



MÉDECINE DE PRÉCISION

DE LA RECHERCHE AUX TRAITEMENTS

Proposer à chaque patient un traitement et un suivi personnalisés en fonction de la « carte d'identité » moléculaire de sa tumeur : c'est l'objectif de la médecine de précision. Si cela est déjà possible dans certains cas de cancers, les chercheurs travaillent d'arrache-pied afin que cette approche puisse bénéficier au plus grand nombre, en complément de la médecine « classique ».

Dossier réalisé par Émilie Gillet

« **D**istinguer, avec une simple analyse génétique, les cancers qui – malgré les traitements – risquent de métastaser de ceux qui auront une évolution favorable », telle est la promesse des travaux présentés par des chercheurs de l'Institut Curie, en juin dernier, lors du congrès mondial annuel de l'American Society of Clinical Oncology (Asco), dans le cadre d'un cancer rare, le synoviosarcome (lire en p. 3). Longtemps pourtant, les caractéristiques anatomiques et cliniques des cancers (localisation et taille de la tumeur, stade de développement, présence ou non de métastases...) ont été les seuls indicateurs pour choisir les traitements et évaluer les chances de guérison des patients. Or, depuis les années 2000, une nouvelle ère a débuté en oncologie, celle de la médecine de précision. Une approche porteuse de nombreux espoirs car elle permettrait de guérir encore plus de patients.

À chaque tumeur, ses caractéristiques

La médecine de précision repose sur l'analyse des caractéristiques moléculaires et génétiques des tumeurs. Au sein des cellules surviennent en effet différentes altérations génétiques déclenchant des mécanismes menant à la cancérisation. Ces phénomènes, très divers, varient d'un patient à l'autre. Leurs découvertes, réalisées notamment grâce aux progrès techniques du séquençage à haut débit, ont permis la mise au point de tests moléculaires diagnostiques, et surtout de thérapies ciblées, qui visent ces phénomènes cancérogènes, véritables talons d'Achille de la tumeur.

C'est dans le domaine du cancer du sein que la médecine de précision a fait ses premiers pas. Avec une découverte au début des années 1990 : 15 à 20 % des cancers du sein présentent à la surface de leurs cellules des protéines HER2 (on parle de tumeurs HER2+) et cette caractéristique est associée à un mauvais pronostic de guérison. Quelques années plus tard, à force



Noak/Le Bar Floréal/Institut Curie

CÉLINE VALLOT,
LABORATOIRE
DYNAMIQUE DE
L'INFORMATION
GÉNÉTIQUE, CNRS-
INSTITUT CURIE

« Nous voulons comprendre comment et quand les altérations épigénétiques se produisent dans le cancer du sein, et si elles sont maintenues de façon stable dans la progression tumorale, pour élucider si elles peuvent être considérées comme des cibles thérapeutiques fiables. »

RECHERCHE CLINIQUE

Un programme européen contre le cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus est la deuxième cause de mortalité par cancer chez les femmes dans les pays développés. Pour améliorer sa prise en charge, le programme européen RAIDs s'est donné pour mission d'identifier des marqueurs permettant de choisir une thérapie ciblée adaptée à chaque patiente. Coordonné par le Dr Suzy Scholl de l'Institut Curie, RAIDs a déjà permis de collecter des échantillons sanguins et tumoraux chez 400 patientes en Europe, de tester des vaccins thérapeutiques, et d'identifier différentes anomalies moléculaires permettant de mieux caractériser les tumeurs. Si les fonds nécessaires sont rassemblés, des essais cliniques seront menés pour évaluer des thérapies ciblées chez certaines patientes.

www.raids-fp7.eu

⬆ « Les essais précoces ciblés sont (...) une voie d'accès à l'innovation thérapeutique pour les malades et une option de la prise en charge médicale qui peut être proposée bien avant les situations d'impasse thérapeutique avec les traitements classiques. »

Extraits de *Essais précoces en oncologie. Éthique et justice*, sous la direction de Valérie Gateau, François Doz et Philippe Amiel (2017)
Éd. Matériologiques
(190 pages, 17 euros)

■ ■ ■
(Suite p. 10)

Proposition thérapeutique : une approche innovante en cancérologie

Pionnier dans l'offre de soins innovante avec les thérapies ciblées, l'Institut Curie permet à ses patients d'accéder rapidement à l'essai clinique adapté à leur maladie. Cela grâce à une réunion de concertation pluridisciplinaire d'un genre nouveau : entièrement dédiée à l'orientation vers des essais thérapeutiques moléculaires, elle augmente ainsi leur chance de guérison.



