

Médecine personnalisée pour le cancer Données factuelles ou fiction ?

Série 'Cancer : prévention et soins'

Cancer Cure & Prevention - Personalized Medicine for Cancer Fact or Fiction?

Des entreprises font la promotion et la commercialisation des techniques de profil génétique pour fournir un traitement personnalisé du cancer ; mais les cancers présentent de nombreuses mutations qui diffèrent non seulement entre les patients concernés, mais aussi d'un secteur à l'autre au sein d'une même tumeur. [Dr Mae-Wan Ho](#)

Rapport de l'ISIS en date du 04/02/2012

Une [version entièrement référencée](#) de cet article, intitulé [Personalized Medicine for Cancer Fact or Fiction?](#), est postée et accessible par les membres de l'ISIS sur le site http://www.isis.org.uk/Personalized_Medicine_for_Cancer_Fact_or_Fiction.php . Il est par ailleurs disponible en téléchargement [ici](#)

S'il vous plaît diffusez largement et rediffusez, mais veuillez donner l'URL de l'original et conserver tous les liens vers des articles sur notre site ISIS

Le cancer est considéré comme une maladie génétique : il en résulte une approche thérapeutique dominante

Alors que depuis de nombreuses années, le traitement du cancer était concentré sur l'attaque de la réplication de l'ADN, les cellules cancéreuses des malades proliféraient et répliquaient leur ADN rapidement. Mais les médicaments utilisés, généralement des cytotoxiques, nuisent aussi aux cellules qui se divisent rapidement dans les circonstances normales, telles que les cellules de la moelle osseuse, les cellules dans le tube digestif et les follicules pileux ; il en résulte des effets secondaires inévitables : diminution du nombre de globules et suppression de l'immunité, inflammation de l'intestin et perte des cheveux [1].

Plus récemment, de nouvelles thérapies sont apparues : elles ciblent la biologie anormale des cellules cancéreuses et elles reposent sur la croyance selon laquelle le cancer est une maladie génétique qui implique des mutations dans les gènes de surveillance du cancer, les **oncogènes**. Il s'agit notamment de la transduction du signal et des voies de renouvellement des protéines, de l'apoptose (suicide cellulaire programmé) et des récepteurs de signalisation. Certains de ces agents présentent une activité antitumorale et ils ont été approuvés et autorisés pour le traitement du cancer [2], ainsi que pour de nouveaux médicaments candidats qui font leur apparition en permanence [3].

Bien qu'il n'y ait toujours pas eu de remèdes utilisables dans le cas des cancers avancés, on espère que certaines combinaisons d'agents thérapeutiques puissent faire leurs preuves et accomplir le travail de guérison.

Néanmoins, le domaine de la thérapie du cancer a été saisi d'un tel "excès d'optimisme" que bientôt les patients présentant une tumeur vont subir une biopsie à l'aise d'une aiguille, et un traitement personnalisé sera élaboré sur la base des caractéristiques génétiques distinctives de la tumeur. Déjà, plusieurs entreprises en sont au stade des tests de marketing pour la signature génétique d'une tumeur, avec l'espoir que cette signature génétique déterminera le traitement et pourra prédire le résultat du traitement appliqué.

Mais une grave lacune dans ce futur imaginé de la thérapie du cancer, basé sur la **médecine personnalisée**, est la sous-estimation de l'hétérogénéité génétique tumorale, qui existe non seulement entre les tumeurs, mais également une hétérogénéité *au sein* d'une tumeur individuelle donnée. Cela a été souligné dans un éditorial de la parution du 8 mars 2012 de la revue médicale *New England Journal of Medicine* [4].

Une très grande hétérogénéité génétique est observée entre les tumeurs et même entre les secteurs au sein d'une tumeur donnée

Dans le même numéro de la revue, une équipe de 30 chercheurs, dirigée par Marco Gerlinger du *Cancer Research UK London Research Institute*, a cartographié en détail comment une tumeur particulière peut être hétérogène [5].

Les échantillons tumoraux ont été obtenus à partir de quatre patients atteints d'un cancer des cellules rénales, avant et après l'application d'un traitement, avec de multiples échantillons prélevés sur chaque patient, au niveau des sites tumoraux primaires et métastatiques.

L'équipe de recherche médicale a réalisé un séquençage de l'**exome** (séquençage de toutes les régions qui codent pour des protéines, soit environ 1% de l'ensemble du génome humain), ainsi que l'analyse des aberrations chromosomiques et le profilage du niveau de ploïdie (pour déterminer combien de jeux de chromosomes sont présents, au lieu de deux habituellement). Les chercheurs ont également caractérisé les conséquences de l'hétérogénéité génétique au sein d'une tumeur donnée à l'aide d'une analyse immunohistochimique, une analyse de mutation fonctionnelle et par l'examen du profil de l'expression des ARN messagers.

Plus d'une centaine de mutations sont généralement trouvées chez chaque patient (seulement dans les régions codantes du génome; sur le génome entier, les mutations seraient typiquement de l'ordre de plusieurs milliers), et un arbre de ramification phylogénétique (évolution) peut en être tiré à partir des mutations communes dans les différentes régions. Environ les deux tiers des mutations trouvées dans des biopsies simples ne sont pas uniformément détectables dans toutes les régions échantillonnées de la tumeur du même patient. Les différentes régions de la même tumeur ont donné un profil génétique qualifié de "pronostic favorable" et de "pronostic défavorable".

Il n'existe aucun moyen pour qu'une biopsie d'une seule tumeur - la norme de diagnostic de la tumeur et la pierre angulaire de la médecine personnalisée - puisse être considérée

comme représentant le **profil génétique** de la tumeur, et encore beaucoup moins, le patient atteint d'un cancer.

Pour aggraver les choses, il y a des modifications très répandues dans le nombre total de chromosomes présents dans les cellules tumorales (aneuploïdie), et de nombreux déséquilibres alléliques sont observés, dans lesquels un allèle d'une paire de gènes est perdu, que ce soit en raison de la perte de chromosomes, ou de différences dans l'impression d'un gène, ce qui modifie l'expression des gènes.

Une autre constatation est que les différents secteurs de la tumeur ont des mutations différentes dans les mêmes gènes (**évolution convergente**), suggérant que des altérations parallèles dans les mécanismes épigénétiques (n'impliquant pas immédiatement des mutations de gènes), d'une part, et qu'une transduction du signal, d'autre part, ont eu lieu pour assurer la survie de la tumeur.

Tout cela fait partie intégrante de la **fluidité du génome** (ou génome fluide) des cellules qui répondent à leur microenvironnement dans le corps (voir [6] [Living with the Fluid Genome](#) , ISIS publication).

Mais la plupart des chercheurs travaillant sur le cancer n'ont pas encore envisagé la possibilité que la plupart, sinon toutes les mutations génétiques et l'instabilité génomique sont les effets, plutôt que les causes des cancers (voir plus loin).

Dans cette série spéciale d'articles, nous nous pencherons sur la prévention des cancers et sur les soins et la guérison en profondeur.

La médecine personnalisée met-elle les malades en danger ?

De toute évidence, les résultats de laboratoire créent des problèmes pratiques pour la **médecine personnalisée** dans le traitement du cancer, comme cela a été souligné à la fois par le commentateur et par les chercheurs [4, 5]. Des biais d'échantillonnage dans les biopsies pourraient ne pas identifier les marqueurs clés du cancer et contribuer à la sélection de clones résistants aux médicaments, ou encore ces biais pourraient ne pas parvenir à prédire la résistance aux médicaments dans la thérapie proposée.

Malgré cela, ni la rédaction ni les chercheurs ne donnent de l'espoir sur la médecine personnalisée. L'identification de mutations communes dans le tronc de l'arbre phylogénétique de la tumeur confirme que les lésions génétiques dans les cellules tumorales d'origine sont toujours exprimées, comme le gène de la maladie de von Hippel-Lindau avec le cancer des cellules rénales, et peut être une cible plus robuste pour la thérapie. En outre, les gènes affectés par l'**évolution convergente** peuvent être des cibles appropriées pour l'inhibition fonctionnelle ou la restauration.

L'éditorial conclut [4] : « *Cependant, la simple conception qui consiste à orienter la thérapie sur la base de marqueurs tumoraux génétiques est probablement trop simpliste* ».

Le cancer n'est en aucun cas une maladie génétique

Il y a, bien sûr, la possibilité que l'approche génétique soit mal choisie. Les mutations génétiques, même celles qui se manifestent dans des gènes communs, dit «de surveillance», pourraient être les effets d'une cause plus fondamentale.

Ceci est tout à fait probable étant donné la **fluidité du génome**, la facilité avec laquelle les gènes peuvent être réduits au silence ou activés, et les changements dans les séquences de l'ARN, comme de l'ADN, peuvent se produire en réponse à l'environnement, tel que cela est décrit en détail dans mon livre [6].

Cette conception serait également compatible avec la preuve que les causes des cancers sont en grande majorité liées à l'environnement. Une augmentation du taux de mutation somatique, provoqué à la suite d'une réaction de stress par exemple, pourrait expliquer pourquoi de nombreux changements mutationnels différents se retrouvent généralement d'un patient atteint de cancer à un autre, et même au sein d'une seule et même tumeur.

La **médecine personnalisée** dans le traitement du cancer peut être extrêmement chronophage et coûteuse, sinon carrément mal envisagée. Les cellules cancéreuses qui passent à l'attaque dans une voie peuvent aussi passer par une autre voie, ou bien encore développer une résistance aux médicaments qui leur permettent de survivre et de se multiplier, comme l'expérience amère dans les traitements des cancers l'a révélé [7].

Il existe des preuves à l'appui de l'opinion selon laquelle les cellules deviennent cancéreuses comme étant le résultat des mutations épigénétiques «adaptatives», en réponse à un stress chronique ou à un stimulus de l'environnement qui favorise la prolifération des cellules ([8] [Cancer an Epigenetic Disease](#), SiS 54) *.

* Version en français intitulée '**Le cancer est une maladie épigénétique**'

En outre, la manifestation qui est de loin la plus générale dans les cas de cancers est une anomalie qui se situe dans le métabolisme énergétique ([9] [Cancer a Redox Disease](#), SiS 54), qui peut se prêter à des thérapies abordables et plus sûres pour tous (voir [10] [Does DCA Cure Cancer?](#) SiS 54) *.

* Version en français intitulée '**Le DCA peut-il soigner le cancer**'. .

1999-2012 The Institute of Science in Society

[Contact the Institute of Science in Society](#)

MATERIAL ON THIS SITE MAY NOT BE REPRODUCED IN ANY FORM WITHOUT EXPLICIT PERMISSION. FOR PERMISSION, PLEASE [CONTACT ISIS](#)

Définitions et compléments

Cancer - Document Futura-Sciences

Un [cancer](#) est une [pathologie](#) caractérisée par la présence d'une (ou de plusieurs) [tumeur](#) maligne formée à partir de la transformation par mutations ou instabilité [génétique](#) ([anomalies](#) cytogénétiques), d'une cellule initialement normale.

