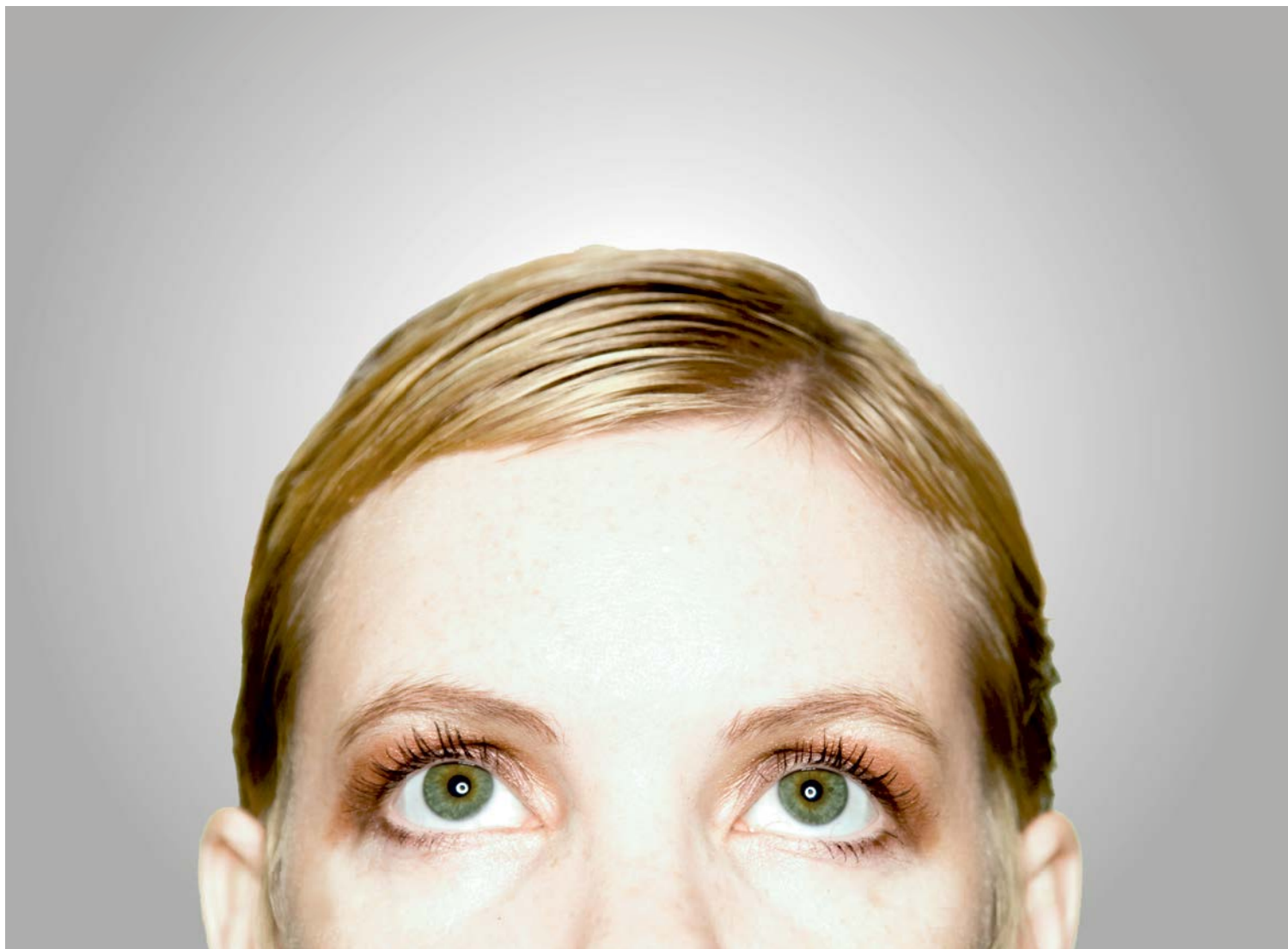




AcademiaNet offre un service unique aux instituts de recherche, aux journalistes et aux organisateurs de conférences qui recherchent des femmes d'exception dont l'expérience et les capacités de management complètent les compétences et la culture scientifique.

AcademiaNet, base de données regroupant toutes les femmes scientifiques d'exception, offre:

- :: Le profil des femmes scientifiques les plus qualifiées dans chaque discipline – et distinguées par des organisations de scientifiques ou des associations d'industriels renommées
- :: Des moteurs de recherche adaptés à des requêtes par discipline ou par domaine d'expertise
- :: Des reportages réguliers sur le thème »Women in Science«

Robert Bosch **Stiftung**

Spektrum
DER WISSENSCHAFT

nature

POUR LA
SCIENCE

Une initiative de la Fondation Robert Bosch en association avec
Spektrum der Wissenschaft et Nature Publishing Group

www.academia-net.org

FABRICE ANDRÉ



« Contre le cancer, la médecine personnalisée est déjà une réalité »

Qu'entend-on exactement par médecine personnalisée en cancérologie ?

