



ENVOYER DES COSMONAUTES sur une autre planète ? Cela coûterait très cher et il faudrait auparavant trouver la solution à de nombreux problèmes, par exemple la protection des personnes contre le rayonnement cosmique qu'elles subiront pendant leur long voyage.

Le programme spatial des pays européens a des composantes nationales, mais il s'inscrit en premier lieu dans celui de l'ESA, l'Agence spatiale européenne, qui peut se targuer de très beaux succès depuis des décennies. Les chercheurs européens imaginent maintenant, en continuité avec les réalisations passées, des projets ambitieux dans divers domaines. L'Europe a les capacités technologiques et industrielles de réaliser nombre de ces projets. La réelle limite est le financement. Pour Mars, le programme d'exploration est ainsi limité à une seule mission robotique. Il ne paraît donc pas opportun de transférer des ressources budgétaires de ces programmes vers l'exploration spatiale humaine.

Pour finir, mentionnons un autre aspect, d'ordre éthique. Le coût extrêmement élevé des vols habités est en grande partie lié à la volonté de diminuer au maximum les risques encourus par les équipages. Or l'exploration passée de notre planète s'est faite en prenant des risques considérables. Par exemple, sur les quelque 265 personnes ayant participé avec Magellan à la première circumnavigation, seules 18 sont revenues. On peut donc se demander dans quelle mesure notre culture actuelle de la sécurité est propice à l'exploration humaine de

Quelques-uns des projets de l'ESA

BepiColombo : exploration (robotisée) de Mercure, en collaboration avec le Japon (lancement en 2015)

ExoMars : mission robotique vers Mars avec un orbiteur et un atterrisseur, puis un rover (2016 puis 2018)

Solar Orbiter : mission robotique d'étude du Soleil (2017)

Cheops : satellite dédié à l'étude des exoplanètes (2017)

Euclid : télescope spatial dédié à l'étude des effets de la matière noire sur l'Univers (2020)

JUICE : mission robotique vers Jupiter et ses lunes (2022)

l'espace et si une approche acceptant plus de risques pourrait être plus fructueuse. C'est un débat de société, et une telle discussion devrait notamment avoir lieu entre les acteurs des programmes d'exploration.

L'exploration spatiale amène des contributions très variées à nos sociétés : des connaissances fondamentales, de nouvelles technologies, de nouvelles approches industrielles... Elle contribue aussi à une culture de collaboration et de paix internationales. Et pour de nombreux jeunes, elle constitue une motivation à s'investir dans les sciences et les techniques. Étant la première puissance économique du monde, l'Europe est capable de poursuivre dans cette voie. Mais il reste à développer une stratégie internationale afin d'optimiser les programmes d'exploration humains et robotiques, et l'étude de l'EASAC en est une étape. ■

Thierry COURVOISIER est astrophysicien à l'Université de Genève et président des Académies suisses des sciences. Il a présidé le groupe de travail à l'origine du rapport de l'EASAC.



Réagissez au
Point de vue sur
www.pourlascience.fr

ENTRETIEN

Médecine personnalisée et cancer : quel avenir ?

Entretien avec Fabrice ANDRÉ

Depuis une dizaine d'années, de nouvelles techniques d'analyse moléculaire – notamment le séquençage génétique à haut débit – ont doté la cancérologie de pistes de traitements individualisés, adaptés à la tumeur particulière du patient. L'étude génomique des tumeurs permet de dresser un catalogue des altérations et de rechercher, parmi les médicaments connus,

celui le plus approprié aux caractéristiques de la tumeur étudiée. Toutefois, les choses ne sont pas aussi simples : un patient ne porte pas une, mais des tumeurs ; les caractéristiques d'un cancer évoluent au fil du temps ; il n'existe pas autant de médicaments que de spécificités tumorales, mais autant de spécificités que de patients. Or rien qu'en France, près de trois millions de personnes de 15 ans et

plus étaient concernées par le cancer en 2008 selon le dernier rapport de l'Institut national du cancer (juillet 2014)... Alors, qu'attendre de cette nouvelle médecine, dite personnalisée ou de précision ? Le point avec Fabrice André, médecin oncologue spécialisé dans le cancer du sein à l'Institut Gustave Roussy et directeur de l'unité UMR981 (Inserm, Gustave Roussy, Université Paris XI).



POUR LA SCIENCE

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

FABRICE ANDRÉ : La médecine personnalisée est la recherche, parmi les options thérapeutiques existantes, de 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 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 peuvent concerner toutes les voies : la signalisation intracellulaire, le métabolisme, le système immunitaire, la réparation de l'ADN...

PLS

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

F. A. : 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 [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. On compare alors ces altérations génomiques 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.

PLS

Une fois que l'on a caractérisé la tumeur, comment « personnalise-t-on » le traitement ?

