

MÉDECINE PERSONNALISÉE, LE SOCLE D'UN NOUVEAU PARADIGME DE LA RECHERCHE ET DU SOIN

*PERSONALIZED MEDICINE, THE BASE OF A NEW PARADIGM
OF RESEARCH AND CARE*

Par **Fabrice ANDRÉ***, **Semih DOGAN****

INTRODUCTION : LE CONCEPT DE MÉDECINE PERSONNALISÉE

L'Institut national du cancer américain a défini la médecine personnalisée comme une forme de médecine s'appuyant sur les informations relatives aux gènes ou aux protéines ou encore à l'environnement d'une personne pour prévenir, diagnostiquer et traiter la maladie (1). En cancérologie, la médecine personnalisée s'appuie sur des informations spécifiques liées à la tumeur du patient pour établir un diagnostic, planifier le traitement, prédire le degré d'efficacité du traitement, ou encore formuler un pronostic. Encore appelée médecine stratifiée ou médecine de précision, son concept a émergé ces dernières décennies, principalement grâce à deux avancées scientifiques majeures. Premièrement, les analyses génomiques – grâce notamment aux progrès des techniques de séquençage – combinées aux analyses bioinformatiques ont montré que les tumeurs les plus communes n'étaient plus définissables comme une entité unique

mais comme une mixture composée d'une multitude d'entités moléculaires. À titre d'illustration, le cancer du sein est segmenté selon la présence à la surface des cellules de la protéine Her2 (environ 15% des patientes), la présence de mutations sur le gène PIKCA (environ 20% des patientes) ou encore des mutations des gènes BRCA1/2 (environ 5% des patientes). Les avancées technologiques aidant, cette segmentation devrait atteindre un degré supérieur de complexité dans les années à venir. Une deuxième avancée scientifique fut l'apparition d'une nouvelle classe d'agents anticancéreux, communément appelés thérapies moléculaires ciblées, caractérisés non pas uniquement par une notion de ciblage, mais surtout par le fait que leur développement a été spécifiquement défini par une activité sur un processus impliqué dans l'oncogenèse, ciblant alors l'un des dix mécanismes fondamentaux décrits par Hanahan et Weinberg dans un article majeur intitulé « The Hallmarks of Cancer », initialement publié en 2000 (2) et réactualisé en 2011 (3).

* Professeur - Directeur Unité mixte de recherche INSERM 981 et département d'oncologie médicale – Gustave Roussy – Université Paris XI.

** Chercheur post-doctorant
Institut Gustave Roussy - UMR 981 - Gustave Roussy.

(1) <http://www.cancer.gov/dictionary?cdrid=561717>.

(2) Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7;100(1):57-70. Review.

(3) Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646-74. doi: 10.1016/j.cell.2011.02.013. Review.

LES ENJEUX DU TRAITEMENT MÉDICAL PERSONNALISÉ : L'EXEMPLE DU CANCER DU SEIN

Pour de très nombreux cancers, les taux de guérison ont remarquablement augmenté au cours de ces dernières décennies, et cela grâce aux campagnes d'éducation, aux campagnes de dépistage, et surtout aux thérapies anticancéreuses dites conventionnelles (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie). Pour le cancer du sein, le taux de survie global à 10 ans dans de nombreux pays oscille aux alentours de 75-80%. Selon les estimations, un traitement locorégional permet la guérison de plus de 50% des cancers du sein. Pour ce qui est des décisions de mise en œuvre des traitements adjuvants après chirurgie d'un cancer du sein non métastatique, elles sont actuellement guidées par différents facteurs dits pronostiques tels que la taille tumorale, le statut ganglionnaire, le grade histopronostique ; mais il apparaît clair que ces éléments restent insuffisants à ce jour pour identifier précisément les trois populations suivantes : i) les patientes guéries par l'intervention chirurgicale et pour lesquelles les traitements adjuvants seront en fait inutiles ; ii) les patientes qui auraient récidivé en l'absence de traitements complémentaires et qui sont donc celles qui en ont réellement bénéficié ; iii) les patientes récidivant malgré les traitements complémentaires, et pour lesquelles ceux-ci se seront donc révélés de fait insuffisants (environ 20% des patientes).

