

On trouvera à la page 5 un glossaire des termes clés. Ces termes apparaissent en italiques à la première occurrence dans le texte.

Points saillants

- L'analyse moléculaire, appelée aussi *profilage moléculaire*, fait appel à diverses technologies pour détecter les *biomarqueurs* du cancer. Les médecins utilisent les résultats obtenus pour déterminer la probabilité de réponse ou de résistance à un traitement contre un cancer donné.
- Les biomarqueurs du cancer sont associés à la présence du cancer dans l'organisme. Un biomarqueur peut être produit par la tumeur même ou découler de la réponse spécifique de l'organisme à la présence du cancer.
- Parmi les techniques d'analyse moléculaire, mentionnons l'immunohistochimie (IHC), l'hybridation in situ en fluorescence (FISH, d'après son acronyme anglais), le séquençage de nouvelle génération (NGS, d'après son acronyme anglais) et la réaction en chaîne de polymérase quantitative (qPCR, d'après l'acronyme anglais).
- Dans la *médecine de précision* dite « médecine personnalisée », les médecins recueillent des renseignements sur les habitudes de vie, l'environnement et la biologie du patient pour prévenir, diagnostiquer et traiter les maladies.
- Le but de la médecine de précision est de comprendre les caractéristiques pertinentes d'une maladie donnée afin d'administrer un traitement sur mesure.

Introduction

Le cancer est la conséquence d'une prolifération anarchique de cellules anormales causée par des altérations génétiques (moléculaires) transmises d'un parent à un enfant (héréditaires) ou survenant au cours de la vie (acquises). Chaque type de cancer porte une signature moléculaire distincte. Grâce aux avancées technologiques, les médecins ont aujourd'hui recours à l'analyse moléculaire pour détecter les différences moléculaires entre les cellules cancéreuses et les cellules saines.

L'analyse moléculaire donne aux médecins l'information dont ils ont besoin pour repérer les gènes qui se sont transformés (gènes mutés). En connaissant ces mutations, ils peuvent choisir des options thérapeutiques adaptées au profil individuel des patients.

Il est maintenant possible de reconnaître des combinaisons particulières de biomarqueurs caractéristiques de la tumeur et, à partir de cette information, de diagnostiquer certains types de cancer, d'établir le pronostic (le destin probable de la tumeur) et de traiter ces cancers. Le type et le nombre de mutations peuvent nous éclairer sur la façon dont le patient répondra à des médicaments donnés. Au final, l'objectif de l'analyse moléculaire est de concevoir des traitements à la carte, hautement ciblés et efficaces qui peuvent améliorer le devenir des patients.

Analyse moléculaire

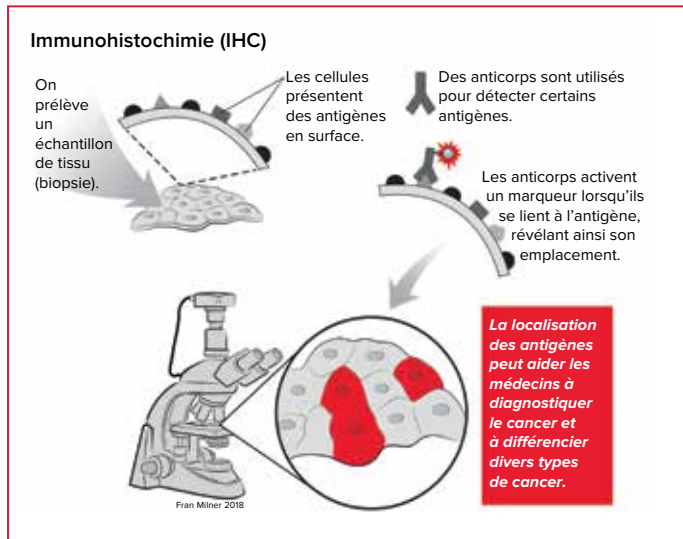
L'analyse ou le « profilage » moléculaire consiste à utiliser diverses technologies pour comprendre les caractéristiques sous-jacentes des cellules cancéreuses. Les biomarqueurs sont des molécules qui révèlent des signes et processus normaux ou anormaux dans l'organisme. Les anomalies pourraient signifier la présence d'une maladie. L'analyse moléculaire peut servir à détecter des biomarqueurs de cancers spécifiques associés à une réponse, à l'absence de réponse ou à la résistance à certaines options thérapeutiques. Avec cette information, on peut élaborer des traitements ciblés, qui seront plus efficaces pour un profil tumoral particulier (le terme « profil » désigne l'information génétique obtenue sur les cellules cancéreuses).

