

Session 1 : Vers une individualisation des traitements du cancer ?

Animée par Marie-Odile Monchicourt, journaliste à France-Info, cette première session était consacrée à la problématique de l'individualisation des traitements du cancer, notamment via l'apport de la génétique et l'identification des marqueurs.

Gilles Thomas (Université Lyon 1, Fondation Synergie-Lyon-Cancer, centre Léon Bérard) répond à la question « Comment la génétique contribue-t-elle à la médecine individualisée ? ». La génétique étudie la transmission des caractères héréditaires de parents à enfants, de génération à génération et pendant longtemps, elle n'a su étudier que des caractères à l'évidence héréditaires. La première technique de séquençage date de 1970 et que le séquençage complet du génome humain a été réalisé en 2003. Ces deux techniques ont révolutionné la génétique en donnant accès aux causes premières qui réglaient les caractères héréditaires et lui ont permis de s'appliquer à l'ensemble des disciplines médicales. En cancérologie, on utilise cette forme génétique essentiellement pour deux grandes raisons.

Elle permet tout d'abord de mieux évaluer le risque individuel de développer un cancer grâce aux consultations d'oncogénétique ouvertes dans toute la France. Plus de 50 000 tests de génétique moléculaire sont réalisés chaque année, ils identifient environ 2000 nouvelles personnes fortement prédisposées aux cancers du sein et du côlon. Il a donc fallu concevoir des prises en charge particulières pour ces personnes.

Le second objectif est de déterminer la limite au-delà de laquelle un traitement risque de devenir dangereux. Cette limite est individuelle, propre à chaque patient et on connaît une douzaine de polymorphismes qui la détermine. Il est donc intéressant d'identifier ces polymorphismes afin d'adapter le traitement aux patients.

Il existe une autre forme de génétique, la génétique somatique, qui a vu le jour au début des années 60. Elle n'étudie pas la transmission de parent à enfant mais de cellule à cellule. Longtemps confinée aux laboratoires de recherche, elle sert aujourd'hui de base à la cancérologie moderne. Les cellules cancéreuses présentent des mutations qui se transfèrent d'une cellule à l'autre. Ces mutations conduisent à une dérégulation de la division cellulaire si bien que ces cellules s'amassent et forment une tumeur. La cellule cancéreuse acquiert de plus en plus de mutations, ce qui explique que l'agressivité de la tumeur tend à augmenter au décours de la maladie. En effet, ces cellules acquièrent des avantages sélectifs par rapport aux autres cellules, en échappant par exemple aux défenses naturelles de l'organisme. Ces mutations amènent la cellule cancéreuse à prendre un autre génôme que la cellule normale et à partir du moment où on connaît ces mutations, il est possible de concevoir des traitements dirigés contre les cellules qui portent ces mutations. Le traitement individualisé est donc double : il doit tenir compte de l'individualité du patient et de sa tumeur.

Gilles Thomas conclut en soulignant que ces approches ont donné naissance aux thérapies ciblées et ont conduit à mettre en place, dans les structures hospitalières, des laboratoires de génétique moléculaire afin d'identifier les patients susceptibles de bénéficier de ces traitements.

Ronan Stéphan, directeur général de la recherche et l'innovation (Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche), souligne que la médecine personnalisée dépend des innovations techniques et scientifiques qui vont émerger dans les années à venir. Chaque année, 920 000 personnes sont traitées en France pour un cancer, maladie qui représente la première cause de mortalité. Si cette mortalité diminue globalement depuis une vingtaine d'années, on constate cependant que l'incidence de certains cancers augmente, que les personnes âgées sont de plus en plus touchées et qu'un tiers des nouveaux cas de cancer concerne des personnes de plus de 75 ans.

La loi du 4 mars 2002 prévoit que le patient doit recevoir une information claire et être associé à la décision médicale. Ce texte a été complété par la loi HPST (Hôpital, patients, santé et territoires) qui a accru la place de l'utilisateur dans le système de santé.

Cette information des patients représente un véritable défi. Le développement d'Internet y contribue largement mais avec un risque de diffusion d'informations erronées. Les associations de patients ont donc un rôle essentiel à jouer dans ce domaine.

La présentation du Pr Pierre Laurent-Puig (médecin au service de biochimie de l'HEGP, directeur de unité de recherche Inserm UMR-S775, Université de médecine Paris-Descartes) porte sur « L'identification de marqueurs au service de la médecine personnalisée ? » Chaque jour, plusieurs millions de cellules se renouvellent dans l'organisme du fait d'une interaction entre le milieu qui environne ces cellules et leur noyau. Cette division nécessite la synthèse de toute une série de protéines. La transmission du signal est essentielle à la compréhension de la nature des biomarqueurs qui prédisent la réponse aux thérapies ciblées. Très schématiquement, il existe des composés dans l'environnement extra-cellulaire qui interagissent avec les récepteurs présents sur la membrane des cellules. Cette interaction déclenche une cascade d'événements moléculaires dont des phosphorylations de différentes protéines. Ces phosphorylations activent les protéines et ce signal, transmis jusqu'au noyau de la cellule, parvient à l'ADN et déclenche la synthèse de protéines nécessaires à la division cellulaire.