F. A. : Plusieurs approches sont possibles. La thérapie ciblée consiste à cibler 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 molécules actuellement utilisées sont par exemple 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 (Herceptin®) a été conçu pour se lier à une protéine de la membrane cellulaire, HER2, 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.

PLS

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



Patient

Prélèvements de cellules
cancéreuses et saines

Analyse du génome de la tumeur
et recherche des anomalies

Choix du traitement en
fonction des données
de la tumeur et du patient

LA MÉDECINE PERSONNALISÉE ou de précision consiste, en cancérologie, à rechercher le traitement le mieux adapté au patient en fonction des caractéristiques génétiques de sa tumeur et de l'environnement du patient. On prélève des cellules cancéreuses métastatiques (en général par biopsie, mais des techniques sont développées pour

recupérer celles qui circulent dans le sang) ; on analyse le génome de ces cellules, et l'on y recherche des anomalies ; on compare ensuite ces résultats avec des banques de données (mutations trouvées chez d'autres patients, médicaments...) afin de déterminer le traitement correspondant le mieux au profil génétique de la tumeur.

F.A. : La thérapie ciblée n'est qu'une des modalités possibles de la médecine personnalisée, où l'on cherche à agir sur un gène impliqué dans la survenue du cancer (un oncogène). 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'un vaccin antitumoral pour qu'il détruise les cellules cancéreuses.

PLS

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

F.A. : 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 bloquer. Les données sont là, il s'agit de les rendre intelligibles.

PLS

Quelles sont les pistes de recherche pour distinguer les mutations qui jouent un rôle de celles qui n'en jouent pas ?

F.A. : 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 étudié, puis à les classer selon l'importance de leur rôle. Une partie des tests cliniques en cours ont d'ailleurs pour objectif d'évaluer la pertinence de ces algorithmes de décision plutôt que l'efficacité du médicament prescrit. C'est le cas de l'essai international WINTHER, que je coordonne avec Jean-Charles Soria, cancérologue à l'Institut Gustave Roussy. Cet essai vise à évaluer si la survie sans progression de la maladie est meilleure avec un traitement choisi à l'aide des données génétiques du patient et d'un score prédictif bio-informatique qu'avec le dernier traitement standard prescrit au patient.

PLS

Comment fonctionnent ces algorithmes ?

F.A. : 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. Ces encyclopédies sont 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.

PLS

Quelles sont les autres limites de la médecine personnalisée ?

F.A. : 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 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 orienter les patients : la médecine personnalisée ayant peu de chances d'être efficace chez des personnes identifiées comme ayant une forte hétérogénéité intratumorale, ces personnes pourraient être orientées vers d'autres stratégies, telles que les 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.

PLS

Pourquoi de telles hétérogénéités au sein d'une tumeur ?

F. A. : 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 anti-cancéreux choisi et que, *in fine*, la tumeur s'adapte au traitement et lui résiste.

PLS

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

F. A. : 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.

PLS

Ne s'agit-il pas d'un combat perdu d'avance ? Si ces mécanismes de résistance

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 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.

BATTLE : cet essai clinique de phase 2 américain rassemble en quatre sous-groupes des patients atteints d'un cancer du poumon, en fonction des mutations de leurs tumeurs. Un traitement spécifique est donné à chaque sous-groupe.

apparaissent au fur et à mesure, il y aura toujours de nouvelles résistances...

F. A. : Je comprends votre point de vue, mais soyons lucide. La médecine personnalisée ne prétend pas guérir les patients atteints d'un cancer métastatique. Cette approche a 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 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. Mais aucun médecin ne vous dira que l'on va guérir le cancer grâce à cette approche, ou alors c'est un menteur.

PLS

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

F. A. : 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.

PLS

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

F. A. : Non, car il s'agit d'essais thérapeutiques sur des personnes résistantes à tout traitement. Considérons une telle 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.

PLS

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

F.A. : 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 mesu-

rer l'impact de la médecine personnalisée : 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.

PLS

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

F.A. : Je pense que dans cinq ans, on y verra clair. Tout ne sera pas réglé, mais on connaîtra nos capacités à soigner par cette méthode-là, les bénéfices attendus et les perspectives d'amélioration de cette approche. Notamment, l'étude SAFIRO2, que nous avons lancée en 2013 en partenariat avec les laboratoires AstraZeneca, s'achèvera. Elle a pour objectif de tester l'efficacité de l'approche à grande échelle, sur des patients atteints d'un cancer du poumon ou du sein.

PLS

Selon vous, cette approche est-elle prometteuse ?

F.A. : La médecine personnalisée ne guérira pas les patients qui ont des métastases, mais elle va très certainement améliorer leur vie. 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 : 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. ■

Propos recueillis par
Marie-Neige CORDONNIER

L'information scientifique de référence maintenant sur tablette et smartphone !

