

Médecine personnalisée et Cancérologie

Synthèse d'une journée organisée par l'ARS et l'INCa

par **Françoise MOREAU-GACHELIN**, Chercheuse ScienSAs',
moreau.francoise@gmail.com



Groupe
de travail
Cancer

Synthèse de la journée « Médecine personnalisée et cancérologie » organisée par l'ARS sous le patronage de l'INCA - 1 décembre 2014

Cette journée était organisée par l'ARS IDF (Agence régionale de Santé de l'Île de France), dans le cadre de réflexions avec l'INCa (Institut National de cancer), pour faire le point sur la prise en charge des cancers par la médecine personnalisée. C'est une évolution considérable puisqu'elle tend vers une médecine par patient. Elle représente une rupture et pose de nombreuses questions.

Plutôt que de parler de médecine personnalisée, le terme de **médecine de précision** est maintenant préféré. La médecine de précision répond à la règle des 4P : elle est **P**ersonnalisée, **P**réventive, **P**rédictive et **P**articipative.

Elle se caractérise par ses aspects évolutif, interdisciplinaire et au plus près de la recherche.

La médecine de précision

La médecine de précision s'est développée grâce aux énormes progrès technologiques en génomique et épigénomique. Le séquençage du génome d'une tumeur permet de faire l'inventaire des mutations (ou altérations génomiques) présentes dans l'ADN des cellules de la tumeur. Chaque mutation est un biomarqueur de la tumeur et est une cible potentielle pour des médicaments capables de supprimer les effets du gène muté.

Le génome est constitué par l'ADN qui porte le code génétique. Il est identique dans toutes les cellules d'un individu. La lecture des informations inscrites dans la séquence de l'ADN se fait de manière différente selon le contexte cellulaire, générant ainsi la variété des tissus dans un organisme. La lecture de ces informations s'appuie d'une part sur des facteurs interagissant avec l'ADN, d'autre part sur le niveau d'organisation architecturale de l'ADN.

La génomique recouvre l'étude du génome basée sur l'analyse de la séquence de l'ADN.

L'épigénomique recouvre l'ensemble des mécanismes moléculaires qui régulent l'expression des gènes sans altérer la séquence de l'ADN.

La médecine de précision n'est pas que génomique. Elle est aussi protéomique. La protéomique dresse l'inventaire des protéines de la cellule. La protéomique est beaucoup plus complexe que la génomique car de multiples protéines sont issues d'un seul gène. Aussi les développements des stratégies à haut débit pour dresser le répertoire des protéines présentes dans une cellule ont-t-ils quelques retards par rapport aux développements du séquençage des génomes. La médecine de précision est aussi associée à l'imagerie médicale. Cependant, cette journée n'était consacrée qu'à l'aspect génomique de la médecine de précision.

La communauté scientifique face à la génomique

L'enseignement qui a été tiré des premières données de séquençage des génomes tumoraux est que toutes les tumeurs sont différentes et donc chaque patient est unique. Ceci a mis en évidence la nécessité de multiplier les cas et de partager les données. C'est dans cette optique qu'ont été créés des consortium internationaux pour :

- ✓ travailler ensemble
- ✓ développer la confiance dans l'échange des données
- ✓ uniformiser les méthodes d'analyses
- ✓ instaurer des lignes directrices et des procédures harmonisées
- ✓ définir un cadre pour le partage des données en génomique et en santé. Le partage des données concerne le chercheur, le clinicien et l'industriel. Par leur pression, les associations de malades ont clairement un rôle incitatif à jouer.

En 2007, l'International Cancer Genome Consortium (ICGC) a été créé entre 22 pays, 120 participants. L'ICGC a entrepris de séquencer plusieurs milliers de génomes de cellules cancéreuses. 78 projets sont actuellement en cours qui concernent sur toutes les formes majeures de cancer. Les séquences de 12000 génomes de cellules tumorales sont disponibles.

Quand le génome d'une tumeur est séquencé, en parallèle est séquencé le génome de cellules normales du patient (DNA constitutionnel). La comparaison du génome de la tumeur et du génome constitutionnel permet d'identifier les gènes mutés présents dans la tumeur et absent dans la cellule normale.

