

AACR 2015 : les avancées et les défis de la médecine personnalisée

AACR Congress 2015: Advances and Challenges in Personalized Medicine

D.G. Soares · J.-P. Lotz

© Lavoisier SAS 2015

Cette année, le congrès de l'American Association for Cancer Research (AACR) a été conduit d'une manière unique, car toutes les présentations se sont concentrées sur la thématique centrale de la réunion : comment apporter les découvertes de la recherche aux patients. Aujourd'hui, ce transfert de connaissances prend beaucoup moins de temps qu'il y a quelques années et se traduit d'ores et déjà par une amélioration de la prévention, du diagnostic et des stratégies de traitement.

Grâce à l'emploi d'approches multidisciplinaires et à la puissance développée par les outils de génomique et de bio-informatique de dernières générations, la recherche sur le cancer connaît des avancées majeures. Parmi celles-ci, l'essor des thérapies ciblées qui proposent une prise en charge de plus en plus adaptée au profil moléculaire des tumeurs de chaque patient en est certainement l'exemple le plus typique.

C'est une nouvelle ère dans la lutte contre le cancer, ce que l'on appelle la médecine personnalisée. Néanmoins, bien que l'utilisation des thérapies ciblées se soit traduite, dans certains cas, par une amélioration de la survie des patients traités, la résistance aux médicaments continue d'être un problème majeur voire un événement inévitable en clinique.

Ainsi, des limites importantes à la médecine dite de précision doivent être considérées, en particulier si l'on accepte l'idée que le cancer est une maladie évolutive et hétérogène. Par exemple, la coexistence de plusieurs sous-clones cellu-

lares au sein d'une même tumeur, aux caractéristiques moléculaires et pharmacologiques distinctes, implique que les stratégies thérapeutiques appliquées puissent être efficaces contre une partie de la tumeur mais pas contre sa totalité. En outre, les différences entre tumeurs primitives et métastases constituent un défi pour la médecine personnalisée et, notamment, pour l'identification de biomarqueurs prédictifs de réponse à un traitement donné.

Pour que cette stratégie de précision soit réellement efficace, la réalisation de biopsies multiples à des endroits distincts de la tumeur, mais aussi tout au long de la durée du traitement, est nécessaire et constitue aujourd'hui un défi majeur. En considérant le caractère invasif de telles biopsies (et les coûts associés à ces procédures), la réalisation de biopsies liquides émerge comme une solution alternative. La détection de l'ADN tumoral circulant ou des cellules tumorales circulantes, suivie de leur caractérisation moléculaire, se révèle utile et prometteuse pour guider le traitement grâce à une surveillance en série.

De plus, afin de surmonter la problématique de l'hétérogénéité tumorale, de nouveaux outils prometteurs se développent, tels que la modélisation mathématique ou les techniques d'imagerie capables de recueillir des données sur le microenvironnement des tumeurs, leurs métabolismes et leurs taux de prolifération. Enfin, nous ne pouvons pas oublier de mentionner qu'au cours de ces dernières années, comme un effort pour personnaliser la thérapie, il y a eu un grand intérêt pour l'utilisation de modèles de tumeurs humains *in vivo*, via l'utilisation de xénogreffes dérivées du patient (modèles PDX, souris avatars), et pour la conception de nouveaux essais thérapeutiques. Ces avatars permettent en effet pour chaque patient d'avoir un modèle de croissance de leur tumeur dans un système *in vivo*, conduisant à l'identification de protocoles thérapeutiques personnalisés. Cependant, compte tenu de l'importance accrue de l'immunothérapie dans le traitement du cancer, et donc de l'investigation des cibles thérapeutiques touchant le système immunitaire, le développement de nouveaux modèles PDX dans des souris dont le système immunitaire a été humanisé est une approche émergente qui constitue un enjeu majeur de recherche dans ce domaine.

