

## Changement dans le diagnostic tumoral neuro-oncologique?

# Analyse du méthylome de l'ADN: intérêt dans le quotidien clinique

Dr méd. Silvia Hofer

Medizinische Onkologie, Luzerner Kantonsspital, Luzern



Silvia Hofer

La caractérisation des profils de méthylation de l'ADN des tumeurs est devenue une méthode diagnostique complémentaire au cours des dernières années. Pour l'instant, cette méthode est avant tout utilisée dans le domaine des tumeurs cérébrales primitives, mais elle est désormais aussi évaluée dans le cadre d'autres entités tumorales et des métastases cérébrales.

Comme l'expliquent Hench et al. dans leur article publié dans le numéro actuel du *Forum Médical Suisse* [1], le concept sous-jacent repose sur le fait que la différenciation cellulaire des cellules souches indifférenciées dépend d'un programme d'expression génique correspondant, qui est contrôlé au niveau épigénétique. La méthylation de l'ADN est la modification épigénétique qui est méthodologiquement la plus facile à déterminer. Par le biais d'une modification chimique de la base de l'ADN cytosine, l'accessibilité des séquences d'ADN pour les facteurs de transcription est régulée via la transmission de groupes méthyles par les méthyltransférases de l'ADN ou par modification des protéines histones (acétylation, méthylation) et ainsi, l'activité des gènes qui y sont codés est contrôlée. La structure de base de la base nucléique cytosine ne s'en trouve pas affectée et par conséquent, la méthylation de l'ADN ne représente pas une mutation génétique, mais une modification. Dans le cadre d'une affection tumorale, la méthylation de l'ADN de la tumeur peut renseigner sur la cellule d'origine («cell of origin»), ou elle peut également indiquer des modifications d'origine somatique de la méthylation de l'ADN. La signature d'une méthylation de l'ADN reste étonnamment stable au cours de la maladie.

Actuellement, le classifieur des tumeurs cérébrales primitives basé sur le méthylome de l'ADN est proposé dans différents instituts. Il présente principalement un intérêt pour le clinicien lorsqu'une classification exacte de la tumeur est impossible malgré un diagnostic intégratif reposant sur l'histopathologie et les marqueurs moléculaires déterminés de façon standard (*IDH1/2mut*, méthylation du promoteur du gène *MGMT*, *LOH 1p19q*, *TERTmut*). La méthode peut également s'avérer utile dans le cadre du diagnostic différentiel pour faire la distinction entre des néoplasies et

des processus non néoplasiques (pathologies réactives ou dégénératives) dans le cerveau. Par conséquent, dans le cadre du tumor board neuro-oncologique, l'indication d'une analyse tumorale informatique, et donc indépendante de l'examineur, est posée après concertation avec le neuropathologiste dans les cas incertains.

Avec le nombre croissant à l'échelle mondiale d'échantillons tumoraux analysés, cet outil de «machine learning» s'affine continuellement par le biais des données moléculaires intégrées dans l'algorithme. Pour chaque analyse, l'ADN tumoral est isolé à partir de tissus inclus en paraffine ou de tissus frais. Le résultat du profil de méthylation est indiqué en tant que «groupe de classification tumorale». Pour les tumeurs cérébrales, on dénombre actuellement plus de 90 entités, dont tout juste 29 correspondent à une des classes de tumeurs cérébrales définies par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et 29 autres à une sous-classe de l'OMS. Fait intéressant, l'ordinateur effectue parfois de nouveaux regroupements de tumeurs cérébrales, indépendamment de la classification OMS existante. Dans le diagnostic des tumeurs cérébrales, on estime qu'il y a environ 12% de changements de diagnostic pertinents par rapport au diagnostic pathologique conventionnel. Les données brutes peuvent de surcroît renseigner sur le profil de nombre de copies chromosomiques («copy number variation» [CNV]). Des CNV élevées indiquent un gain de matériel génétique (par ex. amplification de gènes), tandis que des CNV faibles indiquent une perte de matériel génétique (par ex. délétion). Ces CNV peuvent fournir des renseignements prédictifs quant à des traitements ciblés.

Comme limitation de la méthode, les prestataires avancent un taux d'erreur de la machine d'1% par des analyses de validation croisée. Dans la pratique diagnostique, les résultats peuvent être «faussés» par des incorporations significatives de cellules non néoplasiques, et pour le clinicien, la durée actuelle d'une à trois semaines jusqu'à l'obtention d'un diagnostic définitif joue un rôle. L'expérience personnelle a montré que l'utilisation de l'analyse de méthylation dans le cadre d'histologies rares n'est jusqu'à présent pas tou-

jours concluante, ce qui pourrait devenir plus rare à l'avenir avec l'accroissement du volume de données. Le séquençage de nouvelle génération reste par conséquent toujours essentiel dans le diagnostic afin d'identifier des altérations moléculaires qui se situent sous le seuil de détection de l'analyse de méthylation.

L'avantage de la méthode informatique réside clairement dans l'obtention d'un système de classification indépendant des interprétations individuelles, qui permet de définir des entités supplémentaires, de les intégrer à l'avenir dans une nouvelle classification de l'OMS et d'étudier les conséquences thérapeutiques correspondantes.

Globalement, la grande majorité des tumeurs cérébrales primitives sont toutefois aujourd'hui déjà parfaitement identifiées par les neuropathologistes expérimentés et les conséquences thérapeutiques directes

dans le traitement primaire sont peu nombreuses, si bien que le nouvel outil ne doit pas être utilisé de façon routinière, mais uniquement en cas d'histologies indéterminées. L'intérêt de la méthode pour d'autres tumeurs ou métastases est actuellement évalué et validé dans le cadre de projets de recherche.

Comme pour toutes les méthodes informatiques, les coûts diminueront avec le temps, tandis que l'expertise dans l'interprétation des résultats (par ex. valeurs seuils) augmentera.

#### Disclosure statement

L'auteur n'a pas déclaré des obligations financières ou personnelles en rapport avec l'article soumis.

#### Référence

- 1 Hench J, Tolnay M, Frank S. L'analyse du méthylome de l'ADN. Forum Med Suisse. 2020;20(9-10):150-154.

---

#### Correspondance:

Dr méd. Silvia Hofer  
Leitende Ärztin  
Medizinische Onkologie  
Luzerner Kantonsspital  
Spitalstrasse  
CH-6000 Luzern 16  
silvia.hofer[at]usz.ch