D, et al. Loss of the tumor suppressor *Snf5* leads to aberrant activation of the Hedgehog-Gli pathway. *Nat Med*. 2010;16(12):1429 - 33.
28. Mora-Blanco EL, Mishina Y, Tillman EJ, Cho Y-J, Thom CS, Pomeroy SL, et al. Activation of β -catenin/TCF targets following loss of the tumor suppressor SNF5. *Oncogene*. 2014;33(7):933 - 8.
29. Darr J, Klochendler A, Isaac S, Eden A. Loss of IGFBP7 expression and persistent AKT activation contribute to SMARCB1/*Snf5*-mediated tumorigenesis. *Oncogene*. 2014;33(23):3024 - 32.
30. Wilson BG, Wang X, Shen X, McKenna ES, Lemieux ME, Cho Y-J, et al. Epigenetic antagonism between polycomb and SWI/SNF complexes during oncogenic transformation. *Cancer Cell*. 2010;18(4):316 - 28.
31. Koshio T, Miyake N, Carey JC. Coffin-Siris syndrome and related disorders involving components of the BAF (mSWI/SNF) complex: historical review and recent advances using next generation sequencing. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014;166C(3):241 - 51.
32. Tsuneyoshi M, Daimaru Y, Hashimoto H, Enjoji M. Malignant soft tissue neoplasms with the histologic features of renal rhabdoid tumors: an ultrastructural and immunohistochemical study. *Hum Pathol*. 1985;16(12):1235 - 42.
33. Rorke LB, Packer RJ, Biegel JA. Central nervous system atypical teratoid/rhabdoid tumors of infancy and childhood: definition of an entity. *J Neurosurg*. 1996;85(1):56 - 65.
34. Burger PC, Yu IT, Tihan T, Friedman HS, Strother DR, Kepner JL, et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system: a highly malignant tumor of infancy and childhood frequently mistaken for medulloblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *Am J Surg Pathol*. 1998;22(9):1083 - 92.

35. Burger PC, Scheithauer BW. *Tumors of the central Nervous System : AFIP Atlas of Tumor Pathology*. 4^{ème} édition. Washington, DC : ARP 2007.
36. Au Yong KJ, Jaremko JL, Jans L, Bhargava R, Coleman LT, Mehta V, et al. How specific is the MRI appearance of supratentorial atypical teratoid rhabdoid tumors? *Pediatr Radiol*. 2013;43(3):347 - 54.
37. Margol AS, Judkins AR. Pathology and diagnosis of SMARCB1-deficient tumors. *Cancer Genet*. 2014. 207(9):358-64.
38. Oda Y, Tsuneyoshi M. Extrarenal rhabdoid tumors of soft tissue: clinicopathological and molecular genetic review and distinction from other soft-tissue sarcomas with rhabdoid features. *Pathol Int*. 2006;56(6):287 - 95.
39. Hoot AC, Russo P, Judkins AR, Perlman EJ, Biegel JA. Immunohistochemical analysis of hSNF5/INI1 distinguishes renal and extra-renal malignant rhabdoid tumors from other pediatric soft tissue tumors. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(11):1485 - 91.
40. Sigauke E, Rakheja D, Maddox DL, Hladik CL, White CL, Timmons CF, et al. Absence of expression of SMARCB1/INI1 in malignant rhabdoid tumors of the central nervous system, kidneys and soft tissue: an immunohistochemical study with implications for diagnosis. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2006;19(5):717 - 25.
41. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn PCW, Mertens F. editors. *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. 4^{ème} édition. Lyon : IARC 2013.
42. Judkins AR. Immunohistochemistry of INI1 expression: a new tool for old challenges in CNS and soft tissue pathology. *Adv Anat Pathol*. 2007;14(5):335 - 9.
43. Judkins AR, Mauger J, Ht A, Rorke LB, Biegel JA. Immunohistochemical analysis of hSNF5/INI1 in pediatric CNS neoplasms. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(5):644 - 50.
44. Judkins AR, Burger PC, Hamilton RL, Kleinschmidt-DeMasters B, Perry A, Pomeroy SL, et al. INI1 protein expression distinguishes atypical teratoid/rhabdoid tumor from choroid plexus carcinoma. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2005;64(5):391 - 7.
45. Mitelman Database of Chromosome Aberrations and Gene Fusions in Cancer (2015). Mitelman F. Johansson B. Mertens F. (Eds.). <http://cgap.nci.nih.gov/Chromosomes/Mitelman>
46. Douglass EC, Valentine M, Rowe ST, Parham DM, Wilimas JA, Sanders JM, et al. Malignant rhabdoid tumor: a highly malignant childhood tumor with minimal karyotypic changes. *Genes Chromosomes Cancer*. 1990;2(3):210 - 6.
47. Rickert CH, Paulus W. Chromosomal imbalances detected by comparative genomic hybridisation in atypical teratoid/rhabdoid tumours. *Childs Nerv Syst ChNS*. 2004;20(4):221 - 4.
48. Lee RS, Stewart C, Carter SL, Ambrogio L, Cibulskis K, Sougnez C, et al. A remarkably simple genome underlies highly malignant pediatric rhabdoid cancers. *J Clin Invest*. 2012;122(8):2983 - 8.
49. Hasselblatt M, Isken S, Linge A, Eikmeier K, Jeibmann A, Oyen F, et al. High-resolution genomic analysis suggests the absence of recurrent genomic alterations other than SMARCB1 aberrations in atypical teratoid/rhabdoid tumors. *Genes Chromosomes Cancer*. 2013;52(2):185 - 90.
50. Biegel JA, Rorke LB, Packer RJ, Emanuel BS. Monosomy 22 in rhabdoid or atypical tumors of the brain. *J Neurosurg*. 1990;73(5):710 - 4.
51. Biegel JA. Molecular genetics of atypical teratoid/rhabdoid tumor. *Neurosurg Focus*. 2006;20(1):E11.
52. Biegel JA, Busse TM, Weissman BE. SWI/SNF chromatin remodeling complexes and cancer. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2014;166C(3):350 - 66.