QU'EST-CE QU'UNE RÉUNION DE CONCERTATION PLURIDISCIPLINAIRE ?

Les réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) ont été initiées dans le cadre du premier Plan cancer, en 2003. Y assistent un chirurgien, un oncologue médical, un radiothérapeute, un radiologue et/ou un pathologiste, dont les compétences sont essentielles pour prescrire, collégialement, le meilleur traitement disponible. Le spécialiste qui reçoit le premier le patient à l'hôpital ne décide donc pas seul du plan de traitement. Il existe des RCP pour quasiment chaque localisation tumorale.



QUELLES SONT LES SPÉCIFICITÉS DE LA RCP MOLÉCULAIRE ?

La RCP moléculaire réunit un oncologue, un biologiste, un radiologue, un pathologiste voire un bio-informaticien. Sur la base des caractéristiques moléculaires de la tumeur du patient, elle vise à mutualiser les données et les connaissances de chaque spécialiste pour l'orienter vers un traitement ciblé encore en test, et ce quel que soit l'organe touché. Lancée il y a 3 ans à l'Institut Curie, la RCP moléculaire tend à se développer en France ; il en existe moins d'une dizaine qui fonctionnent sur des modalités différentes.



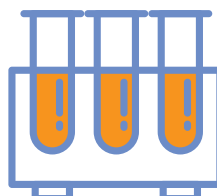
QUELS PATIENTS SONT CONCERNÉS ?

Les patients concernés sont potentiellement ceux pour qui il n'existe pas de traitements dits standards. Il s'agit donc essentiellement de personnes atteintes d'un cancer rare, métastatique, en récurrence ou réfractaires aux traitements habituels. Leur dossier est étudié en RCP moléculaire à la demande du médecin hospitalier qui les suit. Dès lors que des marqueurs ciblés sont mis au jour sur le profil moléculaire de la tumeur d'un patient, il est dirigé à nouveau vers la RCP moléculaire pour l'interprétation des résultats et l'orientation vers un essai clinique.

QUELS SONT LES BÉNÉFICES DE LA RCP MOLÉCULAIRE ?

Elle offre aux patients un accès immédiat à l'étude de la possibilité de participer à un essai clinique de thérapie ciblée ou d'immunothérapie. Cela représente un gain de temps et, aussi, une amélioration du pronostic.

**6 500 TESTS
DÉTERMINANTS
POUR L'ACCÈS À UNE THÉRAPIE
CIBLÉE ONT ÉTÉ EFFECTUÉS
EN 2016 À L'INSTITUT CURIE**



[Suite de la p. 9]

■■■ de persévérance dans les laboratoires, un nouveau médicament les bloque spécifiquement. Disponible depuis 2000, le trastuzumab a largement fait progresser la prise en charge et la survie des patientes atteintes d'un cancer HER2+, qu'il soit métastatique ou à un stade moins avancé.

L'exemple de la leucémie myéloïde chronique

Autre cancer pour lequel les chercheurs ont décrypté les mécanismes moléculaires, permettant ainsi une véritable révolution thérapeutique : la leucémie myéloïde chronique. « Ce cancer se caractérise par l'existence d'un gène anormal, issu de la fusion de deux gènes, entraînant la prolifération de certains globules blancs, décrit Christian Cailliot, directeur de la recherche d'Unicancer (fédération des

centres de lutte contre le cancer). *Avant, on mourrait très rapidement de ce cancer. Mais en 2000, un médicament spécifique a été mis au point, l'imatinib.* » Aujourd'hui, le diagnostic de la leucémie myéloïde chronique repose sur la détection du gène anormal, et son traitement ciblé permet à la grande majorité des malades une vie normale.

Les techniques de diagnostic revisitées

Si la médecine de précision se développe, c'est aussi parce que les techniques de diagnostic ont été revisitées par les chercheurs avec l'apport des progrès techniques. L'anatomo-pathologie est à ce titre cruciale : « Autrefois, notre rôle consistait surtout à regarder les cellules sous un microscope : forme, taille, agencement... pour caractériser une tumeur, explique le Pr Jean Christophe Sabourin, président de la ■■■

[Suite p. 12]

3 QUESTIONS À...

Uriel Chantraine / Institut Curie



CHRISTOPHE LE TOURNEAU
PROFESSEUR À L'UNIVERSITÉ
VERSAILLES-SAINT-QUENTIN-
EN-YVELINES, CHEF DU SERVICE
DE RECHERCHE CLINIQUE DE
L'INSTITUT CURIE

Quand est née la médecine de précision en cancérologie ?

