

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-

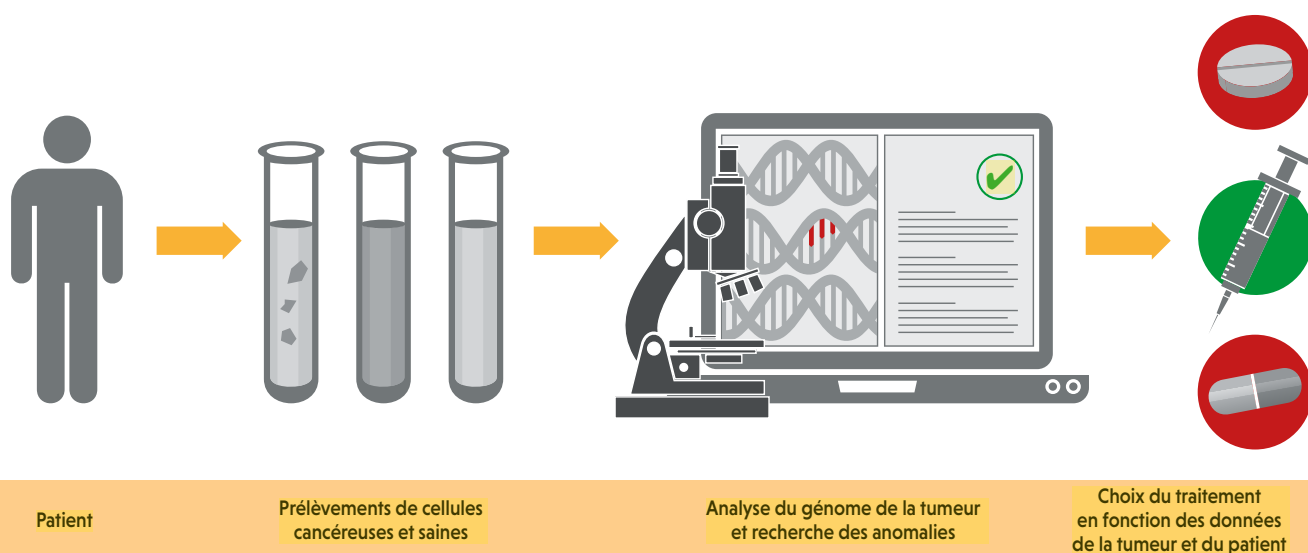
dié, puis à les classer selon l'importance de leur rôle. C'est l'objet des essais cliniques dits de médecine de précision, testant les algorithmes bio-informatiques plutôt que les médicaments eux-mêmes. Ainsi, l'essai Safir02 vise à démontrer qu'un traitement choisi à l'aide des données génomiques du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

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

« 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

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.