Le séquençage à haut débit du génome des tumeurs a permis

- ✓ d'identifier de nouveaux gènes mutés
- ✓ de caractériser des mutations peu fréquentes,
- ✓ de montrer de nouveaux mécanismes impliquant en particulier beaucoup de gènes épigénétiques
- ✓ de mettre en évidence l'hétérogénéité intratumorale. L'hétérogénéité intratumorale signifie que plusieurs populations de cellules (clones) co-existent au sein de la même tumeur. Elle est un obstacle majeur aux thérapies et est à l'origine des rechutes, ces clones ayant des évolutions différentes sous le traitement. Des analyses moléculaires sont réalisées sur les différents foyers cellulaires identifiés par anatomopathologie, dans les exérèses chirurgicales des tumeurs. Le séquençage en profondeur du génome de la tumeur permet d'analyser le génome des cellules peu représentées.

In fine,

- ✓ la plupart des cancers ont des combinaisons de mutations différentes.
- ✓ certaines mutations sont prévalentes dans une tumeur mais elles sont aussi trouvées dans d'autres types de tumeurs.
- ✓ différentes mutations sont trouvées chez des patients atteints d'un même type de cancer

La médecine de précision prend en compte ces différences. Le traitement d'un cancer ne se fait plus en fonction de sa localisation tissulaire mais en fonction de la molécule mutée qui a été détectée.

L'un des enjeux est de faire que les informations sur les biomarqueurs tumoraux identifiés par la recherche soient simultanément transférées en clinique et trouvent des applications immédiates dans le traitement des malades.

Le premier traitement personnalisé est apparu en 1990. Maintenant 17 thérapies ciblées sont pratiquées régulièrement. Au départ, ces thérapies ciblées ciblaient un cancer d'un type de tissu. Maintenant, parce que les cancers de tissus différents peuvent porter la même mutation, une thérapie ciblant cette mutation peut être administrée à des cancers de différents types.

Quelques exemples de médicaments ciblant des mutations et utilisés en routine :

- ✓ glivec pour la mutation BCR-ABL dans les leucémies myéloïdes chroniques,
- ✓ vemurafenib pour la mutation de B-Raf dans le mélanome,
- ✓ crizotinib pour la mutation de ALK dans le cancer du poumon,
- ✓ erlotinib pour la mutation ERB B2 dans cancer du poumon
- ✓ herceptin pour la mutation HER2 dans le cancer du sein.

Mise en place de la médecine de précision :

En France, 28 plates-formes labellisées par l'Inca et la DGOS (*direction générale de l'offre de soins* du ministère de la santé) ont été créées pour analyser le génome des tumeurs. Ces centres de génétique moléculaire sont répartis sur l'ensemble du territoire français. Ils sont une assurance de qualité et veulent assurer l'équité dans l'accessibilité aux tests moléculaires pour tous les patients.

L'organisation sur le terrain autour des plates-formes est multidisciplinaire. Aussi bien pour les structures hospitalières publiques que privées, elle implique une coordination des hôpitaux/cliniques, des laboratoires d'anatomopathologie, des centres d'imagerie et des oncologues.

La mise en place de la médecine de précision pour un patient suit un processus en 2 phases :

1- une phase analytique qui comprend

- ✓ une rencontre entre un conseil génétique et le patient, puis le recueil du consentement du patient. Le patient a le choix de refuser ou d'accepter le séquençage de son génome.
- ✓ la biopsie et la préparation des échantillons pour obtenir le DNA tumoral mais aussi le DNA constitutionnel d'une cellule non tumorale (dite normale) du patient. Le séquençage du DNA normal donne des informations qu'il faudra discuter avec le patient (voir plus loin).

2- une phase post-analytique qui comprend

- ✓ la validation du séquençage génomique
- ✓ la comparaison du DNA tumoral et du DNA constitutionnel pour détecter les mutations
- ✓ une réunion multidisciplinaire des médecins pour mettre au point le traitement de précision

Le délai pour les tests (évalué sur 3 types de cancer) est en moyenne de 4 jours entre la prescription et la prise en charge sur la plate-forme. Il est de 15 jours en moyenne entre la prescription et l'envoi des résultats au médecin. Il peut atteindre 25 jours pour des raisons liées

- ✓ à la logistique de l'acheminement de l'échantillon à la plate-forme
- ✓ à des difficultés techniques pour analyser les échantillons.
- ✓ à l'engorgement des plates-formes.

