



PEUT-ON DIAGNOSTIQUER LES TUMEURS CÉRÉBRALES À L'AIDE D'UNE PRISE DE SANG ?

Gelareh Zadeh ^{1,2,3*}

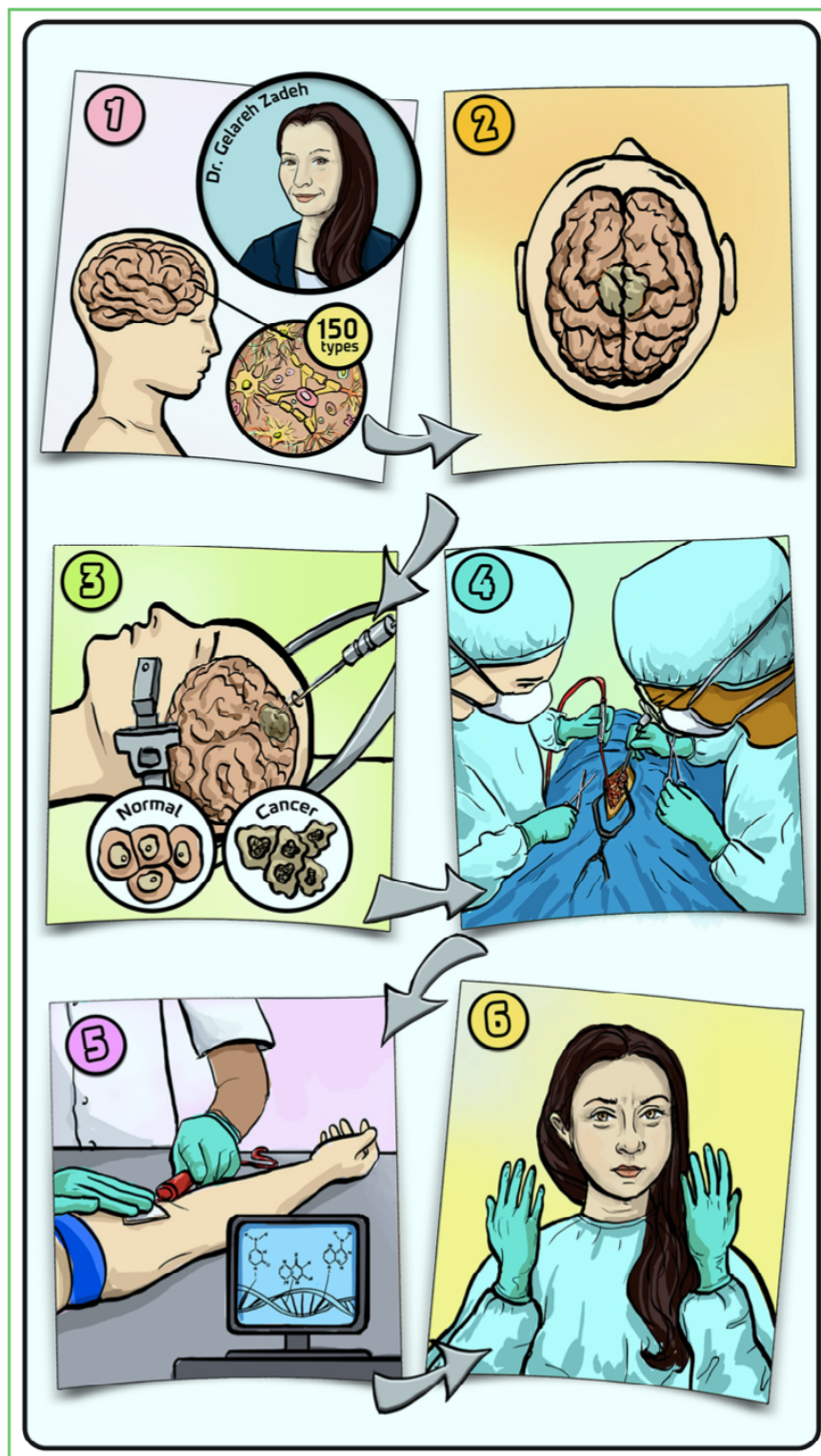
¹Centre MacFeeters-Hamilton de recherche en Neuro-Oncologie, Centre contre le Cancer Princesse Margaret, Toronto, ON, Canada

