

# Préface

---

Christos Sotiriou

La prise en charge du cancer connaît des avancées récentes grâce au décryptage des anomalies génomiques. Tout d'abord, la mise en évidence de voies de signalisation intracellulaire et des mutations engendrant une stimulation excessive et non contrôlée de la prolifération des cellules tumorales a permis le développement de thérapies dites « ciblées » permettant le blocage à différents niveaux de ces voies. De nombreux médicaments sont maintenant validés et utilisés couramment, comme le trastuzumab dans le traitement du cancer du sein, le cetuximab dans le cancer du côlon, le sunitinib dans le cancer du rein. De nombreuses autres molécules sont également à l'étude.

Un deuxième progrès est lié à l'application des techniques des puces à ADN qui a révélé des profils d'expression génomiques distincts entre cancers issus d'organes différents mais aussi entre tumeurs de même origine. C'est ainsi que le cancer du sein n'est plus considéré comme une seule maladie mais comme un groupement de maladies requérant des traitements spécifiques et affichant un pronostic variable. Ces découvertes ont conduit vers des classifications moléculaires des cancers dont celle élaborée par Perou *et al.* pour le cancer du sein au début du XXI<sup>e</sup> siècle, ou sont intégrées des données morphologiques et anatomocliniques comme dans la classification de l'Organisation mondiale de la Santé des lymphomes. Ces classifications sont actuellement utilisées en pratique oncologique courante et dans les essais cliniques.

Un troisième pas en avant est l'apparition de signatures moléculaires capables d'affiner le pronostic et de prédire la réponse à un traitement. Jusqu'à présent, c'est la classification TNM qui est le plus souvent utilisée pour établir le pronostic des patients atteints de tumeurs solides et pour sélectionner un traitement adéquat. Ce système ne fait référence qu'à des caractéristiques extrinsèques telles que la taille de la tumeur ou la présence d'un envahissement métastatique ganglionnaire ou à distance mais ne tient pas compte de la réelle diversité entre tumeurs, celle inscrite dans les gènes. Dans le cancer du sein, la génomique fonctionnelle a permis d'identifier plusieurs signatures moléculaires qui apportent de l'aide aux cliniciens pour sélectionner les patients pouvant bénéficier des traitements adjuvants. Ces signatures reflètent des caractéristiques intrinsèques aux cellules cancéreuses, telles que la prolifération qui est un dénominateur commun à la plupart des signatures géniques applicables aux cancers du sein hormonodépendants. Elles permettent, sur la base de ce critère, de départager les patientes de bon et mauvais pronostic. Même si les résultats d'études prospectives randomisées contrôlant l'utilité de ces signatures sont toujours en attente, certaines d'entre elles sont déjà disponibles sur le marché et même approuvées dans les recommandations internationales.

Par ailleurs, les chercheurs explorant de façon approfondie l'interaction entre les cellules tumorales et les cellules stromales sont amenés à admettre une influence du microenvironnement sur l'histoire naturelle du cancer. En effet, de nombreux travaux ont montré que les tumeurs solides sont infiltrées par une variété de cellules immunes et que ce « contexte immun » influence le devenir clinique des patients. Dans les cancers du côlon, il est même démontré que l'infiltration immunitaire identifiée au niveau des métastases est corrélée à la réponse au traitement. En outre, des signatures géniques reflétant l'activité du stroma ou de la réponse immunitaire antitumorale ont vu le jour et se révèlent être de précieux outils pronostiques dans les cancers colorectaux et aussi dans les cancers du sein où la prolifération est justement peu discriminante tels que les cancers dit « triple négatifs » ou « HER2 positifs ».

La grande révolution dans ce domaine vient des nouvelles techniques de séquençage à haut débit permettant de déterminer chaque nucléotide et donc d'identifier chaque mutation et chaque variation du nombre de copies d'un gène du génome tumoral en un seul test. Ces technologies génèrent une quantité vertigineuse de données et engendrent un énorme défi : l'analyse, le traitement et le bon usage de ces informations. La translation vers la clinique ne sera possible qu'après une étroite collaboration entre bio-informaticiens, scientifiques et cliniciens, et à condition que ces nouvelles technologies se révèlent réalisables à grande échelle.

Ces premiers acquis constituent une étape importante vers une médecine personnalisée du patient cancéreux. Ce concept va peu à peu changer la vision de la maladie cancéreuse et sa prise en charge à tous les échelons, depuis les phases initiales du développement de traitements aux décisions thérapeutiques en pratique clinique. À l'heure d'un tournant en oncologie, cet ouvrage dédié aux signatures moléculaires, reprenant les termes et techniques de base de génomique fonctionnelle ainsi qu'un éventail de signatures géniques dans des cancers fréquents, est un outil profitable à toute personne s'intéressant à ce domaine.

Christos Sotiriou MD, PhD  
Laboratoire J.-C. Heuson de recherche translationnelle en cancérologie  
Institut Jules-Bordet  
Université Libre de Bruxelles

# Sommaire

---

---

<b>Préface</b> .....	VII
<i>Christos Sotiriou</i>	
<b>Introduction</b> .....	XI
<i>Patricia de Cremoux</i>	
<b>Analyse de populations d'ARN dans la recherche de signatures moléculaires</b> .....	1
<i>Jacques Bonnet</i>	
<b>Intérêt et limites de l'analyse de l'expression des gènes tumoraux par la technologie des puces à ADN</b> .....	19
<i>Bernard Asselain, Éléonore Gravier, Fabien Valet</i>	
<b>Signatures moléculaires des cancers du sein</b> .....	29
<i>Patricia de Cremoux, Jacqueline Lehmann-Che, Frédérique Spyrtos, Hugues de Thé</i>	
<b>Signatures moléculaires des carcinomes pulmonaires non à petites cellules</b> .....	43
<i>Jean-François Bernaudin, Roger Lacave, Sylvie Chevillard</i>	
<b>Signatures moléculaires des cancers colorectaux</b> .....	59
<i>Gilles Manceau, Pierre Laurent-Puig</i>	
<b>Signatures moléculaires des sarcomes</b> .....	79
<i>Philippe A. Cassier, Laurent Alberti, Jean-Yves Blay</i>	
<b>Signatures moléculaires des lymphomes non hodgkiniens</b> .....	87
<i>Laurence Lamant, Pierre Brousset, Georges Delsol, Estelle Espinos</i>	
<b>Signature de la réponse thérapeutique dans des modèles prédictifs expérimentaux et cliniques</b> .....	107
<i>Jacques Robert, Elisabetta Marangoni, Didier Decaudin, Paul Cottu</i>	