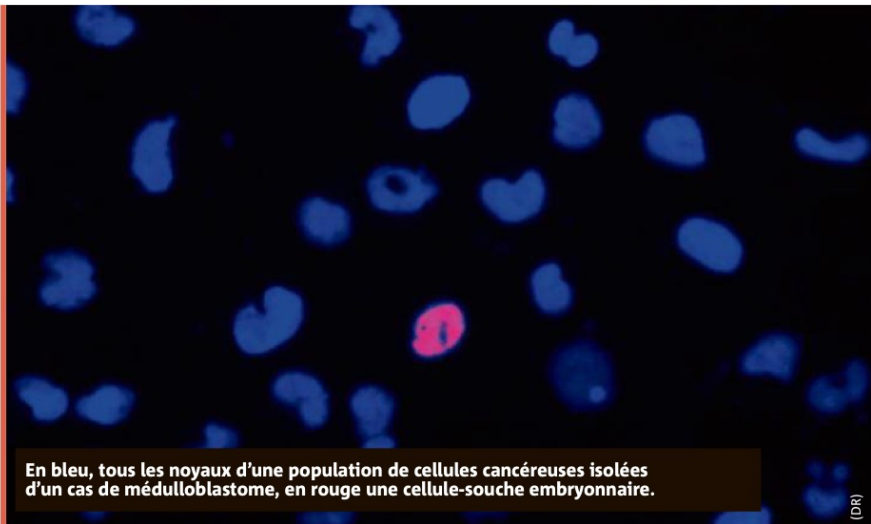


Tumeur cérébrale pédiatrique

UNE PISTE CONTRE LES RECHUTES

Recherche



En bleu, tous les noyaux d'une population de cellules cancéreuses isolées d'un cas de médulloblastome, en rouge une cellule-souche embryonnaire.

Leur implication dans les rechutes des tumeurs cérébrales chez les enfants ne fait plus aucun doute. Une équipe de chercheurs monégasques développe une nouvelle stratégie pour contrecarrer l'action des cellules dites souches.

Is ont 3, 4 ou 5 ans, moins de 10 ans pour les plus âgés, lorsque ce diagnostic vient bouleverser leur vie et celle de leur famille : tumeur au cerveau. Une maladie redoutable qui emportait, il y a huit ans, le jeune Flavien, et incitait son père, Denis Maccario, à créer une Fondation destinée à soutenir des recherches, encore en friche, sur cette maladie. Parmi les équipes que cette Fondation accompagne, celle de Vincent Picco, au Centre scientifique de Monaco (CSM). Dédiées à l'oncologie pédiatrique et la neurogénèse, ses recherches, menées en collaboration avec l'équipe de Gilles Pagès à l'Ircan⁽¹⁾ à Nice, viennent d'aboutir à des découvertes majeures publiées dans la revue *Cancers*.

Résistance à la chimio et à la radiothérapie

« Elles concernent le médulloblastome, qui est la tumeur cérébrale maligne la plus fréquente chez les enfants (20 % des tumeurs embryonnaires du système nerveux central), précise Vincent Picco. Les tumeurs en général, et celle-ci en particulier, sont composées de cellules hétérogènes. Nos recherches ont porté sur une sous-population particulière de cellules tumorales, nommées cellules embryonnaires souches. » Un choix stratégique, guidé par certaines de leurs caractéristiques. « Elles ont la capacité de s'auto-renouveler, ont un cycle cellulaire réduit – elles prolifèrent peu, voire pas du tout. Autant de propriétés qui leur permettent de résister aux traitements classiques : radio et chimiothérapie, systématiquement appli-

qués en complément de la chirurgie de résection. » Ces populations de cellules sont ainsi rendues responsables des rechutes. « C'est vrai pour les tumeurs en général, mais encore davantage dans le cas des tumeurs cérébrales pédiatriques, où ces caractéristiques embryonnaires sont encore plus marquées. »

