Paris, le 24 avril 2020 - Une équipe de recherche composée de Mehdi Touat (Sorbonne Université/AP-HP) et Franck Bielle (Sorbonne Université/AP-HP), au sein de l'équipe « Génétique et développement des tumeurs cérébrales » à l'Institut du Cerveau (Sorbonne Université/Inserm/CNRS) et des services de neuro-oncologie et de neuropathologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière AP-HP, vient de mettre en évidence des changements génétiques dans certains gliomes en récidive, à l'origine de l'acquisition de résistance à la chimiothérapie. Au-delà de son approche très complète sur différents aspects d'analyses moléculaires et mécanistiques, leur étude, parue dans *Nature* le 15 avril, traite du plus grand échantillon jamais exploré en matière de tumeurs cérébrales.

Les gliomes sont les tumeurs cérébrales primitives malignes les plus fréquentes chez l'adulte. Leur traitement est particulièrement difficile, non seulement du fait de leur localisation limitant la chirurgie, mais aussi car elles développent de façon quasi systématique une résistance aux traitements par radiothérapie et chimiothérapie. Les gliomes finissent par récidiver. Cependant, à l'échelle individuelle, déterminer pourquoi et comment ils échappent aux traitements reste encore très difficile en clinique. « *Il existait quelques cas décrits de récidive tumorale avec ce qu'on appelle une hypermutation, c'est-à-dire une tumeur dont le nombre de mutations du génome est excessivement élevé en comparaison à la moyenne des tumeurs. Les phénomènes biologiques à l'origine de ce phénomène inhabituel et leur lien éventuel avec l'acquisition de résistance aux traitements n'étaient pas connus. Par ailleurs, dans d'autres types de cancers, l'immunothérapie est plus souvent efficace en cas d'hypermutation mais cette approche n'avait pas été testée dans les gliomes* », explique Franck Bielle.

La présente étude a réuni plusieurs centres experts en neuro-oncologie[1] En mettant leurs ressources en commun, et grâce à l'intégration de banques publiques et de données issues d'un partenariat avec l'entreprise américaine Foundation Medicine, les chercheurs ont obtenu un échantillon global de 10 000 tumeurs, le premier de cette taille pour une étude en cancérologie sur un seul type de cancer. «
*L'objet de ce travail était de déterminer les mécanismes d'hypermutation dans les gliomes et la caractérisation de leur rôle dans la résistance aux traitements standards. Comprendre comment la tumeur résiste permet d'adapter les traitements et d'envisager de nouvelles pistes thérapeutiques comme l'immunothérapie. Pour répondre à ces questions, nous avons combiné pour la première fois l'analyse d'une très large base de gliomes caractérisés par séquençage à haut débit, avec des approches expérimentales dans
des modèles de gliomes, et l'analyse de données provenant de patients atteints de gliomes*

*traités par immunothérapie
», poursuit Mehdi Touat.*

[1] L'équipe « Génétique et développement des tumeurs Cérébrales » de l'Institut du Cerveau (Sorbonne Université/Inserm/CNRS), les départements de neuro-oncologie et de neuropathologie et la tumorothèque de l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière (AP-HP/Sorbonne Université/SIRIC CURAMUS) en collaboration avec les départements de neuro-oncologie et de neuropathologie et plusieurs équipes de recherche du Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital et Boston Children's Hospital (Harvard Medical School, Boston)

Procédant en deux temps, les chercheurs ont tout d'abord établi la prévalence du phénomène d'hypermutation et retrouvé jusqu'à 50% des récidives dans des sous-types de gliomes présentant une forte chimiosensibilité lors du diagnostic initial. Ils montrent une association claire entre le phénomène d'hypermutation et le témozolomide, la chimiothérapie la plus couramment utilisée pour traiter les gliomes. Les hypermutations ne se développent qu'après exposition au traitement par témozolomide et qui plus est si celui-ci a été efficace sur la première tumeur.

La seconde étape de leur travail a ensuite été de comprendre le mécanisme mis en jeu dans l'apparition de cette résistance. Les scientifiques ont donc cherché la présence d'altérations de gènes spécifiques dans ces tumeurs hypermutées. Ils ont identifié 4 gènes mutés de façon quasi systématique, faisant tous partie d'une voie de réparation de l'ADN appelée le « Mismatch repair » ou MMR (système de réparation des mésappariements de l'ADN). En générant des mutations artificielles de ces gènes dans des modèles expérimentaux, ils mettent en évidence l'apparition d'une résistance spécifique au témozolomide. D'autre part, in vitro, le témozolomide appliqué à des cellules présentant une inactivation des gènes MMR produit la même hypermutation que celle présente chez les patients. « *Nous avons établi un lien mécanistique clair entre le témozolomide, l'inactivation de ces gènes du MMR conférant la résistance à ce traitement et l'exposition continue à ce traitement qui mène à cette hypermutation très caractéristique dans la récidive tumorale. Cela nous a également permis de montrer que, contrairement au témozolomide, d'autres traitements utilisés dans les gliomes restent efficaces dans les récidives avec hypermutation*
», précise Franck Bielle.