Pour éviter un engorgement des plates-formes, il est envisagé de miniaturiser les analyses moléculaires des prélèvements. Des automates pourraient être installés dans les cabinets d'anatomopathologie, les plates-formes étant axées sur les nouveaux tests.

Mise en place des traitements

Il y a des combinaisons différentes d'altérations dans chaque tumeur et il existe des combinaisons possibles de médicaments.

La situation la plus simple est celle d'un gène muté et un médicament approprié capable d'inhiber l'action du gène muté, ou 1 gène muté et 2 médicaments associés pour une meilleure efficacité. Mais, un même médicament peut agir sur des tumeurs de différents types qui portent le même gène muté et différents médicaments peuvent être utilisés pour une tumeur qui porte plusieurs gènes mutés.

Quand il n'y a pas de médicament susceptible d'inhiber l'action du gène muté, une modélisation des modifications intracellulaires provoquées par le gène muté est réalisée. Une des missions de la recherche fondamentale est de comprendre la fonction des gènes sous leur forme normale ou quand ils sont mutés. La connaissance de la fonction des gènes mutés permet d'optimiser les choix thérapeutiques. Quand les répercussions des mutations sur les voies de signalisation de la cellule cancéreuse sont connues, il est recherché une combinaison de médicaments susceptibles d'atteindre le fonctionnement de ces voies de signalisation.

Quelques chiffres :

- ✓ 17 molécules anticancéreuses sont utilisées dans le traitement de cancers associés à des gènes mutés.
- ✓ 900 molécules sont en cours de développement en phase 1 à 3.
- ✓ Plusieurs milliers sont étudiés en recherche préclinique.

Evolution des pratiques

En France, il y a 180 000 nouveaux cancers par an. 3000 patients ont eu leur génome séquencé en 2014. 1 génome représente 1 gigaoctet d'informations.

Maintenant, le point d'achoppement de la médecine de précision est le stockage et l'analyse des masses de données issues du séquençage des génomes. Ce sont les Big Data qui répondent à la règle des 3V : Volume, Vitesse et Variété sans oublier V comme Vrai. Pour l'hôpital, les données doivent être numérisées, standardisées et intégrées.

Les ARS ont une implication forte dans l'interprétation, l'exploitation et le stockage des big data. Leurs actions sont dirigées sur les problèmes liés au stockage, au calcul, à la lecture des fichiers, à la restitution des données et à l'établissement de réseaux.

A titre d'exemple, en Ile de France, un réseau optique sécurisé de 22 000 km relie les 5 plates-formes sécurisées. Un premier service de e-cloud donne accès aux images et données moléculaires pour 39 établissements.

Les enjeux du point de vue du patient

Comment la médecine génomique peut modifier le comportement par rapport au patient ?

Le volume d'informations issues du séquençage des génomes va provoquer un changement dans le rapport du médecin au patient. La médecine de précision comporte un risque de dépersonnalisation de la médecine. Alors que la médecine s'appuie sur des preuves et des faits, la médecine de précision s'appuie sur des données statistiques qui permettent de rattacher une personne à un groupe des personnes les plus semblables. Le risque est la disparition de la personne, de sa singularité au profit d'un corps numérique, virtuel.

Le patient doit rester au centre de l'équipe multidisciplinaire et le suivi des patients doit être réalisé dans un fort contexte explicatif.

La médecine de précision ne se résume pas aux 2 questions :

- ✓ il y a une drogue : quelle mutation peut être ciblée ? et inversement,
- ✓ une mutation est détectée, quelle drogue peut être utilisée ?

Une information au patient doit être faite, des documents explicatifs de la médecine de précision doivent être élaborés et mis à jour en permanence pour rendre compte

- ✓ de la complexité des traitements. Une mutation peut permettre une thérapie. Mais chaque tumeur contient 1,2 ou plusieurs altérations génétiques. Ceci amène l'association de plusieurs drogues lors du traitement.
- ✓ des effets secondaires associés à la thérapie ciblée orale.
- ✓ de la résistance aux traitements. Cette résistance est due à l'hétérogénéité des tumeurs, certains clones intratumoraux pouvant être insensibles aux drogues.
- ✓ de la distinction entre ce qui relève de la recherche et ce qui relève du soin. La recherche s'appuie sur des preuves et des faits alors que la clinique comporte des aléas et des risques.
- ✓ Il ne faut pas laisser d'illusions. Il n'y a pas de certitude que la médecine personnalisée va marcher et le temps est long entre la détection des mutations et la mise au point d'un traitement (5 à 10 ans).

