

De la coupe histologique à la carte moléculaire



Transcriptomique spatiale, single-cell et médecine de précision en cancérologie

Gabriel MALOUF

HUS / IGBMC

Workshop Transcriptomique et Protéomique spatiale - 28 avril 2026

L'enjeu clinique en oncologie

Nous ne manquons pas de données ; nous manquons de résolution exploitable au lit du patient.

20%

des cancers sont rares

3

questions cliniques
diagnostic - pronostic - traitement

1

objectif : intercepter le cancer

Cancers rares

Diagnostic difficile, faibles effectifs,
peu d'essais, forte errance
thérapeutique.

Cancers fréquents

Rein, pancréas : volumes cliniques,
résistances, besoin de stratification.

Lésions pré-néoplasiques

TNE et lésions précoces : comprendre
la progression avant le cancer invasif.

Une proposition institutionnelle claire

Construire au CHU une médecine de précision pilotée par l'hôpital au service du patient

Lever des fonds

3 M€ obtenus pour les cancers rares : preuve de crédibilité et de capacité de structuration.

Produire les données

Single-cell et spatial au CHU/IGBMC : données patients, outils internes.

Transformer la clinique

Diagnostic amélioré, cibles découvertes, essais académiques CHU promoteur.

Objectif : CHU Strasbourg producteur, pas simple utilisateur, de médecine de précision

La limite de nos outils actuels

Approche conventionnelle

Histologie : morphologie descriptive

Génomique bulk : signal moyen

IHC : marqueurs limités

Résultat : le contexte spatial est perdu.