C'est là que résident les enjeux de la médecine personnalisée en oncologie. Ils sont au nombre de trois. Premièrement, identifier avec une pertinence maximale et en toute sécurité les patientes du premier groupe afin de ne pas les exposer à un traitement toxique coûteux de fait inutile qui doit être réservé aux patientes du deuxième groupe. C'est dans ce cadre que les signatures moléculaires ont été développées pour identifier les patientes à risque qui pourraient bénéficier d'une thérapie adjuvante. Trois essais cliniques prospectifs de grande ampleur (MINDACT, TAILORx et RxPONDER (4)) évaluent la possibilité d'utiliser les tests génétiques les plus répandus, à savoir *Oncotype DX*® (5) et *Mammaprint*® (6), en clinique. Deuxièmement, définir au sein du deuxième groupe le traitement minimal nécessaire, mais aussi identifier des facteurs personnels de sensibilité particulière à certains traitements afin de pouvoir choisir les approches présentant une moindre toxicité. Enfin troisièmement, proposer aux patients du troisième

groupe de nouvelles molécules ciblant des anomalies moléculaires précises identifiées au sein de leur tumeur. Dans ce sens, l'exemple des récepteurs hormonaux et Her2 dans le cancer du sein illustre le concept de médecine stratifiée. La présence du récepteur Her2 en grand nombre (surexpression de Her2) est impliquée dans la progression tumorale dans environ 15% des cancers du sein. La surexpression de ces récepteurs hormonaux définit un sous-segment moléculaire. Leur blocage par un anticorps monoclonal les ciblant très spécifiquement est associé à un bénéfice thérapeutique, uniquement chez les patientes dont la tumeur exprime fortement ces récepteurs. Le défi majeur consistera donc à définir de façon optimale la population pour laquelle de nouvelles thérapies seront proposées.

PROGRAMMES DE CRIBLAGE MOLÉCULAIRE

La plupart des essais cliniques de phase I/II en cancérologie concernent à présent les thérapies ciblées (7). Ces essais requièrent l'inclusion de patients présentant une altération moléculaire spécifique d'où l'intérêt de pouvoir sélectionner les patients selon les caractéristiques moléculaires de leur tumeur. Plusieurs modèles de criblages ont été proposés, selon que la sélection est basée sur un marqueur unique (une seule cible potentielle) ou une technologie à haut débit permettant l'analyse d'un nombre plus grand de cibles potentielles. La première approche présente l'avantage de pouvoir se réaliser dans des centres de soins locaux mais avec un taux d'échec élevé. Le criblage d'un nombre élevé d'altérations moléculaires (grâce aux technologies de séquençage à haut débit) est plus approprié car il permet d'orienter un nombre plus grand de patients vers des essais thérapeutiques ciblés (8). C'est dans cette optique que Gustave Roussy Cancer Campus Grand Paris (Gustave Roussy) a développé un programme interne de médecine de précision destiné à identifier des cibles thérapeutiques potentielles grâce à l'incorporation des technologies d'analyses génomiques à haut débit en pratique en clinique.

À titre d'exemple, les études SAFIR (pré-SAFIR, SAFIR 01, SAFIR 02) portent sur l'identification d'anomalies moléculaires présentes dans les métastases de patientes atteintes de cancer du sein avancé.

(4) L'essai MINDACT est promu par les Européens et les essais TAILORx et RxPONDER sont promus par les Américains.

(5) Genomic Health Inc., Redwood City, États-Unis.

(6) Agendia, Amsterdam, Pays-Bas.

(7) Dogan S., Dieci M.V., Goubar A., Arnedos M., Delaloge S., Andre F. Landscape and evolution of therapeutic research for breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Feb;138(1):319-24. doi: 10.1007/s10549-013-2436-y. Epub 2013 Feb 14.

(8) Andre F., Delaloge S., Soria J.-C. Biology-driven phase II trials : what is the optimal model for molecular selection ? *J. Clin. Oncol.* 2011 Apr 1;29(10):1236-8. doi: 10.1200/JCO.2010.31.6877. Epub 2011 Feb 22.