Au début des années 2000. Les nouvelles techniques de séquençage de l'ADN ont alors permis d'établir le profil moléculaire de la tumeur des patients dans un temps et pour un coût raisonnable. L'espoir étant de traiter chaque patient de façon unique, selon les caractéristiques de sa tumeur. Aujourd'hui, il existe une cinquantaine de thérapies ciblées, c'est-à-dire de médicaments qui visent précisément une altération moléculaire. Mais, pour le moment, seule une minorité de patients est éligible à ces traitements.

Quelle place occupent ces thérapies ciblées à l'Institut Curie ?

Lorsque c'est possible, les patients reçoivent les thérapies ciblées indiquées contre leur cancer selon sa localisation. Au-delà, nous cherchons également à évaluer l'intérêt d'établir le profil moléculaire de la tumeur des patients afin de guider la stratégie thérapeutique. C'était l'objectif atteint de l'essai SHIVA01 (lire p. 14). Nous avons également mis en place une RCP moléculaire (p. 10). Cette organisation du parcours de soins permet d'établir les altérations moléculaires de la tumeur afin de mieux orienter les patients vers les essais de thérapies ciblées les plus adaptés.

Comment l'usage de la médecine de précision est-il amené à évoluer ?

Depuis quelques années, nous disposons d'une nouvelle approche thérapeutique : l'immunothérapie. Son objectif est de restaurer le système immunitaire des patients afin qu'il se charge de détruire les cellules cancéreuses. Ces traitements sont très efficaces, mais chez une minorité de patients. Le défi est d'augmenter le taux de patients qui répondent très bien et très longtemps. L'avenir est aux associations thérapeutiques d'immunothérapie, y compris avec les thérapies ciblées. Mais il s'agit d'abord de pouvoir identifier à l'avance quels patients vont répondre afin d'éviter d'initier un traitement qui sera inefficace chez certains. L'étude des liens entre profil moléculaire tumoral et paramètres immunologiques est l'objectif principal de notre projet SCANDARE mis en place en décembre 2016.



Noak/Le Bar Floréal/Institut Curie

D^R ANNE VINCENT-SALOMON,
CHEF DU PÔLE
DE MÉDECINE
DIAGNOSTIQUE ET
THÉRANOSTIQUE DE
L'INSTITUT CURIE

« Génomique des tumeurs, génétique prédictive, pathologie et immunologie forment un pôle aux activités complémentaires, en synergie avec les recherches fondamentales et translationnelles. L'histoire de la génomique des tumeurs et de l'oncogénétique a, en grande partie, été écrite à l'Institut Curie. »



Benoit Rajau / Institut Curie

GÉNÉROSITÉ

Médecine de précision : pour aller encore plus loin

En cancérologie, un diagnostic sûr et précis repose sur l'analyse d'un échantillon de la tumeur prélevé par biopsie ou lors d'une opération chirurgicale. En charge de ces analyses à l'Institut Curie, le pôle de Médecine diagnostique et théranostique puise une nouvelle force dans le grand projet d'entreprise MC21 (Marie Curie XXI^e siècle) de l'Institut Curie, qui sera financé en majorité par la générosité du public. Ce nouveau pôle bénéficie de la synergie des expertises complémentaires présentes à l'Institut Curie en génétique, pathologie et immunologie et de interactions avec les nombreuses équipes cliniques ou de recherche en sénologie, ophtalmologie, pédiatrie, gynécologie, sarcomes des tissus mous... Son service de génétique et sa plateforme de séquençage haut débit sont des références. Dans trois ans, le pôle renforcé en moyens humains bénéficiera de 1 500 m² au cœur du site hospitalier et de recherche que construit l'Institut Curie à Saint-Cloud. Un projet d'envergure essentiel à la cancérologie de demain, qui se concrétisera grâce aux donateurs. D'avance, un grand merci à eux tous.