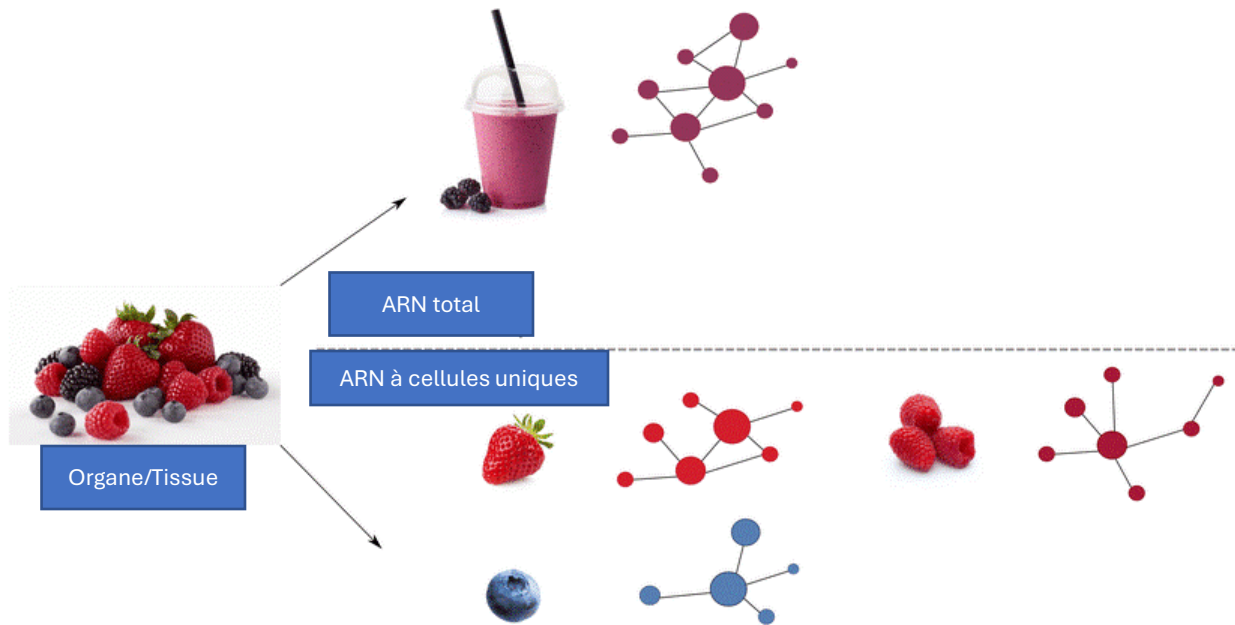
Conséquences cliniques

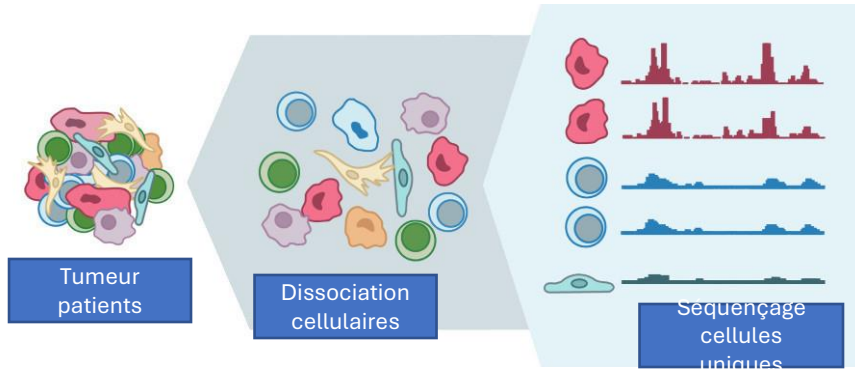
Sous-typage imprécis

Résistances inexpliquées

Cibles thérapeutiques manquées

Essais mal stratifiés





Chromium 10x



GENOMEAST (IGBMC)

Les technologies : simple à comprendre, puissantes à exploiter

Single-cell RNA-seq

Profil transcriptomique cellule par cellule : états cellulaires, plasticité, diversité tumorale et microenvironnement.

Spatial transcriptomics : Visium / Xenium

Expression génique avec coordonnées spatiales : localisation, interfaces, niches et validation histologique.



Lecture multi-échelle du cancer

1. Identifier les cellules
2. Comprendre leur localisation
3. Mesurer leurs interactions
4. Relier biologie et décision clinique

Le changement de paradigme

Du quoi au où + quoi + avec qui

01

Histologie

Morphologie
cellulaire



02

Génomique bulk

Signal moyen
sans territoire



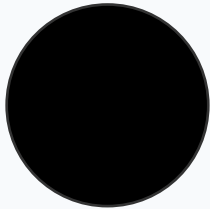
03

Biologie spatiale

Cellules, fonction
et voisinage

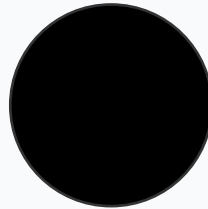
L'écosystème tumoral : le cancer est une organisation

La tumeur n'est pas une cellule isolée ; c'est un écosystème structuré.