L'objectif de SAFIR 01 (9) était de démontrer la faisabilité du concept chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avancé. L'étude se proposait d'identifier une anomalie dans le génome de la tumeur pour laquelle il existait un médicament ciblé disponible ou en développement, agissant spécifiquement sur les cellules tumorales qui présentent cette anomalie, et de proposer ainsi un traitement sur mesure aux patientes. Plus de 400 femmes atteintes d'un cancer du sein avancé ont participé à cette étude. Pour près de la moitié d'entre elles (46%), une mutation génétique de la tumeur correspondant à un traitement ciblé a été identifiée et 28% d'entre elles ont pu bénéficier d'une nouvelle thérapie dans le cadre d'un essai clinique. Elles sont 30% à avoir présenté des signes d'effet anti-tumoral. L'analyse génomique a également révélé des mutations rares pour lesquelles il n'existe actuellement aucun traitement chez 39% des patientes. Les résultats de cette étude (10) ont démontré, pour la première fois, que des technologies d'analyse étendue du génome tumoral permettent, en identifiant les mutations rares et fréquentes, d'orienter les patientes atteintes d'un cancer métastatique du sein vers des thérapies mieux ciblées. Ainsi, la faisabilité du concept de médecine personnalisée en pratique clinique est validée. Ces résultats soulignent aussi la

nécessité d'augmenter le nombre d'essais cliniques qui évaluent les thérapies ciblées afin de pouvoir proposer ce type de traitement à plus de patientes et de les inclure dans les essais cliniques en cours. Les résultats de SAFIR 01 ouvrent d'encourageantes perspectives et seront complétés par l'ouverture prochaine de SAFIR 02 Sein et SAFIR 02 Poumon, dans l'objectif d'élargir cette démarche à d'autres types de cancers. Outre les programmes SAFIR, l'essai MOSCATO (MOlecular Screening for Cancer Treatment Optimization) est promu par Gustave Roussy afin de valider dans la pratique clinique la mise en œuvre de techniques d'analyse à haut débit pour obtenir le portrait moléculaire de la tumeur de chaque patient. Cet essai doit ainsi permettre d'orienter les patients atteints de cancers avancés et réfractaires aux traitements standards vers les thérapies ciblées et/ou innovantes les plus adaptées afin de valider le concept de « médecine personnalisée ». Une large variété de tumeurs est concernée (notamment poumons, tête et cou, tumeurs urogénitales, gynécologiques ou gastro-intestinales, etc.). Les premiers résultats ont été prometteurs puisqu'une cible thérapeutique a été mise en évidence chez 53 patients (47 %), parmi lesquels 33 ont pu recevoir un traitement adapté à l'anomalie moléculaire détectée. Sept réponses partielles au traitement ont été observées, soit un taux de réponse de 21 %, supérieur aux taux de réponse classiques des phases I (5 à 10 %). Ces premiers résultats restent à confirmer : l'objectif de recrutement de cet essai est de 900 patients.

De nombreux programmes de criblage moléculaire sont mis sur pied par les différents centres de lutte contre le cancer en France (tableau 1). Des programmes similaires ont également été initiés aux États-Unis, notamment au MD Anderson Cancer Center (Houston, Texas), au Canada, aux Pays-Bas et en Angleterre.

(9) Le programme SAFIR 01 a été mené dans 18 Centres de Lutte Contre le Cancer en France et promu par Unicancer, la fédération Française des Centres de lutte contre le cancer et financé par l'Institut national du cancer (InCa).

(10) André F., Bachelot T., Commo F., Campone M., Arnedos M., Dieras V., Lacroix-Triki M., Lacroix L., Cohen P., Gentien D., Adélaïde J., Dalenc F., Goncalves A., Levy C., Ferrero J.-M., Bonnetterre J., Lefebvre C., Jimenez M., Filleron T., Bonnefoi H. Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer : a multicentre, prospective trial (SAFIR01/UNICANCER). *Lancet Oncol.* 2014 Mar;15(3):267-74. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70611-9. Epub 2014 Feb 7.

Sponsors	Essai pilote	Essais de première génération	Essais randomisés
Unicancer		SAFIR 01	SAFIR 02 sein SAFIR 02 poumon
Gustave Roussy	Pré-SAFIR	MOSCATO WINTHER	
Léon Bérard Lyon		Profiler	MOST
Institut Curie			SHIVA

Tableau 1. Programmes de criblage moléculaire ou de médecine personnalisée en cours en France en 2013. Toutes tumeurs confondues, plus de 2000 patients participeront à ces programmes (plus de 800 actuellement). Dans le cancer du sein, plus de 1000 patientes prendront part à ces programmes, plus de 70 patientes en ont déjà bénéficié.

