

■■■■ **Classification moléculaire des cancers: des puces chez les cliniciens.** L'enthousiasme que suscitent les travaux sur l'analyse à grande échelle de l'expression des gènes est en grande partie justifié par les retombées cliniques attendues. C'est dans le domaine de la cancérologie que ces recherches semblent trouver leurs premières applications ayant pour objectif la classification moléculaire des cancers. Un groupe de généticiens et de cancérologues mené par Eric Lander (*Whitehead Institute, Cambridge, MA*) vient de publier des travaux sur la classification des leucémies aiguës [1]. Les puces à ADN utilisées ont été fabriquées selon la technologie Affymetrix et contiennent des sondes pour plus de 6 800 gènes humains. Deux approches ont été utilisées: la première consiste à corrélérer un profil d'expression génique avec un type de leucémie donné, en l'occurrence des leucémies aiguës lymphoïdes ou myéloïdes. Un groupe d'une cinquantaine de gènes a été sélectionné et utilisé pour prédire la nature de nouveaux cas de leucémies avec une excellente efficacité. En revanche l'utilisation de la même approche pour prédire la réponse au traitement s'est avérée nettement moins efficace. La deuxième approche consiste à utiliser les profils d'expression des gènes pour établir une classification des leucémies. Il a ainsi été possible de définir deux types de leucémies selon leur profil d'expression, qui se confondent à quelques exceptions près avec les types lymphoïdes et myéloïdes. Cette approche est donc susceptible de permettre de nouvelles classifications de certains cancers qui pourraient être difficiles à distinguer autrement. Ceci pourrait avoir une incidence sur la conduite à tenir et la démarche thérapeutique. Il faut néanmoins garder à l'esprit l'importance des outils statistiques et bio-informatiques nécessaires dans ce type de recherche, la nature arbitraire de certains seuils et la nécessité de vérifier ces résultats sur un échantillon beaucoup

plus large de cancers. Rappelons aussi que d'autres groupes utilisant des technologies concurrentes comme celle d'Incyte tentent aussi de proposer des méthodes de classification moléculaire des cancers [2]. En tout cas, comme le montre un éditorial récent dans *Nature Genetics* [3], cet aspect de la génomique est en pleine expansion, mais beaucoup reste à faire pour pouvoir utiliser un jour ces tests en routine.

[1. Golub TR, et al. *Science* 1999; 286: 531-7.]

[2. Perou CM, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 9212-7.]

[3. Éditorial. *Nat Genet* 1999; 23: 249-52.]

■■■■ **La thalidomide... quand même?** La thalidomide, dont l'effet tératogène – alors ignoré – a causé de si sévères malformations chez des nouveau-nés il y a des décennies, peut aussi avoir des effets bénéfiques. Son pouvoir inhibiteur sur l'angiogenèse et sa capacité de provoquer l'apoptose de réseaux vasculaires néoformés, démontrée expérimentalement [1], a encouragé des essais thérapeutiques dans certains processus néoplasiques (gliomes, cancers du sein, de la prostate). Après avoir constaté une rémission provisoire chez quelques malades au stade terminal de l'évolution d'un myélome multiple résistant à la chimiothérapie, qui avaient reçu de la thalidomide dans un protocole compassionnel, une équipe américaine vient de publier les résultats d'un traitement réalisé chez 84 patients ayant un myélome multiple réfractaire à la chimiothérapie (dont 76 avaient eu une rechute après un traitement à fortes doses) [2]. La thalidomide est administrée seule, par voie orale, à raison de 200 mg/j avec une augmentation de 200 mg chaque 15 jours pour atteindre 800 mg/j. Le traitement est poursuivi plusieurs mois. Le dosage de la paraprotéine montre

que celle-ci diminue dans les deux mois qui suivent le début du traitement chez 78 % des malades, de façon très significative dans 32 % des cas. On note aussi une remontée du taux d'hémoglobine et une réduction du nombre des plasmocytes médullaires, mais sans modification de la microvascularisation. Des effets secondaires (sommolence, fatigue, constipation) ont été observés. Après un suivi de 12 mois, la survie est de 58 ± 5 %. Il semble donc que la thalidomide possède une certaine efficacité et qu'elle retarde l'évolution du myélome multiple. Son action n'est peut-être pas liée à son pouvoir inhibiteur de l'angiogenèse (qui accompagne et favorise le développement des tumeurs [3]). Elle possède en effet d'autres propriétés: suppression de la production du TNF alpha (*tumor necrosis factor*), augmentation de l'interleukine 10, altération de l'expression des molécules d'adhérence, stimulation des lymphocytes T. Bien que ces premiers résultats soient loin d'être spectaculaires, de nouveaux essais thérapeutiques, en association avec d'autres substances, méritent d'être tentés.

[1. D'Amato RJ, et al. *Proc Natl Acad Sci* 1994; 91: 4082-5.]

[2. Singhal S, et al. *N Eng J Med* 1999; 431: 565-71.]

[3. Vacca A, et al. *Am J Hematol* 1995; 50: 9-14.]

