

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