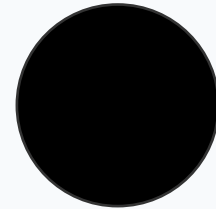
Cellules tumorales

Plasticité
Sous-clones
Programmes agressifs



Immunité

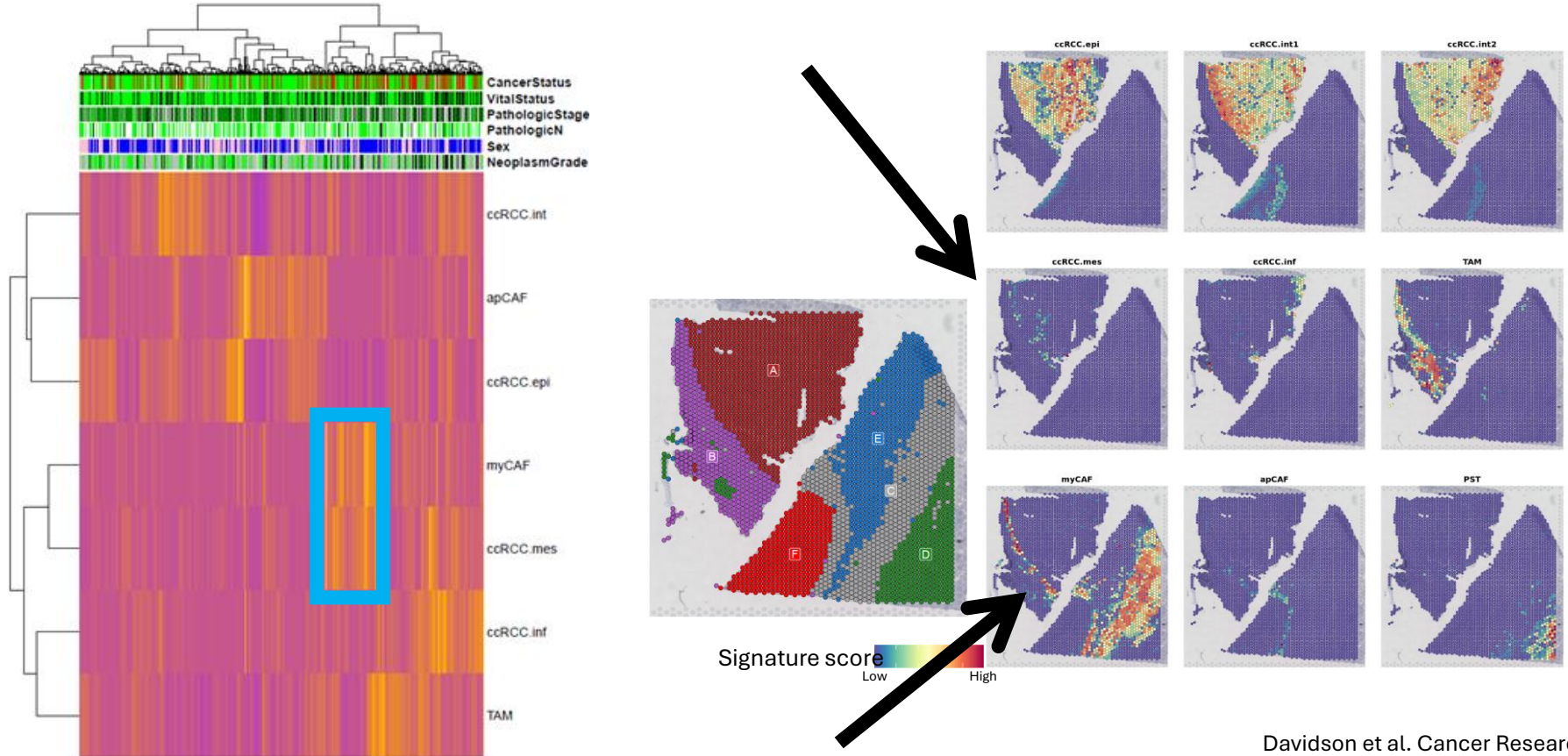
T cells
Macrophages
Exclusion immune



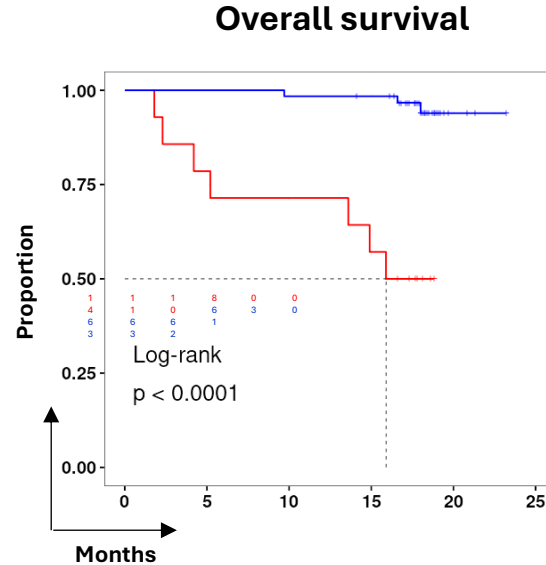
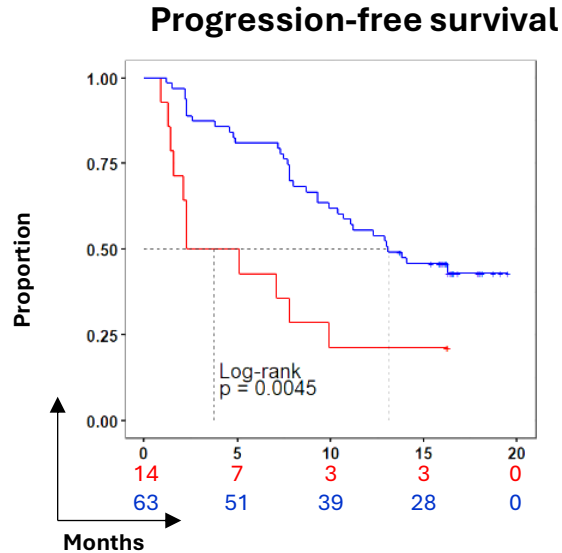
Stroma

