



Traitements personnalisés en cancérologie : entre espoir et revirements

D'un diagnostic anatomique (tumeurs du côlon, de l'estomac, du foie, etc.), puis histologique (carcinomes, sarcomes...), nous sommes passés en moins de vingt ans au diagnostic moléculaire des cancers grâce au décryptage du génome et aux progrès technologiques mettant à la disposition des médecins les outils de génétique auparavant réservés aux seuls laboratoires de recherche⁽¹⁾. Ainsi distingue-t-on, d'ores et déjà, six variétés génomiques de cancers du côlon (notamment mutation de Kras, Raf, instabilité microsatellites...)⁽¹⁾, et de vingt à

blée validée, avec à la clé un progrès thérapeutique : dans l'hépatocarcinome (so-rafinib inhibant VEGFR/PDGFR et Raf), le cancer du pancréas exocrine (nab-paclitaxel interagissant avec SPARC dans le stroma tumoral) ou endocrine (sunitinib inhibant le VEGFR et les inhibiteurs de mTOR comme évérolimus), le cancer de l'estomac (trastuzumab inhibant HER2), sans oublier le cancer du côlon (inhibiteurs de VEGF et VEGFR, inhibiteurs d'EGFR), les tumeurs du grêle et les tumeurs biliaires qui font l'objet d'une intense recherche clinique... « C'est un véritable progrès, car, à chaque pa-

du profil mutationnel du récepteur KIT (meilleure survie en présence d'une mutation de l'exon 11 qu'en présence d'une mutation de l'exon 9).

Rappelons qu'initialement l'imatinib avait été créé de toutes pièces par Brian Druker (ce qui fait de lui aux yeux de François Guilhot⁽³⁾ un bon candidat au prix Nobel) pour bloquer la protéine de fusion BCR-ABL, à forte activité tyrosine-kinase, qui s'exprime dans les cellules souches de la moelle osseuse lors d'une leucémie myéloïde chronique (LMC) ; cette molécule en a radicalement transformé le pronostic (notamment chez l'enfant), permettant une survie de plus de vingt ans ; son efficacité a été démontrée dans l'essai IRIS, chez des patients prétraités par l'interféron, qui fait passer les cellules dormantes en « cellules en cycle », les rendant sensibles à l'imatinib.

L'analyse génomique peut se faire en moins de dix jours

trente variétés différentes de cancer du sein⁽²⁾. Le diagnostic génétique complète aujourd'hui le diagnostic histologique et permet de préciser le pronostic des patients, et d'orienter ces patients vers une approche thérapeutique ciblée sur les kinases oncogéniques (kinases membranaires comme les récepteurs à l'EGF ou kinases impliquées dans le cycle cellulaire) qui jouent un rôle important dans la transmission du signal de prolifération et la survie cellulaire. D'autres cibles sont également importantes et en cours d'évaluation pour inhiber les télomères et la télomérase (pour accélérer le vieillissement des cellules tumorales) ou certaines enzymes importantes impliquées dans le métabolisme et la glycolyse⁽¹⁾, précise Éric Raymond (service de cancérologie, hôpital Beaujon, Clichy). Il remarque qu'à chaque cancer digestif correspond désormais une thérapie ci-

tiée dont les caractéristiques oncogéniques tumorales peuvent maintenant être connues à partir d'un échantillon biopsique (l'analyse génomique peut et doit se faire en moins de dix jours), il nous est possible de choisir un traitement personnalisé et d'éviter des traitements inutiles et potentiellement toxiques. » Ces anomalies géniques et épigénétiques permettent aussi d'optimiser la recherche clinique en sélectionnant mieux les patients pour les essais cliniques.

Mais c'est surtout historiquement, dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), que l'imatinib (Glivec) a fait il y a quelques années « l'effet d'une bombe » en prolongeant de plusieurs années la survie, et en montrant, pour la première fois dans les tumeurs digestives, que la prescription d'une thérapie ciblée sur un récepteur tyrosine kinase pouvait se faire en fonction