Fabrice André : La médecine personnalisée est la recherche de la solution thérapeutique la mieux adaptée à chaque patient en fonction des spécificités génétiques et biologiques de sa tumeur, de l'environnement du patient et de son mode de vie.

Avec ce profil génétique, biologique et environnemental, on cherche essentiellement à déterminer quels mécanismes moléculaires contribuent à la progression du cancer chez le patient, afin de les cibler le mieux possible lors du traitement. Ces mécanismes concernent potentiellement toutes les voies : la signalisation intracellulaire, le métabolisme, le système immunitaire, la réparation de l'ADN...

BIO EXPRESS

10 MAI 1972
Naissance à Nice.

2002
Thèse de médecine.

2010
Directeur de l'unité
Inserm U981.

2012
Professeur
de médecine
à l'université
Paris-Sud.

AUJOURD'HUI
Responsable des
groupes Médecine
de précision,
à Unicancer, à Paris,
et à l'European
Society of Medical
Oncology.

Comment concrètement met-on en évidence les mécanismes impliqués dans la progression d'un cancer donné ?

Fabrice André : On effectue une biopsie de la tumeur, de préférence dans une région produisant des métastases, car ce sont les cellules de ces régions qui évoluent le plus vite. Précisons que la médecine personnalisée est avant tout destinée aux personnes présentant un cancer qui s'étend. On séquence le génome de cet échantillon et l'on y recherche des anomalies.

Puis on compare les altérations génomiques repérées avec celles déjà répertoriées par ailleurs chez d'autres patients, ce qui permet d'identifier les mutations susceptibles de jouer un rôle dans la progression tumorale. Ces mutations touchent des gènes, dont on recherche ensuite la fonction soit dans les travaux déjà publiés, soit en réalisant d'autres études.

Une fois la tumeur caractérisée, comment « personnalise-t-on » le traitement ?

Fabrice André : Plusieurs approches sont possibles. La thérapie ciblée consiste à viser des molécules spécifiques des cellules cancéreuses, choisies en fonction des caractéristiques de la tumeur, afin de bloquer leur croissance tout en limitant les dommages sur les cellules normales. Les médicaments aujourd'hui utilisés sont par exemple des petites molécules bloquant des réactions enzymatiques, ou bien des anticorps dits monoclonaux, qui se lient de façon spécifique à une protéine de la surface des cellules tumorales impliquée dans leur croissance.

Ainsi, l'anticorps trastuzumab (commercialisé sous le nom Herceptin) a été conçu pour se lier à HER-2, une protéine de la membrane cellulaire surproduite dans certains cancers du sein. Cette protéine est le récepteur d'un facteur de croissance cellulaire. Sa surproduction à la surface des cellules cancéreuses augmente le recrutement du facteur de croissance, et donc la croissance de la tumeur. L'anticorps limite ce recrutement, ce qui ralentit la croissance tumorale.

Quels sont les autres types de traitements utilisés en médecine personnalisée ?

Fabrice André : La thérapie ciblée n'est qu'une des modalités possibles de la médecine personnalisée. D'autres

approches visent à pallier des déficits de réparation de l'ADN observés dans certains cancers, à rétablir le processus par lequel une cellule programme sa mort lorsqu'elle détecte une anomalie, à bloquer le métabolisme ou encore à stimuler le système immunitaire à l'aide d'anticorps ciblant des mécanismes d'immunosuppression, ou de vaccins faits sur mesure.

Quels sont les obstacles rencontrés dans ces différentes stratégies de médecine personnalisée ?

Fabrice André : La principale limite est liée à l'analyse des gènes mutés : d'un point de vue bio-informatique, on ne sait pas aujourd'hui faire la différence entre un gène dont la mutation est responsable de la genèse d'un cancer ou de sa progression, et un gène dont la mutation n'est que passagère, sans lien avec l'évolution du cancer. Les outils actuels de bio-informatique permettent de repérer une mutation, mais pas de savoir si le gène touché est celui qui a causé la progression tumorale. Or ce sont justement les gènes mutés impliqués dans cette progression que l'on veut identifier et bloquer. Les données sont là, il s'agit de les rendre intelligibles.

Mais comment ?