CAF
Matrice
Angiogenèse

Association entre cellules mésenchymateuses et myofibroblastes

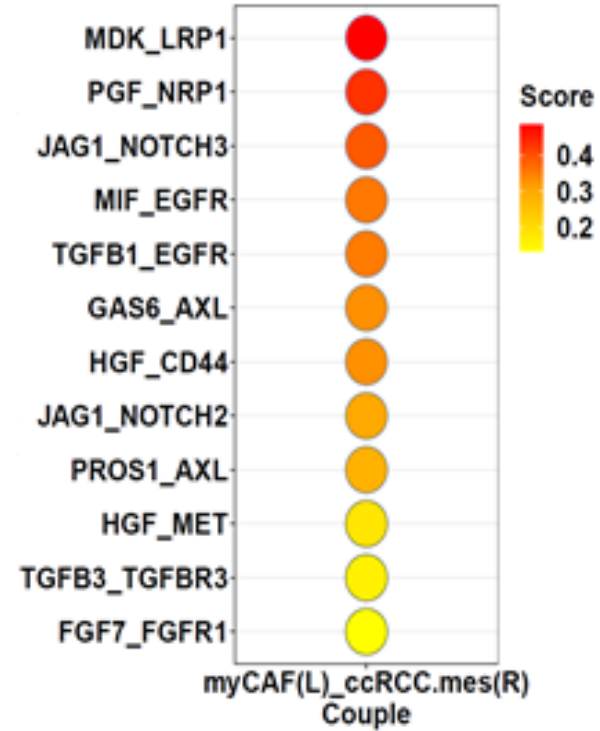
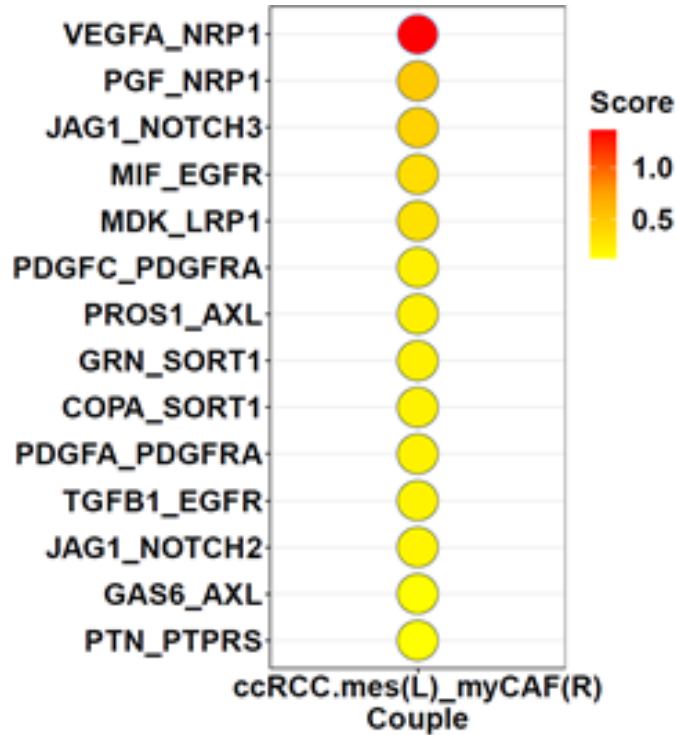


Courbes de survie en fonction de la présence des myofibroblastes et résistance à l'immunothérapie dans les cancers du rein à cellules claires

