

Une fois la tumeur caractérisée, comment « personnalise-t-on » le traitement ?

Fabrice André : Plusieurs approches sont possibles. La thérapie ciblée consiste à viser des molécules spécifiques des cellules cancéreuses, choisies en fonction des caractéristiques de la tumeur, afin de bloquer leur croissance tout en limitant les dommages sur les cellules normales. Les médicaments aujourd'hui utilisés sont par exemple des petites molécules bloquant des réactions enzymatiques, ou bien des anticorps dits monoclonaux, qui se lient de façon spécifique à une protéine de la surface des cellules tumorales impliquée dans leur croissance.

Ainsi, l'anticorps trastuzumab (commercialisé sous le nom Herceptin) a été conçu pour se lier à HER-2, une protéine de la membrane cellulaire surproduite dans certains cancers du sein. Cette protéine est le récepteur d'un facteur de croissance cellulaire. Sa surproduction à la surface des cellules cancéreuses augmente le recrutement du facteur de croissance, et donc la croissance de la tumeur. L'anticorps limite ce recrutement, ce qui ralentit la croissance tumorale.

Quels sont les autres types de traitements utilisés en médecine personnalisée ?

Fabrice André : La thérapie ciblée n'est qu'une des modalités possibles de la médecine personnalisée. D'autres

approches visent à pallier des déficits de réparation de l'ADN observés dans certains cancers, à rétablir le processus par lequel une cellule programme sa mort lorsqu'elle détecte une anomalie, à bloquer le métabolisme ou encore à stimuler le système immunitaire à l'aide d'anticorps ciblant des mécanismes d'immunosuppression, ou de vaccins faits sur mesure.

Quels sont les obstacles rencontrés dans ces différentes stratégies de médecine personnalisée ?

Fabrice André : La principale limite est liée à l'analyse des gènes mutés : d'un point de vue bio-informatique, on ne sait pas aujourd'hui faire la différence entre un gène dont la mutation est responsable de la genèse d'un cancer ou de sa progression, et un gène dont la mutation n'est que passagère, sans lien avec l'évolution du cancer. Les outils actuels de bio-informatique permettent de repérer une mutation, mais pas de savoir si le gène touché est celui qui a causé la progression tumorale. Or ce sont justement les gènes mutés impliqués dans cette progression que l'on veut identifier et bloquer. Les données sont là, il s'agit de les rendre intelligibles.

Mais comment ?

Fabrice André : Les bio-informaticiens créent des algorithmes visant à déterminer, parmi les 10 ou 20 mutations détectées, lesquelles sont des moteurs dans la genèse du cancer étu-

dié, puis à les classer selon l'importance de leur rôle. C'est l'objet des essais cliniques dits de médecine de précision, testant les algorithmes bio-informatiques plutôt que les médicaments eux-mêmes. Ainsi, l'essai Safir02 vise à démontrer qu'un traitement choisi à l'aide des données génomiques du patient et d'un score prédictif bio-informatique améliore sa survie.

Comment fonctionnent ces algorithmes ?

Fabrice André : Ils consistent en des règles permettant de définir quel gène muté est impliqué dans la progression du cancer. Pour améliorer les algorithmes, les bio-informaticiens développent notamment des encyclopédies de lignées cellulaires. Comme des bibliothèques, elles répertorient des milliers de lignées cellulaires dont toute l'analyse génomique a été faite et qui ont été exposées à divers médicaments. Elles permettent, dans des modèles précliniques, de savoir quelles anomalies sont importantes dans un contexte cellulaire donné.

Quelles sont les autres limites de la médecine personnalisée ?

Fabrice André : Une autre limite importante est l'hétérogénéité intratumorale. Dans une tumeur, les cellules ne sont pas toutes identiques, et répondent donc différemment aux traitements. Plus l'hétérogénéité est grande, plus la réponse à un traitement est aléatoire. ➤