Fabrice André : Les bio-informaticiens créent des algorithmes visant à déterminer, parmi les 10 ou 20 mutations détectées, lesquelles sont des moteurs dans la genèse du cancer étu-

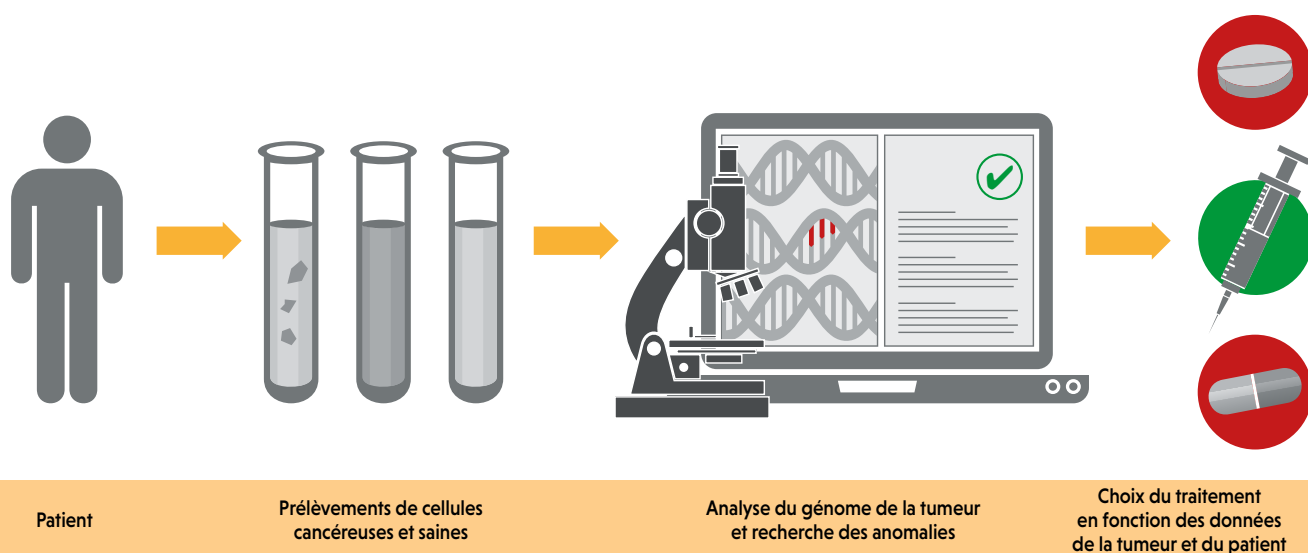
dié, puis à les classer selon l'importance de leur rôle. C'est l'objet des essais cliniques dits de médecine de précision, testant les algorithmes bio-informatiques plutôt que les médicaments eux-mêmes. Ainsi, l'essai Safir02 vise à démontrer qu'un traitement choisi à l'aide des données génomiques du patient et d'un score prédictif bio-informatique améliore sa survie.

Comment fonctionnent ces algorithmes ?

Fabrice André : Ils consistent en des règles permettant de définir quel gène muté est impliqué dans la progression du cancer. Pour améliorer les algorithmes, les bio-informaticiens développent notamment des encyclopédies de lignées cellulaires. Comme des bibliothèques, elles répertorient des milliers de lignées cellulaires dont toute l'analyse génomique a été faite et qui ont été exposées à divers médicaments. Elles permettent, dans des modèles précliniques, de savoir quelles anomalies sont importantes dans un contexte cellulaire donné.

Quelles sont les autres limites de la médecine personnalisée ?

Fabrice André : Une autre limite importante est l'hétérogénéité intratumorale. Dans une tumeur, les cellules ne sont pas toutes identiques, et répondent donc différemment aux traitements. Plus l'hétérogénéité est grande, plus la réponse à un traitement est aléatoire. ➤



> Or tous les patients ne sont pas logés à la même enseigne: certains présentent une forte hétérogénéité intratumorale, tandis que chez d'autres, elle est très peu marquée.

Il est donc nécessaire de quantifier cette hétérogénéité, afin de mieux prendre en charge les patients: la médecine personnalisée ayant peu de chances d'être efficace chez des personnes ayant une forte hétérogénéité intratumorale, ces personnes pourraient être orientées vers d'autres stratégies, telles que les

« Le cancer métastatique, une maladie grave résistant à tout traitement, se transformera en une maladie chronique »

traitements par des agents cytotoxiques. Des outils se mettent en place pour quantifier l'hétérogénéité d'une tumeur (séquençage haut débit, analyse des instabilités génomiques), mais nous n'y sommes pas encore.

Pourquoi de telles hétérogénéités au sein d'une tumeur ?