Les retombées de ces larges programmes de criblage moléculaire devraient être nombreuses. Premièrement, ces programmes vont enrichir les essais cliniques avec des patients présentant une altération moléculaire spécifique. Ils permettront également d'accélérer le développement de médicaments à travers l'inclusion de patients dont le profil moléculaire est déterminé dans des essais thérapeutiques précoces. Les essais randomisés (tableau 1) nous renseigneront sur l'efficacité des analyses génomiques à haut débit en termes de bénéfice médical pour le patient en comparant les survies sans progression de la maladie avant et après les analyses génomiques à haut débit. En outre, ces programmes vont permettre aux instituts de soin de proposer ces technologies en clinique aux patients en phases métastatiques et réfractaires aux traitements standards. Cette approche va également permettre la découverte de segments moléculaires rares pour lesquels il n'existait pas de médicament en développement. Des traitements pourront être proposés à travers un programme d'usage compassionnel. Enfin, ces programmes permettront la création d'une base de données comportant plus de 2000 patients en phase métastatique pour lesquelles des données cliniques et moléculaires sont disponibles. Ces données jetteront les bases pour la mise en place d'une cellule virtuelle : un programme informatique qui cartogra-

phiera tous les gènes impliqués dans l'oncogenèse avec leurs réseaux d'interactions moléculaires. Chaque combinaison de médicaments sera alors préalablement testée avec ce programme.

CONCLUSION

Le traitement médical personnalisé se dessine donc progressivement au travers de la meilleure définition des groupes pronostiques et grâce à l'identification de nouveaux facteurs prédictifs de réponse. Initialement réservés au domaine des tumeurs hématopoïétiques, pathologies souvent considérées comme moins hétérogènes et surtout pour lesquelles l'accessibilité aux cellules tumorales est aisée, les progrès de la biologie moléculaire se transposent maintenant dans la prise en charge des tumeurs solides. En ce domaine, l'exemple du cancer du sein reste tout à fait emblématique. Les valeurs pronostiques et prédictives de réponse des récepteurs hormonaux ont été validées de longue date et plus récemment le niveau d'expression de certains facteurs moléculaires comme Her2 est devenu un élément requis pour la prescription de certains agents, en l'occurrence les anticorps monoclonaux dirigés contre Her2.