Moduler le système immunitaire

« Pour que le cancer émerge, il faut un déficit immunitaire très important », reconnaît François Guilhot (onco-hématologue, CHU de Poitiers⁽³⁾). Ces essais associant interféron et inhibiteur de la tyrosine-kinase ont remis sur le devant de la scène le rôle du système immunitaire, que l'on cherche donc à moduler pour le rendre plus efficace dans sa lutte contre les pathologies tumorales. Par exemple, en manipulant les cellules Natural Killer (NK), ces lymphocytes capables de reconnaître et de tuer les cellules tumorales, d'épargner les cellules non stressées, et qui peuvent être directement inhibés ou activés. Une approche consiste à jouer sur les freins des cellules NK, pour augmenter l'activité antitumorale de ces cellules : ainsi, le lirilumab, un anticorps monoclonal anti-KIR,

bloque l'inhibiteur des cellules NK et stimule ainsi leur activité antitumorale ; son efficacité est prouvée chez l'animal, et il est étudié chez 600 patients, seul ou en association aux anticorps antiCTLA4 (ipilimumab) ou antiPD1.

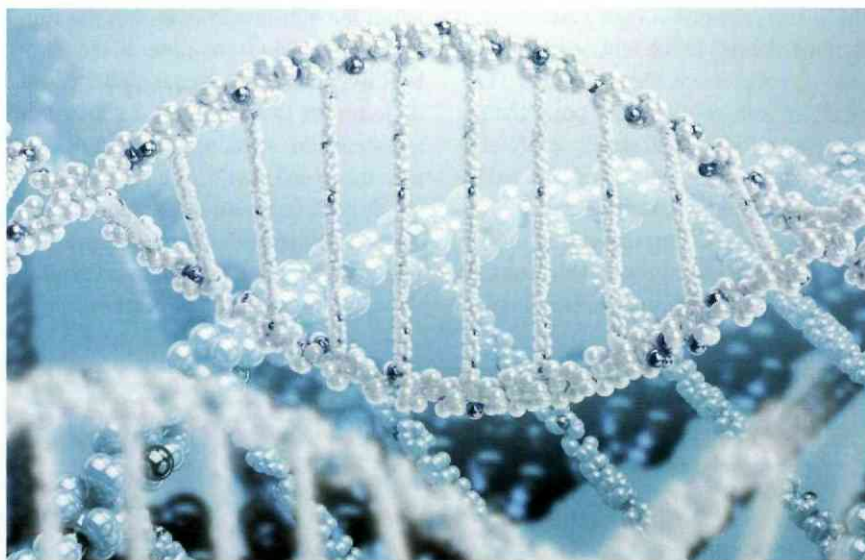
La connaissance intime de ce qui régle le lymphocyte, du dialogue entre cellules tumorales et lymphocytes, a permis de repenser l'immunothérapie et de trouver de nouveaux traitements, comme l'ipilimumab, qui bloque l'inhibition des cellules T.

On ne peut que se réjouir de ces progrès thérapeutiques, à ceci près qu'ils n'évoluent pas à la même vitesse selon la localisation : le cancer du poumon à petites cellules reste le parent pauvre, puisqu'en un demi-siècle les traitements additifs n'ont permis de gagner qu'un an de survie ⁽³⁾ !

Éric Vivier (directeur du centre d'immunologie de Marseille-Luminy)⁽⁴⁾ regrette les délais de mise sur le marché de ces nouveaux traitements : il aura fallu vingt ans entre l'identification du CTLA4 en 1987 et l'utilisation de l'ipilimumab dans le traitement du mélanome métastatique ! Thomas Tursz (professeur émérite de cancérologie à l'université Paris-XI, directeur général honoraire de l'institut Gustave-Roussy, Villejuif ⁽⁵⁾), pour qui les plus beaux résultats de la médecine personnalisée ont été obtenus dans la LMC et les GIST (avec Glivec), dans le cancer du sein (avec l'herceptine), dans le cancer du rein et dans le mélanome, dénonce, lui aussi, la lenteur d'application des nouvelles connaissances à la thérapeutique : « *Du coup, la recherche cancérologique française est en perte de vitesse, les grandes firmes prennent la direction des États-Unis, de l'Europe de l'Est, de la Chine* »⁽²⁾.

Au cœur des mécanismes cellulaires

La classification des tumeurs a été bouleversée ; le fonctionnement cellulaire, de mieux en mieux connu, apparaît bien plus complexe. Mais dans cet enchevêtrement de voies d'activation,



Fotolia

certaines paraissent bien plus intéressantes que d'autres. Tout un travail de biologie de système et de bio-informatique est nécessaire pour savoir quelles sont les mutations importantes à cibler, et les façons d'éviter ou de contourner les résistances.