La plupart des thérapies ciblées visent des partenaires de cette transmission du signal entre le milieu extra-cellulaire et le noyau. Par ailleurs, un certain nombre de mutations interviennent sur des protéines qui transmettent le signal, elles sont soit activatrices (les cellules reçoivent en permanence un signal de division), soit inhibitrices du frein à la division cellulaire.

Ces mutations modifient la conformation des protéines et peuvent conduire à concevoir une molécule spécifique, uniquement efficace en présence d'une modification de cette conformation protéique. La caractérisation de ces mutations permet d'identifier les patients qui vont ou non répondre à cette molécule. Cela a été fait pour plusieurs thérapies ciblées qui ont reçu une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), tels les inhibiteurs du récepteur à l'EGF. Deux anticorps bloquent ce récepteur, on les utilise par exemple dans le cancer du côlon. Mais les malades qui présentent une mutation d'un gène, le gène KRAS, fréquemment muté dans les adénocarcinomes et donc dans le cancer du côlon, ne répondent pas à ces anticorps. La recherche de cette mutation a été un des premiers marqueurs de résistance à une thérapie ciblée. En France, 18 000 tests ont été réalisés en 2010 par les 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire dont la mise en place a été soutenue par l'INCa. Le

test KRAS est recommandé pour tous les patients susceptibles de recevoir les anticorps anti-EGFR et sa réalisation est nécessaire à la prescription de ces médicaments.

Le thème de l'intervention du Pr Jean-Charles Soria (oncologue médical, chef du service des innovations thérapeutiques précoces et responsable du Programme des essais de phase 1 à l'Institut Gustave Roussy) est : « Quelles applications aujourd'hui ? Et demain sera-t-il possible d'apporter un traitement spécifique à chaque cancer ? ». De grandes avancées ont été réalisées dans la compréhension de la génétique, de la biologie moléculaire et des perspectives d'amélioration sont proches, y compris dans les situations métastatiques. L'enjeu est de mettre ces avancées à la portée des patients afin que les traitements soient adaptés aux caractéristiques individuelles et de leur tumeur. L'INCa a déployé 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire qui réalisent un certain nombre de tests pour identifier les anomalies moléculaires présentes dans les tumeurs et qui vont permettre la prescription d'une thérapie ciblée. Ces anomalies sont de véritables « talons d'Achille », mais il ne sera possible d'en identifier que pour 20 à 30% des tumeurs solides. C'est le cas par exemple pour le cancer du poumon avec mutation du gène EGFR pour lequel il existe des traitements spécifiques, pour les GIST (Tumeurs Stromales Gastro-Intestinales), le mélanome cutané.

Jean-Charles Soria estime indispensable un changement des pratiques médicales car la mise à disposition de tissus à analyser par les plateformes n'est pas toujours perçue comme une priorité. Le patient doit aussi comprendre qu'il devra subir plusieurs biopsies pour que le portrait moléculaire de sa tumeur soit dressé de façon la plus fidèle possible : de nouvelles anomalies moléculaires peuvent en effet apparaître au décours des traitements.

A l'heure actuelle, 17 à 30 thérapies ciblées sont disponibles. Mais pour pouvoir proposer une thérapie précise en fonction de chaque anomalie moléculaire, il est aussi indispensable d'avoir accès aux molécules en développement (il y en a environ 500...) : « l'un des enjeux majeurs est d'attirer les industriels pour que la France soit un acteur majeur du développement de ces nouvelles molécules au service des patients afin de leur permettre d'en bénéficier quatre à cinq ans avant l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) », souligne Jean-Charles Soria. « L'INCa a pris une initiative remarquable avec la labellisation de seize Centres Labellisés INCa de Phase Précoce (CLIP²) qui mettent des thérapeutiques innovantes à la disposition des patients. Mais tout ceci nécessite une mise à jour permanente du « portrait » des tumeurs et il faut se mobiliser pour accélérer la diffusion de ces connaissances ».

L'intervention de Claude Le Pen (professeur en économie de la santé) porte sur « Peut-on évaluer un coût/bénéfice de cette médecine « sur mesure » ? ». L'irruption de la génétique dans la médecine est une véritable révolution dont on n'a pas encore pris complètement la mesure. Le jour chacun on pourra connaître ses facteurs de prédisposition à une pathologie n'est pas loin et cette médecine prédictive pose de multiples problèmes éthiques. Par ailleurs, un traitement « de masse » ne se justifie plus si l'on sait distinguer quel patient peut bénéficier de telle thérapie ciblée.