²Service de Neurochirurgie, Département of Chirurgie, Université de Toronto, Toronto, ON, Canada

³Institut du Cerveau Krembil, Réseau d'Université de la Santé, Toronto, ON, Canada

Les tumeurs cérébrales sont dues à la croissance anormale de cellules du cerveau, qu'elles soient cancéreuses ou non. Mon travail en tant que neurochirurgienne consiste à effectuer des interventions chirurgicales pour éliminer ces tumeurs du cerveau des patients. Parallèlement à ce travail, je suis également professeure à l'Université de Toronto, où j'étudie ces tumeurs au laboratoire. En augmentant nos connaissances, j'espère contribuer à la mise au point de nouveaux traitements et de nouveaux outils de diagnostic pour améliorer la prise en charge des patients et l'efficacité de leurs traitements. Dans cet article, je te parle des tumeurs cérébrales, de la façon dont elles sont généralement diagnostiquées et traitées, et des prochaines étapes que nous espérons franchir pour faire progresser ce domaine de la neurochirurgie.

La Dre Gelareh Zadeh a reçu le prix « Gairdner Momentum Award du Canada en 2023 pour avoir fait progresser notre compréhension des tumeurs cérébrales au niveau moléculaire. Sa recherche ouvre la voie à de nouveaux moyens pour identifier, classer et traiter différents types de tumeurs cérébrales. Cela permet d'améliorer la prise en charge par les médecins des patients souffrant de tumeurs cérébrales.



Résumé graphique. (1) Il existe plus de 150 types de tumeurs cérébrales, définies par le type de cellules dont elles proviennent et si elles sont cancéreuses ou non. (2) Une tumeur dans le cerveau ressemble à un amas de cellules qui se sont développées anormalement. (3) Pour déterminer si une tumeur est cancéreuse, les patients subissent une biopsie au cours de laquelle une partie du tissu est retirée chirurgicalement et analysée en laboratoire. (4) Si la tumeur est cancéreuse, les patients subissent une intervention chirurgicale pour enlever autant de tumeur que possible. (5) Nous espérons remplacer les biopsies par des tests sanguins qui puissent diagnostiquer le type de tumeur de chaque patient. (6) Ce que j'aime dans le métier de neurochirurgien, c'est la façon dont mon cerveau se met en mode de concentration totale dès la seconde où j'enfile mes gants. Illustration : Iris Gat.

TUMEUR. Amas de cellules qui se sont multipliées en échappant au contrôle normal de leur croissance.

TUMEUR BÉNIGNE. Tumeur non cancéreuse qui ne dissémine pas à d'autres parties de l'organe ou du corps.

TUMEUR MALIGNE. Tumeur cancéreuse qui peut disséminer à d'autres parties du corps.

NEUROCHIRURGIEN. Chirurgien spécialisé dans la chirurgie du système nerveux, en particulier du cerveau et de la moelle épinière.

SCINTIGRAPHIE. Examen simple et sans douleur qui permet de suivre, grâce à une caméra spécifique, la circulation du sang dans des organes après injection d'un produit faiblement radioactif.

QU'EST-CE QU'UNE TUMEUR CÉRÉBRALE ?