Puisque chaque être humain est unique, et qu'il apparaît aujourd'hui que chaque tumeur est aussi unique, il semble aberrant de donner le même traitement à tous ! Faisant ce constat, le Pr Tursz encourage les traitements sur mesure : « *Donner le bon traitement au bon malade, et ne plus donner à l'aveugle à tous des traitements également coûteux, mais surtout peu efficaces et toxiques, de troisième, quatrième, voire cinquième ligne de chimiothérapie conventionnelle* ». Utopique ? Non, depuis deux ans déjà, on sait évaluer l'efficacité médicamenteuse *ex vivo*, en présence d'une coupe de la tumeur d'un patient donné. Malgré la complexité des mécanismes oncogéniques et les nombreuses possibilités de traitement répondant à ces différents mécanismes, on pourra sélectionner les médicaments représentatifs des caractéristiques oncogéniques d'une cellule tumorale donnée. Une sélection qui va de pair avec la suppression des traitements

inutiles (par exemple, pour les malades n'ayant pas besoin de chimiothérapie adjuvante), avec à la clé un bénéfice médical et économique. « *La détermination des profils moléculaires permet de savoir quels patients seront répondeurs à tel ou tel traitement et lesquels ne le seront pas, et ceux qui ne doivent pas être traités (certains patients ayant une mutation K-ras ne doivent pas recevoir d'anticorps anti-EGFR).* »

Un écueil à ces perspectives de traitement génomique tient à l'hétérogénéité tumorale, liée aux variations clonales inter- et même intratumorales, mais aussi aux variations clonales temporelles, avec apparition de nouvelles mutations et de résistance aux médicaments ciblés, responsables de récurrences⁽¹⁾. Il est aujourd'hui probable qu'un seul médicament ciblé, même après des résultats initiaux spectaculaires, n'arrivera pas à guérir une tumeur à lui seul. L'avenir est donc aux associations de médicaments, aux « cocktails » de produits ciblés et personnalisés, c'est-à-dire adaptés aux anomalies génétiques et moléculaires présentées par la tumeur individuelle de chaque patient.

Sachant qu'actuellement peu de laboratoires hospitaliers pourront réaliser l'ensemble des tests théranostiques,



« compagnons » (qui s'adressent à un gène donné, précèdent le traitement ciblé et permettent d'en contrôler l'efficacité et vont se multiplier pour chaque nouveau produit), il paraît préférable d'envisager de séquencer les zones d'intérêt pour chaque patient (une quarantaine de gènes, correspondant à une trentaine de traitements ciblés), voire de recourir aux techniques pangénomiques

(dont le coût devrait bien finir par diminuer) : en viendrons-nous à séquencer tout le génome de chaque patient avant de le traiter (sous réserve de dédier des appareils de séquençage à haut débit aux unités de soins) ? Ce nouveau paradigme n'est pas sans conséquences sur le choix de la stratégie thérapeutique entre une prise en charge classique (diagnostic anatomopathologique après biopsie

et traitement « probabiliste » en fonction des marqueurs de prolifération « mitoses/Ki67 ») et une prise en charge ciblée (à partir du *seed and soil*, des caractéristiques des cellules tumorales et du stroma dans lequel elles baignent, puisque l'environnement, notamment l'angiogenèse, joue un rôle dans le développement des tumeurs et des métastases). Ni sans conséquences sur le développement clinique des nouveaux médicaments ou l'étude de leur réel impact médico-économique. Sera-t-il encore utile ou nécessaire de réaliser de grands essais randomisés où tous les patients inclus dans un groupe sont traités de la même façon, ou faudra-t-il définir des populations de patients ayant des caractéristiques cellulaires et moléculaires spécifiques avant de les inclure dans un essai thérapeutique ? Envisager des AMM restreintes après une simple phase 2 ?

En tout cas, ceci est une incitation forte à multiplier les essais thérapeutiques, en particulier précoces dans le cours de la maladie, et non pas tardifs quand toutes les thérapeutiques conventionnelles ont échoué. « Ces essais n'ont de sens que s'ils sont entourés de l'infrastructure de recherche nécessaire pour distinguer les différences moléculaires entre les malades répondeurs à une drogue, et ceux qui s'avéreront résistants, ou présenteront ultérieurement des récurrences. Ils doivent être conduits par des consortiums nationaux ou européens acceptant de regrouper leurs analyses et leurs résultats dans des banques de données communes. » Aujourd'hui, en France, « moins de 5 % des cancéreux ont accès à un essai, qui leur est proposé quand tout a échoué, mais est-ce la meilleure stratégie ? », demande Thomas Tursz. Ne serait-il pas préférable d'inclure les patients dès le début de la maladie, dans des essais de phase I ou II ? « Ce ne serait plus l'essai de la dernière chance, mais une chance supplémentaire de survie offerte au patient. »