Formation du cancer

La transformation cellulaire tumorale se traduit notamment par une perte de contrôle du cycle cellulaire, une insensibilité à l'[apoptose](#), des anomalies de la réparation de l'[ADN](#). Les cancers sont alors classés selon le type de la cellule dans laquelle s'est produite la première transformation ([lymphomes](#), [carcinomes](#), [sarcomes](#)) ; cette première cellule maligne s'étant ensuite divisée, formant la tumeur primaire constituée de cellules clonales.

Évolution du cancer

Certaines tumeurs primaires peuvent progresser vers un envahissement plus global de l'organisme par échappement de cellules tumorales issues de cette tumeur primaire : on parle alors de [métastase](#).

Pour en savoir plus sur les différents [cancers](#), consultez les questions-réponses ciblées de Futura-Sciences, sur :

le [cancer du foie](#) ; le [cancer du poumon](#) ; le [cancer du sein](#) ; le [cancer de la peau](#) ; le [cancer de la thyroïde](#) ; le [cancer de la vessie](#) ; le [cancer de la prostate](#) ; le [cancer colorectal](#) ; le [cancer de l'estomac](#) ; le [cancer de l'œsophage](#) ; le [cancer du rein](#)

http://www.futura-sciences.com/fr/question-reponse/t/cancer/d/le-cancer-de-la-peau-en-detail_1354/.



Photo - Le cancer est la première cause de mortalité en France. Ici, des cellules de cancer du poumon. © Anne Weston- LRI- CRUK- Wellcome Images Filckr nc nd 20

© 2001-2012 [Futura-Sciences](#), tous droits réservés -

Source [www.google.fr/search?](http://www.google.fr/search?source=ig&hl=fr&rlz=1G1GGLO_FRFR368&q=cancer&btnG=Recherche+Google)

[source=ig&hl=fr&rlz=1G1GGLO_FRFR368&q=cancer&btnG=Recherche+Google](http://www.google.fr/search?source=ig&hl=fr&rlz=1G1GGLO_FRFR368&q=cancer&btnG=Recherche+Google)

Cancer – Introduction d'un article Wikipédia

Le **cancer** est une [maladie](#) caractérisée par une [prolifération cellulaire](#) anormalement importante au sein d'un [tissu](#) normal de l'[organisme](#), de telle manière que la survie de ce dernier est menacée. Ces [cellules](#) dérivent toutes d'un même [clone](#), cellule initiatrice du cancer qui a acquis certaines caractéristiques lui permettant de se [diviser](#) indéfiniment. Au cours de l'évolution de la maladie, certaines cellules peuvent migrer de leur lieu de production et former des [métastases](#). Pour ces deux raisons, le [dépistage du cancer](#) doit être le plus précoce possible.

« Cancer » est un terme général désignant une [maladie](#) pour lesquelles certaines [cellules](#) d'un organisme adoptent un comportement anormal caractérisé par^{1,2,3,4} : une indépendance vis-à-vis des signaux qui stimulent normalement la prolifération cellulaire ; une insensibilité aux signaux et mécanismes anti-prolifératifs ; une capacité proliférative qui n'est plus limitée (croissance à l'infini) ; la disparition du phénomène d'[apoptose](#) ; une

capacité anormale à susciter l'[angiogenèse](#) ; et l'acquisition d'un pouvoir invasif et de production de [métastases](#).

Les nouvelles cellules résultantes, dites *cancéreuses* ou *tumorales* peuvent former une [tumeur](#) maligne (un [néoplasme](#)) ou se propager à travers le corps.

Les facteurs de risques sont internes ([génomé](#), [mutation](#)⁵, etc.), induction par un [agent infectieux](#), etc. et/ou externes ([alimentation](#), exposition à des substances [cancérogènes](#) ou à des conditions telles que l'[irradiation](#), etc.). Des facteurs [hormonaux](#), épigénétiques et [psychosomatiques](#) sont possibles. 90 à 95 % des cas de cancers ne sont pas attribuables à des mutations génétiques⁶.

Durant la dernière [décennie](#), plusieurs types de cancers semblent en augmentation, si dans certains cas cette progression est facilement liée à des facteurs de risque identifiés (tabac, alcool, polluants industriels reconnus cancérogènes, obésité, sédentarité, exposition au soleil) dans certains cas il est difficile d'attribuer à des facteurs précis l'augmentation observée. L'amélioration des outils de diagnostic⁷ et le vieillissement de la population⁸ explique une part importante de la progression de l'incidence de certains cancers. À l'inverse une étude de l'[Institut de veille sanitaire](#) montre que les cancers de l'estomac, de l'oesophage (chez l'homme), du col de l'utérus et le lymphome Hodghinien ont régressé entre 1980 et 2000⁹.

Sommaire

- [1 Terminologie et étymologie](#)
- [2 Biologie](#)
 - [2.1 Typologie](#)
 - [2.2 Génétique](#)
 - [2.3 Transformation cellulaire](#)
 - [2.4 Chronologie de la transformation cancéreuse](#)
 - [2.5 Origine](#)
 - [2.6 Évolution](#)
- [3 Causes](#)
 - [3.1 Risques endogènes](#)
 - [3.2 Risques dits « environnementaux »](#)
- [4 Prévention](#)
 - [4.1 Dépistage](#)
- [5 Diagnostic](#)
- [6 Traitements](#)
 - [6.1 Traitements alternatifs](#)
 - [6.2 Soutien psychologique](#)
- [7 Coûts économiques et socioéconomiques](#)
- [8 Statistiques par pays](#)
 - [8.1 France](#)
 - [8.2 Taux de survie et surmortalité](#)
 - [8.3 Chez l'enfant](#)
- [9 Épidémiologie](#)
- [10 Historique](#)
- [11 Chez les animaux](#)
- [12 Notes et références](#)
- [13 Voir aussi](#)
 - [13.1 Articles connexes](#)

Article complet sur <http://fr.wikipedia.org/wiki/Cancer>

Données factuelles

Bases de données factuelles : définition d'**Ambroise Ingold**, spécialiste en informatique documentaire

Les bases de données factuelles rassemblent des informations exprimées dans un langage symbolique ou numérique par opposition aux bases de données bibliographiques qui rassemblent des informations exprimées en langage naturel.

Je distingue deux types de bases de données factuelles : les encyclopédies électroniques et les bases de données de résultats d'expériences.

Les encyclopédies électroniques font la synthèse du savoir sur un domaine particulier. Elles sont très structurées, le plus souvent de manière hiérarchique. Il s'agit par exemple de l'encyclopédie sur la drosophile [Flybase](#).

Les bases de données de résultats d'expérience rassemblent des informations, généralement de nature numérique, sur des expériences. La séquence dans une molécule d'ADN ou dans une protéine est un exemple de résultat d'expérience. [Genbank](#) ou [SwissProt](#) sont des exemples de bases de données de résultats d'expériences. L'information contenue dans ces bases est généralement moins structurée que dans les encyclopédies électroniques.

Source <http://ingold.free.fr/index.htm>

Épigénétique - Extrait d'un article Wikipédia

L'**épigénétique** est le domaine qui étudie comment l'environnement et l'histoire individuelle influent sur l'expression des [gènes](#), et plus précisément l'ensemble des [modifications transmissibles d'une génération à l'autre](#) et réversibles de l'expression génique sans altération des séquences [nucléotidiques](#).

L'existence de phénomènes épigénétiques se retrouve dans l'interrogation de [Thomas Morgan](#) « Si les caractères de l'individu sont déterminés par les gènes, pourquoi toutes les cellules d'un organisme ne sont-elles pas identiques ? »

En effet, chaque cellule d'un même organisme ayant un même patrimoine génétique - mis à part quelques rares mutations somatiques - leurs différences supposent une expression différentielle des gènes. Les phénomènes épigénétiques peuvent donc être définis dans un sens restreint comme les phénomènes de modification du patron d'expression des gènes sans modification de la séquence nucléotidique : par exemple [méthylation](#) des [cytosines](#) ou des [protéines histones](#) liées à l'ADN. Ces changements peuvent se produire spontanément, en réponse à l'[environnement](#), y compris psychologique², ou du fait de la présence d'un [allèle](#) particulier. Elles ont la particularité d'être héréditaires d'une génération de cellule à l'autre au cours de la [mitose](#) voire sur plusieurs générations d'organismes au cours de la [méiose](#), même si leur cause a disparu.

Une autre preuve de l'existence de l'épigénétique est l'ensemble des différences physiques et biologiques qui apparaissent chez les vrais [jumeaux \(monozygotes\)](#) qui vivent et se nourrissent dans des environnements différents.

Au cours du développement, vient ainsi s'ajouter à l'héritage génétique une programmation par des processus épigénétiques, elle-même sous l'influence d'une multitude de facteurs environnementaux.

« On peut sans doute comparer la distinction entre la génétique et l'épigénétique à la différence entre l'écriture d'un livre et sa lecture. Une fois que le livre est écrit, le texte (les gènes ou l'information stockée sous forme d'ADN) seront les mêmes dans tous les exemplaires distribués au public. Cependant, chaque lecteur d'un livre donné aura une interprétation légèrement différente de l'histoire, qui suscitera en lui des émotions et des projections personnelles au fil des chapitres. D'une manière très comparable, l'épigénétique permettrait plusieurs lectures d'une matrice fixe (le livre ou le code génétique), donnant lieu à diverses interprétations, selon les conditions dans lesquelles on interroge cette matrice. »³.

Des phénomènes épigénétiques ont été mis en évidence chez les [Eucaryotes](#) et les [procaryotes](#), et d'abord chez les plantes (où des caractères acquis par un individu, peuvent être transmis aux générations suivantes, propriété utilisées par les sélectionneurs).

Les [épimutations](#) sont bien plus fréquentes que les mutations classiques de l'ADN. L'[épigénome](#) a une stabilité dynamique.

Les phénomènes épigénétiques couvrent les [paramutations](#), le [bookmarking \(en\)](#), le phénomène d'[empreinte](#), l'[extinction de gène](#), l'[Inactivation du chromosome X](#), l'[effet de position \(en\)](#), la [reprogrammation \(en\)](#), la [transvection \(en\)](#)⁴, l'[effet maternel](#) (l'effet paternel est plus rare car le [sperme](#) est un vecteur moins important de matériel non nucléotidique), la régulation des modifications d'[histone](#) et de l'[hétérochromatine](#). Ils sont entre autres impliqués dans l'évolution des [cancers](#), la [tératogenèse](#), certaines maladies génétiques ([disomie uniparentale](#) ou maladie lié à l'[empreinte génomique](#)) ainsi que dans les limitations de la [parthénogenèse](#) ou du [clonage](#).

🔗 Schéma à consulter à la source -

Schéma - Les mécanismes épigénétiques peuvent être perturbés ou influencés [in utero](#) et dans l'[enfance](#). La [pollution chimique](#), les [médicaments](#) et les [drogues](#), le [vieillissement](#) et l'[alimentation](#) sont des facteurs qui peuvent agir sur l'[épigénome](#). Les [histones](#) sont des protéines autour desquelles l'ADN peut s'enrouler, ce qui le rend plus compact et en régule l'[expression génique](#). Le [cancer](#), l'[autoimmunité](#), les [troubles psychiatriques](#) et le [diabète](#) peuvent résulter de dérangements épigénétiques. Les modifications d'histones consistent en la liaison de facteurs épigénétiques aux « queues » des histones, qui modifie l'enroulement de l'ADN autour des histones et, par conséquent, la disponibilité de certains gènes pour la [transcription](#)¹.