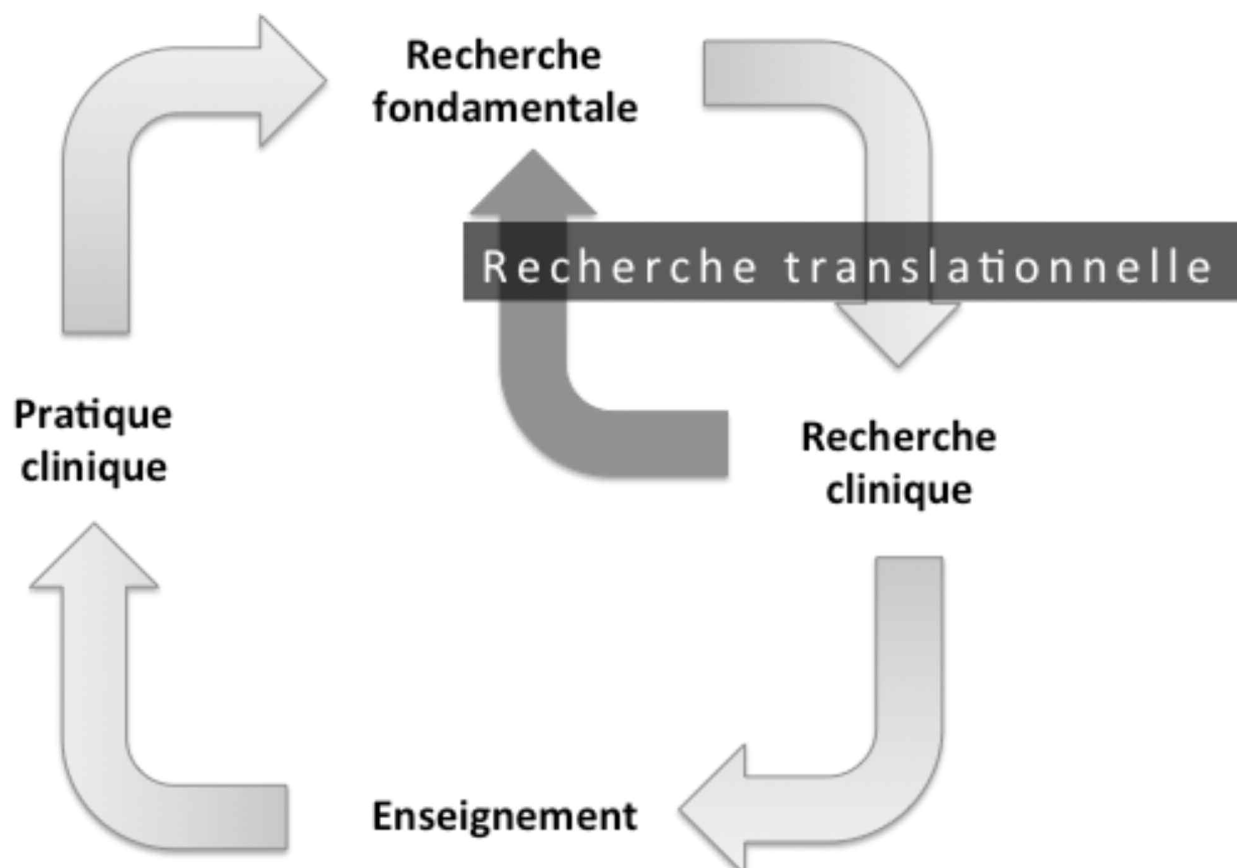


Figure 1. Intégration de la recherche translationnelle dans la conception des essais cliniques en oncologie.

Ces avancées importantes ne sont toutefois que l'esquisse de la médecine personnalisée de demain où l'analyse moléculaire du génome tumoral et du génome du patient pourraient permettre de définir le traitement le plus ciblé et le moins toxique possible. Il est maintenant possible d'envisager des cartographies moléculaires, et comme cela a été décrit, plusieurs essais cliniques ont été initiés pour des cancers métastatiques afin de valider l'intérêt d'un traitement guidé sur l'identification d'une anomalie moléculaire accessible à un agent de thérapie moléculaire ciblée. Une nouvelle segmentation des cancers pourrait alors se dessiner, et un cancer fréquent pourrait à l'avenir être considéré comme l'addition de multiples tumeurs rares.

L'importance de la recherche translationnelle, passerelle directe entre recherche fondamentale et recherche clinique, et des échanges de savoir est particulièrement mise en avant dans la conception des essais cliniques de médecine personnalisée mais aussi dans ce qui sera la pratique oncologique de demain (figure 1).

Le recours de plus en plus important à des techniques de biologie moléculaire conduit dès à présent à des interrogations sur l'organisation du système de soins. Des sociétés privées proposent déjà cette approche aux patients qui le souhaitent. Pour la somme de 5800 dollars (environ 5000 euros), la société *Foundation Medicine* (11) propose aux patients d'avoir la séquence complète de leur tumeur. La société fournit ensuite un rapport détaillant les anomalies génétiques identifiées ainsi qu'une liste des essais cliniques susceptibles de proposer un traitement ciblé aux anomalies identifiées. La question se pose d'ores et déjà de savoir si un tel modèle « direct-to-consumer » ne menace pas le modèle médical français ? De façon plus générale, se pose la question de savoir s'il faut se baser sur des kits d'analyses validés par des industriels. De même, faut-il centraliser les évaluations génétiques sur des plateformes institutionnelles ? Les questions de coût et de contrôle qualité seront alors primordiales. ■

(11) <http://www.foundationmedicine.com/>

TABLE RONDE N°2 : LES ATTENTES DE LA MÉDECINE PERSONNALISÉE EN MATIÈRE DE SANTÉ PUBLIQUE

*Round Table N°2: Expectations
of personalized medicine in relation
to public health*

Sous la présidence de / *In the chair* :
M. Christian BYK