Analyser les cellules tumorales circulantes pour cibler les traitements

Alors qu'on connaît le très mauvais pronostic global des cancers du poumon à un stade avancé, une intéressante tentative de démantèlement de ces cancers est venue de la notion récente, publiée par une équipe japonaise, de l'existence d'un réarrangement chromosomique dans 3 à 7 % de ces cancers, avec une activation de l'oncogène ALK. Or, ces quelques malades ayant cette activation (dits ALK+) se sont presque tous avérés répondeurs à un agent ciblé anti-ALK, le crizotinib, dont l'avenir commercial apparaissait jusqu'alors très réduit. Et, pour la première fois, la *Food and Drug Administration* a accepté une AMM restreinte pour un produit anticancéreux après un simple essai de phase II. Cependant, en pratique, il semble peu réaliste d'effectuer une analyse génomique de l'oncogène ALK dans toutes les biopsies de cancer du poumon, dans l'espoir de ne traiter que de 3 à 5 % des malades, sans avoir rien de plus à proposer aux autres (soit 95 %) !



Mais une technique mise au point notamment par l'équipe de Françoise Farace (IGR, Inserm U981) pourrait faciliter l'identification des patients ALK+, à partir non plus du tissu tumoral mais des cellules tumorales circulantes, les CTC (dont on sait qu'il n'y en a dans le sang qu'une seule pour 10 millions de globules blancs). Cette nouvelle technologie, un système de filtration combiné à une approche d'hybridation in situ de l'ADN, le FA-FISH (*filter-adapted fluorescence in situ hybridization*), a démontré son intérêt pour caractériser les CTC au niveau moléculaire : dans un groupe de 32 patients atteints d'un cancer du poumon non à petites cellules, les 18 patients diagnostiqués ALK+ à partir de la biopsie tumorale ont tous été diagnostiqués positifs à partir des CTC, et les 14 patients ALK- à partir de la biopsie étaient tous négatifs à partir des CTC.

Ainsi, par une simple prise de sang, les CTC permettraient de diagnostiquer et de suivre l'efficacité d'un traitement ciblé, en remplacement de la biopsie tumorale. Ce travail⁽¹⁾ a aussi montré que les CTC porteuses du remaniement ALK exprimaient des marqueurs d'agressivité tumorale, suggérant leur rôle important dans la progression de la maladie métastatique.

Ces recherches font espérer d'autres : identification des mécanismes de résistance au crizotinib dans les CTC des patients ALK+ ; application à d'autres anomalies du cancer bronchique (ROS1, RET...) ou à d'autres tumeurs (sein, prostate).

1. Pailler E., Adam J., Barthélémy A. Detection of Circulating Tumor Cells Harboring a Unique ALK Rearrangement in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* In Press
CR, IGR, 14 mai 2013



Mais inhiber tel ou tel gène muté ne suffit pas

Cette médecine dite personnalisée, de précision, ou encore « stratifiée » (elle décompose en strates la population des patients atteints d'une même maladie), tiendra-t-elle ses promesses ou le soufflé va-t-il retomber ? En effet, à l'instar des bactéries qui apprennent à résister aux antibiotiques, les cellules cancéreuses deviennent résistantes à un traitement ciblé lorsque surviennent des mutations de la protéine ciblée (d'où la mise sur le marché d'inhibiteurs de la tyrosinekinase de deuxième génération : nilotinib, dasatinib...).

« Le rationnel de la personnalisation est encore en marche », assure Éric Vivier⁽⁴⁾, qui ajoute une remarque importante : « Les études récentes montrent que quand l'immunothérapie antitumorale est efficace, elle l'est à long terme, alors que malheureusement plusieurs thérapies ciblées ne montrent que des bénéfices, certes spectaculaires mais transitoires ».