53. Kieran MW, Roberts CWM, Chi SN, Ligon KL, Rich BE, Macconail LE, et al. Absence of oncogenic canonical pathway mutations in aggressive pediatric rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(7):1155 - 7.
54. Bourdeaut F, Fréneaux P, Thuille B, Lellouch-Tubiana A, Nicolas A, Couturier J, et al. hSNF5/INI1-deficient tumours and rhabdoid tumours are convergent but not fully overlapping entities. *J Pathol*. 2007;211(3):323 - 30.
55. Frühwald MC, Hasselblatt M, Wirth S, Köhler G, Schneppenheim R, Subero JIM, et al. Non-linkage of familial rhabdoid tumors to SMARCB1 implies a second locus for the rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(3):273 - 8.
56. Hasselblatt M, Gesk S, Oyen F, Rossi S, Viscardi E, Giangaspero F, et al. Nonsense mutation and inactivation of SMARCA4 (BRG1) in an atypical teratoid/rhabdoid tumor showing retained SMARCB1 (INI1) expression. *Am J Surg Pathol*. 2011;35(6):933 - 5.
57. Schneppenheim R, Frühwald MC, Gesk S, Hasselblatt M, Jeibmann A, Kordes U, et al. Germline nonsense mutation and somatic inactivation of SMARCA4/BRG1 in a family with rhabdoid tumor predisposition syndrome. *Am J Hum Genet*. 2010;86(2):279 - 84.
58. Chi SN, Zimmerman MA, Yao X, Cohen KJ, Burger P, Biegel JA, et al. Intensive multimodality treatment for children with newly diagnosed CNS atypical teratoid rhabdoid tumor. *J Clin Oncol*. 2009;27(3):385 - 9.
59. Hasselblatt M, Oyen F, Gesk S, Kordes U, Wrede B, Bergmann M, et al. Cribriform neuroepithelial tumor (CRINET): a nonrhabdoid ventricular tumor with INI1 loss and relatively favorable prognosis. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2009;68(12):1249 - 55.
60. Arnold MA, Stallings-Archer K, Marlin E, Grondin R, Olshefski R, Biegel JA, et al. Cribriform neuroepithelial tumor arising in the lateral ventricle. *Pediatr Dev Pathol*. 2013;16(4):301 - 7.
61. Park JY, Kim E, Kim DW, Chang HW, Kim SP. Cribriform neuroepithelial tumor in the third ventricle: a case report and literature review. *Neuropathol*. 2012;32(5):570 - 6.
62. Ibrahim GM, Huang A, Halliday W, Dirks PB, Malkin D, Baskin B, et al. Cribriform neuroepithelial tumour: novel clinicopathological, ultrastructural and cytogenetic findings. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2011;122(4):511 - 4.
63. Dunham C, Pillai S, Steinbok P. Infant brain tumors: a neuropathologic population-based institutional reappraisal. *Hum Pathol*. 2012;43(10):1668 - 76.
64. Dunham C, Yip S. Cribriform neuroepithelial tumor or atypical teratoid/rhabdoid tumor? *J Neurosurg Pediatr*. 2013;11(4):486 - 8.
65. Takahashi-Fujigasaki J, Matumoto M, Kan I, Oka H, Yasue M. Atypical teratoid/rhabdoid tumor with 26-year overall survival: case report. *J Neurosurg Pediatr*. 2012;9(4):400 - 5.
66. Walcott BP, Nahed BV, Mohyeldin A, Coumans J-V, Kahle KT, Ferreira MJ. Chordoma: current concepts, management, and future directions. *Lancet Oncol*. 2012;13(2):e69 - 76.
67. Yadav R, Sharma MC, Malgulwar PB, Pathak P, Sigamani E, Suri V, et al. Prognostic value of MIB-1, p53, epidermal growth factor receptor, and INI1 in childhood chordomas. *Neuro-Oncol*. 2014;16(3):372 - 81.
68. Mobley BC, McKenney JK, Bangs CD, Callahan K, Yeom KW, Schneppenheim R, et al. Loss of SMARCB1/INI1 expression in poorly differentiated chordomas. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2010;120(6):745 - 53.