Un point essentiel est le devoir d'explications et d'écoute pour les patients qui ne sont pas éligibles à la médecine de précision. Renforcer l'accompagnement pour ne pas permettre que s'installe un sentiment d'exclusion.

Le contexte français de la médecine de précision

Le modèle français de mise en place des plates-formes sur tout le territoire a été conçu avec des objectifs d'efficacité et d'égalité pour les patients.

Des développements sont encore à faire.

Les acteurs en jeu sont les chercheurs, les bioinformaticiens, les médecins, les enseignants et les industriels.

- ✓ Les chercheurs assurent le transfert des données de la paillasse au lit du malade.
- ✓ Les bioinformaticiens assurent les analyses des big data. A l'évidence ils ne sont pas en assez grand nombre face à l'expansion à venir du volume des données.
- ✓ Les médecins doivent bénéficier des avancées technologiques et disposer très vite d'informations de qualité pour les transférer au patient.
- ✓ Les enseignants doivent anticiper de nouveaux enseignements. De nouveaux cursus de biostatistiques et de bioinformatique doivent être mis en place. Les études de médecine doivent être réformées pour introduire des passerelles et décloisonner les disciplines médicales. Comment transférer au médecin les avancées technologiques ?
- ✓ Les industriels ne sont pas assez réactifs. Si les données issues de la recherche sont démontrées, les développements médicaux restent encore hypothétiques. Ceci explique que les industries sont assez peu réactives car les résultats ne sont pas surs. L'assurance d'un retour sur investissement des services Recherche et Développement aux industries pourrait être incitatif pour accélérer le développement de nouvelles molécules.

- ✓ La réglementation: les molécules doivent arriver plus rapidement dans le domaine public (les brevets doivent-ils être maintenus ?) Il faut absolument accélérer le processus des autorisations de mise sur le marché.

Les conséquences éthiques et juridiques de la médecine de précision

Les actions des ARS portent aussi sur l'éthique.

- ✓ Comment assurer l'accès de tous aux soins ? Les inégalités peuvent être géographiques. Mais elles sont surtout socio-culturelles et il est nécessaire d'assurer une formation des citoyens aux nouvelles médecines.
- ✓ Comment protéger l'accessibilité et la confidentialité des données concernant le patient ? Il faut mobiliser les compétences et trouver les moyens les plus efficaces pour garantir l'anonymat des données, surtout quand les transferts d'échantillons ou de données se font entre les labos au niveau national et international.
- ✓ Quelles conséquences éthiques et juridiques de la connaissance par le patient de sa médecine de précision ?

Le séquençage de l'ADN constitutionnel qui est réalisé en même temps que celui de l'ADN tumoral, donne des informations qu'il faut discuter avec le patient. En effet, la lecture de la séquence du génome normal (ADN constitutionnel) révèle des données génétiques (comme un gène de prédisposition, des polymorphismes incidents ou des gènes de maladie rare) dont la connaissance aura un impact familial. Il peut aussi être indicatif d'une sensibilité ou d'une résistance à un traitement.

Les limites entre le normal et le pathologique deviennent de plus en plus floues. Certaines mutations qui provoquent un cancer, apparaissent et sont donc désormais détectables des années avant le développement du cancer. Ainsi, le séquençage du génome chez des gens bien portants peut faire qu'ils aient connaissance de leur maladie avant d'en avoir les symptômes et pourront être en traitement avant d'être malades...



ScienSAs' est un réseau de l'Inserm entre scientifiques à la retraite et associations de malades.

ScienSAs' apporte la garantie que les chercheurs, ingénieurs et les associations inscrits sont connus de l'Inserm.

Soutenue par le Groupe de réflexion avec les associations de malades (Gram), ScienSAs' est une action lancée par la Mission Inserm Associations, du département de l'Information scientifique et de la communication, avec la collaboration du département des Ressources humaines.

Pour être membre du réseau

scienzas.inserm.fr