Sommaire

- [1 Rappels historiques](#)
- [2 Épigénome](#)
- [3 Processus de transmission épigénétique](#)
 - o [3.1 Transcription d'ARN](#)
 - o [3.2 Système de transmission structurelle](#)
 - o [3.3 Modifications de la chromatine](#)
 - o [3.4 Modification chimique de l'ADN](#)
 - o [3.5 Prions](#)
- [4 Codage épigénétique et évolution](#)
- [5 Effets épigénétiques possibles sur l'être humain](#)
 - o [5.1 Épigénétique et cancer](#)
- [6 Le terme d'épigénétique en psychologie](#)
- [7 Thérapeutique](#)
 - o [7.1 Thérapies épigénétiques](#)
 - o [7.2 Thérapies indirectement épigénétiques](#)
- [8 Notes et références](#)
- [9 Voir aussi](#)
 - o [9.1 Bibliographie](#)
 - o [9.2 Articles connexes](#)
 - o [9.3 Liens externes](#)

Article complet sur <http://fr.wikipedia.org/wiki/%C3%89pig%C3%A9n%C3%A9tique>

Evolution convergente ou **Convergence évolutive** – Article Wikipédia

La **convergence évolutive** est le mécanisme [évolutif](#) expliquant les ressemblances [morphologiques](#), parfois [comportementales](#), entre des [espèces](#) soumises aux mêmes contraintes environnementales. Plus généralement, ce terme s'applique aussi à l'évolution d'autres systèmes [adaptatifs](#) comme les [groupes humains](#) ou les [civilisations](#).

Sommaire

- [1 Évolution convergente en biologie](#)
 - o [1.1 Quelques exemples de caractères convergents liés à l'adaptation](#)
 - [1.1.1 Morphologies convergentes](#)
 - [1.1.2 Anatomies convergentes](#)
 - o [1.2 Convergences comportementales](#)
 - [1.2.1 Comportement individuel](#)
 - [1.2.2 Comportement collectif](#)
- [2 Convergences évolutives dans l'espèce humaine](#)
 - o [2.1 Convergences évolutives en génétique humaine](#)
 - o [2.2 Évolution convergente des sociétés humaines](#)
 - o [2.3 Convergences technologiques dans l'histoire humaine](#)
- [3 Notes et références](#)
- [4 Voir aussi](#)
 - o [4.1 Articles connexes](#)

Évolution convergente en biologie

En [biologie de l'évolution](#), la convergence ou [homoplasie](#) est la présence chez deux [espèces](#), de [caractères analogues](#), d'une même adaptation, mais qui n'a pas été hérité d'un ancêtre commun. Elle résulte de deux évolutions indépendantes dans un même type d'[environnement](#). Elle ne doit donc pas être confondue avec la [symplesiomorphie](#) qui désigne, au contraire, une similarité due à un ancêtre commun.

La convergence évolutive est interprétée comme le résultat d'une évolution vers une même réponse au sein de deux [taxons](#) soumis à un même problème [adaptatif](#) qu'il s'agisse d'une [pression de sélection naturelle](#) ou [sexuelle](#).

Dans certains cas, les différences entre deux espèces convergentes peuvent être assez faibles à première vue, et conduire à des erreurs de [classification phylogénétique](#). Ainsi, ce n'est qu'en 1693, que le naturaliste [John Ray](#) établit que les [cétacés](#) appartiennent bien à la [classe](#) des [mammifères](#) malgré une forte ressemblance avec les [poissons](#) due à des évolutions convergentes ayant mené, dans les deux cas, à une [adaptation](#) au milieu aquatique.

Quelques exemples de caractères convergents liés à l'adaptation

L'une des principales sources d'adaptations convergentes est liée à la place occupée par les espèces dans leur [chaîne alimentaire](#). Au bas de la chaîne, les végétaux

développent un [appareil digestif](#) très spécifique leur permettant de digérer les [fibres végétales](#). Le faible apport [calorique](#) de leur nourriture les oblige à passer plus de temps à manger et à avoir des intestins plus longs. On retrouve aussi parmi les [prédateurs](#) des évolutions convergentes liées aux spécificités de l'[écosystème](#) et à la technique de chasse (à l'affût, à la course, etc.) : au sein des oiseaux ([rapaces](#) nocturnes), des mammifères aquatiques (cétacés) ou des mammifères volants ([chauve-souris](#)) on retrouve ainsi des capacités d'[écholocation](#) apparues indépendamment.

Morphologies convergentes

La forme [hydrodynamique](#) et les [nageoires](#) sont apparues dans de multiples [taxons](#) de façon totalement indépendante : bien évidemment chez les [poissons](#) et chez les [ichtyosaures](#) (des [reptiles](#) marins aujourd'hui disparus) mais aussi chez les [oiseaux manchots](#) ainsi que dans trois [ordres](#) différents parmi les [mammifères](#) aquatiques : les [carnivores](#) ([pinnipèdes](#) dont les [otaries](#)) apparentés au chien, les [cétacés](#) (comme le [grand dauphin](#)) apparentés à l'[hippopotame](#) et les [siréniens](#) apparentés à l'[éléphant](#). Cette évolution morphologique analogue est liée au fait que la [force de trainée](#) exercée par l'eau sur un corps en mouvement est diminuée pour des [profils](#) en forme d'[ogive](#). Puisque toutes ces espèces sont soumises à cette même contrainte [hydromécanique](#), elles ont, chacune de leur côté, évolué vers une [solution adaptative](#) très similaire au problème des déplacements en milieu aquatique.

Photos présentées : se reporter à la source pour les images.

Le hareng est un poisson osseux .	Les ichthyosaures étaient des reptiles .	Les manchots à jugulaire sont des oiseaux aquatiques.	Les cétacés (dauphin) sont en fait proches des hippopotames .	Les siréniens (dugong) sont en fait proches des éléphants .
---	--	---	---	---

En plus de l'exemple illustré ci-dessus, on peut citer de nombreux autres exemples de convergence évolutive :

- La forme [aérodynamique](#) et les [ailes](#) sont également apparues dans de multiples taxons de façon totalement indépendante.
- Chez les [hippopotames](#) et les [crocodiles](#), les [yeux](#) et les [narines](#) sont positionnés sur le sommet du [crâne](#) ce qui leur permet de [voir](#) et de [respirer](#) lors leurs déplacements sous la surface de l'eau. Ce trait morphologique n'est pas hérité d'un ancêtre commun mais a évolué de façon indépendante chez ces [reptiles](#) et ces [mammifères](#).
- La comparaison des [marsupiaux](#) d'[Océanie](#) avec les [mammifères placentaires](#) du reste du monde révèle des cas d'évolution convergente typiques : on trouve ainsi un « [loup marsupial](#) », très semblable aux [canidés](#) comme le [loup](#), ou les « [souris marsupiales](#) » dont la morphologie évoque fortement celle des [souris](#), etc.

Photo - Le [loup de Tasmanie](#) ressemble au [chien](#) dont

Photo - Le [chacal doré](#) (*Canis aureus*) est un

vrai [canidé](#)

il a la morphologie, c'est pourtant un [marsupial](#).

de la classe des [mammifères placentaires](#).

- Chez les [oiseaux](#), on peut constater une frappante évolution convergente entre le [condor](#) (de la famille des [cathartidés](#)) et par exemple le [vautour fauve](#) (de la famille des [accipitridés](#)). Ces deux familles de [charognards](#) occupant une même niche écologique, elles ont développé des caractéristiques physiques semblables : le cou long et la tête nue adaptés au dépeçage des carcasses, ou encore de grandes ailes adaptées au [vol plané](#) en quête de nourriture.
- La morphologie similaire des pattes antérieures de la [taupe](#) (mammifère) et de la [courtilière](#) (insecte) est une adaptation convergente à la vie fouisseyse. La taupe et la courtilière ont des pattes antérieures larges et puissantes pour creuser la terre, mais ces deux espèces ne sont pas du tout de la même famille et même pas de la même classe.
- Chez les [insectes](#), un bel exemple d'évolution convergente est fourni par la ressemblance morphologique entre le [mantispe](#) et la [mante religieuse](#). On peut également citer une extraordinaire convergence évolutive entre les lépidoptères [Papilionidae](#) et les Lépidoptères [Epicopeiidae](#) [voir le lien ci-contre: <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%AD%D0%BF%D0%B8%D0%BA%D0%BE%D0%BF%D0%B5%D0%B8%D0%B4%D1%8B>]
- Les [ostracodes](#), les [lamellibranches](#), et les [brachiopodes](#), sont des animaux qui vivent à l'intérieur d'une coquille rigide bivalve, alors qu'ils appartiennent à trois [embranchements](#) distincts (respectivement, [arthropodes](#), [mollusques](#), et [brachiopodes](#)).

 Consulter la photo à la source

Photo - Un pourcentage significatif d'[euphorbiacées](#) sont succulentes, dont certaines, comme ci-dessus, ressemblent étonnamment à des [cactées](#). Ces deux familles ont adopté les mêmes stratégies face au stress hydrique.

- Les plantes grasses ou [plantes succulentes](#) sont adaptées aux climats et aux sols les plus secs. Elles sont issues par convergence de familles très diverses : [cactées](#), [aizoacées](#), [euphorbiacées](#), [portulacacées](#), [asclépiadacées](#), [composées](#), etc.
- Les plantes aquatiques ressemblent par leur morphologie aux [algues](#) de différents phyllums par convergence évolutive à la vie aquatique. L'adaptation est apparue de façon indépendante chez certaines [Angiospermes](#) terrestres qui sont reparties secondairement à la conquête des eaux douces ([potamogétonacées](#), [hydrocharitacées](#), [utriculaires](#), etc.) ou même des eaux marines ([zostéracées](#), [posidoniacées](#)).

Anatomies convergentes

Les deux types d'[yeux](#) à [cristallin](#) des [Vertébrés](#) (à [rétine](#) inversée) et des [Céphalopodes](#) (à [rétine](#) directe) représentent des adaptations convergentes hétérologues à la vision.

Convergences comportementales

Comportement individuel

Comportement collectif

On peut retrouver le phénomène de convergence évolutive à l'échelle des sociétés animales. Les colonies d'[insectes sociaux](#) et de [rats-taupes nus](#) ont un mode d'organisation analogue appelé [eusocialité](#), qui comprend une reine, des reproducteurs et des ouvriers stériles.

Il y a aussi des ressemblances dans le comportement [grégaire](#) des bancs de poissons, des troupeaux de mammifères, des nuées d'insectes et des vols d'oiseaux.

