



Séance commune Académie des sciences et Académie nationale de médecine

Organisée par Hugues de Thé, Membre de l'Académie des sciences
& Guy Leverger, Membre de l'Académie nationale de médecine

La médecine personnalisée en cancérologie

Mardi 23 avril 2013
à l'Académie des sciences
23 quai de Conti, Paris

13h30 – 14h00 Accueil

14.00 Introduction

Jean-François Bach, Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences
Raymond Ardaillou, Secrétaire perpétuel de l'Académie nationale de médecine

14.10

Kinases oncogéniques et thérapies ciblées en cancérologie digestive: vers une thérapie personnalisée

Eric Raymond, Service de cancérologie, Hôpital Beaujon, Clichy

14.40 Discussion

14.50

La leucémie myéloïde chronique : traitement ciblé par les inhibiteurs de tyrosine kinase

François Guilhot, Service d'onco-hématologie, université et CHU de Poitiers

15.20 Discussion

15.30

Manipulation des cellules Natural Killer : vers des thérapies personnalisées

Eric Vivier, directeur du centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, Marseille

16.00 Discussion

16.10

Stratégies innovantes en cancérologie, implications sanitaires et économiques.

Thomas Tursz, Institut Gustave Roussy, Villejuif

16.40 Discussion

16.50 Conclusions

Guy Leverger, Membre de l'Académie Nationale de Médecine
Service d'hématologie-immuno-oncologie pédiatrique, CHU Paris Est-Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau

Hugues de Thé, Membre de l'Académie des sciences
Inserm U 944, Hôpital Saint Louis, Université Paris 7, Paris

Introduction

Raymond ARDAILLOU, Secrétaire perpétuel de l'Académie nationale de médecine

Qu'est-ce que la médecine personnalisée?

On peut lui donner une double signification. C'est en premier adapter le médicament au mécanisme de la maladie préalablement identifié à partir de l'analyse du génome. C'est ensuite prédire l'évolution de la maladie et les effets du médicament qui a été choisi. Le terme de « personnalisé » a été critiqué parce que pouvant faire croire que le mécanisme de l'oncogenèse et le traitement retenu sont propres à un patient donné. Aussi parle-t-on plutôt maintenant de « médecine de précision » ou de « médecine stratifiée ». En effet, l'analyse du génome aboutit à subdiviser en sous groupes le cancer étudié. Un exemple frappant est celui du cancer colorectal qui est homogène histologiquement mais diversifié sur une base moléculaire puisqu'on distingue au moins 6 variétés dont les cancers avec mutation de K-ras, ceux exprimant des marqueurs de cellules souches et ceux montrant une instabilité des microsatellites.

Quelques conséquences de cette médecine de précision :

- 1- Classiquement, le traitement des cancers est fondé d'abord sur leur localisation. En fonction de cette localisation, on peut rechercher les mutations les plus fréquemment rencontrées dans ce type de cancer. Lorsqu'on remplace cette approche par l'analyse du génome, ou même de l'exome, il faut savoir distinguer les mutations dites « driver » jouant un rôle dans l'oncogenèse, des mutations dites « passager » dont le rôle pathogène est douteux. Il faut également identifier les mutations susceptibles d'être une cible thérapeutique comme celles qui intéressent les protéines kinases.
- 2- Classiquement aussi, on évalue en cancérologie l'effet d'un traitement par un essai randomisé, l'ensemble des patients recevant ou non le traitement testé après tirage au sort. Va-t-on maintenant sélectionner les patients porteurs d'un marqueur donné préalablement à l'essai pour évaluer l'efficacité d'un traitement ciblant ce marqueur ? On passerait d'une approche « probabiliste » à une approche « déterministe ».
- 3- Autre problème, l'analyse du génome de la tumeur explore la totalité du génome constitutionnel. Que fait-on des découvertes inattendues comme celle d'hétérozygotes porteurs de maladies récessives ? Doit-on ou non en faire part au patient ?
- 4- Enfin, quelques problèmes techniques : les tumeurs étant d'une grande hétérogénéité, la profondeur du séquençage, c'est à dire sa redondance, doit être suffisante pour ne laisser échapper aucune mutation. L'analyse et le stockage d'un énorme flux d'informations ne sont pas encore complètement résolus.