(Suite de la p. 11)

■ ■ ■ Société française de pathologie. *Dans les années 1990, nous avons complété ces études avec l'immuno-histochimie afin de déterminer la présence de récepteurs membranaires comme HER2, par exemple. Depuis les années 2000, nos analyses portent aussi sur certaines particularités génétiques des tumeurs.* »

Désormais, plus de vingt gènes théranostiques – c'est-à-dire qui permettent d'orienter le traitement d'un cancer –, ont été identifiés, localisés et séquencés en laboratoire. Des thérapies ciblées ont été déclinées par les équipes de médecins-chercheurs avec les laboratoires pharmaceutiques.

Pour que l'ensemble des patients puisse en bénéficier en France, depuis 2006, l'Institut



RECHERCHE FONDAMENTALE

Réponse aux traitements : une nouvelle famille de biomarqueurs

Prédire la réponse aux traitements est un enjeu de la médecine de précision. Chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, cela repose pour l'instant sur des critères tels que la taille de la tumeur, l'âge de la patiente, la présence ou non de récepteurs hormonaux... Mais des biomarqueurs pourraient changer la donne, à l'image d'un régulateur de la chromatine découvert par l'équipe CNRS Dynamique du noyau de Geneviève Almouzni à l'Institut Curie. Celui-ci influence l'organisation même du génome. « *L'expression d'un complexe de remodelage de la chromatine, appelé SWI/SNF, permettrait de sélectionner les patientes pour lesquelles une chimiothérapie par docétaxel est avantageuse* », explique ainsi Zachary Gurard-Levin, qui a participé à ces travaux. Après les études *in vitro*, reste à valider cette hypothèse en clinique.

clonal antibody » ou « anticorps monoclonal », qui se fixent à la surface des cellules tumorales et bloquent certains mécanismes responsables du développement du cancer ; ainsi le trastuzumab est efficace contre les cancers HER2+, le bévacizumab bloque la croissance de certaines tumeurs colorectales, du sein, du poumon ou du rein... Quant aux médicaments avec le suffixe -nib, pour « inhibiteur », ils inactivent des protéines responsables du cancer au cœur même des cellules cancéreuses : c'est le cas de l'imatinib, contre la leucémie myéloïde chronique.

Plus de 50 thérapies ciblées disponibles

Leur point commun ? À l'inverse des chimiothérapies, qui détruisent indifféremment toute cellule en division, ces nouveaux traitements médicamenteux inhibent donc de façon sélective des mécanismes propres à la tumeur. En théorie, les thérapies ciblées seraient donc moins toxiques pour les cellules saines et limiteraient les effets secondaires indésirables comme l'atteinte des cheveux, des ongles, des muqueuses, du système digestif... tous ces tissus où les cellules sont continuellement en division. Des études sont en cours pour étudier ces éventuels effets secondaires qui, même s'ils existent, ne remettent pas en question l'efficacité thérapeutique. Cinquante et une thérapies ciblées sont actuellement disponibles, dans 19 types de cancers : 27 sont prescrites ■■■

[Suite p. 14]

national du cancer (INCa), l'agence d'expertise en cancérologie de l'État, soutient 28 plateformes de génétique moléculaire réparties sur tout l'Hexagone : « *Chaque année, elles testent les échantillons d'environ 75 000 patients pour déterminer si les tumeurs de ces patients portent une ou des altérations génétiques que peut viser une thérapie ciblée existante. Elles participent aussi à la mise au point de nouveaux tests* », explique Frédérique Nowak, responsable du département biologie, transfert et Innovations de l'INCa. Grâce à ces plateformes, la France est l'un des pays pionniers en matière d'accès à la médecine de précision.

Parmi les thérapies ciblées, on distingue les médicaments au suffixe -mab pour « mono-

[Suite de la p. 13]

■■■ selon des critères « classiques » (localisation tumorale, stade de la maladie...) car « les chercheurs n'ont pas encore réussi à décrypter l'ensemble des marqueurs permettant à coup sûr de prévoir quel patient sera répondeur ou non à telle thérapie ciblée », explique Christian Cailliot d'Unicancer. Quant aux 24 autres médicaments, ils ciblent des anomalies moléculaires spécifiques désormais bien connues des chercheurs. Et dans les laboratoires, plusieurs centaines de nouveaux candidats-médicaments sont en cours de développement.