Convergences évolutives dans l'espèce humaine

Convergences évolutives en [génétique humaine](#)

Le [patrimoine génétique](#), qui diffère légèrement selon les groupes humains, peut présenter la marque d'homoplasies. Un exemple est donné par la capacité à [digérer le lactose](#). Alors que la majorité de la population mondiale est [intolérante au lactose](#) à l'âge adulte, des ethnies pratiquant traditionnellement l'élevage restent tolérantes au lactose. Cette tolérance est essentiellement répandue d'une part dans les populations [européennes](#) où l'[élevage](#) est pratiqué depuis le [néolithique](#) et d'autre part dans les populations [pastorales africaines](#). Cependant, les [mutations génétiques](#) rendant tolérantes au lactose les populations européennes sont différentes des mutations génétiques des populations africaines. Ces deux types de mutations sont considérées comme un exemple de convergence dans l'[évolution du génome](#) humain^{1,2}.

Évolution convergente des [sociétés humaines](#)

Le concept de convergence évolutive s'inscrit dans le paradigme évolutionniste de l'étude des sociétés humaines. Dans les approches darwiniennes voire [adaptacionnistes](#) en ce domaine, les cas de convergence reflètent les pressions de sélection analogues auxquelles sont soumis les groupes humains³.

Convergences technologiques dans l'histoire humaine

Certaines [technologies](#) ont été inventées indépendamment par plusieurs [civilisations](#) sans qu'on ait pu montrer qu'elles avaient été transmises par des civilisations antérieures. C'est le cas de l'[écriture](#) apparue indépendamment dans les civilisations [sumérienne](#) vers [3000 av. J.-C.](#), [chinoise](#) vers [1300 av. J.-C.](#) et [précolombienne](#) vers [650 av. J.-C.](#) On peut aussi citer le cas des [mathématiques](#) et de l'[astronomie](#) qui furent inventées indépendamment par des civilisations [eurasiennes](#) et des civilisations [précolombiennes](#).

Notes et références

1. ↑ Etienne Patin, Lluís Quintana-Murci, *un exemple de convergence évolutive, la digestion du lait chez l'homme*, La science au présent, Encyclopédie Universalis (2008), p.90

2. ↑ Sarah H. Tishkoff & al., *Convergent adaptation of human lactase persistence in Africa and Europe*, Nat. Genet., vol. 39 (2007)
3. ↑ **(en)** *Perspective: is human cultural evolution Darwinian? Evidence reviewed from the perspective of the Origin of Species.* [archive], National Center for Biotechnology Information, U.S. National Library of Medicine, 2004 Jan;58(1):1-11.

Voir aussi

Articles connexes

- [Analogie](#)
- [Mimétisme](#)

Source http://fr.wikipedia.org/wiki/Convergence_%C3%A9volutive

Exome - Article Wikipédia

L'**exome** est la partie du [génom](#)e d'un organisme [eucaryote](#) constituée par les [exons](#), c'est-à-dire les parties des [gènes](#) qui sont exprimées pour synthétiser les produits fonctionnels sous forme de [protéines](#). C'est la partie du génome la plus directement liée au [phénotype](#) de l'organisme, à ses qualités structurelles et fonctionnelles.

L'exome d'un être humain est estimé à 1,5% de son génome¹. Divers programmes de recherche visent à analyser l'exome d'ensembles d'individus pour rechercher les variations qui seraient à l'origine de maladies².

Notes et références

1. ↑ [1] Ng PC, Levy S, Huang J, Stockwell TB, Walenz BP, et al. 2008 "[Genetic Variation in an Individual Human Exome](#) [archive]." PLoS Genetics 4(8): e1000160. doi:10.1371/journal.pgen.1000160
2. ↑ [2] Parla JS, Iossifov I, Grabill I, Spector MS, Kramer M, McCombie WR. 2011 "[A comparative analysis of exome capture](#) [archive]." Genome Biology 12:R97 doi:10.1186/gb-2011-12-9-r97
- [3][Three studies tackling autism with a similar approach appeared in Nature this week. They all relied on what is called "exome" sequencing](#) [archive]

Voir aussi

Une revue en français et en accès libre : "[Le séquençage de l'exome au secours des maladies génétiques](#)" par A. Criqui et S. Baulande. Med Sci (Paris) 2010 ; 26 : 452-454

Source <http://fr.wikipedia.org/wiki/Exome>

Fluidité du génome ou **génome fluide** – Note du traducteur : cette notion est relativement récente en biologie et en génétique et très peu de références en français sont encore disponibles à ce jour. Nous reprenons à la suite une note sur le sujet.

La fluidité des génomes, par Eric Coissac, INRIA Rhône-Alpes - HELIX

Depuis le milieu des années 1990 et la publication des deux premiers génomes complètement séquencés (*Haemophilus influenzae* et *Saccharomyces cerevisiae*), la biologie a franchi une nouvelle étape. Après la révolution de la biologie moléculaire du début des années 1970 et la vision, que certains qualifient de réductionniste, qu'elle a amenée, l'ère de la génomique fait actuellement évoluer la biologie vers une vision plus intégrative. Ce nouvel engouement pour une biologie dite intégrative a permis de prendre conscience que l'idée selon laquelle l'inventaire complet des gènes d'un organisme permettrait d'appréhender son fonctionnement est une vision simpliste, bien qu'elle ait justifié en grande partie le développement de nombreux "projets génomes".

J'ai eu la chance de commencer mes travaux de recherche au début des projets génomes et j'ai, dans ce cadre, participé au projet de séquençage du génome de la levure *Saccharomyces cerevisiae*. Je ne pourrais dire si c'est en opposition à l'idée du génome vu comme un simple sac à gènes, mais dès ce moment, j'ai orienté mon travail de recherche vers l'étude de l'évolution de la structure des chromosomes de la manière la plus indépendante possible des gènes qu'ils portent. Il m'importe, au travers de mes travaux, d'essayer de mettre en évidence des contraintes évolutives qui sont liées à la nature même du support de l'information génétique et non à l'information portée.

La stratégie suivie m'a conduit à étudier les mécanismes de duplication à l'origine de nombreux remaniements chromosomiques. Il m'a été ainsi possible de proposer un modèle expliquant l'origine de nombreuses répétitions observables dans les génomes ainsi que leurs évolutions. Ce modèle semble être applicable, pour ses grandes lignes, aux trois super règnes (*Eucaryotae*, *Eubacteriaca* et *Archae*) ce qui montre le caractère ancestral des mécanismes sous-jacents.

Même si l'exercice présente un intérêt, il ne serait sans doute pas raisonnable de poursuivre ce type de travail sans tenter de croiser les résultats ainsi obtenus avec des données relatives à l'information présente sur les chromosomes, et donc à la fonction des gènes codés par ceux-ci. La mise en place du lien entre les données de répétitions dont je dispose et les données fonctionnelles disponibles relève de l'intégration et donc de la représentation des connaissances. MicrOBI peut être considéré comme ma réponse à ce problème. Aujourd'hui cette base de données permet de maintenir cohérents les liens existant entre plusieurs bases de données publiques décrivant différents types d'informations biologiques. L'ajout des données de répétition au schéma actuel permettra de poser au système des requêtes complexes intégrant les différents niveaux de données que sont le génome, le protéome et les classifications fonctionnelles. Source : <http://www-helix.inrialpes.fr/IMG/pdf/hdr-coissac.pdf> via <http://tel.archivesouvertes.fr/tel-00011102/en/>

Médecine personnalisée – Articles sélectionnés par Jacques Hallard.

Médecine personnalisée : la révolution est en marche – Document 'Groupe Les échos.fr'. Par **Marc-Olivier Bévierre** / Partner, Cepton Strategies, bureau de Paris. 03 décembre 2011.

Du profilage des patients aux thérapies géniques, en passant par le diagnostic moléculaire et de nouvelles formes de vaccination, les possibilités ouvertes par la médecine personnalisée sont immenses. C'est aussi un enjeu considérable pour l'économie des systèmes de santé, et bien sûr pour les grandes firmes pharmaceutiques, qui ont dû repenser en profondeur leurs démarches de recherche et développement.

Le concept de médecine personnalisée a été développé il y a deux décennies par la société suisse Roche, l'un des leaders mondiaux de l'industrie pharmaceutique. Le concept initial était fondé sur une réalité très simple dans la pratique médicale : le même médicament peut provoquer des réactions différentes selon les patients, et pour un patient donné, certains médicaments fonctionnent et d'autres non.

Avec l'introduction dans les années 1990 de l'Herceptine, un traitement pour le cancer du sein, Roche a démontré qu'il était possible d'anticiper, grâce à un simple test sur les patients, ceux pour qui le traitement serait le plus bénéfique, et ceux pour qui il ne le serait probablement pas.

Il est désormais possible de *personnaliser* les traitements, c'est-à-dire de n'administrer un médicament qu'aux patients qui réagissent positivement. L'impact de cette nouvelle approche est énorme : une efficacité accrue, moins d'effets secondaires, et plus de temps ni de ressources perdus pour un traitement inopérant.

Les cinq grandes approches

Cette première forme de médecine personnalisée a ouvert la voie à une multitude d'approches différentes, que l'on peut classer en cinq catégories.

1. La médecine stratifiée. C'est l'approche retenue pour l'Herceptine : elle consiste à diviser les patients en quatre groupes, en fonction de leur réaction à un médicament en termes d'efficacité et d'effets secondaires. Le médicament est administré uniquement au groupe pour lequel la réponse aura été positive et qui n'aura pas présenté d'effets secondaires.

2. Les vaccinations antitumorales. Il s'agit d'une autre forme de médecine personnalisée ; ici le système immunitaire du patient est "entraîné" à détruire les cellules tumorales. On obtient un tel résultat en réinjectant dans le corps d'un patient un échantillon de ses propres cellules, après un traitement externe. Les cellules ainsi traitées sont destinées à stimuler le système immunitaire du patient spécifiquement contre les cellules tumorales.

3. L'ingénierie tissulaire. La reconstruction tissulaire est un domaine médical nouveau et extrêmement prometteur. Elle s'accomplit grâce à l'implantation de cellules capables de pousser sur un tissu endommagé et de le "réparer". Ces cellules peuvent provenir soit du patient lui-même, après traitement externe, soit de cellules souches provenant de donneurs.

4. La thérapie génique. Elle vise à modifier le génome d'un patient afin d'éliminer la mutation qui est à l'origine d'une maladie. Il y a trois types de thérapie génique : la transfection permanente d'ADN, la transfection transitoire d'ADN, et les thérapies portant sur l'ARN. Aujourd'hui le premier type a été pratiquement abandonné : altérer de façon

permanente le génome d'une personne peut avoir des conséquences sur le long terme, y compris après la mort du patient – puisque les modifications de son génome seront aussi transmises à sa descendance. Qui plus est, elle a souvent des conséquences imprévisibles sur d'autres processus biologiques. La recherche se concentre à présent sur les deux autres approches, qui ont, elles, l'avantage d'être réversibles. Les premiers médicaments arrivent maintenant sur le marché. Un exemple intéressant : le Glybera, premier traitement efficace contre la LPLD, une maladie orpheline dont les patients ont un déficit en protéines LPL, ce qui entraîne l'apparition de diabète et de maladies cardiovasculaires.