Au final, la question se pose de savoir s'il faut doter chaque hôpital d'une plateforme d'analyse complète du génome ou la réserver à des centres anticancéreux spécialisés. Quelques essais cliniques comparant les résultats de la médecine personnalisée fondée sur l'analyse du génome des tumeurs avec ceux de l'approche traditionnelle font apparaître un bénéfice pour la médecine personnalisée.

Kinases oncogéniques et thérapies ciblées en cancérologie digestive: vers une thérapie personnalisée

Eric RAYMOND, Service de cancérologie, Hôpital Beaujon, Clichy

Comprendre la biologie tumorale pour orienter la décision thérapeutique :

Un antibiogramme pour choisir un traitement fait désormais partie du quotidien des thérapeutes du cancer. Les outils de biologie moderne peuvent aujourd'hui être mis à la disposition des cliniciens pour leur permettre de disposer d'informations jusqu'alors inaccessibles pour mieux cerner la tumeur propre à chacun de leurs patients. Les outils existants nous permettent aujourd'hui de décrypter pour chaque tumeur : les mutations activatrices (profil mutationnel), les anomalies caryotypiques, le profil d'expression génique (génomique), la cartographie d'expression protéiques (protéomique), et d'activation de la signalisation (kinome). Intégrer ces informations dans un délai compatible avec une décision clinique se heurte encore à des difficultés techniques mais permet déjà pour les patients porteurs de cancer de l'estomac (surexpression de HER2), du pancréas (SPARC), des GIST (KIT, PDGFR), des tumeurs endocrines (VEGFR, mTOR), du colon (KRAS, VEGFR) et des hépatocarcinomes (VEGFR) de choisir 'à la carte' des inhibiteurs de kinase ayant la meilleure chance d'être efficace pour nos malades.

Enrichir nos connaissances grâce aux bases de données clinico-biologiques :

La cancérologie clinique peut-elle enrichir les connaissances en recherche fondamentale ? L'analyse des données biologiques de chaque patient est une source importante d'information pouvant enrichir nos connaissances sur le développement tumoral, la dérive phénotypique et le processus métastatique. Certaines approches biopsiques répétées et le développement d'analyses sanguines (cellules circulantes, ADN circulant) sont sources d'information et de validation d'hypothèses expérimentales développées sur des modèles de laboratoires.

Développer une médecine de précision et la thérapeutique personnalisée en cancérologie :

Les thérapies ciblées et les inhibiteurs de kinase sont des thérapies idéales pour développer une médecine de précision basée sur la caractérisation tumorale, afin de mieux servir les patients en leur offrant d'emblée les traitements les plus efficaces pour leur cas individuel de cancer. Il est probable que, dans les 5 prochaines années, se développeront les moyens pour répondre à ce nouveau mode d'exercice médical. Face à cet enjeu de complexité, il est essentiel d'orienter les structures de soins vers l'acquisition d'équipements dédiés aux unités de soins, de former les professionnels de santé à ces nouvelles techniques, et d'accélérer l'éducation thérapeutique des patients pour ces nouveaux traitements.

La leucémie myéloïde chronique : traitement ciblé par les inhibiteurs de tyrosine kinase

François GUILHOT, Inserm CIC 0802, Service d'onco-hématologie, université et CHU de Poitiers

La leucémie myéloïde chronique (LMC), cancer rare de la moelle osseuse, est inscrite dans le registre des maladies orphelines.

Cette leucémie est due à une anomalie acquise génétique : le chromosome de Philadelphie. Celui-ci produit une protéine (la protéine Bcr-Abelson) responsable de la multiplication des cellules et de la destruction de la moelle osseuse, d'où le décès inévitable, pour tous les patients par infection et hémorragies.

Pendant de nombreuses années seule la greffe de cellules souches ou des traitement par chimiothérapie et l'utilisation d'un médicament agissant sur le système immunitaire, l'interféron, ont permis d'améliorer le pronostic chez quelques patients.