Le cerveau est un organe essentiel. Il fait de chacun de nous ce qu'il est, avec sa personnalité et ses comportements. Le cerveau est très fragile et son fonctionnement peut être altéré par plusieurs facteurs. Les **tumeurs** cérébrales, qui sont causées par une croissance anormale de cellules dans le cerveau, sont l'une des choses qui peuvent altérer le fonctionnement du cerveau. Il existe plus de 150 types différents de tumeurs cérébrales [1]. Le cerveau est composé de nombreux types de cellules, et les tumeurs cérébrales peuvent provenir de n'importe lequel de ces types de cellules. Certaines tumeurs cérébrales sont **bénignes**, c'est-à-dire qu'elles ne sont pas cancéreuses et ne disséminent pas à l'intérieur du cerveau. Les tumeurs cérébrales bénignes sont généralement des cellules qui se sont développées en dehors du schéma normal et, par conséquent, elles exercent une pression sur la zone du cerveau où elles se développent. Certaines tumeurs sont **maligènes** (cancéreuses) et elles peuvent se développer et disséminer rapidement dans le cerveau.

La plupart des **neurochirurgiens**, dont moi-même, ne gèrent et ne traitent habituellement que huit à dix types courants de tumeurs cérébrales. Certaines sont agressives (glioblastomes et gliomes) ; d'autres, généralement bénignes, se forment à partir de l'enveloppe du cerveau (méningiomes) ; les tumeurs hypophysaires, qui se forment à partir de cellules de l'hypophyse, ne sont pas cancéreuses mais peuvent comprimer les nerfs reliant les yeux au cerveau et causer des problèmes de vision. Les tumeurs les plus difficiles à traiter sont généralement celles qui sont enroulées autour des nerfs ou des vaisseaux sanguins. En essayant d'enlever de telles tumeurs, les neurochirurgiens risquent d'endommager des nerfs ou de provoquer des saignements dans le cerveau en blessant les vaisseaux sanguins. Ces tumeurs nécessitent une ablation extrêmement délicate à l'aide d'un microscope chirurgical. Les tumeurs qui ne sont pas enroulées autour des nerfs ou des vaisseaux sanguins peuvent généralement être enlevées avec succès par chirurgie.

COMMENT LES TUMEURS CÉRÉBRALES SONT-ELLES DIAGNOSTIQUÉES ET TRAITÉES ?

Les patients atteints de tumeurs cérébrales arrivent généralement à l'hôpital avec des troubles de certaines fonctions cérébrales (**Figure 1A**) : un problème de vue ou d'ouïe, de mémoire, de mouvement des membres et même des convulsions. Les médecins font normalement des **scintigraphies** cérébrales sur ces patients. La tomодensitométrie (TDM) est une scintigraphie courante, basée sur les rayons X. Si elle révèle quelque chose de suspect, les médecins peuvent effectuer une analyse plus détaillée à l'aide d'une technique appelée imagerie par résonance magnétique (IRM) (**Figure 1B**). À l'aide de l'IRM, les

BIOPSIE. Intervention chirurgicale au cours de laquelle une partie d'un tissu suspect est prélevée pour être analysée en laboratoire.

neurochirurgiens peuvent confirmer s'il y a une tumeur cérébrale et parfois dire de quel type il s'agit. Pour être sûrs du diagnostic, les patients subissent souvent une **biopsie**, au cours de laquelle une partie de la tumeur suspectée est retirée chirurgicalement et analysée dans un laboratoire d'anatomopathologie (**Figure 1C**).