69. Renard C, Pissaloux D, Decouvelaere AV, Bourdeaut F, Ranchère D. Non-rhabdoid pediatric SMARCB1-deficient tumors: overlap between chordomas and malignant rhabdoid tumors? *Cancer Genet.* 2014; 207(9):384-9.
70. Le LP, Nielsen GP, Rosenberg AE, Thomas D, Batten JM, Deshpande V, et al. Recurrent chromosomal copy number alterations in sporadic chordomas. *PloS One.* 2011;6(5):e18846.
71. Le LP, Nielsen GP, Rosenberg AE, Thomas D, Batten JM, Deshpande V, et al. Recurrent chromosomal copy number alterations in sporadic chordomas. *PloS One.* 2011;6(5):e18846.
72. Almefty KK, Pravdenkova S, Sawyer J, Al-Mefty O. Impact of cytogenetic abnormalities on the management of skull base chordomas. *J Neurosurg.* 2009;110(4):715 - 24.
73. Choy E, MacConaill LE, Cote GM, Le LP, Shen JK, Nielsen GP, et al. Genotyping cancer-associated genes in chordoma identifies mutations in oncogenes and areas of chromosomal loss involving CDKN2A, PTEN, and SMARCB1. *PloS One.* 2014;9(7):e101283.
74. Enzinger FM. Epithelioid sarcoma. A sarcoma simulating a granuloma or a carcinoma. *Cancer.* nov 1970;26(5):1029 - 41.
75. Guillou L, Wadden C, Coindre JM, Krausz T, Fletcher CD. « Proximal-type » epithelioid sarcoma, a distinctive aggressive neoplasm showing rhabdoid features. Clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study of a series. *Am J Surg Pathol.* févr 1997;21(2):130 - 46.
76. Goldblum JR, Weiss SW, Folpe AL. *Enzinger and Weiss' Soft Tissue Tumors.* 6^{ème} édition. Philadelphia : Elsevier 2013.
77. Chbani L, Guillou L, Terrier P, Decouvelaere AV, Grégoire F, Terrier-Lacombe MJ, et al. Epithelioid sarcoma: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 106 cases from the French sarcoma group. *Am J Clin Pathol.* 2009;131(2):222 - 7.
78. Miettinen M, Fanburg-Smith JC, Virolainen M, Shmookler BM, Fetsch JF. Epithelioid sarcoma: an immunohistochemical analysis of 112 classical and variant cases and a discussion of the differential diagnosis. *Hum Pathol.* 1999;30(8):934 - 42.
79. Smith MEF, Awasthi R, O'Shaughnessy S, Fisher C. Evaluation of perineurial differentiation in epithelioid sarcoma. *Histopathology.* 2005;47(6):575 - 81.
80. Modena P, Lualdi E, Facchinetti F, Galli L, Teixeira MR, Pilotti S, et al. SMARCB1/INI1 tumor suppressor gene is frequently inactivated in epithelioid sarcomas. *Cancer Res.* 2005;65(10):4012 - 9.
81. Orrock JM, Abbott JJ, Gibson LE, Folpe AL. INI1 and GLUT-1 expression in epithelioid sarcoma and its cutaneous neoplastic and nonneoplastic mimics. *Am J Dermatopathol.* 2009;31(2):152 - 6.
82. Hornick JL, Dal Cin P, Fletcher CDM. Loss of INI1 expression is characteristic of both conventional and proximal-type epithelioid sarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(4):542 - 50.
83. Kohashi K, Izumi T, Oda Y, Yamamoto H, Tamiya S, Taguchi T, et al. Infrequent SMARCB1/INI1 gene alteration in epithelioid sarcoma: a useful tool in distinguishing epithelioid sarcoma from malignant rhabdoid tumor. *Hum Pathol.* 2009;40(3):349 - 55.
84. Lualdi E, Modena P, Debiec-Rychter M, Pedeutour F, Teixeira MR, Facchinetti F, et al. Molecular cytogenetic characterization of proximal-type epithelioid sarcoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2004;41(3):283 - 90.
85. Le Loarer F, Zhang L, Fletcher CD, Ribeiro A, Singer S, Italiano A, et al. Consistent SMARCB1 homozygous deletions in epithelioid sarcoma and in a subset of myoepithelial carcinomas can be reliably detected by FISH in archival material. *Genes Chromosomes Cancer.* 2014;53(6):475 - 86.