Fabrice André : C'est une question cruciale à laquelle on ne sait pas encore répondre. Comprendre les mécanismes qui créent ces hétérogénéités est une étape indispensable pour que les thérapies personnalisées fonctionnent. Cela permettrait de combiner ces thérapies avec

d'autres évitant l'adaptation de la tumeur: sans une telle combinaison, il y a un fort risque qu'une population de cellules de la tumeur survive à l'agent anticancéreux choisi et que, *in fine*, la tumeur s'adapte au traitement et lui résiste.

Cette limite semble insurmontable. Ne risque-t-il pas d'y avoir autant de mécanismes créant les hétérogénéités que de patients ?

Fabrice André : Les hétérogénéités intratumorales sont certes un frein pour l'instant, mais le fait d'avoir identifié ce frein fournit une piste précieuse sur l'orientation à donner aux recherches. Nous savons à présent qu'il faut chercher le mécanisme qui crée l'hétérogénéité, c'est-à-dire très probablement du côté de la machinerie moléculaire qui répare l'ADN: quelles molécules de cette machinerie sont impliquées dans l'apparition de nouvelles mutations? Une fois identifiées, ces molécules constitueront de nouvelles cibles pour des médicaments.

Ne s'agit-il pas d'un combat perdu d'avance ? Si ces mécanismes de résistance apparaissent au fur et à mesure, il y aura toujours de nouvelles résistances...

Fabrice André : Je comprends votre point de vue, mais soyons lucides. La médecine personnalisée ne prétend pas guérir les patients atteints d'un cancer métastatique. Cette approche a surtout pour objectif d'améliorer la survie des patients, tout en accumulant les données chez les patients qui ont pu bénéficier de cette approche, de façon à comprendre pourquoi le bénéfice est modeste. Le traitement en sera un peu amélioré, de nouvelles données seront

QUELQUES ESSAIS EN COURS

SHIVA

Cet essai clinique de phase 2 de l'institut Curie, à Paris, vise à évaluer l'efficacité d'une médecine fondée sur la nature de la tumeur et non sur sa localisation. Répartis aléatoirement en deux groupes, des patients dont la tumeur présente une anomalie génétique ciblable se voient attribuer soit un traitement conventionnel (chimiothérapie) soit la thérapie ciblée correspondante.

MOST

Cet essai clinique de phase 2, coordonné par le centre Léon-Bérard, à Lyon, vise à évaluer si un traitement de trois mois par une thérapie ciblée spécifique d'une anomalie génétique de la tumeur permet de stabiliser le cancer, voire d'augmenter l'espérance de vie, ou si un traitement plus long est nécessaire.

SAFIRO2

Cette étude comparative, menée par Unicancer et financée par la fondation ARC, a pour but de démontrer l'intérêt de la médecine personnalisée dans les cancers du sein et du poumon.

alors accumulées et, à l'issue de leur analyse, de nouvelles améliorations seront proposées, etc.

Peu à peu, le cancer métastatique, une maladie grave résistant à tout traitement, se transformera en une maladie chronique. Ainsi, Moscato, une étude de phase II menée par l'institut Gustave Roussy a montré un bénéfice de la médecine de précision chez 33% des patients porteurs de cancers métastatiques. C'est une première.

Mais aucun médecin ne vous dira que l'on va guérir le cancer métastatique grâce à cette approche. Par contre elle est très intéressante dans une optique curative des cancers localisés qui présentent des risques de rechute. En effet, dans les cancers localisés, le niveau d'hétérogénéité tumorale est beaucoup moins important et les résistances ont moins de probabilité de survenir.

Lorsque vous avez identifié une mutation, vous recherchez, dans des banques de médicaments, ceux qui pourraient agir. Comment faites-vous, concrètement ? Tous les médicaments de ces banques ont-ils été testés pour agir sur l'expression des gènes ?

Fabrice André : La plupart, oui. On sait à peu près sur l'expression de quelles protéines les médicaments agissent *in vitro*. Mais effectivement, l'une des limites de l'approche réside dans le fait que l'activité du médicament n'est pas toujours la bonne, car on l'utilise dans un autre contexte médical que celui dans lequel son activité est connue.

Le fait de ne pas connaître *a priori* l'activité des médicaments utilisés en thérapie ciblée n'est-il pas problématique ?

Fabrice André : Non, car il s'agit d'essais thérapeutiques sur des personnes résistantes à tout traitement. Considérons une patiente ayant une anomalie sur un gène. En temps normal, cette patiente est dirigée, avec son consentement, vers des études cliniques de phase I ou II, des études qui testent des médicaments qui ne sont pas encore sur le marché. Il peut s'agir de molécules ciblées, mais le test est réalisé en aveugle : le choix de l'essai clinique ne dépend pas forcément de l'anomalie génétique de la patiente.