Principes de base de l'analyse moléculaire.

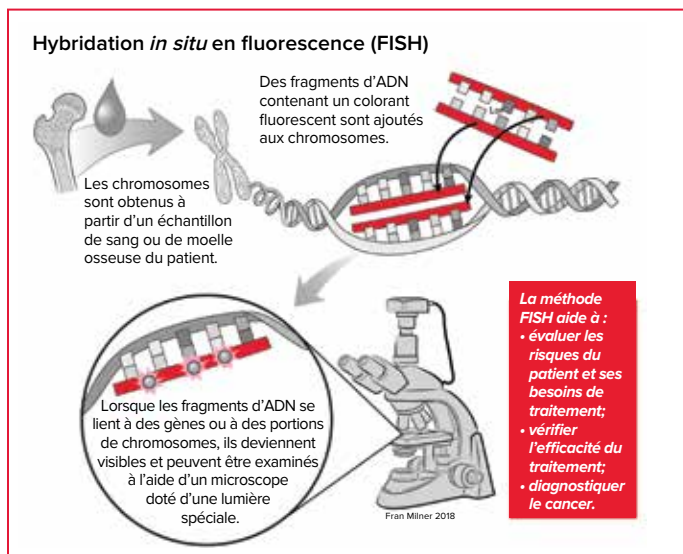
L'analyse moléculaire met en évidence l'ADN (acide désoxyribonucléique), l'ARN (acide ribonucléique) ou la protéine spécifique associée à une maladie donnée. On procède d'abord à une biopsie pour obtenir un échantillon de tissu tumoral, de moelle osseuse, de ganglion lymphatique (pour certaines formes de cancer du sang) ou de sang périphérique, si des cellules tumorales sont présentes dans le sang. On envoie ensuite l'échantillon dans un laboratoire, où des tests moléculaires seront effectués pour détecter des biomarqueurs caractéristiques du type de cancer présent. Voici quelques-unes des techniques de profilage tumoral utilisées aujourd'hui.

Immunohistochimie (IHC). Dans cette épreuve de laboratoire, on utilise des *anticorps* pour détecter certains *antigènes* (marqueurs) dans un échantillon de tissu obtenu par biopsie. Lorsque les anticorps se lient à l'antigène dans l'échantillon de tissu, un colorant fluorescent ou une enzyme conjuguée aux anticorps s'active, et il est alors possible de visualiser l'antigène au microscope. L'immunohistochimie fournit aux médecins de l'information qui les aide à diagnostiquer des maladies comme le cancer. Elle permet aussi de différencier diverses formes de cancer. Un autre test appelé « cytométrie de flux » se fonde sur

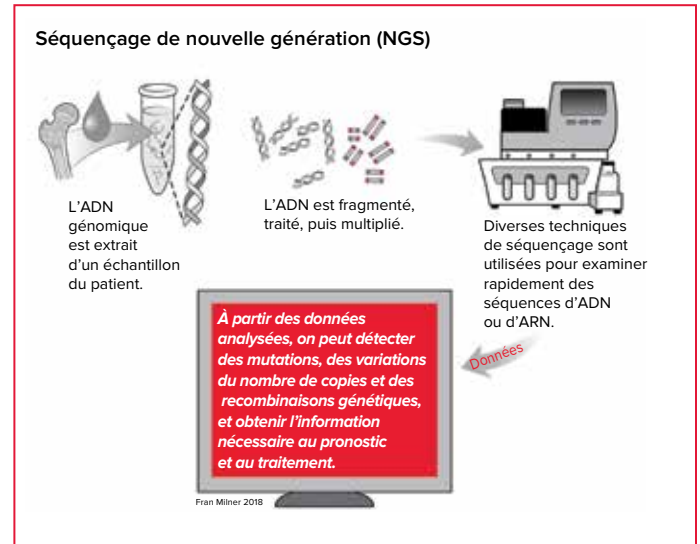
les mêmes principes, sauf que les cellules sont en suspension dans un échantillon liquide plutôt que d'être incorporées à une coupe de tissu.