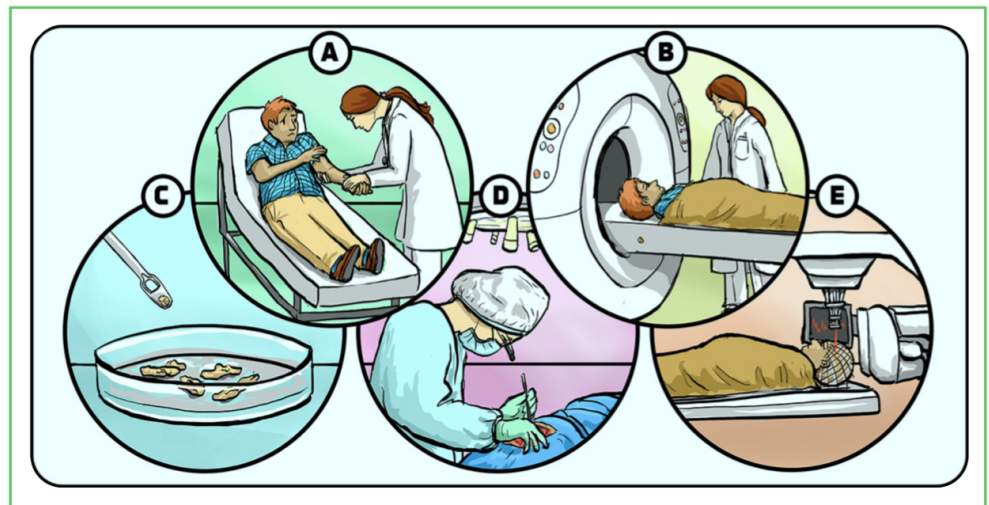


Figure 1. Diagnostic et traitement des tumeurs cérébrales. (A) Les patients atteints de tumeurs cérébrales arrivent souvent à l'hôpital en se plaignant d'un problème cérébral, comme des difficultés à bouger les bras ou les jambes. (B) Les patients sont envoyés pour une scintigraphie cérébrale et (C) une biopsie, afin d'identifier s'ils ont une tumeur et de quel type il s'agit. (D) Si la tumeur est cancéreuse, elle est souvent enlevée par chirurgie, (E) suivie de traitements par radiothérapie et chimiothérapie, qui ciblent les parties de la tumeur qui n'ont pas pu être enlevées par chirurgie. Illustration par : Iris Gat.

Dans le cas des tumeurs bénignes qui n'impliquent pas de structures cérébrales critiques comme les nerfs et les vaisseaux sanguins, les tumeurs sont enlevées et ne réapparaissent généralement pas. En cas de tumeur cancéreuse, la situation est plus complexe. Les cellules cérébrales cancéreuses peuvent disséminer dans différents tissus du cerveau et ne peuvent généralement pas être enlevées complètement. Les parties qui peuvent être retirées en toute sécurité sont enlevées chirurgicalement (**Figure 1D**), et le reste de la tumeur est traité avec d'autres thérapies, telles que la **radiothérapie** et la **chimiothérapie**, pour essayer de réduire ou d'éliminer ce qu'il reste de la tumeur (**Figure 1E**). Malgré tous les efforts des neurochirurgiens et des cancérologues, il arrive que des tumeurs cérébrales cancéreuses réapparaissent. À l'heure actuelle, environ 30 % des patients de ma clinique subissent des interventions chirurgicales répétées. Nous pouvons faire plus d'une intervention chirurgicale parce que nos techniques chirurgicales modernes sont précises, efficaces et ne causent pas beaucoup de dommages au cerveau des patients, de sorte que le processus de récupération pour les patients est plus facile qu'auparavant.

Une partie de ma motivation en tant que neurochirurgienne est d'améliorer les résultats des chirurgies et de trouver des traitements

RADIOTHÉRAPIE. Thérapie qui utilise des faisceaux très énergétiques (généralement des rayons X) pour tuer ou ralentir la croissance des cellules cancéreuses.

CHIMIOTHÉRAPIE. Thérapie qui utilise des médicaments puissants pour nuire aux cellules cancéreuses en affectant leur survie ou leur multiplication.

BIOMARQUEUR. Matière biologique que l'on trouve dans les fluides corporels comme le sang et qui est utilisée pour diagnostiquer une maladie.

MÉTHYLATION DE L'ADN. Ajout à l'ADN ou retrait de groupes chimiques appelés groupes méthyl. Ces modifications sont impliquées dans l'activation ou la désactivation des gènes.

qui réduisent les effets négatifs de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie.