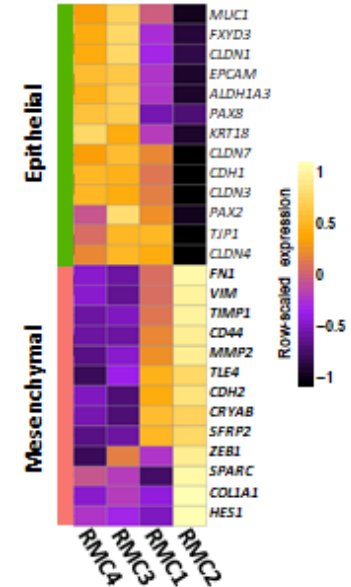
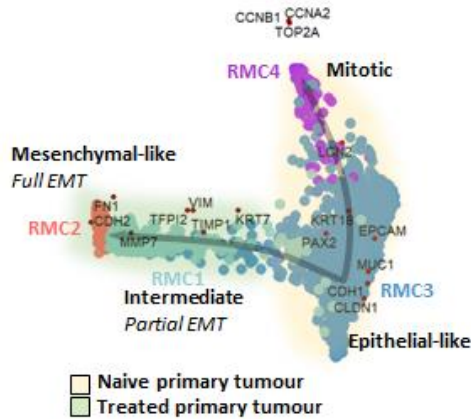
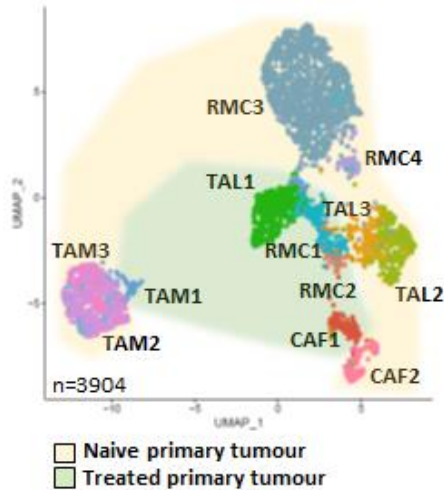


High proportion (red)
Low proportion (blue)

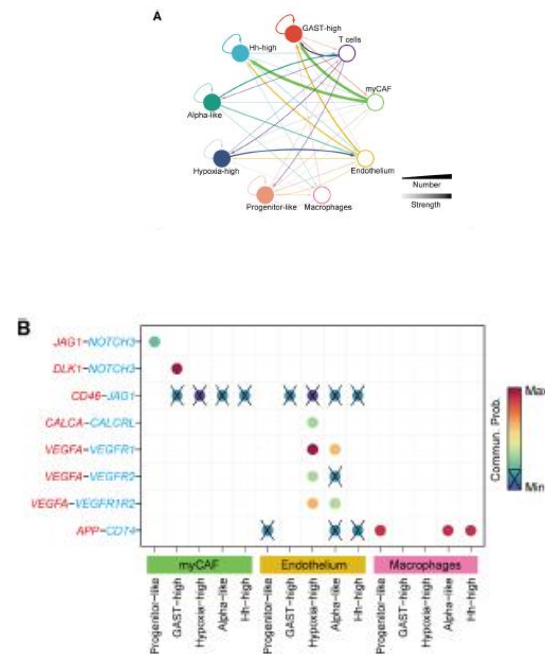
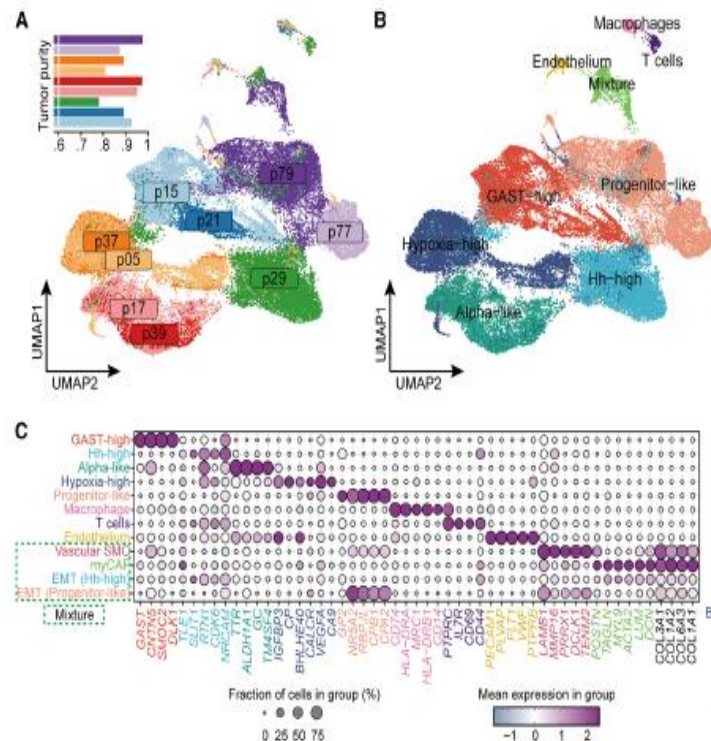
Paaires de ligands/récepteurs identifiés entre les myofibroblastes/cellules mésenchymateuses