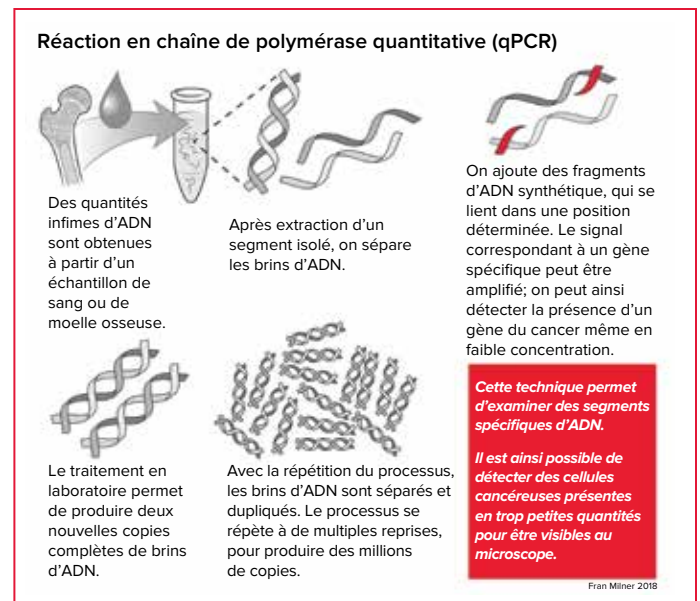
Hybridation *in situ* en fluorescence (FISH). Cette technique d'analyse permet d'évaluer des gènes ou des séquences d'ADN sur des chromosomes. On commence par prélever dans le sang ou la moelle osseuse des échantillons de cellules ou de tissu. Au laboratoire, un colorant fluorescent est ajouté à des segments d'ADN, et l'ADN modifié est ensuite introduit dans l'échantillon de cellules ou de tissu du patient sur une lame de verre. Lorsque ces fragments d'ADN se lient à des gènes ou à des fragments de chromosomes précis, ils s'illuminent et peuvent être observés à l'aide d'un microscope doté d'une lumière spéciale. On peut ainsi détecter des variations du nombre de chromosomes ou un remaniement des chromosomes dans la région examinée. Cette technique peut être utile pour diagnostiquer la maladie, pour évaluer les risques du patient et le traitement nécessaire, de même que pour vérifier l'efficacité du traitement.



Séquençage de nouvelle génération (NGS). Ce terme désigne un ensemble de techniques différentes de *séquençage d'ADN* utilisées pour examiner rapidement des séquences d'ADN ou d'ARN. Ces techniques permettent de détecter des mutations de l'ADN, des *variations du nombre de copies* et des fusions de gènes dans le *génome complet*, et renseignent sur le pronostic et le traitement.



Réaction en chaîne de polymérase quantitative (qPCR). Cette technique permet d'amplifier des quantités très faibles d'ADN afin d'examiner un segment spécifique. On peut ainsi détecter une concentration minimale de cellules cancéreuses dans le sang qu'il serait impossible de voir au microscope. Avec le test de qPCR, il est possible de déceler la présence d'une seule cellule cancéreuse parmi 100 000 ou même 1 000 000 de cellules sanguines saines. Un échantillon de sang ou de moelle osseuse du patient est utilisé pour ce test.



Biomarqueurs du cancer. Les biomarqueurs sont des molécules qui indiquent un processus normal ou anormal dans l'organisme. Des signes, des substances ou des processus anormaux peuvent indiquer la présence d'une maladie ou d'une affection sous-jacente. Plusieurs types de molécules, notamment l'ADN, les protéines et l'ARN, peuvent servir de biomarqueurs. Les biomarqueurs sont produits par le tissu cancéreux ou par d'autres cellules du corps en réponse au cancer. Les biomarqueurs peuvent être présents dans le sang, l'urine, les selles et le tissu cancéreux, ainsi que dans d'autres tissus et liquides organiques. Les biomarqueurs ne se limitent pas au cancer. Il existe des biomarqueurs pour bien d'autres maladies, comme les maladies du cœur ou la sclérose en plaques. Les biomarqueurs sont aussi appelés « marqueurs moléculaires ».

Il existe plus d'un type de biomarqueurs dans le cancer. Selon les caractéristiques particulières de la molécule, les biomarqueurs remplissent différentes fonctions et peuvent réagir de manière spécifique à certains traitements. Voici les différentes fonctions des biomarqueurs :

- **Indicateurs de diagnostic.** Différents tests moléculaires peuvent fournir de l'information qui facilite le diagnostic ou la classification de maladies précises. Un exemple d'indicateur de diagnostic ou de marqueur diagnostique est la présence du « chromosome de Philadelphie » dans la leucémie myéloïde chronique.