PEUT-ON UTILISER DES TESTS SANGUINS POUR DIAGNOSTIQUER UN CANCER DU CERVEAU ?

Aujourd'hui, les cancers du cerveau sont diagnostiqués à l'aide de biopsies. Les biopsies cérébrales nécessitent une incision dans le cerveau, ce qui peut être risqué et anxiogène pour les patients. Nous aimerions donc trouver un moyen plus facile mais en même temps fiable. Il est possible d'utiliser des tests sanguins pour diagnostiquer les cancers du cerveau [2]. Ces tests sanguins sont basés sur des **biomarqueurs**, qui sont des matériaux biologiques présents dans le sang et que nous pouvons mesurer. Les tumeurs libèrent souvent des biomarqueurs dans le sang correspondant à certains de leurs composants, y compris leur ADN. Nous pouvons récupérer et concentrer l'ADN tumoral présent dans le sang à l'aide de différentes méthodes, et analyser sa composition. Pour notre analyse de l'ADN tumoral, nous avons choisi de rechercher une « signature » spécifique constituée de trois atomes d'hydrogène et un atome de carbone. Cela s'appelle un groupe méthyle (CH_3) fixé à l'ADN. Ces groupes méthyle sont comme des signaux indiquant si un gène doit être réduit au silence ou activé. Ce processus d'inactivation et d'activation des gènes à l'aide de groupes méthyle est appelé **méthylation de l'ADN** [3]. La méthylation de l'ADN est unique pour chaque tissu, de sorte qu'elle peut servir d'« empreinte digitale » spécifique de ce tissu. Dans notre cas, la méthylation peut servir d'empreinte digitale pour chacun des 150 types de tumeurs cérébrales. Si nous faisons un test sanguin et trouvons de l'ADN qui a la signature de méthylation d'un certain type de tumeur cérébrale (**Figure 2**), nous pouvons en principe savoir de quel type de tumeur le patient est atteint sans avoir à prélever un échantillon de la tumeur par biopsie.

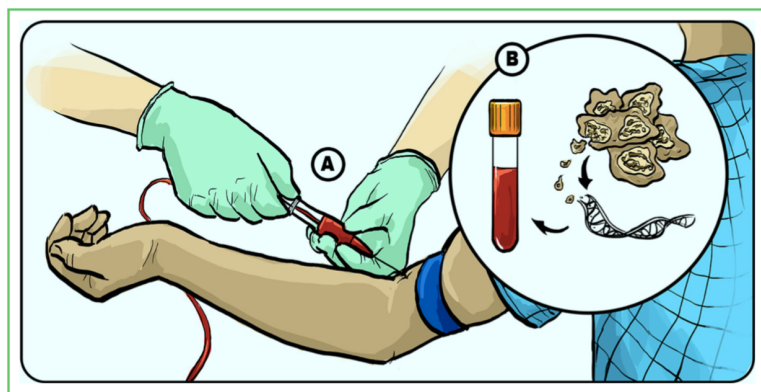


Figure 2. Utilisation de tests sanguins pour diagnostiquer les tumeurs cérébrales. (A) Nous travaillons actuellement à la mise au point de tests sanguins pour diagnostiquer le type de tumeur cérébrale dont souffre un patient. (B) Après avoir prélevé le sang du patient, nous concentrons l'ADN de la tumeur et examinons son empreinte de méthylation qui peut nous indiquer de quel type de tumeur cérébrale il provient. Illustration par : Iris Gat.

À l'heure actuelle, la précision des tests sanguins pour diagnostiquer les cancers du cerveau est d'environ 80 %. Avant que les tests sanguins ne puissent remplacer les biopsies, nous devons augmenter la précision à au moins 90% car, en médecine, les nouveaux traitements doivent surpasser les traitements existants avant de devenir la nouvelle norme. Même après l'adoption d'une nouvelle norme, il faut généralement quelques années avant qu'elle ne soit largement acceptée par les médecins du monde entier. Je crois que dans quelques années, les tests sanguins remplaceront les biopsies comme diagnostics des tumeurs cérébrales. Cela va révolutionner la façon dont nous traitons les tumeurs cérébrales, non seulement parce que nous n'aurons plus besoin de biopsies, mais aussi parce que les tests sanguins peuvent être un excellent outil pour détecter les tumeurs qui se redéveloppent après la chirurgie.