Analyse à l'échelle de cellules uniques des cancers médullaires du rein



Analyse à l'échelle de cellules uniques des TNE du pancréas



Notre pipeline intégré CHU - IGBMC



Circuit court

La chaîne va du patient à la décision au sein de l'écosystème hospitalo-universitaire.

Données souveraines

Avant tout partenariat industriel : structurer, analyser et valoriser nos propres données.

Essais académiques

Les hypothèses générées en interne doivent alimenter des essais CHU promoteur.

Un programme structurant déjà financé

3 M€ pour les cancers rares : preuve de traction et de crédibilité

3 M€

Programme cancers rares
single-cell + spatial

- **Financement obtenu et programme opérationnel (MSD AVENIR, INCA, ARC, Cancéropôle Est, IGBMC, Unistra)**
- Cohortes rares nationales et réseaux experts (CARARE, TENpath)
- Plateformes IGBMC / GenomEast et pathologie HUS
- Production de biomarqueurs et cibles thérapeutiques
- Objectifs : essais académiques CHU promoteur

3 axes stratégiques : du rare au fréquent, du précoce à l'avancé

01

Cancers rares

Innovation financée

cancers du rein, Tumeurs
neuroendocrines
Sous-typage moléculaire
Cibles thérapeutiques nouvelles

02

Cancers fréquents

Impact clinique

Cancer du rein, Cancer du pancréas
Résistance thérapeutique
Stratification et sampling

03

Pré-néoplasique

Anticipation

Lésions TNE
Marqueurs de progression
Fenêtre de prévention

Les cancers rares sont notre laboratoire d'innovation ; l'objectif est l'impact sur toute l'oncologie du CHU.

Ce que ces approches révèlent

Plasticité tumorale

Des cellules changent d'état au sein d'une même tumeur : ce sont souvent les états de résistance.

Microenvironnement

Les CAF, macrophages et lymphocytes ne sont pas de simples témoins : ils organisent la réponse et l'échappement.

Résistance thérapeutique

Les niches de résistance sont localisées : leur cartographie guide biomarqueurs et combinaisons.

Hétérogénéité spatiale

Une biopsie peut manquer l'information critique ; le spatial guide le prélèvement et l'interprétation.

Le tissu devient une carte moléculaire

Le où devient aussi important que le quoi.

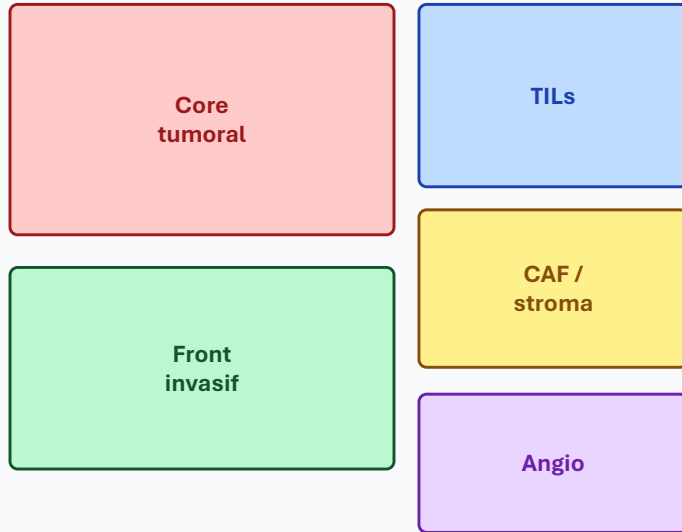


Schéma de cartographie spatiale

Interfaces tumeur-stroma

Niches de résistance

Distribution immune

Zones ambiguës en HES

Biomarqueurs spatiaux quantitatifs

Impact diagnostique : définir la médecine de précision

Cas complexes

Tumeurs peu différenciées,
origine primitive incertaine,
morphologie équivoque.

