

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.

© Shutterstock.com/maistockphoto

O

n croise souvent dans la rue, accrochés au revers d'un vêtement, des rubans colorés appelant à la sensibilisation à telle ou telle maladie. Le plus connu est le ruban rouge, dédié au VIH, mais depuis quelques années, on voit aussi des rubans bleus ou roses: ils renvoient respectivement au cancer de la prostate et du côlon-rectum et à celui du sein. Le message véhiculé est le plus souvent une invitation à un dépistage, même en dehors de tout symptôme. Pourquoi dépister le cancer?

La réponse tombe sous le sens et l'on s'étonne de poser la question: plus un cancer est

détecté tardivement, plus son traitement est difficile et la guérison improbable. Conclusion, il vaut mieux détecter le cancer le plus tôt possible. Les campagnes de sensibilisation au dépistage des cancers du sein, du côlon-rectum... vont en ce sens. Jusqu'où ces appels sont-ils fondés?

Le dépistage de certains cancers conduit inévitablement à une augmentation de l'incidence de ces maladies. De fait, plus on pratique de dépistages, plus on détecte de cancers. Cette évolution est bien sûr un progrès en soi, car parmi les cancers diagnostiqués, beaucoup le sont à un stade précoce. Or les cancers au stade précoce sont moins graves, donc plus facilement curables.

Toutefois, en augmentant le nombre de cancers détectés, on accroît aussi le risque de traiter inutilement certaines personnes. Il devient alors important de faire accepter l'idée que, paradoxalement, dans l'intérêt de certains patients, on puisse décider de ne pas traiter immédiatement. Une étude que nous avons menée sur l'utilisation d'un test dans

Plusieurs rubans symbolisent la sensibilisation aux cancers et à leur dépistage précoce. Par exemple, le bleu est associé au cancer de la prostate et du côlon-rectum, le rose au cancer du sein...