86. Cordoba JC, Parham DM, Meyer WH, Douglass EC. A new cytogenetic finding in an epithelioid sarcoma, t(8;22)(q22;q11). *Cancer Genet Cytogenet.* 1994;72(2):151 - 4.
87. Gasparini P, Facchinetti F, Boeri M, Lorenzetto E, Livio A, Gronchi A, et al. Prognostic determinants in epithelioid sarcoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2011;47(2):287 - 95.
88. Sullivan LM, Folpe AL, Pawel BR, Judkins AR, Biegel JA. Epithelioid sarcoma is associated with a high percentage of SMARCB1 deletions. *Mod Pathol.* 2013;26(3):385 - 92.
89. Flucke U, Slootweg PJ, Mentzel T, Pauwels P, Hulsebos TJM. Re: Infrequent SMARCB1/INI1 gene alteration in epithelioid sarcoma: a useful tool in distinguishing epithelioid sarcoma from malignant rhabdoid tumor: Direct evidence of mutational inactivation of SMARCB1/INI1 in epithelioid sarcoma. *Hum Pathol.* 2009;40(9):1361 - 2.
90. Jawad MU, Extein J, Min ES, Scully SP. Prognostic factors for survival in patients with epithelioid sarcoma: 441 cases from the SEER database. *Clin Orthop.* 2009;467(11):2939 - 48.
91. Wolf PS, Flum DR, Tanas MR, Rubin BP, Mann GN. Epithelioid sarcoma: the University of Washington experience. *Am J Surg.* 2008;196(3):407 - 12.
92. Pink D, Richter S, Gerdes S, Andreou D, Tunn P-U, Busemann C, et al. Gemcitabine and docetaxel for epithelioid sarcoma: results from a retrospective, multi-institutional analysis. *Oncology.* 2014;87(2):95 - 103.
93. Enzinger FM, Shiraki M. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma. An analysis of 34 cases. *Hum Pathol.* 1972;3(3):421 - 35.
94. Agaram NP, Zhang L, Sung Y-S, Singer S, Antonescu CR. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma with non-EWSR1-NR4A3 variant fusions correlate with rhabdoid phenotype and high-grade morphology. *Hum Pathol.* 2014;45(5):1084 - 91.
95. Hisaoka M, Hashimoto H. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: updated clinicopathological and molecular genetic characteristics. *Pathol Int.* 2005;55(8):453 - 63.
96. Sangoi AR, Dulai MS, Beck AH, Brat DJ, Vogel H. Distinguishing chordoid meningiomas from their histologic mimics: an immunohistochemical evaluation. *Am J Surg Pathol.* 2009;33(5):669 - 81.
97. Kohashi K, Oda Y, Yamamoto H, Tamiya S, Oshiro Y, Izumi T, et al. SMARCB1/INI1 protein expression in round cell soft tissue sarcomas associated with chromosomal translocations involving EWS: a special reference to SMARCB1/INI1 negative variant extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(8):1168 - 74.
98. Benini S, Cocchi S, Gamberi G, Magagnoli G, Vogel D, Ghinelli C, et al. Diagnostic utility of molecular investigation in extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *J Mol Diagn JMD.* 2014;16(3):314 - 23.
99. Sjögren H, Meis-Kindblom JM, Orndal C, Bergh P, Ptaszynski K, Aman P, et al. Studies on the molecular pathogenesis of extraskeletal myxoid chondrosarcoma-cytogenetic, molecular genetic, and cDNA microarray analyses. *Am J Pathol.* 2003;162(3):781 - 92.
100. Broehm CJ, Wu J, Gullapalli RR, Bocklage T. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma with a t(9;16)(q22;p11.2) resulting in a NR4A3-FUS fusion. *Cancer Genet.* 2014;207(6):276 - 80.
101. Sjögren H, Meis-Kindblom JM, Orndal C, Bergh P, Ptaszynski K, Aman P, et al. Studies on the molecular pathogenesis of extraskeletal myxoid chondrosarcoma-cytogenetic, molecular genetic, and cDNA microarray analyses. *Am J Pathol.* 2003;162(3):781 - 92.
102. Panagopoulos I, Mertens F, Isaksson M, Domanski HA, Brosjö O, Heim S, et al. Molecular genetic characterization of the EWS/CHN and RBP56/CHN fusion genes in extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer.* 2002;35(4):340 - 52.