Actuellement, nous nous appuyons sur l'IRM pour voir si les tumeurs réapparaissent après la chirurgie. Mais au moment où nous voyons la tumeur à l'aide de l'IRM, la tumeur est déjà assez grosse. Notre objectif est d'avoir des tests sanguins sensibles basés sur la méthylation de l'ADN, afin de diagnostiquer un cancer récidivant bien avant qu'il n'atteigne une masse critique de cellules cancéreuses. Cela pourrait nous aider à traiter les cancers récidivants à un stade précoce, ce qui pourrait sauver des vies. De plus, lorsque les tumeurs réapparaissent, elles ont souvent une composition cellulaire différente, en fonction des cellules qui ont survécu aux traitements précédents. En d'autres termes, les cellules qui ont survécu peuvent avoir un mélange génétique différent de celui de la tumeur d'origine. Cela signifie qu'il peut être nécessaire d'utiliser un deuxième traitement différent du premier ; connaître la composition exacte de la tumeur récurrente en fonction de sa signature de méthylation pourrait nous aider à concevoir le meilleur traitement.

L'AVENIR DU TRAITEMENT DU CANCER DU CERVEAU

Au cours des dernières décennies, notre capacité à identifier les tumeurs sur la base de biomarqueurs d'ADN a considérablement augmenté. Nous savons maintenant que des signatures de méthylation spécifiques sont associées à des tumeurs spécifiques, ce qui nous indique qu'il existe de nombreux sous-types parmi les types de tumeurs cérébrales que nous avons précédemment identifiés. Les tumeurs qui semblent identiques au microscope peuvent être classées différemment en fonction de leurs modifications génétiques, et la précision avec laquelle nous sommes capables d'identifier ces tumeurs à l'aide d'échantillons de sang s'améliore. L'étape suivante consiste à développer des traitements spécifiques pour chaque type de tumeur.

Nous avons récemment utilisé un virus appelé adénovirus pour traiter une tumeur cérébrale particulièrement agressive, appelée

glioblastome [4]. Nous avons injecté le virus dans la tumeur. Lorsqu'il pénètre dans les cellules cancéreuses, le virus se réplique et provoque l'éclatement des cellules. Cela active le système immunitaire qui attaque les cellules cancéreuses encore intactes. Nous avons également donné aux patients des médicaments pour renforcer leur système immunitaire. Nous avons examiné à la fois les tumeurs et les cellules immunitaires pour voir s'il y avait une signature génétique qui pourrait identifier les patients susceptibles de bien répondre à ce traitement et ceux qui ne le seraient pas. Nous avons ainsi identifié certains gènes des cellules du système immunitaire fortement activés chez les patients répondant au traitement et peu activés chez les patients qui ne répondaient pas bien au traitement. Il s'agit d'une démonstration importante de notre capacité à utiliser les signatures génétiques pour « adapter » les traitements à chaque patient. Nous espérons que de futures études comme celle-ci nous aideront à comprendre à quels traitements nos patients devraient répondre. Nous voulons également développer davantage de traitements pour les tumeurs cérébrales.