Un groupe de chercheurs formé d'Alex Matter, Brian Druker, et Elisabeth Buchdunger chez Novartis, pensait que la protéine Bcr-Abelson était la cible sur laquelle il fallait travailler : ils ont lancé un programme portant sur la mise au point d'inhibiteurs de protéines. C'est au cours du printemps 1993 qu'une nouvelle molécule synthétisée, de bonne efficacité biochimique et semblant non toxique, le STI 571, a permis aux chercheurs de comprendre qu'ils tenaient entre leurs mains une molécule exceptionnellement active sur les cellules leucémiques tout en préservant les cellules saines. Les tests sur les modèles animaux ont été rapidement suivis d'essais cliniques.

Une intense collaboration entre chercheurs et cliniciens a rapidement conduit à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de cette nouvelle molécule, appelée imatinib ou Glivec®, facilement acceptée par les autorités de santé du fait des taux de réponse élevée et d'une survie significativement augmentée des patients.

La découverte de l'imatinib, première thérapeutique ciblée inhibant spécifiquement la protéine Bcr-Abelson, a donc constitué une réelle révolution dans la prise en charge thérapeutique de cette hémopathie maligne. Et du fait de son caractère spécifique, de sa facilité d'utilisation (une prise per os le matin), et surtout de sa remarquable efficacité, elle a supplanté toutes les thérapeutiques antérieures.

Des échecs sont cependant observés. La mise à disposition de nouvelles molécules comme le nilotinib, le dasatinib, le bosutinib et le ponatinib permet de redonner de l'espoir aux patients en échec de l'imatinib. Le type de résistance et les caractéristiques des patients expliquent la personnalisation du traitement par la sélection du bon inhibiteur.

Manipulation des cellules Natural Killer : vers des thérapies personnalisées

Eric VIVIER, directeur du Centre d'Immunologie de Marseille-Luminy, Marseille

Le système immunitaire nous protège contre les agressions externes, comme les infections microbiennes (virus, bactéries, parasites, champignons), mais aussi contre les agressions internes, comme les cancers. L'efficacité du système immunitaire à éliminer ces agresseurs est très finement contrôlée, permettant ainsi au système immunitaire de ne pas attaquer l'organisme sain lui-même. Les dérèglements de ces systèmes de régulation de l'immunité sont d'ailleurs à l'origine de pathologies inflammatoires qui peuvent être graves, telles que les maladies auto-immunes et les allergies. L'une des découvertes récentes en immunologie a été de révéler l'existence de molécules inhibitrices qui participent à la régulation du système immunitaire. Ainsi des récepteurs inhibiteurs exprimés à la surface de cellules de l'immunité, comme les lymphocytes, peuvent bloquer les réactions immunitaires.

Des innovations thérapeutiques en transplantation hématopoïétique ont montré l'efficacité de certains récepteurs inhibiteurs, appelé KIR, quant ils sont exprimés à la surface des cellules Natural Killer (NK), des lymphocytes cytotoxiques qui peuvent sélectivement tuer des cellules stressées comme les cellules tumorales ou les cellules infectées par des microbes. Sur ces bases et en partenariat avec la société de biotechnologie Innate-Pharma (<http://www.innate-pharma.com/fr>), nous avons contribué au développement d'un nouveau médicament, un anticorps monoclonal humain Lirilumab (IPH2102/BMS-986015), qui bloque l'action des récepteurs KIR des cellules NK. En bloquant ces récepteurs, Lirilumab favorise l'activation des cellules NK, et, potentiellement, la destruction des cellules tumorales par ces dernières. Après des essais précliniques chez la souris et de phase 1 couronnés de succès, ce nouveau médicament est à l'essai en phase II dans le traitement de 2 types de leucémies, le myélome multiple et les leucémies aiguës myéloïdes, et en phase I en combinaison dans des indications de tumeurs solides.

Ce nouveau traitement s'inscrit dans la dynamique actuelle de génération d'anticorps, médicaments qui bloquent les récepteurs inhibiteurs qui sont exprimés par les lymphocytes comme CTLA-4 (ipilimumab; YERVOY) et PD-1 (nivolumab ; BMS-936558). L'efficacité clinique de ces anticorps est très encourageante dans plusieurs types de cancers comme le mélanome métastatique, le cancer prostatique et le cancer du poumon non à petites cellules. Il est d'autant plus remarquable que, quand le bénéfice clinique est présent, il est à long terme. Cela étant, ces traitements ne semblent apporter un bénéfice clinique que chez une sous population de patients (environ 20% pour Yervoy), suscitant donc plus d'investigations pour mieux comprendre les bases de leur efficacité, afin de personnaliser de manière optimale l'utilisation de ces nouvelles thérapies basées sur les anticorps et bloquant l'inhibition.