- **Indicateurs de pronostic.** Ces biomarqueurs aident le médecin à déterminer les résultats probables, comme la survie globale, chez des groupes de patients. Un exemple d'indicateur de pronostic ou de marqueur pronostique est la présence de la mutation du gène *TP53*, la mutation la plus fréquente observée chez les personnes atteintes de cancer. La présence de la mutation du gène *TP53* a généralement un effet défavorable sur l'évolution de la maladie, quel que soit le traitement utilisé.
- **Indicateurs prédictifs.** Ces biomarqueurs aident le médecin à orienter la décision thérapeutique en fonction des besoins du patient. Ils peuvent prédire l'activité clinique de certains types de traitement, et ils révèlent le bienfait potentiel d'options thérapeutiques précises chez les patients ciblés. Par exemple, le lénalidomide (Revlimid®) s'est avéré efficace chez les patients présentant un syndrome myélodysplasique (SMD) porteurs de la mutation del(5q). Les patients ayant la mutation del(5q) ont obtenu de meilleurs résultats lorsqu'ils ont été traités par le lénalidomide.

Intérêt du traitement ciblé : la médecine de précision

L'Institut national du cancer (National Cancer Institute) définit la médecine de précision ou « médecine personnalisée » comme une « forme de médecine qui utilise l'information sur

Biomarqueurs importants dans l'étude et le traitement des cancers hématologiques

Abréviations des chromosomes et gènes	Type(s) de cancer associé(s)	Traitement
Chromosome de Philadelphie t(9;22) (translocation des chromosomes 9 et 22)	Leucémie myéloïde chronique (LMC), leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)	Répond à l'imatinib (Gleevec®), au dasatinib (Sprycel®), au nilotinib (Tasigna®)
<i>IDH2</i> (R140 ou R172)	Leucémie myéloïde aiguë (LMA)	Répond à l'énasidénib (Idhifa®)
<i>JAK2 V617F</i>	Néoplasmes myéloprolifératifs (NMP) : polycythémie vraie (PV), myélofibrose (MF), thrombocythémie essentielle (TE)**	Répond au ruxolitinib (Jakafi®)
<i>PML-RARA</i>	Leucémie promyélocytaire aiguë (LPA)	Répond à l'acide tout trans-rétinoïque (ATRA, d'après l'acronyme anglais), au trioxyde d'arsenic (Trisenox®)
<i>FLT3-ITD</i>	Leucémie myéloïde aiguë (LMA)	Répond à la midostaurine (Rydapt®)
Réarrangement de ALK	Lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC)	Répond au crizotinib (Xalkori®)*
<i>BRAF V600E</i>	Leucémie à tricholeucocytes	Répond au vémurafénib (Zelboraf®)*

*Ce médicament n'est pas approuvé par la FDA pour cette indication.

**L'utilisation du ruxolitinib pour ce diagnostic n'est pas approuvée par la FDA.

Tableau 1. Ce tableau énumère quelques-uns des biomarqueurs jugés importants aujourd'hui dans l'étude et le traitement des cancers hématologiques.

les gènes, les protéines et l'environnement d'une personne pour prévenir, diagnostiquer et traiter la maladie ». La médecine de précision a fait son apparition au cours des 20 dernières années avec l'avènement et l'amélioration des techniques d'analyse moléculaire. Dans les traitements classiques du cancer, on utilise des médicaments qui sont toxiques pour les cellules (agents *cytotoxiques*) pour empêcher rapidement la division cellulaire en altérant l'ADN et les mécanismes de division cellulaire. Dans les traitements ciblés du cancer fondés sur l'analyse moléculaire, aussi appelés thérapies moléculaires ciblées, on utilise des médicaments ou d'autres substances pour réguler la fonction de cibles moléculaires précises agissant sur la signalisation, la prolifération, le métabolisme et la nécrose (mort) des cellules.