Des thérapies communes contre plusieurs cancers

S'il est un cancer pour lequel la médecine de précision a bouleversé la prise en charge, c'est celui du poumon. Sur les 40 000 nouveaux cas annuels, on distingue désormais les tumeurs présentant des mutations du gène EGFR (2 000 cas environ) ou du gène ALK (700 cas) traitées avec des thérapies ciblées. Une quinzaine d'autres anomalies moléculaires sont identifiées ; certaines présentes chez moins de 300 patients. Les chercheurs tentent mainte-

nant de mettre au point une thérapie ciblée. Car toutes ces découvertes viennent bien des laboratoires qui, depuis l'avènement des techniques d'analyse moléculaire, s'attachent à décrypter les fonctionnements des cellules cancéreuses pour trouver « la faille » et les combattre efficacement.

D'autant que – fait remarquable –, certaines anomalies se retrouvent parfois chez des patients aux cancers très différents. Ainsi, on a récemment découvert que certaines cellules du cancer du poumon sont porteuses d'altération du gène HER2 – bien connu dans les cancers du sein –, et même certaines cellules tumorales de l'estomac ! Des essais sont en cours pour savoir si ces patients-là auraient un bénéfice thérapeutique avec le trastuzumab, classiquement utilisé contre certains cancers du sein. Une même thérapie ciblée peut ainsi être utile contre des tumeurs aux localisations différentes. Cela a nécessité de repenser la recherche tant dans les laboratoires qu'en clinique. Plusieurs essais de « médecine de précision » ont été conduits en France, comme l'essai SHIVA01 mené à l'Institut Curie, le premier essai ran-

LE SAVIEZ-VOUS ?

51
THÉRAPIES
CIBLÉES SONT
DISPONIBLES EN
CANCÉROLOGIE

GÉNÉROSITÉ

Première médicale en médecine de précision

En 2015, l'essai clinique SHIVA01 coordonné par le Pr Le Tourneau (université Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines/Institut Curie) a démontré qu'il était possible de dresser la carte génétique d'une tumeur dans un délai compatible avec la prise en charge clinique du patient. Et que ce profil génétique permettait de mieux orienter les patients vers certains traitements ciblés, quelle que soit la localisation de sa tumeur. « Ces résultats sont suffisamment encourageants pour être la base du nouvel essai, SHIVA02, dont le but est de valider l'approche de la médecine de précision dans le sous-groupe des patients dont la tumeur présente une altération moléculaire de la voie des MAP kinases », s'enthousiasme le Pr Le Tourneau. Cet essai, qui ira encore plus loin dans la médecine de précision, est entièrement financé grâce au soutien de MSD Avenir, un fonds de soutien à la recherche et à l'innovation dans les sciences du vivant. Le premier patient a été inclus dans SHIVA02 en avril dernier.

Le Pr Christophe Le Tourneau en consultation avec un patient à l'Institut Curie.



Noak/Le Bar Floreal/Institut Curie

domisé au monde, incluant les patients selon les altérations moléculaires de leurs tumeurs, indépendamment de la localisation tumorale (lire encadré p. 12). La recherche fondamentale poursuit, elle aussi, sa quête de nouvelles anomalies. Même si une très faible proportion d'entre elles conduira au développement d'un test diagnostique ou théranostique pour une thérapie ciblée. L'espoir est en tout cas permis au regard des résultats constatés lorsque l'on combine thérapies ciblées et traitements d'immunothérapie. ■



Noak/Le Bar Floreal/Institut Curie

ANTONIN MORILLON,
LABORATOIRE
DYNAMIQUE DE
L'INFORMATION
GÉNÉTIQUE, CNRS-
INSTITUT CURIE

“ Développer un test urinaire rapide, précoce et spécifique permettrait de dépister plus facilement le cancer de la prostate et d'orienter avec beaucoup plus de pertinence les patients vers des biopsies. »



Thibaut Voisin/Institut Curie

DR GUDRUN SCHLEIERMACHER,
CHEF DE L'ÉQUIPE
RECHERCHE
TRANSLATIONNELLE
EN ONCOLOGIE
PÉDIATRIQUE (SIRIC)
DE L'INSTITUT CURIE

“ Le programme national MICCHADO que je coordonne a pour objectif de permettre une caractérisation détaillée des cancers des enfants et des adolescents à haut risque, afin de pouvoir développer de nouvelles stratégies qui pourront être utilisées dès le diagnostic. Nous aurons recours pour cela à des techniques de pointe en biologie moléculaire et en immunologie. »

Pedro Lombardi/ Institut Curie