Stratégies innovantes en cancérologie, implications sanitaires et économiques

Thomas TURSZ, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Depuis plusieurs années, diverses données ont complètement modifié notre vision de l'hétérogénéité des tumeurs humaines et des voies d'avenir dans le traitement des patients cancéreux.

L'analyse génomique transcriptionnelle des cellules tumorales humaines a montré la diversité des profils d'expression génique à l'intérieur même d'un même type de cancer (cancer du sein, mélanome, cancer broncho-pulmonaire). Ces profils génomiques différents correspondent souvent à des différences profondes dans le pronostic et/ou dans la réponse tumorale à tel ou tel agent anti-cancéreux. Ces travaux ont montré les limites de l'analyse et de la classification des tumeurs sur la base seule de la morphologie des tissus cancéreux de l'anatomie pathologique classique, et montre la nécessité de compléter cette classification morphologique par une classification génétique et moléculaire.

Le séquençage complet du génome des cellules tumorales humaines a montré que cette hétérogénéité était encore plus grande, par la présence dans l'ADN tumoral de mutations en beaucoup plus grand nombre qu'attendu, et dont la fréquence s'accroît au cours de l'évolution de la maladie, du fait de l'instabilité génétique des cellules cancéreuses et de leur sélection 'darwinienne' par les traitements eux-mêmes, aboutissant à des tumeurs de plus en plus résistantes aux traitements conventionnels.

Cette diversité génétique conduit certains à penser que chaque tumeur humaine est de fait unique par ses caractéristiques génétiques et devrait donc bénéficier en théorie d'un traitement personnalisé adapté aux anomalies moléculaires qui la caractérisent.

De plus, l'industrie pharmaceutique s'est engouffrée dans cette voie, et plus de 80% des médicaments anti-cancéreux actuellement en cours de développement sont de fait des agents ciblés inhibant les fonctions de telle ou telle molécule mutée ou hyperactive dans certains types de tumeurs. Ces nouveaux médicaments s'adressent donc à de petites populations de malades, dont les cellules tumorales sont effectivement porteuses de l'anomalie moléculaire ciblée par la drogue. Cette approche a déjà conduit à un nombre limité, mais spectaculaire, de rémissions chez des patients résistants à tous les traitements conventionnels, en particulier dans certains cas de mélanomes, de cancers du sein, du poumon, du rein, de la thyroïde et de sarcomes. Cependant, même dans ces cas, des échecs ou des récives apparaissent, liés en règle à l'existence de nouvelles mutations permettant aux cellules cancéreuses de contourner l'action du médicament.

L'avenir sera donc apparemment à des combinaisons de médicaments ciblés, administrés pour de longues périodes, voire à vie, alors que les toxicités à long terme de ces nouveaux agents sont pratiquement inconnues. Ces nouvelles approches vont nécessiter l'élaboration d'une stratégie d'ampleur nationale, voire européenne, pour faciliter l'accès au séquençage à haut débit des tumeurs de leurs récives et de leurs métastases, de nouvelles méthodologies plus rapides et moins coûteuses d'essais thérapeutiques et de régulation de mise sur le marché de nouveaux types d'alliances entre mondes hospitaliers et industriels et surtout l'élaboration de nouveaux modèles d'analyse médico-économique rendant supportable un tel effort stratégique. Cependant, cet effort est probablement nécessaire et à terme rentable, quand on tient compte des limites et des insuffisances des stratégies actuelles de traitement des cancers, qui imposent à tous les malades des traitements lourds, toxiques, pour le bénéfice de quelques uns, que la clinique et l'anatomo-pathologie conventionnelles n'ont pas les capacités de reconnaître à l'avance.

L'objectif de la médecine personnalisée est certes de « prescrire les bons médicaments aux bons malades », mais bien aussi d'éviter les traitements inutiles, toxiques qui sont aujourd'hui largement prescrits aux patients cancéreux, en particulier en cas de récive ou de métastases.