La plupart des tumeurs sont associées à de multiples mutations plutôt qu'à une ou à deux mutations soupçonnées au départ. Cette découverte importante des dernières années explique pourquoi des traitements ciblant une seule mutation ne donnent pas toujours les résultats escomptés. Aujourd'hui, les chercheurs et les médecins ont la difficile mission d'utiliser l'information fournie par le profilage moléculaire et d'en déterminer l'incidence sur les traitements ciblés. Les traitements ciblés pourraient ainsi être plus efficaces, causer moins d'effets secondaires et être plus susceptibles de guérir la maladie, ou à tout le moins de mieux la prendre en charge.

Les stratégies de recherche actuelles visent à :

- trouver des traitements adaptés au profil génétique individuel des cellules tumorales (et des patients);
- inclure plusieurs agents qui ciblent des molécules spécifiques dans le même protocole de traitement. Les patients sont traités par des agents précis en fonction des anomalies moléculaires détectées dans leurs tumeurs.

Dans certaines formes de cancer, l'analyse moléculaire a largement contribué à améliorer les taux de survie. Cette amélioration s'explique par :

- la compréhension des caractéristiques moléculaires des tumeurs;
- la mise au point de tests diagnostiques qui détectent des biomarqueurs;
- une approche modernisée de mise au point des médicaments où l'on cible des biomarqueurs ou des mécanismes cellulaires précis.

Atlas des génomes de cancers (The Cancer Genome Atlas ou TCGA). Ce programme, une initiative des Instituts nationaux de la santé (National Institutes of Health ou NIH), vise à cartographier les altérations génomiques fondamentales en cause dans les principaux types et sous-types de cancer. L'Atlas

se veut un outil de référence pour la recherche de pointe et a été conçu pour favoriser la mise en place de stratégies plus efficaces pour prévenir, diagnostiquer et traiter le cancer. Il sert aussi de modèle pour d'autres projets de cartographie des génomes.

Questions à poser à vos médecins

L'analyse moléculaire ne convient peut-être pas à tous les patients ni à tous les diagnostics de cancer, ou n'est pas disponible. Les patients devraient s'adresser aux médecins responsables de leur traitement pour savoir si une analyse moléculaire est indiquée dans leur cas. Les questions qui suivent pourraient vous aider à aborder le sujet avec vos médecins.

Questions sur l'analyse moléculaire :

- Une analyse moléculaire est-elle recommandée pour le type de tumeur/cancer que j'ai?
- L'analyse moléculaire est-elle une option pour moi si j'ai déjà reçu un traitement?
- Quels sont les avantages de l'analyse moléculaire pour mon type précis de cancer?
- Quels biomarqueurs sont-ils généralement associés à mon type de cancer?
- Quels renseignements pourrais-je obtenir sur mon type de cancer avec l'analyse moléculaire ou la recherche de biomarqueurs?
- D'autres tests sont-ils nécessaires? Si oui, lesquels?
- Combien coûte l'analyse moléculaire? Le test est-il couvert par mon assureur? Puis-je recevoir une aide financière?
- Qui réalisera ces analyses moléculaires? Où seront-elles effectuées?
- Quand aurai-je les résultats?
- Comment utiliserez-vous les résultats de l'analyse moléculaire?
- Quelles sont les chances de trouver un traitement ciblé pour mon type de cancer à partir de l'analyse moléculaire?
- Qu'arrive-t-il si, après l'analyse moléculaire, les médecins recommandent un médicament sur ordonnance qui n'est pas approuvé par la FDA dans ma situation (usage non indiqué), mais qui pourrait être un traitement efficace pour moi?
- Devra-t-on effectuer plus tard une autre analyse moléculaire pour mon diagnostic actuel? Qu'arrive-t-il si j'ai plus tard un autre type de cancer?

Glossaire

Anticorps. Type de protéine produite par des plasmocytes (globules blancs) au contact de bactéries, de virus ou d'autres substances appelées « antigènes » reconnues comme étrangères par l'organisme. Les anticorps aident l'organisme à lutter contre les agresseurs qui causent la maladie. Les anticorps peuvent aussi être produits en laboratoire pour un usage thérapeutique.

Antigène. Substance qui suscite une réponse lorsqu'elle entre en contact avec des cellules du système immunitaire. Les bactéries, les virus, les toxines (poisons), les substances chimiques et les allergènes sont des exemples d'antigènes. Les tissus et cellules de l'organisme, y compris les cellules cancéreuses, portent également des antigènes qui peuvent provoquer une réponse immunitaire. Les antigènes déclenchent une réponse de la part des lymphocytes T et la production d'anticorps par les plasmocytes.