Les anomalies du MMR sont également fréquemment retrouvées dans d'autres types de cancers comme les cancers colorectaux, endométriaux ou de l'estomac et sont associées à une forte réaction immunitaire. Dans les gliomes, ces anomalies du MMR acquises sous traitement ont des effets très particuliers qu'on ne retrouve pas dans les autres cancers, notamment une réponse du système immunitaire beaucoup plus faible. Les tumeurs cérébrales parviendraient à mettre en œuvre des mécanismes d'immunosuppression si forts que malgré l'accumulation des dizaines de milliers de mutations, elles ne sont toujours pas reconnues par le système immunitaire comme des cellules anormales à détruire. « *Il s'agit ici d'une différence très frappante avec les autres cancers associés à des déficiences du système MMR, avec un impact thérapeutique important. En effet, dans les cancers colorectaux avec déficience du système MMR, une efficacité majeure de certaines immunothérapies par inhibiteurs de checkpoints est désormais connue. Les données cliniques de patients atteints de gliomes et traités avec la même approche ne montrent malheureusement pas une efficacité suffisante pour les patients* » précise Mehdi Touat.

Les résultats obtenus vont permettre de donner une information sur la réponse à la chimiothérapie lors du diagnostic des tumeurs et au cours du traitement, notamment en cas de récidive après chimiothérapie où l'utilisation de techniques de séquençage haut débit de l'ADN pourrait donner lieu à une adaptation personnalisée du traitement. Si ces découvertes ne remettent pas en cause l'utilisation du témozolomide, qui a monté d'importants gains en survie et n'entraîne pas d'hypermutations chez la majorité des patients, en revanche l'identification de ce phénomène pourrait faciliter l'orientation vers un choix de traitement plus précis et efficace.

« La question qui se pose à présent est avant tout de savoir comment les autres tumeurs qui

n'évoluent pas vers l'hypermutation finissent par résister à la chimiothérapie. Il nous faut aussi comprendre les spécificités du microenvironnement de ces gliomes hypermutés, empêchant une reconnaissance de la tumeur par le système immunitaire et ouvrant ainsi la voie à une immunothérapie en neuro-oncologie » concluent les deux cliniciens-chercheurs.

Référence :

Mechanisms and therapeutic implications of hypermutation in gliomas, Mehdi Touat, Yvonne Y. Li et al,

Nature

DOI : https://doi.org/10.1038/s41586-020-2209-9

À propos de Sorbonne Université:

Sorbonne Université, née de la fusion des universités Paris-Sorbonne et Pierre et Marie Curie, est une université pluridisciplinaire de recherche intensive de rang mondial. Sorbonne Université couvre tout l'éventail disciplinaire des lettres, de la médecine et des sciences. Ancrée au coeur de Paris, présente en région, elle est engagée pour la réussite de ses étudiants et s'attache à répondre aux enjeux scientifiques du 21eÂÂÂ siècle et à transmettre les connaissances issues de ses laboratoires et de ses équipes de recherche à la société toute entière. Grâce à ses près de 55 000 étudiants, 6 700 enseignants-chercheurs et chercheurs et 4 900 personnels administratifs et techniques qui la font vivre au quotidien, Sorbonne Université se veut diverse, créatrice, innovante et ouverte sur le monde. Avec le Museum National d'Histoire Naturelle, l'Université de Technologie de Compiègne, l'INSEAD, le Pôle Supérieur Paris Boulogne Billancourt et France Education Internatinal, elle forme l'Alliance Sorbonne Université. La diversité des membres de l'Alliance Sorbonne Université favorise une approche globale de l'enseignement et de la recherche. Elle promeut l'accès de tous au savoir et développe de nombreux programmes et projets communs en formation initiale, continue et tout au long de la vie dans toutes les disciplines. Sorbonne Université est membre de l'Alliance 4EU+, un nouveau modèle d'université européenne, avec les universités Charles de Prague (République Tchèque), de Heidelberg (Allemagne), de Varsovie (Pologne), de Milan (Italie) et de Copenhague (Danemark).