103. Drilon AD, Popat S, Bhuchar G, D'Adamo DR, Keohan ML, Fisher C, et al. Extraskeletal myxoid chondrosarcoma: a retrospective review from 2 referral centers emphasizing long-term outcomes with surgery and chemotherapy. *Cancer*. 2008;113(12):3364 - 71.
104. Stacchiotti S, Pantaleo MA, Astolfi A, Dagrada GP, Negri T, Dei Tos AP, et al. Activity of sunitinib in extraskeletal myxoid chondrosarcoma. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2014;50(9):1657 - 64.
105. Nakayama Y, Watanabe M, Suzuki K, Usuda H, Emura I, Ogura R, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor of the trigeminal nerve: clinicopathologic features in a young adult patient. *Neuropathol Off J Jpn Soc Neuropathol*. 2013;33(5):541 - 6.
106. Carter JM, O'Hara C, Dundas G, Gilchrist D, Collins MS, Eaton K, et al. Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor arising in a schwannoma, in a patient with « neuroblastoma-like » schwannomatosis and a novel germline SMARCB1 mutation. *Am J Surg Pathol*. 2012;36(1):154 - 60.
107. Zou C, Smith KD, Liu J, Lahat G, Myers S, Wang W-L, et al. Clinical, pathological, and molecular variables predictive of malignant peripheral nerve sheath tumor outcome. *Ann Surg*. 2009;249(6):1014 - 22.
108. Rekhi B, Sable M, Jambhekar NA. Histopathological, immunohistochemical and molecular spectrum of myoepithelial tumours of soft tissues. *Virchows Arch Int J Pathol*. 2012;461(6):687 - 97.
109. Gleason BC, Fletcher CDM. Myoepithelial carcinoma of soft tissue in children: an aggressive neoplasm analyzed in a series of 29 cases. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(12):1813 - 24.
110. Antonescu CR, Zhang L, Chang N-E, Pawel BR, Travis W, Katabi N, et al. EWSR1-POU5F1 fusion in soft tissue myoepithelial tumors. A molecular analysis of sixty-six cases, including soft tissue, bone, and visceral lesions, showing common involvement of the EWSR1 gene. *Genes Chromosomes Cancer*. 2010;49(12):1114 - 24.
111. Hornick JL, Fletcher CDM. Myoepithelial tumors of soft tissue: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 101 cases with evaluation of prognostic parameters. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(9):1183 - 96.
112. Davis CJ, Mostofi FK, Sesterhenn IA. Renal medullary carcinoma. The seventh sickle cell nephropathy. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(1):1 - 11.
113. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. *WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. Lyon : IARC 2004.
114. Cheng JX, Tretiakova M, Gong C, Mandal S, Krausz T, Taxy JB. Renal medullary carcinoma: rhabdoid features and the absence of INI1 expression as markers of aggressive behavior. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc*. 2008;21(6):647 - 52.
115. Calderaro J, Moroch J, Pierron G, Pedetour F, Grison C, Maillé P, et al. SMARCB1/INI1 inactivation in renal medullary carcinoma. *Histopathology*. 2012;61(3):428 - 35.
116. Liu Q, Galli S, Srinivasan R, Linehan WM, Tsokos M, Merino MJ. Renal medullary carcinoma: molecular, immunohistochemistry, and morphologic correlation. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(3):368 - 74.
117. Gatalica Z, Lilleberg SL, Monzon FA, Koul MS, Bridge JA, Knezetic J, et al. Renal medullary carcinomas: histopathologic phenotype associated with diverse genotypes. *Hum Pathol*. 2011;42(12):1979 - 88.
118. Agaimy A, Rau TT, Hartmann A, Stoeck R. SMARCB1 (INI1)-negative rhabdoid carcinomas of the gastrointestinal tract: clinicopathologic and molecular study of a highly aggressive variant with literature review. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(7):910 - 20.