Sous-typage

Classification plus fine par
territoire moléculaire et état
cellulaire.

Outil interne

Diagnostic produit par le circuit
CHU : pathologie, oncologie,
plateforme, bioinformatique.

Diagnostic = premier acte de médecine de précision.

Impact pronostique : stratifier pour mieux décider

La localisation d'un biomarqueur peut être plus informative que sa simple présence.

Hétérogénéité tumorale

Identifier les régions agressives et les programmes de plasticité.

Biomarqueurs spatiaux

Mesurer distances, interfaces, gradients et organisation immune.

Stratification patients

Définir les groupes à haut risque et guider l'intensité du traitement.

Impact thérapeutique : découvrir des cibles et tester nos hypothèses

Carte spatiale



Niche de résistance



Interaction ligand-récepteur



Cible thérapeutique

Immunothérapie

Distinguer tumeurs infiltrées, exclues ou immunosuppressives.

Thérapies ciblées

Repérer les cibles hétérogènes et les territoires de résistance.

Combinaisons rationnelles

Combiner selon l'écosystème tumoral observé chez le patient.

Essais cliniques : le CHU comme promoteur

Indépendance scientifique, valeur académique et bénéfice patient

Notre stratégie

Développer des essais académiques dont le CHU est promoteur, avant tout partenariat industriel.

- Hypothèses générées par nos données patients
- Biomarqueurs spatiaux comme critères d'éligibilité ou d'évaluation
- Valorisation académique avant out-licensing éventuel
- Accès direct à l'innovation pour les patients du CHU

Impact stratégique pour les HUS-IGBMC

Leadership national

Cancers rares et biologie spatiale comme axe de référence.

Attractivité

Patients complexes, chercheurs, financements et partenariats académiques.

Structuration interne

Pathologie, oncologie, chirurgie, plateformes, bioinformatique.

Indépendance scientifique

Produire les données, la propriété intellectuelle et les essais.

Ce qui compte : l'impact patient

Toute technologie doit se traduire par une décision clinique meilleure.

Diagnostic amélioré

Moins d'errance
Meilleur sous-typage
Cas rares caractérisés

Traitement ciblé

Moins d'inefficacité
Choix guidé par carte
Combinaisons rationnelles

Accès à l'innovation

Essais académiques
CHU promoteur
Proximité patient

Anticipation

Pré-néoplasique
Progression mesurée
Fenêtre précoce

Conclusion

1

Un programme de cartographie unicellulaire et spatiale financé et opérationnel

2

Une extension du rare au fréquent et du précoce à l'avancé

3

Une médecine de précision produite et pilotée par l'hôpital

Notre ambition est que le CHU de Strasbourg soit non seulement utilisateur, mais producteur de la médecine de précision.

Remerciements

Equipe Oncologie Moléculaire et Cellulaire

■ Permanent:

- Jean-Emmanuel Kurtz
- Philippe Baltzinger
- Philippe Bachellier

■ Post-doc:

- Xiaofan LU
- Fatima ALHOURANI
- Yousra Ben Hassen

■ PhD

- Antonin FATTORI
- Li XU
- Wenxuan CHENG
- Farah AL ZOOR

■ Master students:

- Nissrine BERRY

■ Ingénieur:

- Laetitia Boucault



GENOMEAST IGBMC

- Christelle Thibault
- Gilles Laverny

HUS

- Urologie (H. Lang, T. Tricad)
- Oncologie (P. Barthelemy, J. Gantzer)
- Pathologie (M.P. Chenard, N. Berry, Averous, Weingertner)
- Médecine nucléaire (A. Impérial)
- Chirurgie thoracique (P.E. Falcoz)

U.S. (MD Anderson Cancer Center)

- Xiaoping Su
- Nizar M. Tannir

Cancéropôle Est

- Florence schaffner
- Pierre Fumoleau