Pour en venir à la question du coût, on ne trouve pas dans la littérature de théorie générale sur les thérapies ciblées. Il semble néanmoins que, par rapport aux modèles traditionnels

d'évaluation des traitements, elles augmentent l'efficacité du traitement : lorsqu'on traite moins de patients mais avec une réponse au traitement plus grande, *a priori* la rentabilité économique et sociale doit être favorable. Mais lorsqu'on intègre au coût de la thérapie celui du ciblage, il y a un coût additionnel. Il ne faut cependant pas confondre le problème des thérapies chères et celui des thérapies ciblées.

Le coût des traitements du cancer en France aujourd'hui représente environ 7% de celui de l'ensemble des traitements médicaux, alors que la maladie est responsable d'environ un tiers des décès et d'environ 20% de la mortalité prématurée au plan européen. La notion de coût doit donc être relativisée.

Tout le système de santé français essaie de tendre vers l'efficacité alors que la demande de soins augmente. Il est donc nécessaire de trouver les ressources pour y faire face. Claude Le Pen estime qu'il existe deux types d'efficacité : « la "bonne" consiste à dire : ne gaspillons pas, utilisons avec discernement les ressources de la collectivité, essayons de cibler les traitements. Mais on pourrait être tenté de mettre en balance le coût du traitement avec l'allongement de la survie ».

Claude Le Pen se demande si cet engagement vers les thérapies chères ne va pas se faire au détriment des traitements moins onéreux destinés à des pathologies moins graves.

Pour conclure, les thérapies ciblées amènent à réfléchir aux critères de solidarité. On peut se demander pourquoi une personne qui ne présente pas de mutation génétique paierait pour celle qui en présente une. C'est un problème éminemment éthique. La vraie solidarité est de dire « je dois payer pour une personne qui présente cette mutation parce que nous sommes dans une communauté humaine et que je m'intéresse à tout ce qui concerne l'humain. » Claude Le Pen estime que l'essence de la solidarité n'est pas d'avoir un retour, mais c'est un sentiment altruiste qui ne doit pas se situer dans une logique d'échanges. La médecine moderne, la médecine génétique et la médecine prédictive ne doivent pas nous inquiéter à condition de réfléchir à ce que nous voulons, à ce qui fonde notre collectivité.

Estelle Leconte, patiente et présidente-fondatrice de l'association « Ensemble contre le GIST » (Tumeurs Stromales Gastro Intestinales), témoigne du bouleversement introduit par ces nouvelles thérapies. Elle explique que ces cancers digestifs sont rares (900 cas/an en France), et que leur gène a été identifié en 1998. Ils résistent à la chimiothérapie, à la radiothérapie et jusqu'en 2000, leur pronostic était donc très sombre. L'arrivée de l'imatinib (Glivec®) a radicalement changé la donne, avec une augmentation de la survie de 200% à 2 ans pour les patients inopérables et métastatiques, une amélioration significative de la qualité de vie puisque ce traitement ne nécessite pas d'hospitalisation : la prise d'une gélule par jour, ce qui était peu commun à l'époque pour le traitement d'un cancer.

Cette avancée a dynamisé la recherche autour des GIST. Les mécanismes génétiques de la maladie ont été mieux compris, de nouvelles cibles ont été identifiées. Cela a stimulé le développement de nouveaux agents thérapeutiques oraux, la mise en place d'essais cliniques pour tenter d'apporter des réponses spécifiques pour chaque patient.

L'ouverture en 2002 des essais cliniques aux patients atteints d'un GIST leur a permis de bénéficier très rapidement d'une thérapie individualisée. Cette individualisation est cruciale et sous-tend deux interrogations majeures : quelle est la durée optimale du traitement pour éliminer le risque de rechute ? Comment contrer les mécanismes de

résistance qui surviennent inévitablement ? Les progrès de la biologie moléculaire ont permis de voir qu'il existait plusieurs formes de GIST et que chacune d'elle nécessitait une prise en charge différente basée sur ses caractéristiques génétiques propres. Les anatomo-cytopathologistes ont élaboré des classifications grâce auxquelles on peut évaluer le risque métastatique de la maladie et qui guident les médecins dans leur choix thérapeutique. La recherche du statut mutationnel de chaque patient constitue un autre élément de décision : certaines mutations induisent en effet une moindre sensibilité à l'imatinib. Une équipe française a récemment identifié une signature moléculaire qui permettra de définir les patients à risque de rechute susceptibles de bénéficier d'une prescription adjuvante.

La simplicité du traitement par l'imatinib soulève en réalité un nouveau problème : celui de l'observance. Les patients se voient confier une responsabilité thérapeutique à laquelle ils ne sont pas toujours préparés et peuvent être conduits à être moins rigoureux dans leur thérapie. Il est donc nécessaire de définir de nouvelles stratégies pour s'assurer de cette observance, conduire une réflexion sur l'accompagnement des patients. Les médecins ont un rôle essentiel à jouer dans cet accompagnement qui deviendra certainement un enjeu de santé publique. Pour Estelle Lecointe, une solution pourrait être que des infirmières se spécialisent dans le suivi des malades traités par thérapies ciblées.