119. Bishop JA, Antonescu CR, Westra WH. SMARCB1 (INI-1)-deficient carcinomas of the sinonasal tract. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(9):1282 - 9.
120. Trobaugh-Lotrario AD, Tomlinson GE, Finegold MJ, Gore L, Feusner JH. Small cell undifferentiated variant of hepatoblastoma: adverse clinical and molecular features similar to rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(3):328 - 34.
121. Eaton KW, Tooke LS, Wainwright LM, Judkins AR, Biegel JA. Spectrum of SMARCB1/INI1 mutations in familial and sporadic rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(1):7 - 15.
122. Plotkin SR, Blakeley JO, Evans DG, Hanemann CO, Hulsebos TJM, Hunter-Schaedle K, et al. Update from the 2011 International Schwannomatosis Workshop: From genetics to diagnostic criteria. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(3):405 - 16.
123. Hulsebos TJM, Plomp AS, Wolterman RA, Robanus-Maandag EC, Baas F, Wesseling P. Germline mutation of INI1/SMARCB1 in familial schwannomatosis. *Am J Hum Genet*. 2007;80(4):805 - 10.
124. Van den Munckhof P, Christiaans I, Kenter SB, Baas F, Hulsebos TJM. Germline SMARCB1 mutation predisposes to multiple meningiomas and schwannomas with preferential location of cranial meningiomas at the falx cerebri. *Neurogenetics*. 2012;13(1):1 - 7.
125. Sestini R, Bacci C, Provenzano A, Genuardi M, Papi L. Evidence of a four-hit mechanism involving SMARCB1 and NF2 in schwannomatosis-associated schwannomas. *Hum Mutat*. 2008;29(2):227 - 31.
126. Christiaans I, Kenter SB, Brink HC, van Os T a. M, Baas F, van den Munckhof P, et al. Germline SMARCB1 mutation and somatic NF2 mutations in familial multiple meningiomas. *J Med Genet*. 2011;48(2):93 - 7.
127. Rieske P, Zakrzewska M, Piaskowski S, Jaskólski D, Sikorska B, Papierz W, et al. Molecular heterogeneity of meningioma with INI1 mutation. *Mol Pathol MP*. 2003;56(5):299 - 301.
128. Schmitz U, Mueller W, Weber M, Sévenet N, Delattre O, von Deimling A. INI1 mutations in meningiomas at a potential hotspot in exon 9. *Br J Cancer*. 2001;84(2):199 - 201.
129. Brastianos PK, Horowitz PM, Santagata S, Jones RT, McKenna A, Getz G, et al. Genomic sequencing of meningiomas identifies oncogenic SMO and AKT1 mutations. *Nat Genet*. 2013;45(3):285 - 9.
130. Chaubal A, Paetau A, Zoltick P, Miettinen M. CD34 immunoreactivity in nervous system tumors. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1994;88(5):454 - 8.
131. Hahn HP, Bundock EA, Hornick JL. Immunohistochemical staining for claudin-1 can help distinguish meningiomas from histologic mimics. *Am J Clin Pathol*. 2006;125(2):203 - 8.
132. Perry A, Fuller CE, Judkins AR, Dehner LP, Biegel JA. INI1 expression is retained in composite rhabdoid tumors, including rhabdoid meningiomas. *Mod Pathol*. 2005;18(7):951 - 8.
133. Sun SQ, Hawasli AH, Huang J, Chicoine MR, Kim AH. An evidence-based treatment algorithm for the management of WHO Grade II and III meningiomas. *Neurosurg Focus*. mars 2015;38(3):E3.
134. Forbes SA, Beare D, Gunasekaran P, Leung K, Bindal N, Boutselakis H, Ding M, Bamford S, Cole C, Ward S, Kok CY, Jia M, De T, Teague JW, Stratton MR, McDermott U, Campbell PJ. COSMIC : Exploring the world's knowledge of somatic mutations in human cancer. *Nucleic Acids Res*. 2015 Jan;43.
135. McLaren W, Pritchard B, Rios D, Chen Y, Flicek P, Cunningham F. Deriving the consequences of genomic variants with the Ensembl API and SNP Effect Predictor. *Bioinforma Oxf Engl*. 2010;26(16):2069 - 70.