Mais Thomas Tursz veut tirer de nombreux enseignements des résultats initialement spectaculaires, mais finalement décevants du vémurafénib dans le mélanome métastatique. « Ce produit inhibe spécifiquement le produit du gène B-RAF, muté chez 50 % des patients atteints de mélanome ; cette mutation est pratiquement toujours la même (mutation V-600E, directement ciblée par ce médicament). Dans plusieurs essais portant sur des malades atteints de mélanomes métastatiques porteurs de la mutation B-RAF, le vémurafénib (inhibiteur spécifique de la mutation V-600-E) a donné des résultats initiaux spectaculaires avec des réponses précoces remarquables, parfois complètes, au niveau de volumineuses métastases viscérales, ce qui n'avait jamais été observé auparavant dans des mélanomes métastatiques, particulièrement résistants aux chimiothérapies

conventionnelles. Malheureusement, ces réponses sont peu durables, et les malades rechutent rapidement, la survie globale n'étant améliorée que de quelques mois. Il a été montré qu'au niveau des récidives étaient présentes de nouvelles mutations, portant sur des kinases intracellulaires agissant sur la même voie d'activation cellulaire que RAF, et concernant en particulier le gène MEK, dont le produit intervient juste en aval de RAF dans la même voie de signalisation intracellulaire, et contournant donc ainsi l'action de l'anti-B-RAF. Des résultats préliminaires montrent qu'après rechute lors d'un traitement par vémurafénib, une large proportion de malades peuvent être « rattrapés » et répondre à un agent anti-MEK. Il est clair dans ce modèle que l'avenir est aux combinaisons de molécules ciblées, inhibant à plusieurs niveaux les voies de signalisation intracellulaires nécessaires à la survie et à la prolifération des cellules tumorales. Les résultats préliminaires d'une combinaison d'anti-B-RAF et d'anti-MEK sont à cet égard très encourageants. »

À l'avenir, on verra probablement les cancers se transformer en maladies chroniques, qu'on traitera longtemps, voire à vie, par des combinaisons adaptées de plusieurs médicaments, comme nous le faisons déjà pour l'antibiothérapie, les trithérapies du sida, les traitements de l'hypertension artérielle ou du diabète...

Les patients devront-ils prendre ces traitements coûteux à vie ? Même si la France est pionnière en la matière, l'arrêt de ces traitements pose tout de même des questions. Car si 40 % des malades ayant une LMC traités par l'imatinib et en réponse moléculaire complète ne rechutent pas, on retrouve pourtant des cellules leucémiques dans leur moelle osseuse ; mais on peut définir le niveau de réponse moléculaire et connaître le statut de maladie résiduelle imperceptible, grâce au dosage sanguin de l'expression

du gène BCR-ABL par PCR (plus besoin de ponctions de moelle !).

Dernière question, qui n'est pas sans conséquences médico-légales : faut-il congeler dès aujourd'hui tous les prélèvements de biopsie ou d'exérèse des tumeurs primitives et des métastases, non pas pour traiter tous les patients par des agents ciblés, mais pour donner de réelles chances supplémentaires à ceux d'entre eux qui récidiveront dans trois à cinq ans, quand les technologies de séquençage se seront banalisées et que seront apparus de nombreux nouveaux médicaments ciblés ?

Enfin, souligne Thomas Tursz, « ce concept de médecine personnalisée fait très peur aux politiques comme aux organismes payeurs, devant le prix très élevé de ces nouveaux médicaments, qui n'agissent chacun que sur une petite population de malades et parfois de façon fugace, et la multiplication des examens biologiques qu'ils imposent. À nous de bâtir de nouveaux modèles d'analyse médico-économiques, et de favoriser avec les industriels un développement rationnel de ces nouvelles approches thérapeutiques, en rappelant que les technologies évoluent très vite et que leur coût diminue rapidement. Enfin, le but de la médecine personnalisée est certes de donner les bons traitements aux bons malades mais aussi d'éviter que soient administrés à la majorité d'entre eux des traitements conventionnels répétés, souvent eux aussi très coûteux, mais surtout peu efficaces et très toxiques. C'est là l'enjeu majeur de la cancérologie de demain. » •

D'après les communications lors de la séance commune Académie des sciences-Académie nationale de médecine, « La médecine personnalisée en cancérologie » 23 avril 2013.

1. Éric Raymond. Kinases oncogéniques et thérapies ciblées en cancérologie digestive : vers une thérapie personnalisée.
2. Thomas Tursz. Stratégies innovantes en cancérologie, implications sanitaires et économiques.
3. Francis Guilhot. La leucémie myéloïde chronique : traitement ciblé par les inhibiteurs de tyrosine kinase.
4. Éric Vivier. Manipulation des cellules Natural Killer : vers des thérapies personnalisées.

