

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 ».



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 !