136. Robinson JT, Thorvaldsdóttir H, Winckler W, Guttman M, Lander ES, Getz G, et al. Integrative genomics viewer. *Nat Biotechnol.* 2011;29(1):24 - 6.
137. Kumar P, Henikoff S, Ng PC. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nat Protoc.* 2009;4(7):1073 - 81.
138. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, Ramensky VE, Gerasimova A, Bork P, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nat Methods.* 2010;7(4):248 - 9.
139. Sherry ST, Ward MH, Kholodov M, Baker J, Phan L, Smigielski EM, et al. dbSNP: the NCBI database of genetic variation. *Nucleic Acids Res.* 2001;29(1):308 - 11.
140. Shivapathasundram G, Sammons V, Darwish B. Spinal intradural myxoid chondrosarcoma. *J Neurosurg Spine.* 2012;17(4):280 - 4.
141. Kotil K, Bilge T, Olagac V. Primary intradural myxoid chondrosarcoma: a case report and review in the literature. *J Neurooncol.* 2005;75(2):169 - 72.
142. Kurtkaya-Yapıcıer O, Scheithauer BW, Dedrick DJ, Wascher TM. Primary epithelioid sarcoma of the dura: case report. *Neurosurgery.* 2002;50(1):198 - 202; discussion 202 - 3.
143. Van den Munckhof P, Germans MR, Schouten-van Meeteren AYN, Oldenburger F, Troost D, Vandertop WP. Recurring intracranial malignant peripheral nerve sheath tumor: case report and systematic review of the literature. *Neurosurgery.* 2011;68(4):E1152 - 8; discussion E1159.
144. Erdogan S, Rodriguez FJ, Scheithauer BW, Abell-Aleff PC, Rabin M. Malignant myoepithelioma of cranial dura. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(5):807 - 11.
145. Raisanen J, Biegel JA, Hatanpaa KJ, Judkins A, White CL, Perry A. Chromosome 22q deletions in atypical teratoid/rhabdoid tumors in adults. *Brain Pathol Zurich Switz.* 2005;15(1):23 - 8.
146. Arita K, Sugiyama K, Sano T, Oka H. Atypical teratoid/rhabdoid tumour in sella turcica in an adult. *Acta Neurochir (Wien).* 2008;150(5):491 - 5; discussion 496.
147. Park HG, Yoon JH, Kim SH, Cho KH, Park HJ, Kim SH, et al. Adult-onset sellar and suprasellar atypical teratoid rhabdoid tumor treated with a multimodal approach: a case report. *Brain Tumor Res Treat.* 2014;2(2):108 - 13.
148. Takahashi K, Nishihara H, Katoh M, Yoshinaga T, Mahabir R, Kanno H, et al. Case of atypical teratoid/rhabdoid tumor in an adult, with long survival. *Brain Tumor Pathol.* 2011;28(1):71 - 6.
149. Las Heras F, Pritzker KPH. Adult variant of atypical teratoid/rhabdoid tumor: immunohistochemical and ultrastructural confirmation of a rare tumor in the sella tursica. *Pathol Res Pract.* 2010;206(11):788 - 91.
150. Samaras V, Stamatelli A, Samaras E, Stergiou I, Konstantopoulou P, Varsos V, et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the central nervous system in an 18-year-old patient. *Clin Neuropathol.* 2009;28(1):1 - 10.
151. Takei H, Adesina AM, Mehta V, Powell SZ, Langford LA. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the pineal region in an adult. *J Neurosurg.* 2010;113(2):374 - 9.
152. Zarovnaya EL, Pallatroni HF, Hug EB, Ball PA, Cromwell LD, Pipas JM, et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumor of the spine in an adult: case report and review of the literature. *J Neurooncol.* 2007;84(1):49 - 55.
153. Chacko G, Chacko AG, Dunham CP, Judkins AR, Biegel JA, Perry A. Atypical teratoid/rhabdoid tumor arising in the setting of a pleomorphic xanthoastrocytoma. *J Neurooncol.* 2007;84(2):217 - 22.