Dans l'approche personnalisée, la patiente est aussi orientée vers des études cliniques, sauf que le

médicament qu'elle recevra sera choisi pour cibler son anomalie génétique. L'efficacité du médicament dépendra certes de son activité dans ce contexte et de la pertinence de la cible, mais cette patiente aurait de toute façon été orientée vers des thérapies ciblées testées en essais thérapeutiques.

A-t-on déjà des résultats encourageants avec la médecine personnalisée appliquée au cancer ?

Fabrice André : Nous l'avons mentionné précédemment, certains médicaments utilisés en routine relèvent déjà de la médecine personnalisée. Par exemple, le trastuzumab se donne à des patientes ayant une anomalie génomique

l'approche à grande échelle, sur des patients atteints d'un cancer du poumon ou du sein.

Selon vous, cette approche est-elle prometteuse ?

Fabrice André : La médecine personnalisée ne guérira pas les patients qui ont des métastases, mais elle va très certainement améliorer leur vie. Elle aura probablement un impact majeur dans les cancers localisés à fort risque de rechute. Le fait qu'il soit possible d'analyser des milliers de gènes en quelques jours nous permet d'aborder le traitement anticancéreux d'une nouvelle façon. Au lieu de prédéfinir les gènes que l'on cherche, on fait l'inverse :

« La médecine personnalisée aura un impact majeur sur les cancers localisés à fort risque de rechute »

sur ERBB2, les anti-EGFR, dans le cancer du poumon, se donnent uniquement en présence de mutations.

La question ici est celle de l'efficacité de logiciels complexes et du séquençage à haut débit. Dans ce domaine, il y a des résultats positifs, dans le sens où des patients résistants à tout traitement classique ont pu bénéficier de cette approche. Il est en revanche encore trop tôt pour mesurer l'impact de ces technologies : le bénéfice sera-t-il minime ou important ? On sait malheureusement déjà qu'il risque d'être très modeste au départ, même s'il a de grandes chances de s'améliorer ensuite.

Quand aura-t-on une idée plus précise de ce que l'on peut attendre de cette approche ?

Fabrice André : Je pense que dans cinq ans, on y verra clair. Tout ne sera pas réglé, mais on connaîtra nos capacités de soigner par cette méthode-là, les bénéfices attendus et les perspectives d'amélioration de cette approche. Notamment, l'étude Safiro2, grâce à la fondation ARC, s'achèvera. Elle a pour objectif de tester l'efficacité de

on part sans *a priori*, on analyse tous les gènes et on cherche, dans le nuage d'anomalies génomiques, celles qu'il nous semble important de bloquer. Ce retournement de l'approche ne peut qu'être bénéfique.

Comment s'organisera l'accès à la génomique en France ?

Fabrice André : Actuellement, la génomique simple est assurée par les hôpitaux. La France va lancer un programme ambitieux piloté par l'Inserm (France Génomique 2025), financé à hauteur de 600 millions d'euros par l'État, qui aura pour but de permettre l'accès aux tests génomiques complexes à plusieurs dizaines de milliers de patients porteurs de cancers métastatiques en France (ainsi que d'autres pathologies). Ce programme est leader au niveau international sur la question de la génomique et permettra, en plus de mieux traiter les patients, de créer de grandes bases de données pour la recherche. ■

**PROPOS RECUEILLIS PAR
MARIE-NEIGE CORDONNIER**

L'ESSENTIEL

● Aujourd'hui, on détecte de mieux en mieux, et de façon toujours plus précoce, les cancers. Dans beaucoup de cas, c'est un progrès.

● Mais pas toujours: les diagnostics précoces révèlent parfois des cancers peu évolutifs, pour lesquels il est plus délétère d'intervenir que de ne pas traiter.

● C'est notamment le cas dans le cancer de prostate, que met en évidence le test PSA. Le risque de surtraitement est à prendre en compte.

● De même, avec le cancer du sein qui fait l'objet de campagnes de dépistage systématique, on doit veiller à éviter le surdiagnostic.

LES AUTEURS



CYRILLE DELPIERRE est directeur de recherche à l'Inserm, à l'université de Toulouse Paul-Sabatier.



PASCALE GROSCLAUDE est responsable du registre des cancers du Tarn, et médecin épidémiologiste de l'institut universitaire du cancer de Toulouse.

La face cachée du dépistage

Effet pervers du dépistage précoce: la tentation de traiter des cancers peu évolutifs, au risque de surtraitement.