J'ai consacré ma vie à la fois à la recherche sur la façon d'améliorer le diagnostic et les traitements des tumeurs cérébrales, et à effectuer des chirurgies cérébrales sur des patients. Apprendre à concilier la recherche et la pratique médicale a été un grand défi. Un autre défi auquel j'ai dû faire face était de ne pas me décourager lorsque des complications surviennent chez les patients. En tant que médecin, je veux naturellement que toutes mes chirurgies soient parfaites, mais parfois les choses se compliquent et les patients se retrouvent dans des situations difficiles. C'est très dur à vivre pour tout neurochirurgien. J'ai trouvé qu'il était très important et utile de parler honnêtement de ces expériences aux patients et à mes collègues, tout en apprenant à gérer le mieux possible la façon de prendre soin des patients. Je m'assure également d'apprendre de chaque expérience en accordant toute mon attention à ce que je fais, qu'il s'agisse de prendre soin de patients ou de mener des recherches scientifiques.

RÉFÉRENCES

- [1] Kleihues, P., Louis, D. N., Scheithauer, B. W., Rorke, L. B., Reifenberger, G., Burger, P. C., et al. 2002. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J. Neuropathol. Exper. Neurol.* 61, 215–225. doi: 10.1093/jnen/61.3.215
- [2] Nassiri, F., Chakravarthy, A., Feng, S., Shen, S. Y., Nejad, R., Zuccato, J. A., et al. 2020. Detection and discrimination of intracranial tumors using plasma cell-free DNA methylomes. *Nat. Med.* 26, 1044–1047. doi: 10.1038/s41591-020-0932-2
- [3] Moore, L. D., Le, T., and Fan, G. 2013. DNA methylation and its basic function. *Neuropsychopharmacology* 38, 23–38. doi: 10.1038/npp.2012.112

[4] Nassiri, F., Patil, V., Yefet, L. S., Singh, O., Liu, J., Dang, R. M., et al. 2023. Oncolytic DNX-2401 virotherapy plus pembrolizumab in recurrent glioblastoma: a phase 1/2 trial. Nat. Med. 29, 1370–1378. doi: 10.1038/s41591-023-02347-y

MATÉRIEL SUPPLÉMENTAIRE

1. Dr. Gelareh Zadeh-2023 Canada Gairdner Momentum Award : <https://www.gairdner.org/winner/gelareh-zadeh>
2. Meet 2023 Gairdner Momentum Award winner Dr. Gelareh Zadeh (YouTube) : <https://www.youtube.com/watch?v=4LsKD73azWA>.

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier Noa Segev d'avoir mené l'interview qui a servi de base à cet article et d'avoir co-écrit l'article, ainsi qu'Iris Gat pour la réalisation des figures.

VERSION FRANÇAISE

Cet article d'accès libre est une traduction avec modifications d'un article publié par Frontiers for Young Minds (doi : 10.3389/frym.2023.1230790 ; Zadeh G (2023) Can We Diagnose Brain Tumors Using a Blood Test? Front. Young Minds. 11:1230790).

TRADUCTION : Jean-Marie Clément, Association Jeunes Francophones et la Science.

ÉDITION : Catherine Braun-Breton, Association Jeunes Francophones et la Science.

MENTORS SCIENTIFIQUES : Charlotte André, IRIM, Montpellier, Ula Hibner, IGMM, Montpellier

JEUNES ÉDITRICES :

PAULINE, LUCIE, AMANDINE, 15-16 ANS

Elles vivent toutes les trois dans le sud de la France et ont découvert le milieu de la recherche et l'édition d'articles scientifiques au cours de leur stage de découverte professionnelle. Pauline aime bien tout ce qui est créatif et aussi jouer au tennis.

MANON, 16 ANS

Je suis passionnée par les sciences en tout genre et la musique, pratiquant le piano depuis des années. Je souhaite faire carrière dans la recherche scientifique et en apprendre plus sur ce domaine qui m'attire beaucoup, tout en poursuivant ma passion pour la musique.

ARTICLE ORIGINAL (VERSION ANGLAISE)

SOU MIS le 29 mai 2023 ; **ACCEPTÉ** le 30 août 2023 ;

PUBLIÉ EN LIGNE le 17 octobre 2023.