Biomarqueur. Molécule présente dans le sang ou les tissus qui est indicatrice d'un processus normal ou anormal ou le signe d'une affection ou d'une maladie. Les biomarqueurs peuvent aider à prédire la réponse de l'organisme au traitement d'une maladie.

Cytotoxique. Substance toxique (dangereuse) pour les cellules vivantes.

Génome. Ensemble des gènes ou du matériel génétique présent dans une cellule ou un organisme (« organisme » peut se dire d'une personne).

Marqueur génétique. Gène ou courte séquence d'ADN utilisée pour reconnaître un chromosome ou pour repérer d'autres gènes sur une carte génétique.

Médecine de précision (médecine personnalisée). Dans ce type de traitement, on utilise ce que l'on sait des habitudes de vie du patient, de son environnement et de sa biologie pour prévenir, diagnostiquer et traiter les maladies.

Profilage moléculaire. Utilisation de diverses technologies pour détecter des biomarqueurs de cancer associés à une réponse ou à une résistance à certains traitements. L'information recueillie permet de trouver et de créer des traitements ciblés qui seront plus efficaces pour un cancer ou un profil tumoral donné.

Séquençage d'ADN. Processus qui consiste à déterminer l'ordre précis des nucléotides, qui forment l'unité structurale de base (« les briques ») de l'ADN dans une molécule d'ADN.

Variations du nombre de copies. Portions du génome qui sont répétées. Le nombre de répétitions varie d'une personne à l'autre et il y a aussi des variations entre certaines cellules tumorales et les cellules saines.

Remerciements

Pour sa révision de la version anglaise du matériel présenté dans cette publication, la SLL tient à remercier :

Timothy Graubert, M.D.

Directeur, Programme des cancers hématologiques
Chaire en oncologie de la famille Hagler
Centre d'oncologie de l'Hôpital général du Massachusetts
Professeur de médecine, Faculté de médecine de Harvard
Boston, MA

Nous sommes là pour vous aider

La SLL est le plus important organisme bénévole de santé au monde voué à financer la recherche sur le cancer du sang et à offrir de l'information et des services aux patients. Elle possède des bureaux partout aux États-Unis et au Canada. Pour trouver le bureau le plus près de chez vous, visitez notre site Web à www.LLS.org/chapterfind ou contactez :

The Leukemia & Lymphoma Society

3 International Drive, Suite 200
Rye Brook, NY 10573 États-Unis

Contactez un spécialiste de l'information au 800 955-4572.
Envoyez un courriel à infocenter@LLS.org.

La SLL offre des renseignements et des services gratuits aux patients et aux familles touchés par les cancers du sang. Voici diverses ressources à votre disposition. Consultez-les pour en savoir plus, poser des questions et profiter au maximum de votre équipe soignante.

Consultez un spécialiste de l'information. Les spécialistes de l'information sont des travailleurs sociaux en oncologie du niveau de la maîtrise, des infirmiers et des éducateurs en matière de santé. Ils offrent des renseignements à jour sur la maladie et les traitements. Des services d'interprétariat sont également disponibles. Pour de plus amples renseignements :

- composez le 800 955-4572 (du lundi au vendredi, entre 9 h et 21 h HNE);
- envoyez un courriel à infocenter@LLS.org;
- clavardez à www.LLS.org/informationsspecialists (en anglais);
- visitez www.LLS.org/informationsspecialists (en anglais).

Livrets d'information gratuits. La SLL offre des publications éducatives et de soutien que vous pouvez consulter en ligne ou commander. Pour de plus amples renseignements, visitez www.LLS.org/booklets (en anglais).

Información en español (information sur la SLL en espagnol). Pour plus de renseignements, visitez www.LLS.org/espanol.

Programmes éducatifs en ligne ou par téléphone.

La SLL offre des programmes gratuits d'éducation par téléphone, en ligne ou sur vidéo aux patients, proches aidants et professionnels de la santé. Pour plus de renseignements, visitez www.LLS.org/programs (en anglais).

Communauté de la SLL. Le point de rencontre virtuel avec d'autres patients qui vous donne accès aux ressources et aux renseignements les plus récents sur le cancer du sang. Partagez votre expérience avec d'autres patients et proches aidants et recevez un soutien personnalisé du personnel qualifié de la SLL. Pour vous joindre à cette communauté, visitez www.LLS.org/community (en anglais).