Avec l'application « Pour la Science », retrouvez dès leur sortie le mensuel *Pour la Science* à 4,49 € et son hors-série trimestriel *Dossier Pour la Science* à 5,49 € en version numérique optimisée pour tablette : lecture intuitive, sommaire interactif, contenus enrichis, feuilletage hors connexion, etc.

& Découvrez aussi l'application « Cerveau & Psycho ».

Disponible sur
App Store



Flashez ce QR code avec votre mobile ou votre tablette pour télécharger immédiatement l'application.



Téléchargez gratuitement
l'application sur App Store et Google Play.
Un extrait du numéro en cours de parution
vous est offert !



HOMO SAPIENS INFORMATICUS chronique de Gilles Dowek



Détecter un informaticien dans un dîner en ville

Le mode de pensée des informaticiens se distingue par le rôle central qu'y jouent les algorithmes.

Comment savoir, dans un dîner en ville, si le convive assis en face de vous est informaticien ou non ? Une manière de procéder consiste à lui poser cette question : « Comment savoir si une image contient ou non un cercle rouge ? » S'il répond que c'est facile, qu'il suffit de regarder l'image, etc., ce n'est pas un informaticien. Si, en revanche, il trouve la question embarrassante, répond que c'est sans doute possible, mais certainement difficile, etc., c'est presque sûrement un disciple d'Alan Turing et de Donald Knuth.

Cet algorithme de détection illustre au moins deux traits de la « pensée informatique », c'est-à-dire de la manière spécifique dont les informaticiens pensent les problèmes.

Tout d'abord, pour un informaticien, une question introduite par l'adverbe interrogatif *comment* appelle, en réponse, un algorithme. Comment savoir si un mot contient la lettre *a* ? Une façon de procéder est de comparer successivement chacune des lettres du mot à la lettre *a* jusqu'à soit trouver la lettre *a*, soit atteindre la fin du mot. La question « comment savoir si un mot contient deux fois la même lettre ? » est analogue, mais plus intéressante, car, en plus de l'algorithme naïf consistant à comparer chaque lettre à toutes les autres, on connaît un deuxième algorithme, plus rapide.

Qualifier de difficile la question « Comment savoir si une image contient un cercle rouge ? », c'est dire qu'il est difficile de

construire un algorithme pour décider si une image, par exemple donnée pixel par pixel, contient ou non un cercle rouge – beaucoup plus difficile, par exemple, que de construire un algorithme pour décider si un mot contient la lettre *a*, ou deux fois la même lettre.

Seconde caractéristique : dans la description d'un tel algorithme, un informaticien utilise des opérations telles que « comparer deux lettres », « comparer la couleur de deux pixels », etc. qui, en théorie, demanderaient à être décomposées

L'informaticien n'utilise pas d'opérations que nous savons exécuter tout en ignorant comment nous les exécutons.

en opérations plus élémentaires ; mais il n'utilise pas d'opérations que nous savons exécuter tout en ignorant comment nous les exécutons, par exemple déterminer si une image contient un cercle rouge ou attribuer un tableau à un peintre.

En effet, nous savons tous plus ou moins distinguer un Lorenzetti d'un Basquiat. Et, sauf à supposer que nous puissions exécuter un processus non algorithmique, il doit donc exister, quelque part dans un recoin de notre cerveau, la traduction biologique d'un algorithme qui distingue les Lorenzetti des Basquiat. Mais nous ignorons tout de cet algorithme : nous ne savons pas, par exemple, l'« expliquer » à un ordinateur.

C'est un vieux paradoxe : les ordinateurs font des choses qui nous semblent difficiles, comme multiplier des nombres de 12 chiffres, mais ils ne parviennent pas à faire des choses qui nous semblent faciles, comme distinguer un Lorenzetti d'un Basquiat. Ce qui est une évidence pour tout un chacun, car il peut exécuter une multitude d'algorithmes naturels, biologiquement codés dans son cerveau, sélectionnés par des millions d'années d'évolution et dont il ignore le fonctionnement, devient une énigme pour les informaticiens. C'est pourquoi les informaticiens portent sur le monde un regard émerveillé.

Vous savez comment distinguer un Lorenzetti d'un Basquiat ? Eh bien, un informaticien, lui, ne sait pas.

Cette nouvelle définition de la connaissance, non comme faculté de résoudre un problème, mais d'expliquer comment on le résout, est peut-être propre à l'informatique. Mais il est plus vraisemblable que l'informatique soit uniquement, pour des raisons historiques faciles à comprendre, à l'avant-garde d'un mouvement réflexif plus vaste, qui valorise davantage les méthodes de résolution que les solutions elles-mêmes. Demain, on pensera peut-être qu'il n'est pas suffisant que les écoliers sachent quel est le pluriel des mots « souris » et « chacal », mais qu'il faut aussi qu'ils sachent expliquer l'algorithme donnant le pluriel d'un mot. ■

Gilles DOWEK est chercheur à l'Inria et membre du conseil scientifique de la Société informatique de France.