ÉDITEUR : Fulvio D'Acquisto, Université de Roehampton, Londres, Royaume Uni

MENTORS SCIENTIFIQUES : Kathleen Carol Bubb et Mitali Singh.

CITATION : Zadeh G (2023) Can We Diagnose Brain Tumors Using a Blood Test?. Front. Young Minds. 11:1230790. doi: 10.3389/frym.2023.1230790

DÉCLARATION DE CONFLIT D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent que les travaux de recherche ont été menés en l'absence de toute relation commerciale ou financière pouvant être interprétée comme un conflit d'intérêt potentiel.

DROITS D'AUTEURS

Copyright © 2023 Zadeh

Cet article en libre accès est distribué conformément aux conditions de la licence Creative Commons Attribution (CC BY). Son utilisation, distribution ou reproduction sont autorisées, à condition que les auteurs d'origine et les détenteurs du droit d'auteur soient crédités et que la publication originale dans cette revue soit citée conformément aux pratiques académiques courantes. Toute utilisation, distribution ou reproduction non conforme à ces conditions est interdite.

JEUNES EXAMINATEURS

CALEB, 8 ANS

Caleb est un futur biologiste marin de 8 ans fasciné par la diversité des animaux et par la façon dont les êtres humains peuvent apprendre de leur environnement et avoir un impact sur celui-ci. Il dessine, écrit des nouvelles et met à jour ses connaissances en Réanimation Cardio-Pulmonaire pour le plaisir. Il aime faire des expériences à la maison, nager et est passionné de jeux vidéo. Il est aussi un randonneur passionné et aime interagir avec les animaux dans leur environnement naturel.

COURTNEY, 14 ANS

Courtney a 14 ans et rêve de devenir graphiste. D'ici là, elle se donne à fond dans tout ce qui touche à l'art, la danse, la musique et la science.

SHERESE, 14 ANS

Sherese est une artiste douée de 14 ans, danseuse et écrivaine qui aime la science et fabriquer des choses. Elle n'a pas encore décidé ce qu'elle veut faire comme carrière, mais elle aime utiliser la danse pour créer et partager des histoires positives avec son entourage. Elle parle le mandarin et a une passion pour tout apprendre sur tout.

TANVI RAO, 13 ANS

Tanvi Rao est une jeune fille de 13 ans qui s'intéresse à la fois à la science et à l'art. C'est une passionnée de sciences, dévorant des connaissances sur les progrès dans sa matière préférée. Tanvi est également une amatrice d'art, créant des chefs-d'œuvre avec sa

créativité sans limite. Tanvi est toujours prête à apprendre tout ce qui est nouveau en lien avec la science.

AUTEUR

GELAREH ZADEH

La Dre Gelareh Zadeh est codirectrice de l'Institut du cerveau Krembil, chercheuse principale au Centre de cancérologie Princess Margaret et chef du service de neurochirurgie du Réseau universitaire de santé. Elle est également professeure de neurochirurgie à l'Université de Toronto. Née en Iran, elle a déménagé au Canada à l'adolescence. Elle partage son temps entre le travail clinique et la recherche universitaire. À l'hôpital, elle soigne des patients atteints de tumeurs cérébrales et effectue des interventions chirurgicales pour enlever les tumeurs nocives. Dans son laboratoire, elle travaille avec ses étudiants pour trouver de nouveaux moyens d'identifier les tumeurs cérébrales et améliorer ceux dont on dispose déjà, et pour étudier comment ces tumeurs réagissent à différentes thérapies. Au cours des dernières années, la Dre Zadeh et ses collègues ont mis au point une méthode prometteuse pour diagnostiquer les tumeurs cérébrales à l'aide d'un test sanguin, qui pourrait remplacer les procédures chirurgicales invasives actuellement utilisées. Elle a deux enfants et, dans ses (brefs) temps libres, elle aime passer du temps avec sa famille et voyager.

[*kids@frontiersin.org](mailto:kids@frontiersin.org)