Reprogrammer les cellules responsables des rechutes

Dans le cas des médulloblastomes, le risque de récurrence est ainsi rarement exclu, même après que la tumeur a été réséquée. « Lorsque l'on réalise une chirurgie du cerveau, il est souvent difficile d'enlever toute la tumeur du fait de structures à préserver. Et même lorsqu'on y parvient, il n'est jamais certain qu'il ne reste pas des cellules cancéreuses, embryonnaires en particulier. » Comment contrecarrer le rôle des cellules-souches cancéreuses dans la résistance aux traitements et la survenue de récurrence ? Le Dr Doria Filippini, au sein de l'équipe de Vincent Picco, a élaboré la stratégie suivante : faire perdre à ces cellules leurs caractéristiques de cellules-souches et les rendre ainsi accessibles à la chimio et à la radiothérapie. De quelle façon ? En les reprogrammant, comme on le ferait pour un ordinateur que l'on souhaite réinitialiser. « C'est une approche thérapeutique très innovante, jamais mise en œuvre jusqu'ici dans le traitement de

« Les rendre vulnérables aux traitements classiques »

cancers pédiatriques du cerveau, explique le Dr Doria Filippini. Elle consiste à faire perdre aux cellules embryonnaires souches leurs caractéristiques grâce à des actions précises, appropriées, qui vont interférer avec les mécanismes de signalisation de ces cellules. On peut ainsi les rendre vulnérables aux traitements classiques et réduire les risques de récurrence de la maladie. »

Un certain nombre de molécules capables de changer le destin de ces cellules « maléfiques » ont déjà été identifiées par l'équipe, mais aucune parmi elles n'est utilisée en clinique. Plusieurs étapes restent donc à franchir avant que ces recherches préliminaires ne trouvent une traduction concrète. Il reste qu'elles ouvrent des voies qui redonnent de l'espoir, alors que les phénomènes de rechute des tumeurs cérébrales assombrissent grandement leur pronostic. Intéressé par les découvertes des chercheurs monégasques, un hôpital pédiatrique à Chicago⁽²⁾ s'est d'ores et déjà déclaré prêt à démarrer des études chez l'animal. De quoi enthousiasmer Vincent Picco, qui envisage déjà la suite. « Pour les cancers pédiatriques du cerveau, la validation pré-clinique de nos résultats permettra de délimiter les conditions dans lesquelles cette approche de reprogrammation pourrait être implémentée dans la stratégie de prise en charge de ces cancers. »

Et peut-être à terme, d'autres cancers. Le principe de traitement proposé par l'équipe du CSM ouvre en effet des perspectives non seulement dans la lutte contre les cancers pédiatriques du cerveau, mais aussi contre d'autres types de cancers, y compris chez les adultes.

NANCY CATTAN
ncattan@nicematin.fr

1. Institut de recherche sur le cancer et le vieillissement de Nice.
2. Équipe du Professeur Xiao-Nan Li du Ann et Robert H. Lurie du Children's Hospital of Chicago.

Une intuition déjà ancienne

« Très tôt, dès les années trente, les chercheurs ont eu l'intuition que les tumeurs qui touchaient des enfants très jeunes, étaient liées à des « accidents » au cours du développement embryonnaire », relate le Dr Vincent Picco. Un postulat partagé par tous mais qui devra attendre les années 2019-2020 pour être conforté par des études scientifiques. « Elles ont permis de conclure que les cellules constitutives des tumeurs pédiatriques sont très proches, d'un point de vue génétique, de celles que l'on retrouve dans le fœtus en développement. » Ces cellules qui seraient impliquées dans le développement des tumeurs chez l'enfant seraient ainsi restées anormalement présentes à la fin de la vie fœtale. « Et c'est sans doute ce qui les a maintenues dans cet état embryonnaire qui les conduit à adopter un comportement anormal et participer au développement d'une tumeur. »



Prix international de recherche en oncologie pour Doria Filippini

Le Dr Doria Filippini a été lauréate en 2021 du Best Researcher Award, décerné par l'International Research Awards on Oncology and Cancer Research. Ce prix international de recherche en oncologie et en recherche sur le cancer encourage et honore des chercheurs et des organismes de recherche pour leurs contributions importantes pour l'avancement de la recherche dans leur domaine d'expertise. Au cours des dernières années, les travaux du Dr Doria Filippini ont conduit à un changement de paradigme dans le domaine de la résistance thérapeutique et de la rechute tumorale. Ils ont permis de proposer des thérapies totalement novatrices pour la prise en charge des patients.



De gauche à droite : Christopher Montemagno, William Echavidre, Nils Ravel, Valérie Vial, Thays Blanchard, Jérôme Durivault, Doria Filippini et Vincent Picco, chef d'équipe.

(DR)