



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