D.G. Soares (✉)

Alliance pour la recherche en cancérologie – APREC,
service d'oncologie médicale–hôpital Tenon,
hôpitaux universitaires de l'Est-Parisien (AP–HP),
4, rue de la Chine, F-75970 Paris, France
e-mail : daniele.grazziotin-soares@aphp.fr

J.-P. Lotz (✉)

Service d'oncologie médicale et de thérapie cellulaire–hôpital
Tenon, hôpitaux universitaires de l'Est-parisien (AP–HP),
alliance pour la recherche en cancérologie – APREC,
institut universitaire de cancérologie,
université Pierre-et-Marie Curie,
4, rue de la Chine, F-75970 Paris, France
e-mail : jean-pierre.lotz@aphp.fr

Face à toutes ces innovations, les chimiothérapies, bien que considérées comme des thérapies non spécifiques, ont encore une place essentielle dans le traitement du cancer en situations adjuvante, néoadjuvante et métastatique. Ici aussi, la recherche a progressé en développant des nouvelles stratégies innovantes fondées sur l'utilisation de thérapies systémiques cytotoxiques. Généralement, les chimiothérapies agissent certes sur les cellules tumorales mais aussi sur l'environnement tumoral et sur les cellules normales du patient, induisant notamment des effets toxiques indésirables. Des nouvelles molécules agissant tel un « cheval de Troie » (« *smart bombs* ») ont été récemment développées pour pénétrer dans l'environnement particulier de la tumeur (acide et hypoxique) et y délivrer localement l'agent toxique (chimiothérapie), réduisant ainsi les effets collatéraux sur les tissus normaux. De plus, aujourd'hui, nous savons que certaines molécules de chimiothérapie modulent également les réponses immunitaires. Ces observations suggèrent l'élaboration de combinaisons efficaces de ces agents avec des immunothérapies pour en améliorer l'activité. D'autres approches encore plus innovantes, fondées sur les principes de la dynamique évolutive des tumeurs, ont été élaborées. Ces approches suggèrent d'utiliser la chimiothérapie comme une thérapie adaptative dont le but ne serait plus curatif telle qu'elle est considérée aujourd'hui, mais de traiter le cancer comme une maladie chronique contrôlable à l'image de ce qui est fait pour certaines maladies infectieuses.

Au-delà de son utilisation dans le diagnostic et le traitement, la médecine personnalisée a aussi fait l'objet des plu-

sieurs présentations sur son rôle dans la prévention du cancer. Cela a été par exemple le cas de l'utilisation de l'aspirine dans la prévention du cancer colorectal (CCR) par la mesure faite du niveau d'expression de certains gènes et par la caractérisation de certains polymorphismes capables d'identifier les populations à risque élevé de développer un CCR.

Enfin, bien que beaucoup de progrès aient été faits grâce à l'utilisation de la médecine personnalisée, il est important de rappeler que les mesures de santé publique, notamment l'éducation et l'information du public sur les facteurs de risque mais aussi sur les pratiques de dépistage, ont entraîné une importante réduction de la mortalité par cancer.

En conclusion, la réunion de l'AACR de cette année nous a montré que malgré les progrès déjà réalisés, il est nécessaire de poursuivre nos réflexions sur le mode évolutif des cancers pour développer, grâce à des approches multidisciplinaires, des projets de recherche qui se traduiront en stratégies thérapeutiques efficaces avec un réel bénéfice pour les patients. Pour cela, les efforts des scientifiques doivent continuer à être soutenus par de forts investissements financiers, et cela doit être considéré comme une priorité pour garantir une recherche d'excellence. À l'inverse, si tel n'est pas le cas, un soutien financier insuffisant pourrait conduire les chercheurs à proposer des idées moins innovantes et surtout inapplicables aux patients. D'un point de vue économique, l'investissement dans la recherche et l'utilisation de ces nouvelles technologies favoriseront, dans le futur, l'équilibre des coûts en évitant notamment la prescription de traitements inutiles et inefficaces.