5. Le profilage du risque. La forme la plus médiatisée de médecine personnalisée est probablement le profilage du risque : grâce au séquençage du génome d'un patient, il devient désormais possible de calculer le risque que cette personne développe un jour une maladie. Etant donné que le coût total pour séquencer le génome entier d'une personne diminue d'année en année, il sera bientôt possible pour tout le monde d'obtenir son propre séquençage de génome, et donc de connaître son profil de risque pour un certain nombre de maladies. Par ailleurs, certaines autres formes de profilage du risque, plus précises, existent déjà : en cardiologie par exemple, en mesurant le niveau de concentration d'une certaine protéine dans le sang, il devient possible de prédire avec précision le risque pour un patient d'avoir un accident cardio-vasculaire (AVC, insuffisance cardiaque) dans les mois ou les années à venir.

Le profilage du risque est un aspect particulièrement important pour la médecine personnalisée, car il ouvre la voie à la prévention, une source potentiellement gigantesque de bien-être pour les personnes mais aussi d'économies substantielles pour les systèmes de santé.

Afin de comprendre pourquoi et comment l'industrie de la santé tout entière se tourne d'ores et déjà vers la médecine personnalisée, il est important de s'arrêter un instant sur la révolution scientifique qui a déclenché ce changement de paradigme.

Le diagnostic moléculaire, moteur sous-jacent

Tout au long des dix dernières années, l'amélioration de la productivité en R & D a été l'un des principaux enjeux pour les entreprises pharmaceutiques. Alors que la plupart de leurs médicaments les plus vendeurs tombent ou vont tomber dans le domaine public – depuis 2004 et jusqu'à 2012 – et en l'absence d'un nombre suffisant de nouveaux produits pour compenser la perte associée, cette riche industrie a été confrontée à une pression croissante pour aller vers plus d'innovation.

Rationaliser la gestion des projets de R & D, former des alliances, construire des accords à long terme avec des équipes de recherche universitaires ou en biotechnologie, breveter les projets de recherche dans le cadre de structures de partenariat sophistiquées : autant de réponses qui caractérisent ce défi et qui parfois ont été très efficaces. Cependant, aucune de ces approches n'a vraiment abordé le problème qui est aujourd'hui au cœur de la recherche et du développement pharmaceutique. Pour trouver demain de nouveaux médicaments, les scientifiques auront besoin de mieux comprendre les processus moléculaires qui régissent les maladies, et comment la diversité génétique des patients influe sur les résultats des traitements.

Parallèlement, l'industrialisation des techniques de biologie moléculaire a permis

d'importants progrès dans la détection et l'analyse de molécules d'une complexité toujours croissante telles que de longs fragments d'ADN / ARN, des protéines, voire des cellules entières. Ces techniques ont permis aux scientifiques de parvenir à une compréhension beaucoup plus précise des processus moléculaires qui sont à l'origine de nombreuses maladies. Le potentiel de ce qu'on appelle maintenant le *diagnostic moléculaire* est immense, non seulement en termes de R & D, mais aussi dans la pratique médicale quotidienne.

À l'autre extrémité du spectre, les systèmes de santé sont de plus en plus sous pression. Ils ne remboursent plus que les médicaments qui apportent un réel plus par rapport aux traitements déjà en place, et dans certains cas, ils ne paient que si le traitement a un résultat positif. Dans un nombre croissant de systèmes de santé, le besoin d'un retour sur investissement – sujet qui était tabou dans le passé – est en train de devenir une réalité.

Le diagnostic moléculaire fournit à ces deux défis la réponse de la science : non seulement il accroît la productivité de R & D, mais il fournit aussi aux cliniciens des outils puissants pour mieux comprendre ce qu'ils font et quelle est l'efficacité réelle de leurs décisions thérapeutiques. Au final, ils traitent mieux leurs patients et pour un coût moindre.

Diagnostic moléculaire et biomarqueurs : quelques définitions

Le diagnostic moléculaire détecte des cibles moléculaires spécifiques par le truchement de sondes sélectives, qui sont toujours associées à une méthode de visualisation. La valeur de ces cibles – appelées *biomarqueurs* – est qu'elles sont corrélées à une maladie ; parfois elles sont même la racine du mal. Les biomarqueurs peuvent être de natures très différentes, allant de la simple petite molécule (comme les métabolites) à des structures complexes comme les protéines, les acides nucléiques ou même des cellules entières.

Trouver le biomarqueur adéquat qui permettra aux cliniciens de comprendre et de suivre avec précision l'évolution de la maladie – ou bien sa réponse à un traitement – est l'un des principaux enjeux de la recherche pharmaceutique aujourd'hui. En effet, il n'y a souvent pas de lien de causalité direct entre un biomarqueur et une maladie ou sa réponse. Certains biomarqueurs peuvent être représentatifs de plusieurs maladies et inversement, il peut être nécessaire de détecter plusieurs biomarqueurs afin de dépister une maladie donnée.

Les technologies de détection et d'amplification ont progressé à pas de géant ces dernières années et sont devenues les principaux moteurs du développement des outils de diagnostic moléculaire. La méthode la plus connue est la Réaction en Chaîne par Polymérase (PCR), mais il en est d'autres telles que les puces à ADN et ARN (ou "*micro-arrays*"), l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH), l'immunohistochimie, la cytométrie en flux (CMF / FACS en anglais) et bien d'autres qui sont à présent arrivées à maturité.

Le rôle des biomarqueurs dans la chaîne de valeur pharmaceutique

Les biomarqueurs jouent un rôle important à tous les niveaux de la chaîne de valeur pharmaceutique : ils interviennent très tôt dans le processus de découverte, puis dans le développement du produit ; ils ont également leur importance au niveau du patient, notamment pour la prévention, le suivi du traitement et la gestion de la maladie.

Les biomarqueurs peuvent être triés en trois catégories ; leur rôle dépend de leur

positionnement dans la chaîne de valeur.

Les biomarqueurs de découverte sont des entités moléculaires qui sont généralement identifiées pendant les premières phases du processus de découverte d'un nouveau médicament. Ces biomarqueurs sont liés à la cible biologique, et sont utilisés pour valider les mécanismes de la maladie, pour sonder de potentiels effets toxicologiques ou pour anticiper les variations génétiques potentielles dans la réponse de l'organisme aux médicaments. L'espoir, pour les responsables de R & D pharmaceutique, est que ces biomarqueurs vont aider à atteindre plus rapidement chez l'homme la preuve de concept, ou démonstration de validité : l'idée est d'être en mesure d'effectuer des essais cliniques en toute sécurité, avec de très faibles doses, sur un petit nombre de patients et beaucoup plus précocement, avant même que les essais précliniques ne soit pleinement achevés. Les médicaments qui s'avèreraient ne pas fonctionner lors de ces essais précoces seraient alors éliminés plus tôt, ce qui permettrait par conséquent de tester plus de substances.

Plus tard dans le processus on trouve les biomarqueurs de développement qui peuvent également être d'une grande utilité. Ce sont habituellement les mêmes que ceux qui ont été identifiés lors du processus de découverte, et qui sont utilisés dans les essais cliniques pour fournir des informations préliminaires sur l'efficacité du médicament et sa sécurité, avant qu'on ne soit à même de mesurer des paramètres cliniques d'aucune sorte. Grâce à leur capacité à fournir des informations qui ne seraient pas accessibles à travers un monitoring clinique classique, ils contribuent parfois à accélérer sensiblement le processus de développement. En un mot, afin de mesurer l'efficacité d'un nouveau médicament, de simples tests sanguins peuvent à présent (dans certains cas) remplacer des mois, voire des années d'observation clinique.

Et enfin, nous avons les biomarqueurs commerciaux. Par commercial, nous entendons les biomarqueurs qui ont été officiellement reconnus par les autorités sanitaires comme des outils apportant des informations utiles sur l'état d'un patient et pouvant être utilisés pour prendre des décisions cliniques ; des outils de diagnostic recourant à ces biomarqueurs seront par ailleurs susceptibles d'être remboursés par les systèmes de santé. Ce type de biomarqueur n'est pas nouveau. Pour ne citer que deux exemples, le glucose est reconnu comme biomarqueur du diabète depuis le XIXe siècle (aujourd'hui, il a été remplacé par l'HbA1c) et le PSA (Antigène prostatique spécifique) l'est depuis les années 1980 pour le cancer de la prostate.

Bien que l'on utilise les biomarqueurs depuis fort longtemps, le développement de la biologie moléculaire, la bio-informatique et les méthodes de détection innovantes ont démultiplié les possibilités de façon spectaculaire, et un nouveau type d'outil a émergé : le diagnostic moléculaire. Les premiers exemples emblématiques de ces nouvelles et puissantes technologies sont les "diagnostics compagnons", qui ont été introduits dans le traitement du cancer (d'abord avec l'Herceptine que nous avons mentionnée plus haut) et plus récemment du VIH, où certains traitements onéreux n'ont été prescrits qu'à condition que le patient réponde à un test génétique spécifique. D'autres exemples bien connus sont les tests de dépistage de routine des maladies infectieuses (VIH), dont le degré de spécificité et de sensibilité est très élevé.

Les diagnostics moléculaires sont les outils de la médecine moderne. Ils permettent aux cliniciens d'identifier les signes avant-coureurs des maladies, de choisir le bon traitement

en fonction des profils génétiques (diagnostics “compagnons”), de superviser l’efficacité des traitements et, bien mieux informés, de prendre de meilleures décisions en fonction du profil particulier de chaque patient et de sa réaction aux traitements antérieurs. Les diagnostics moléculaires ont également un rôle économique à jouer, car ils pourraient très bien conduire dans certains cas à des économies substantielles en évitant au médecin de prescrire inutilement des traitements coûteux.

L’impact économique de la médecine personnalisée

La demande mondiale pour les produits et services de santé est estimée à l’heure actuelle à 5500 milliards de dollars, et elle devrait atteindre 12 000 milliards de dollars à l’horizon 2030. La médecine personnalisée va transformer ce marché sur deux plans : premièrement en fournissant des traitements plus efficaces, et deuxièmement en offrant le moyen de faire des économies.

Des traitements plus efficaces. Pour un médecin, la valeur intrinsèque du diagnostic moléculaire ne réside bien sûr pas dans le traitement d’une maladie, mais dans *l’information* que ce diagnostic viendra fournir. Cette information peut être inestimable, car elle aide les médecins à prendre de meilleures décisions sur la façon de traiter un patient. Par ailleurs elle est parfois considérée par les autorités sanitaires comme une condition préalable pour la prescription d’une molécule, comme c’est le cas en médecine stratifiée.

L’Herceptine a été le premier médicament issu de la médecine stratifiée à être autorisé. Elle traite le cancer du sein et fonctionne extrêmement bien, mais *seulement* pour des femmes qui surexpriment un gène spécifique, appelé HER-2. Elle est donc commercialisée avec un kit de diagnostic HER-2 et n’est remboursée par les systèmes de santé que si le test est positif. L’Herceptine est l’un des médicaments les plus vendus aujourd’hui (pour un total de plus de 5 milliards de dollars). A l’avenir, ce type de produit deviendra monnaie courante : demain, les assureurs de la santé ne paieront plus pour des médicaments, mais pour des résultats. C’est précisément là ce que la médecine personnalisée peut apporter : une façon de maximiser l’efficacité des traitements.