Clavardage en ligne hebdomadaire. Du clavardage animé peut apporter du soutien et permettre aux patients atteints de cancer de discuter avec d'autres et de partager des renseignements. Pour vous joindre à cette communauté, visitez www.LLS.org/chat (en anglais).

Bureaux de la SLL. La SLL offre du soutien et des services aux États-Unis et au Canada, notamment le *Patti Robinson Kaufmann First Connection Program* (un programme d'entraide), des groupes de soutien en personne et d'autres ressources précieuses. Pour de plus amples renseignements sur ces programmes ou pour contacter le bureau proche de chez vous :

- composez le 800 955-4572;
- visitez www.LLS.org/chapterfind (en anglais).

Essais cliniques (études de recherche). De nouveaux traitements sont en cours. Les patients peuvent se renseigner sur ces essais cliniques et la manière d'y participer. Pour de plus amples renseignements, composez le 800 955-4572 pour parler à nos spécialistes de l'information de la SLL, qui peuvent vous aider à trouver des essais cliniques. Le cas échéant, des infirmières qualifiées peuvent également apporter une aide personnalisée pour rechercher une étude clinique.

Promotion et défense des droits. Le Bureau de la politique publique de la SLL fait appel à des bénévoles pour promouvoir des politiques et des lois permettant d'accélérer l'élaboration de nouveaux traitements et d'améliorer l'accès à des soins de santé de qualité. Pour de plus amples renseignements :

- composez le 800 955-4572;
- visitez www.LLS.org/advocacy (en anglais).

Ressources

My Cancer

www.mycancer.com (en anglais)

« My Cancer » est une ressource éducative pour les patients atteints de cancer et leurs proches aidants. Le site, commandité par la société de biotechnologie Caris Life Sciences®, fournit

de l'information sur le profilage moléculaire, les biomarqueurs du cancer et l'avancée des connaissances dans le traitement du cancer.

PubMed

www.pubmed.gov (en anglais)

PubMed, un service offert par la Bibliothèque nationale de médecine des États-Unis (National Library of Medicine), permet d'effectuer des recherches dans une base de données scientifiques. Plus de 21 millions de notices en sciences biomédicales provenant de MEDLINE, de publications en sciences de la vie et d'ouvrages en ligne y sont répertoriées.

Références

Febbo PG, Ladanyi M, Aldape KD, et coll. « NCCN Task Force report: evaluating the clinical utility of tumor markers in oncology. » *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2011;9(suppl 5):S1-S32.

Goetsch CM. « Genetic tumor profiling and genetically targeted cancer therapy. » *Seminars in Oncology Nursing*. 2011;27(1):34-44. doi:10.1016/j.soncn.2010.11.005.

Hollingsworth SJ. « Precision medicine in oncology drug development: a pharma perspective. » *Drug Discovery Today*. 2015; 20(12):1455-1463.

Le Tourneau C, Kamal M, Tsimberidou AM, et coll. « Treatment algorithms based on tumor molecular profiling: the essence of precision medicine trials. » *Journal of the National Cancer Institute*. 2016;108(4):djv362. doi:10.1093/jnci/djv362.

Mayo Clinic Center for Individualized Medicine. <http://mayoresearch.mayo.edu/mayo/research/center-for-individualized-medicine/individualized-medicine-clinic.asp>. Consulté le 18 décembre 2017.

Molecular profiling [recherche]. Site Web My Cancer. Caris Life Sciences, 2017. www.mycancer.com. Consulté le 5 avril 2017.

Molecular profiling [recherche]. National Cancer Institute aux National Institutes of Health (NIH). www.cancer.gov. Consulté le 18 décembre 2017.

Piris MA. « The use of molecular profiling for diagnosis and research in non-Hodgkin's lymphoma. » *Hematology Reports*. 2011; 3(s3):e2. doi: 10.4081/hr.2011.s3.e2.

Stricker T, Catenacci DV, Seiwert TY. « Molecular profiling of cancer—the future of personalized cancer medicine: a primer on cancer biology and the tools necessary to bring molecular testing to the clinic. » *Seminars in Oncology*. 2011; 38(2):173-185.

Cette publication est destinée à fournir des renseignements exacts et qui font autorité sur les sujets traités. Elle est distribuée en tant que service public par la Société de leucémie et lymphome (SLL), étant entendu que la SLL ne prodigue pas de services médicaux ou professionnels.