



Patient

Prélèvements de cellules
cancéreuses et saines

Analyse du génome de la tumeur
et recherche des anomalies

Choix du traitement en
fonction des données
de la tumeur et du patient

LA MÉDECINE PERSONNALISÉE ou de précision consiste, en cancérologie, à rechercher le traitement le mieux adapté au patient en fonction des caractéristiques génétiques de sa tumeur et de l'environnement du patient. On prélève des cellules cancéreuses métastatiques (en général par biopsie, mais des techniques sont développées pour

recupérer celles qui circulent dans le sang) ; on analyse le génome de ces cellules, et l'on y recherche des anomalies ; on compare ensuite ces résultats avec des banques de données (mutations trouvées chez d'autres patients, médicaments...) afin de déterminer le traitement correspondant le mieux au profil génétique de la tumeur.

F.A. : La thérapie ciblée n'est qu'une des modalités possibles de la médecine personnalisée, où l'on cherche à agir sur un gène impliqué dans la survenue du cancer (un oncogène). 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'un vaccin antitumoral pour qu'il détruise les cellules cancéreuses.

PLS

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

F.A. : 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 bloquer. Les données sont là, il s'agit de les rendre intelligibles.

PLS

Quelles sont les pistes de recherche pour distinguer les mutations qui jouent un rôle de celles qui n'en jouent pas ?

F.A. : 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 étudié, puis à les classer selon l'importance de leur rôle. Une partie des tests cliniques en cours ont d'ailleurs pour objectif d'évaluer la pertinence de ces algorithmes de décision plutôt que l'efficacité du médicament prescrit. C'est le cas de l'essai international WINHER, que je coordonne avec Jean-Charles Soria, cancérologue à l'Institut Gustave Roussy. Cet essai vise à évaluer si la survie sans progression de la maladie est meilleure avec un traitement choisi à l'aide des données génétiques du patient et d'un score prédictif bio-informatique qu'avec le dernier traitement standard prescrit au patient.

PLS

Comment fonctionnent ces algorithmes ?

F.A. : 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. Ces encyclopédies sont 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.

PLS

Quelles sont les autres limites de la médecine personnalisée ?

F.A. : 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. Or tous les patients ne sont pas à la même enseigne : certains présentent une forte hétérogénéité