154. Makuria AT, Rushing EJ, McGrail KM, Hartmann D-P, Azumi N, Ozdemirli M. Atypical teratoid rhabdoid tumor (AT/RT) in adults: review of four cases. *J Neurooncol.* 2008;88(3):321 - 30.
155. Schneiderhan TM, Beseoglu K, Bergmann M, Neubauer U, Macht S, Hänggi D, et al. Sellar atypical teratoid/rhabdoid tumours in adults. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2011;37(3):326 - 9.
156. Shonka NA, Armstrong TS, Prabhu SS, Childress A, Choi S, Langford LA, et al. Atypical teratoid/rhabdoid tumors in adults: a case report and treatment-focused review. *J Clin Med Res.* 2011;3(2):85 - 92.
157. Malumbres M, Pérez de Castro I. Aurora kinase A inhibitors: promising agents in antitumoral therapy. *Expert Opin Ther Targets.* 2014;18(12):1377 - 93.
158. Wetmore C, Boyett J, Li S, Lin T, Bendel A, Gajjar A, et al. Alisertib is active as single agent in recurrent atypical teratoid rhabdoid tumors in 4 children. *Neuro-Oncol.* 2015.
159. Alarcon-Vargas D, Zhang Z, Agarwal B, Challagulla K, Mani S, Kalpana GV. Targeting cyclin D1, a downstream effector of INI1/hSNF5, in rhabdoid tumors. *Oncogene.* 2006;25(5):722 - 34.
160. Knutson SK, Warholic NM, Wigle TJ, Klaus CR, Allain CJ, Raimondi A, et al. Durable tumor regression in genetically altered malignant rhabdoid tumors by inhibition of methyltransferase EZH2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(19):7922 - 7.
161. Kerl K, Moreno N, Holsten T, Ahlfeld J, Mertins J, Hotfilder M, et al. Arsenic trioxide inhibits tumor cell growth in malignant rhabdoid tumors in vitro and in vivo by targeting overexpressed Gli1. *Int J Cancer J Int Cancer.* 2014;135(4):989 - 95.

RESUME

Introduction

L'inactivation du gène *SMARCB1* a initialement été décrite dans les tumeurs rhabdoïdes de l'enfant. Depuis, le spectre des tumeurs *SMARCB1*-déficiences s'est progressivement développé, constituant un groupe hétérogène de tumeurs, sans localisation méningée décrite, à ce jour.

Nous rapportons deux cas adultes de tumeurs méningées primitives malignes *SMARCB1*-déficiences histologiquement inclassables. Notre objectif était de les caractériser au niveau clinique, anatomopathologique, génomique et évolutif. Notre hypothèse était que ces deux tumeurs pourraient correspondre à une nouvelle entité *SMARCB1*-déficiences.

Matériels et méthodes

Ces deux cas ont été étudiés histologiquement, par immunohistochimie, par hybridation génomique comparative sur puce à ADN (CGH-array), par hybridation in situ en fluorescence (FISH) et par séquençage de nouvelle génération.

Résultats

La tumeur n°1 correspondait à une masse frontale, histologiquement hétérogène, avec des territoires rhabdoïdes, sarcomatoïdes, choroïdes et à cellules immatures. Positives pour l'EMA et le CD34, les cellules tumorales n'exprimaient pas *SMARCB1*. La CGH-array montrait deux délétions segmentaires du chromosome 22, incluant le gène *SMARCB1*. Il n'était pas détecté de mutation inactivatrice sur l'allèle restant du gène *SMARCB1*. Après exérèse chirurgicale et radiothérapie, le patient était en rémission (suivi de 7 ans). La tumeur n°2 apparaissait sous forme de multiples nodules leptoméningés. Elle était constituée de cellules immatures fusiformes et rondes sur un fond myxoïde, EMA et CD34 positives, *SMARCB1* négatives. La CGH-array et la FISH montraient une délétion homozygote de *SMARCB1*. Après une réponse partielle à la chimiothérapie, la maladie était toujours évolutive, 20 mois après le diagnostic.

Les analyses immunohistochimiques et génomiques ne permettaient pas de rattacher formellement ces deux tumeurs à une entité connue du spectre *SMARCB1*-déficiences.

Conclusion

Nous décrivons, pour la première fois, deux tumeurs méningées *SMARCB1*-déficiences. Nous pensons qu'il s'agit d'une nouvelle entité, spécifique des méninges et qu'il est préférable, à ce stade, d'étiqueter ces tumeurs : « tumeurs méningées *SMARCB1*-déficiences ».

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.