La réduction des dépenses. Même si certaines formes de médecine personnalisée (telles que les vaccins contre des cancers ou l’ingénierie tissulaire) sont onéreuses et vont peser sur les systèmes de santé, d’autres vont contribuer à réduire la facture. La médecine préventive, en particulier, est une solution à long terme contre l’explosion des dépenses de santé : comme chacun sait, il est beaucoup moins cher de dépister et de prévenir une maladie que de la traiter lorsqu’elle s’est déclarée. Il est désormais possible, par exemple, de détecter des “indicateurs précoces” (biomarqueurs), de sorte que des mesures efficaces pourront être prises en amont – avant que la maladie ne se déclenche. Le coût total direct et indirect des maladies cardio-vasculaires et accidents vasculaires cérébraux aux Etats-Unis a été estimé à 450 milliards de dollars en 2008. Réduire la facture de seulement 10% aurait déjà un impact économique énorme.

Les évolutions à venir

La découverte de la structure en double hélice de l’ADN par Watson et Crick en 1953 a ouvert une nouvelle ère : le développement de la biologie moléculaire. Durant la seconde moitié du XXe siècle, les biologistes et les médecins ont fait énormément progresser notre compréhension des mécanismes de la vie. Cette progression a été considérablement accélérée grâce au développement d’outils de diagnostic moléculaire,

qui permettent aujourd'hui aux médecins de réellement comprendre les mécanismes intimes, moléculaires, des maladies. Et ce que ces outils apportent, c'est de l'information : de l'information qui peut sauver ou prolonger la vie, éviter la douleur, sécuriser le patient, et aider le praticien à prendre la bonne décision.

Chaque être humain est une personne unique avec sa propre histoire, ses besoins et ses objectifs personnels, et veut être considéré en tant que tel. La promesse de la médecine personnalisée est qu'à l'avenir, la technologie permettra aux professionnels de la santé d'accomplir quelques pas de plus pour se rapprocher de ce besoin fondamental.

(Ce contenu est issu de [ParisTech Review](#) où il a été publié à l'origine sous le titre [Médecine personnalisée : la révolution est en marche](#). Nous vous invitons à vous [abonner gratuitement à ParisTech Review](#).) - Groupe 'Les échos'- Tous droits réservés - Les Echos 2012.

Source <http://blogs.lesechos.fr/paristech-review/medecine-personnalisee-la-revolution-est-en-marche-a7747.html>

Addenda - References

Academic

- Steven M. Paul et al., "How to improve R&D productivity: the pharmaceutical industry's grand challenge", *Nature Reviews*, 9, March 2010, 203.
- Iain Miller et al., "Market access challenges in the EU for high medical value diagnostic tests", *Personalized Medicine* (2011), 8(2)
- Cepton Strategies, "Les perspectives de l'industrie pharmaceutique à l'horizon 2020", septembre 2011

Online

- ["The revolution of molecular diagnostics"](#) (*Cepton Strategies*)
- ["Pharma 2015: le nouveau modèle"](#) (*Cepton Strategies*)

This content is licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 License
You are free to share, copy, distribute and transmit this content - Source
<http://www.paristechreview.com/2011/11/08/medecine-personnalisee-revolution/>

« Médecine personnalisée », la part du bluff et celle de la réalité.

Document 'Science et pseudo-sciences'. Auteur : Bertrand Jordan, biologiste moléculaire, Directeur de recherche émérite au CNRS. Auteur de nombreux articles et d'une dizaine de livres sur la génétique et ses applications... SPS n° 292, octobre 2010

L'idée (ou le fantasme) de la médecine personnalisée peut se résumer ainsi : on va très prochainement pouvoir accéder à la totalité de l'information génétique d'une personne, en déduire l'ensemble de ses prédispositions à différentes maladies (et même à certains comportements) ainsi que sa réaction à différents types de traitements et de médicaments. On pourra alors adopter des conduites de prévention ciblées et efficaces, et traiter l'affection, lorsqu'elle apparaîtra, avec le médicament présentant le meilleur rapport entre efficacité et effets indésirables. Au-delà de l'information génétique

proprement dite, la mesure d'autres paramètres (niveau d'expression de gènes, présence de différentes protéines, état de certains récepteurs) fournira des « biomarqueurs »¹ supplémentaires permettant d'adapter finement le traitement à l'état du patient.

Au niveau de l'accès à l'information génétique intégrale, il s'agit bien d'une réalité maintenant proche (moins de cinq ans à coup sûr). Les nouvelles techniques de séquençage d'ADN apparues depuis 2005 sont de plus en plus rapides et efficaces, et dès aujourd'hui la lecture intégrale de l'ADN d'une personne revient à moins de 10 000 €². Les progrès continuent à un rythme rapide et il est très vraisemblable que le « génome à 1000 dollars » devienne une réalité d'ici deux à trois ans. Il sera alors bien plus rationnel d'obtenir cette information systématiquement pour chaque individu (à la naissance, par exemple) plutôt que de pratiquer des analyses d'ADN ciblées lorsque le besoin en apparaît.

La traduction de cette information génétique en termes de physiopathologie (le passage du « génotype » au « phénotype ») est par contre encore très imparfaite. Bien entendu, certaines mutations entraînent systématiquement une pathologie précise (comme pour la mucoviscidose, les myopathies, la chorée de Huntington...), mais, en général, la composante génétique d'une maladie implique des dizaines, des centaines de gènes dont certains variants ont un effet aggravant ou, au contraire, protecteur. Nos connaissances sont encore très incomplètes, et les entreprises à l'étranger (USA) offrent de réaliser un profil génétique (actuellement beaucoup moins précis que le séquençage intégral) ne fournissent à leurs clients que des informations très vagues (« risque d'arthrite rhumatoïde accru de 20 % », c'est-à-dire, risque absolu passant de 1 % à 1, 2 %). La validité même de ces chiffres est sujette à caution dans la mesure où ils ont été établis sur des groupes de population auxquels le client n'appartient pas nécessairement... La traduction médicale de l'information génétique est donc très partielle et entachée de grandes incertitudes.

Photo : Une vision du futur proche : la carte Vitale contenant la séquence d'ADN du patient ?

Cependant, les choses changent rapidement. Le passage prochain du pro-fil génétique (établi sur 500 000 à 1 000 000 de points dans le génome) à la lecture intégrale des trois *milliards* de bases de ce génome va donner une information beaucoup plus fine - incluant, en particulier, les mutations rares qui, pour des raisons techniques, ne sont guère représentées dans les profils actuels. Et la poursuite des grandes études de corrélation entre pathologies et constitution génétique³ (études qui vont elles aussi passer à la séquence) va améliorer peu à peu la traduction du génotype en phénotype, y compris pour les maladies dont la part génétique est complexe (soit la grande majorité). Cette transition est déjà bien amorcée pour divers types de cancers pour lesquels la connaissance des caractéristiques génétiques de la cellule tumorale est déterminante pour le choix du traitement⁴. On peut ainsi espérer, à terme, éradiquer la pratique de chimiothérapies peu spécifiques et fortement délabrantes, et combiner la chirurgie avec le traitement par des molécules ayant une action réellement ciblée sur les cellules tumorales. Il est certain que cette approche va s'étendre au domaine de la santé en général et que l'on va de plus en plus vers des traitements ciblés, fondés sur la connaissance du génome du patient et sur des informations scientifiques constamment mises à jour.

Au-delà de la génétique, il faut d'ailleurs élargir le propos à l'ensemble des biomarqueurs qui deviennent accessibles. Il peut s'agir de données concernant l'ADN comme ci-dessus, mais aussi du niveau d'expression d'un ensemble de gènes, de la présence de diverses protéines, de concentrations de métabolites, ou de l'activité d'enzymes comme les kinases. Le biomarqueur peut être simple ou, le plus souvent, complexe, impliquant la mesure simultanée d'un nombre important d'entités et donc une technologie sophistiquée. Le champ d'application des biomarqueurs est très large et concerne potentiellement toutes les pathologies. Ce domaine de recherches est en plein développement, avec, encore une fois, beaucoup d'exagérations et d'affirmations peu rigoureuses, qu'il s'agisse de la validité statistique des corrélations repérées ou de l'utilité clinique réelle de l'information fournie. On peut néanmoins penser que la phase critique actuelle va déboucher sur une clarification et un renforcement des exigences et que des biomarqueurs réellement valides et utiles émergeront de ces travaux : il deviendra alors indispensable de les déterminer avant tout traitement.

Photo - L'interprétation médicale d'une séquence d'ADN n'est pas évidente...

La médecine personnalisée n'est donc pas qu'un fantasme, le concept comporte une part de vérité qui va aller croissant. Les conséquences sur le système de santé sont multiples. Les médicaments vont de plus en plus s'adresser à un sous-ensemble de patients génétiquement défini, ce qui n'est pas sans poser de sérieux problèmes aux industriels de la pharmacie (déchéance du modèle de *blockbuster*⁵ mais peut paradoxalement permettre d'accélérer les essais cliniques en les pratiquant sur des groupes d'individus sélectionnés. L'importance du diagnostic va s'accroître, notamment – mais pas seulement – pour tous les cancers, et la mise à jour incessante des connaissances sera essentielle pour tirer le maximum de sens clinique des informations génétiques et des biomarqueurs en général. Il faudra donc disposer à l'hôpital d'installations et de personnels capables d'obtenir ces informations et de les interpréter. Le rôle de molécules ciblées, efficaces et présentant peu d'effets secondaires, va s'accroître au détriment des thérapeutiques généralistes, et réduire les temps d'hospitalisation. Il s'agit là de tendances lourdes dont l'orientation ne fait aucun doute. Seul le calendrier présente quelques incertitudes. La pratique de la médecine va donc changer. Espérons que notre système de santé, qui est (encore) l'un des meilleurs au monde, saura s'adapter à cette nouvelle donne...

¹ Biomarqueur : tout paramètre biologique mesurable qui fournit des informations pour le diagnostic, le pronostic ou le choix du traitement, pour tout type de maladie.

² Il s'agit là de données vérifiées et d'offres commerciales existantes, et non d'extrapolations publicitaires ou journalistiques.

³ Etudes dites WGAS, Whole Genome Association Studies. Il s'en est déjà pratiqué plus de 500, portant à chaque fois sur des milliers de malades et de témoins.

⁴ Pour les leucémies, la présence d'un réarrangement chromosomique impliquant les gènes BCR et Abl permet un traitement très efficace par le Gleevec.

⁵ Médicament largement prescrit et générant plus d'un milliard de dollars de chiffre d'affaires.

Source <http://www.pseudo-sciences.org/spip.php?article1500>

Oncogène – Extraits d'un article Wikipédia



Cet article ne cite pas suffisamment ses sources (avril 2012). Si vous disposez d'ouvrages ou d'articles de référence ou si vous connaissez des sites web de qualité traitant du thème abordé ici, merci de compléter l'article en donnant les références utiles à sa vérifiabilité et en les liant à la section « Notes et références ». ([Modifier l'article](#))

Les **oncogènes** sont une catégorie de [gènes](#) dont l'expression favorise la survenue de [cancers](#). Ce sont des gènes qui commandent la synthèse d'oncoprotéines (protéines anormales stimulant la division et la différenciation cellulaire) et déclenchent une prolifération désordonnée des [cellules](#). Le terme vient du [grec](#) *onkos*, signifiant vrac, masse ou [tumeur](#).

