



Découverte d'une mutation génique associée au neuroblastome familial

Découverte majeure dans le champ de l'oncogenèse ou simple progrès dans la prise en charge d'une pathologie rare ? Dirigée par le Dr Yael P. Mossé (Children's Hospital, Philadelphie), une équipe réunissant des médecins et des généticiens américains, belges et italiens a annoncé, dimanche 24 août sur le site de la revue *Nature*, avoir identifié un gène qui est directement impliqué dans la forme familiale du neuroblastome. Selon ses auteurs, cette découverte constitue une avancée tant dans le domaine de la thérapeutique et de la prévention ainsi que de la recherche fondamentale.

«Le neuroblastome est la tumeur extracrânienne la plus fréquente de l'enfant. Elle atteint environ 150 enfants par an en France et 500 enfants par an aux Etats-Unis (1 cas pour 100 000 enfants). Le pronostic est variable selon l'âge et le stade de dissémination. Chez le nourrisson de moins d'un an, il s'agit le plus souvent d'une tumeur localisée répondant généralement bien au traitement, voire régressant spontanément. Les formes disséminées représentent plus de 50% des cas au diagnostic quel que soit l'âge. Ces formes disséminées d'emblée peuvent être éradiquées chez environ 75% des nourrissons, et peuvent même parfois régresser spontanément, rappelle le Pr Raphaël Rousseau (Faculté de médecine Lyon Nord, Institut d'hématologie-oncologie pédiatrique, Centre Léon Bérard, Lyon) actuel secrétaire du comité "neuroblastome" de la Société française des cancers de l'enfant. Chez les enfants âgés de plus d'un an le pronostic est nettement moins favorable. Alors qu'on peut espérer guérir les formes localisées de l'enfant âgé de plus d'un an par des thérapeutiques conventionnelles, plus de 80% des enfants atteints de formes disséminées rechutent dans les trois ans qui suivent le diagnostic initial et pratiquement aucun de ces enfants ne survit à long terme.»

Le pronostic des nourrissons porteurs d'un neuroblastome localisé étant significativement meilleur, la question de l'intérêt d'un dépistage précoce s'est tout naturellement posée. Des études entreprises dans les années 1980 démontrèrent qu'il était possible de détecter une élévation des catécholamines urinaires dès l'âge de six mois. Une détection préclinique pourrait-elle améliorer la survie ? La

plupart des études qui furent alors mises en œuvre pour répondre à cette question montrèrent malheureusement un excès de diagnostics des formes favorables et non des formes les plus graves. Il est d'autre part probable que ces neuroblastomes ainsi détectés auraient spontanément régressés.

«Malgré les progrès réels réalisés pour les enfants atteints d'un neuroblastome de bas risque et de risque intermédiaire, la survie globale des enfants de haut risque demeure décourageante, concluait le Pr Rousseau dans une récente note de synthèse bibliographique consacrée à cette maladie. Les efforts de la recherche se focalisent sur l'identification de nouveaux gènes et de nouvelles voies de régulation du cycle cellulaire impliqués dans la tumorigenèse et la résistance aux drogues. Alors même qu'il est possible de diminuer l'intensité des thérapies proposées

«... l'espoir de guérison repose sur des approches innovantes ciblées sur la biologie des formes les plus agressives ...»

aux enfants de bas risque et de risque intermédiaire, il semble raisonnable de prédire que l'espoir de guérison des patients de haut risque repose désormais sur des approches innovantes ciblées sur la biologie des formes les plus agressives.»

On avait, ces derniers temps, pu établir certains liens entre la grande variété des formes cliniques du neuroblastome et l'expression de certains marqueurs biologiques et moléculaires. Certaines études rapportaient une prédisposition familiale portée par des anomalies en 16p12-13. Ces liens ne permettaient toutefois pas de comprendre la nature des mécanismes à l'origine de cette maladie.

C'est dans ce contexte que survient la publication de *Nature*. Les auteurs ont pu mener leurs recherches à partir d'échantillons biologiques collectés dans différents pays et provenant des membres de familles exposées au risque de transmission.

Les spécialistes du Centre de génomique appliquée du Children's Hospital ont ensuite utilisé les dernières et puissantes techniques qui permettent un séquençage ultra-rapide de vastes régions d'ADN. Mené sur les échantillons biologiques fournis par les membres de dix familles à risque, ce séquençage a permis dans un premier temps de centrer les recherches sur une région particulière du chromosome numéro 2 avant d'établir, chez huit des dix familles, l'existence

d'une mutation d'un gène particulier dénommé «anaplastic lymphoma kinase» (ALK).

On sait depuis peu que ce gène est exprimé de manière préférentielle dans le système nerveux central et périphérique et qu'il code pour un récepteur à activité tyrosine kinase appartenant à la «superfamille» du récepteur à l'insuline. On sait aussi que des translocations chromosomiques spécifiques impliquant ALK et différents partenaires variés ont été décrites dans plusieurs types tumoraux parmi lesquels les lymphomes anaplasiques à grandes cellules, les tumeurs myofibroblastiques inflammatoires ainsi qu'un sous-groupe de cancers du poumon. Une équipe de l'Institut Curie de Paris avait récemment établi que les mutations ponctuelles qu'elle avait observées sur ALK dans le neuroblastome étaient situées dans le domaine kinase et résultaient très probablement en une activation constitutive de la protéine. (Janoueix-Lerosey et coll., submitted).

Pour sa part, l'équipe américaine explique avoir retrouvé la même mutation dans 12% des échantillons conservés à Philadelphie et provenant de neuroblastomes sporadiques. Pour le Dr Mossé, cette découverte fait qu'il est d'ores et déjà possible de proposer une méthode simple et non agressive de surveillance chez les jeunes enfants des familles connues pour être à risque et porteurs de cette mutation génétique. Selon elle, cette surveillance pourra notamment être effectuée par des examens échographiques et des tests urinaires et devrait permettre un diagnostic précoce. Cette découverte survient d'autre part alors que des firmes pharmaceutiques cherchent à mettre au point des médicaments anticancéreux ayant le gène ALK pour cible. Un premier essai sur le neuroblastome va être organisé à Philadelphie.

Jean-Yves Nau