Le terme *oncogène* peut désigner aussi des virus qui provoquent l'apparition de cancers. On parle d'[oncovirus](#).

Sommaire

- [1 Introduction](#)
- [2 Oncogènes](#)
 - o [2.1 Sémantique et histoire du terme](#)
 - o [2.2 Oncogènes et cancers](#)
 - o [2.3 Différents oncogènes](#)
 - o [2.4 Les oncogènes comme cibles pour le développement de nouvelles thérapies](#)
- [3 Notes et références](#)
- [4 Voir aussi](#)
 - o [4.1 Article connexe](#)
 - o [4.2 Liens externes](#)

Introduction

Notre organisme est composé d'environ 10¹⁴ [cellules](#) réparties dans plus de 200 types cellulaires différents qui composent les [tissus](#) (cellules sanguines, nerveuses, germinales, etc.). La prolifération cellulaire au sein de ces tissus est rigoureusement contrôlée au cours de notre vie ; certaines [cellules](#) (les [neurones](#)) ne nécessitant pas un renouvellement constant, d'autres étant perpétuellement en cours de multiplication (cellules sanguines ou de la peau). Le contrôle de cette multiplication cellulaire normale se fait par l'intermédiaire d'un équilibre permanent entre facteurs activateurs (stimulateurs de la division cellulaire) et facteurs inhibiteurs (freins de la division cellulaire). Toute altération de cet équilibre, ou homéostasie cellulaire, peut faire pencher

la balance soit du côté inhibiteur, dans ce cas la [cellule](#) meurt et disparaît, soit du côté activateur et la cellule se divise de façon incontrôlée et peut donner naissance à un [cancer](#).

De manière schématique, on peut faire une analogie entre une voiture et une [cellule](#). Lorsque les systèmes qui contrôlent l'accélérateur et les freins de la voiture sont en bon état, celle-ci va donc pouvoir avoir une vitesse de croisière parfaitement contrôlée. Une voiture dans laquelle l'accélérateur serait activé en permanence ou bien ayant une absence totale de frein est donc lancée dans une course folle qui ne peut plus être arrêtée sauf par une catastrophe ! Dans les cellules cancéreuses, cela se passe exactement de la même façon.

Il y a trois grandes catégories de [gènes](#) associés aux pathologies cancéreuses : les oncogènes (cet article), les gènes suppresseur de tumeurs et les gènes de [réparation de l'ADN](#).

Les **proto-oncogènes** sont les régulateurs positifs de la prolifération cellulaire (les «accélérateurs»). Ils deviennent hyper-actifs et leur modification (en oncogène) est dominante car il suffit qu'un des deux [allèles](#) soit muté. On a identifié actuellement plus de 100 proto-oncogènes. Parmi les plus connus, on trouve les gènes Ha-ras, [myc](#) et abl.

La seconde catégorie comprend les [gènes suppresseurs de tumeurs](#) qui sont des régulateurs négatifs de la prolifération cellulaire (les «freins»).

Il existe également les **gènes de réparation** qui sont capables de détecter et de réparer les [lésions de l'ADN](#) qui ont modifié les oncogènes ou les gènes suppresseurs de tumeur. Ces systèmes de réparation sont également inactivés dans les cellules cancéreuses.

Les cancers sont des pathologies génétiques, c'est-à-dire qu'ils ont pour origine une modification quantitative et/ou qualitative des gènes décrits ci-dessus. Comme il s'agit d'altérations génétiques somatiques qui ne sont présentes que dans le tissu malade, la plupart des [cancers](#) ne sont donc pas héréditaires. Les [cancers](#) familiaux (10 % des cancers humains) sont associés à une altération constitutionnelle (ou germinale) d'un gène. Cette altération est donc présente dans toutes les cellules de notre organisme, gamètes incluses, elle peut donc être transmise à la descendance.

Oncogènes



Schéma à consulter à la source - L'espèce humaine possède 23 paires de chromosomes (tous les gènes sont donc présent à l'état de deux copies par cellules à l'exception des cellules germinales et on fait abstraction des chromosomes sexuels X et Y). L'altération d'une copie d'un proto-oncogène produit une protéine dont l'activité diffère fortement de celle du produit normale (par exemple expression très augmentée ou encore présence du produit dans des cellules inappropriés). Cette protéine mutée stimule de façon constante la division cellulaire qui ne sera plus régulée normalement. Cette altération est dite dominante car la production de protéine altérée par une seule des deux copies du proto-oncogène est nécessaire et suffisante pour altérer sa fonction

La transformation cellulaire correspond au passage d'une cellule [eucaryote](#) normale vers un état cancéreux. À ne pas confondre avec la transformation bactérienne qui est un phénomène tout à fait différent.

Les termes c-onc et v-onc ont été les premiers à être utilisés. V-onc (oncogène viral) correspond à une séquence d'ADN (un gène généralement) porté par un [rétrovirus](#) transformant (Virus à ARN). Cette séquence v-onc est responsable du pouvoir de cancérisation du [rétrovirus](#). Lorsque D. Stehelin et collaborateurs ont montré en 1976 que ces séquences v-onc correspondent à des gènes cellulaires que le virus a modifié et incorporé dans son génome, ces gènes cellulaires ont été nommés c-onc (oncogène cellulaire ou proto-oncogène). Ces [rétrovirus](#) sont spécifiques des animaux (souris poulet ou autre). Aucun rétrovirus associé à une séquence v-onc n'a été mis en évidence dans une tumeur humaine. L'analyse de ces rétrovirus ont permis d'isoler de nombreux v-onc et par conséquent d'identifier leurs équivalents cellulaires c-onc. Par la suite, l'analyse génétique plus détaillée des [tumeurs](#) humaines a permis de mettre en évidence les faits suivants :

- La plupart des cancers humains ne sont pas dus à des rétrovirus
- La transformation cancéreuse est due à une altération accidentelle de gènes cellulaires dont certains sont les c-onc identifiés chez les rétrovirus animaux ;
- Tous les c-onc identifiés chez les rétrovirus ne sont pas associés à des cancers chez l'homme ;
- De nouveaux oncogènes ont été identifiés dans les tumeurs humaines sans avoir d'équivalent v-onc dans les rétrovirus. De manière globale, on nomme « oncogène cellulaire » toute séquence d'ADN dont la modification qualitative ou quantitative conduit à la transformation cellulaire.

Oncogènes et cancers

En général, on considère qu'il existe trois grands types de modifications génétiques qui peuvent altérer un proto-oncogène: les [mutations](#), les translocations et les amplifications géniques. Dans tous les cas, on obtient un produit hyperactif qui stimule la division cellulaire de sorte qu'elle échappe à la régulation normale.

- Les [mutations](#) sont des événements ponctuels qui peuvent changer l'une des bases de l'ADN du [gène](#). Cette modification change l'information génétique et la [protéine](#) synthétisée à partir de ce [gène](#) est modifiée. Un des proto-oncogènes mutés dans les cancers humains est le gène H-ras. Sous sa forme normale (non mutée), la [protéine](#) H-ras stimule la multiplication cellulaire uniquement lorsqu'elle reçoit un signal de prolifération. Sous sa forme mutée, le gène H-ras code une protéine qui stimule la multiplication cellulaire indépendamment de tout signal.
- Les amplifications géniques correspondent à l'augmentation du nombre de copies d'un proto-oncogène. Dans les cellules de neuroblastomes, on retrouve plusieurs centaines de copies du gène N-myc alors qu'il devrait n'y avoir que deux copies. Cette amplification aboutit à une surproduction de la protéine myc qui active continuellement la division cellulaire. De même l'amplification du gène erbB2 est fréquente dans les cancers du sein.

- Les translocations chromosomiques sont des modifications de notre [génom](#)e qui correspondent à des remaniements importants de nos chromosomes. En général, dans les translocations réciproques, un fragment de l'un de nos chromosomes est transféré sur un autre [chromosome](#) et vice-versa. Cet évènement peut générer deux types de modifications. Des modifications quantitatives car la translocation change complètement l'environnement génétique des gènes présents sur les fragments de [chromosome](#) et dérègle leur expression. Il peut y avoir aussi des modifications qualitatives car la translocation peut engendrer la synthèse de protéines ayant des fonctions aberrantes. Les translocations sont très fréquentes dans les [leucémies](#). Les cas les plus connus sont ceux de la [Leucémie](#) Myéloïde Chronique avec une translocation systématique entre les chromosomes 9 et 22 ou la translocation entre les chromosomes 14 et 18 dans les [lymphomes](#) folliculaires. Dans cette dernière, le gène important qui est en cause dans le processus cancéreux se nomme [bcl-2](#) et il est situé normalement sur le chromosome 18. Ce gène est responsable de la synthèse d'une protéine qui est un inhibiteur de l'[apoptose](#), la mort cellulaire programmée. Dans les [lymphocytes](#) B normaux, ce gène n'est pas exprimé et les [cellules](#) sont dans un parfait équilibre entre la multiplication des cellules et leur disparition. Lors de la translocation, le gène [bcl-2](#) est surexprimé, ce qui conduit à une forte résistance des cellules à l'apoptose. Contrairement au cas précédent, dans lequel le gène doit être lui-même altéré pour acquérir un pouvoir oncogène, dans ce cas c'est le niveau d'expression du gène qui est modifié. Ce n'est pas le cas de toutes les translocations. Dans la [leucémie](#) myéloïde chronique, la translocation génère un produit aberrant qui active continuellement la division cellulaire.

Lire la totalité de cet article sur <http://fr.wikipedia.org/wiki/Oncog%C3%A8ne>

Mécanismes moléculaires de l'oncogénèse - Extrait de 'Partie I - Cancérologie générale - Chapitre 3 - Biologie du cancer'- Document Université de Jussieu, Paris.

3.5.1 Oncogènes

3.5.1.1 Définition

Tout gène cellulaire, appelé proto-oncogène (c-onc), susceptible de devenir, par suite d'une modification qualitative ou quantitative, *un gène transformant*, c'est-à-dire un gène capable de conférer expérimentalement le phénotype cancéreux (transformation) à une cellule normale eucaryote.

L'altération d'un allèle est suffisante pour entraîner une activation anormale.

Les **oncogènes** sont répartis en 6 grandes classes en fonction des oncoprotéines pour lesquels ils codent :

1. **les facteurs de croissance** (assurent une boucle de régulation autocrine),
Exemple : proto-oncogènes codant pour les protéines de la famille FGF (fibroblast growth factor)

2. **les récepteurs transmembranaires de facteurs de croissance**
Exemple : le proto-oncogène erb B code pour le récepteur à l'EGF (epidermal growth factor)
3. **les G-protéines ou protéines membranaires liant le GTP**
Exemple : proto-oncogènes de la famille *ras*
4. **les tyrosines protéine-kinases membranaires**
5. **les protéine-kinases cytosoliques**
6. **les protéines à activité nucléaire** : contrôlent la transcription de gènes cibles en interagissant avec l'ADN.
Exemple : proto-oncogène erbA codant pour le récepteur aux hormones thyroïdiennes, les proto-oncogènes *fos*, *jun* et *c-myc*

3.5.1.2 Mécanismes d'activation des oncogènes

Ils sont multiples :

Intégration virale

Exemple 1 : HBV :

Mécanisme d'intégration-chimérisme.

Insertion du DNA viral au niveau d'un gène régulateur aboutissant à un gène chimère à l'origine de la synthèse d'une protéine hybride.

Exemple 2 : HTLV I et II, HPV :

Insertion au hasard du virus qui possède ses propres séquences activatrices.

Mutation ponctuelle

dans une séquence codante pour un proto-oncogène aboutissant à une modification fonctionnelle de l'oncoprotéine. Les mutations faux-sens entraînant la substitution d'un acide aminé par un autre, sont capables d'activer des proto-oncogènes en oncogènes, en touchant par exemple un site catalytique ou en entraînant une activation substitutive de la protéine.

Exemple : mutation faux-sens et activation de la famille *ras* aboutissant à un blocage en conformation active, liée au GTP.

Délétion

Les délétions, qui aboutissent le plus souvent à une perte de fonction, peuvent parfois entraîner une activation anormale si elles touchent une région régulatrice.

Exemple : l'activation du proto-oncogène erb B qui code pour le récepteur à l'EGF peut résulter de la délétion de la partie extra-membranaire et le domaine kinase intracytoplasmique est alors actif de façon constitutive.

Réarrangement structural

Des altérations chromosomiques (translocations, inversions...) peuvent avoir pour conséquence moléculaire la formation d'un gène hybride généré par la fusion de régions codantes entraînant la synthèse de protéines chimériques non fonctionnelles.

Exemple : Les translocations t(2 ; 13)(q35 ; q14) et t(1 ; 13)(p36 ; q14) sont constamment observées dans les rhabdomyosarcomes alvéolaires.

Amplification génique

L'amplification correspond à une augmentation anormale du nombre de copies du gène dans la cellule, les copies surnuméraires se trouvant alors, soit sous forme intégrée dans un chromosome, soit sous forme de minichromosomes surnuméraires, les chromosomes double-minute (DM). Cette amplification entraîne généralement une augmentation du niveau de l'expression du gène.

Exemple : Les proto-oncogènes *c-myc* et *N-myc* sont souvent amplifiés dans les tumeurs solides.

Dérégulation de l'expression, stabilisation d'un m RNA

codant pour une oncoprotéine :

Les proto-oncogènes, lors de translocations chromosomiques, peuvent être déconnectés de leur environnement moléculaire normal et placés sous le contrôle inapproprié d'autres séquences à l'origine d'une modification de leur expression.

3.5.2 Anti-oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeur

Définition

Ces gènes sont aptes à inhiber la croissance cellulaire lorsqu'ils sont introduits par transfection dans les cellules tumorales. Cette propriété s'explique par la capacité de ces gènes à réguler négativement le cycle cellulaire et à induire l'apoptose ou mort cellulaire programmée.

Action cellulaire récessive : une altération des 2 allèles est nécessaire à l'obtention d'une perte d'activité.

2 étapes sont nécessaires :

1^{ère} étape somatique (cancer sporadique) ou **germinale** (cancer héréditaire : facteur de prédisposition)

2^{ème} étape : somatique

Mécanisme d'action

Les anti-oncogènes agissent principalement en phase G1/S. Cette transition G1/S est sous la dépendance des facteurs de transcription de la famille E2F qui contrôlent l'expression de gènes indispensables à la phase S de synthèse de l'ADN. Les protéines de la famille E2F existent soit sous forme libre, soit sous forme inactive complexée à la protéine RB. L'aptitude de la protéine RB à fixer les facteurs de transcription E2F dépend de son état de phosphorylation. En effet, lorsque la protéine RB est non phosphorylée, elle est active et peut fixer les facteurs E2F, il en résulte un blocage de la transition G1/S. Lorsque la protéine RB est phosphorylée, elle devient inactive et est incapable de fixer la protéine E2F qui, libérée, permet la transition G1/S. La phosphorylation de RB est elle-même sous la dépendance de complexes protéiques jouant le rôle de verrous moléculaires au niveau de la transition entre les différentes phases du cycle. Ces complexes sont composés d'unités régulatrices, les cyclines, et d'unités catalytiques, les kinases dépendantes de cyclines ou CDK (Cyclin Dependant Kinase). L'association de ces deux unités constitue le complexe actif.

Les complexes cyclines/CDK sont eux-mêmes régulés par des protéines inhibitrices (p16, p15, p18, p19 et p21, p57 et p27), qui agissent en se fixant sur les CDKs, et donc en empêchant la constitution du complexe actif. Le gène p21, inhibiteur universel de CDK, est régulé par la protéine p53 au niveau transcriptionnel. Les gènes RB, p16 et p53 interviennent sur la même voie biologique, qui régule la transition G1/S.

La protéine p53 régule la transcription de nombreux gènes dont certains (*bax*) régulent l'apoptose.

Altérations des gènes suppresseurs de cancers

Les altérations moléculaires à l'origine de la perte de fonction des gènes suppresseurs dans les tumeurs solides sont variées. Il peut s'agir de mutations ponctuelles, de délétions, d'insertions, d'anomalies de méthylation des promoteurs inhibant la transcription.

La voie biologique contrôlant le cycle cellulaire au niveau de la transition G1/S et passant par les gènes suppresseurs p53, p16 et RB, est la voie la plus fréquemment altérée dans les cancers.

Par exemple, l'inactivation constitutionnelle du gène suppresseur RB est à l'origine des formes héréditaires de rétinoblastome et représente également un facteur de risque génétique pour le développement d'ostéosarcomes. Chez l'adulte, les mutations somatiques de RB sont observées dans les cancers du sein ou du poumon à petites cellules. Le mélanome malin familial peut résulter de mutations constitutionnelles de p16 ou de CDK et les mutations somatiques de p16 sont très fréquemment retrouvées dans les tumeurs solides. Les mutations somatiques de p53 représentent l'altération moléculaire la plus fréquemment observée dans les tumeurs solides et les mutations constitutionnelles de ce gène constituent la base moléculaire du syndrome de Li-Fraumeni, syndrome prédisposant à un très large spectre de tumeurs incluant en particulier des sarcomes des tissus mous, des ostéosarcomes, des tumeurs du système nerveux central, des cancers du sein et des corticosurrénales. Les altérations constitutionnelles de BRCA1 sont à l'origine des formes héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Les mutations somatiques de *bax* ont été identifiées dans des tumeurs du colon.

Source <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY.Chp.3.5.html>

Profil génétique ou Empreinte génétique

 Cet article concerne le concept utilisé en [identité judiciaire](#). Pour le phénomène de régulation génétique, voir [Gène soumis à empreinte](#).

Une **empreinte génétique**, ou **profil génétique**, est le résultat d'une [analyse génétique](#), rendant possible l'identification d'une personne à partir d'une petite quantité de ses [tissus biologiques](#) (bulbe de cheveux, sang, salive, sperme).

L'empreinte génétique repose sur le fait suivant : bien que deux humains ont une large majorité de leur [patrimoine génétique](#) identique, un certain ensemble de séquences dans leur [ADN](#) reste spécifique à chaque individu (en raison du [polymorphisme](#)). Ce sont ces séquences spécifiques d'un individu que l'analyse d'empreinte génétique permet de comparer. Si un échantillon de cellules présente la même empreinte génétique qu'un

individu, on peut soutenir que ces cellules proviennent de cet individu, ou de son éventuel jumeau [monozygote](#).

Dans son acception initiale, l'expression *empreinte génétique*, de l'anglais « genetic fingerprint », est formée par analogie avec les [empreintes digitales](#) utilisées dans le cadre de l'identification des criminels, qui sont réputées propres à chaque individu.

🔗 Se reporter à la source

Schéma - Les 13 [locus CODIS](#) permettant la réalisation d'empreintes génétiques

Les empreintes génétiques sont utilisées en [médecine légale](#) pour identifier ou innocenter des suspects grâce à leur [sang](#), leur [salive](#), leurs [poils](#) ou leur [sperme](#). Elles permettent également d'identifier des restes humains, de faire des [test de paternité](#), d'organiser le [don d'organe](#), d'étudier des populations d'animaux sauvages ou même de générer des hypothèses sur la [diaspora](#) humaine lors de la [préhistoire](#) ([Bryan Sykes, Les Sept Filles d'Ève](#))

En raison du caractère sensible de cette information, les tests sont soumis à des contraintes légales. En France, le [Comité consultatif national d'éthique](#) a indiqué : « En matière civile et familiale, l'indisponibilité de l'identité civile et de la filiation, dont l'établissement ne requiert pas de preuve biologique en dehors d'un procès, la sécurité du lien parental dans l'intérêt primordial de l'enfant, l'équilibre et la paix des familles, justifient que la preuve biologique ne puisse être rapportée que sous le contrôle du juge, dans le cadre d'une action en justice relative à la filiation et juridiquement recevable »¹.

Sommaire

- [1 Historique](#)
- [2 Principes généraux](#)
 - [2.1 Fiabilité](#)
- [3 Différentes techniques d'analyse](#)
 - [3.1 PCR](#)
 - [3.2 RFLP](#)
 - [3.3 AFLP](#)
 - [3.4 Analyse par amplification aléatoire d'ADN polymorphe](#)
 - [3.5 Analyse de l'ADN mitochondrial](#)
 - [3.5.1 Avantage](#)
 - [3.5.2 Technique](#)
 - [3.6 Analyse du Chromosome Y](#)
 - [3.6.1 Inconvénient](#)
 - [3.6.2 Avantages](#)
- [4 Utilisation dans le domaine judiciaire](#)
 - [4.1 Aspects législatifs et juridiques](#)
 - [4.1.1 Discussion autour des preuves par test ADN](#)
 - [4.2 Erreurs dues aux analyses ADN](#)
 - [4.2.1 Caractère aléatoire des analyses ADN](#)
 - [4.3 Cas remarquables](#)
 - [4.3.1 Disculpation d'accusés et de condamnés](#)
 - [4.4 Test ADN et loi française sur l'immigration](#)
- [5 Notes et références](#)
- [6 Voir aussi](#)
 - [6.1 Liens externes](#)

Article complet sur http://fr.wikipedia.org/wiki/Empreinte_g%C3%A9n%C3%A9tique

aduction, définitions et compléments :

Jacques Hallard, Ing. CNAM, consultant indépendant.

Relecture et corrections : Christiane Hallard-Lauffenburger, professeur des écoles honoraire.

Adresse : 585 19 Chemin du Malpas 13940 Mollégès France

Courriel : jacques.hallard921@orange.fr

Fichier : ISIS Santé **Personalized Medicine for Cancer Fact or Fiction** French version.3 allégée.
