

# La médecine conduite par biomarqueurs pour le développement des nouveaux anti-cancéreux

Rosy Ghanem

► **To cite this version:**

Rosy Ghanem. La médecine conduite par biomarqueurs pour le développement des nouveaux anti-cancéreux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02336382

**HAL Id: dumas-02336382**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02336382>**

Submitted on 28 Oct 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

Année 2019

Thèse n°71

THESE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par GHANEM, Rosy

Né(e) le 28/05/1992 à BORDEAUX

Le 12 juillet 2019

La médecine conduite par biomarqueurs pour le  
développement des nouveaux anti-cancéreux

Sous la direction de : Professeur Nicolas SEVENET

Membres du jury :

Dr Thomas Trian  
Dr Barbara LORTAL  
Dr Sarah DJABAROUTI

Président  
Examineur  
Examineur



*"Et en suivant notre volonté et le vent, nous pouvons simplement aller là où  
personne n'a été" —Maynard James Keenan*

# Remerciements

## Aux Président et membres du jury

**Dr Thomas Trian, Dr Barbara Lortal et Dr Sarah Djabarouti**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail de thèse et de siéger parmi les membres du jury

## A mon directeur de thèse

**Professeur Nicolas Sevenet**

Merci d'avoir accepté la direction de cette thèse ainsi que pour les corrections apportées à ce document.

## Aux membres de mon équipe « Thérapie génique et transferts de gènes » de l'Unité INSERM 1078

**Professeur Tristan Montier**

Pour les nombreux conseils prodigués durant la rédaction de cette thèse. Merci de m'avoir laissé le temps de l'écrire. Promis, de la prochaine, j'en serai fière !

**Docteur Pierre-François Dupré**

Pour le cours improvisé sur le cancer du sein et des ovaires, merci de m'avoir accordé de ton temps.

A tous les stagiaires qui auront pris la peine de relire le manuscrit et notamment **Tanguy Haute** pour la bibliographie sur TRAIL.

A tout le reste de l'équipe TGC, **Professeur Pierre Lehn, Docteur Tony Le Gall, Docteur Frédérique D'Arbonneau, Docteur Véronique Laurent et Yann Le Guen.**

### **A mes amis**

Jodie, Clémentine, Aurélie, Jean-Baptiste, Guillaume, Nishal et Laurie M. Merci à vous tous pour ces 6 années d'études de pharmacie. Laurie L et Myriam, hâte de vous revoir pour nos prochains voyages.

Merci à toi Jérémy pour la citation et pour le soutien apporté autour d'un verre.

### **A ma famille**

Merci du soutien et des encouragements, sans vous je ne serais pas là aujourd'hui...

# Sommaire

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>9</b>
<b>Liste des illustrations .....</b>	<b>12</b>
<b>Introduction .....</b>	<b>15</b>
<b>I) Epidémiologie du cancer.....</b>	<b>15</b>
<b>II) Physiopathologie des tumeurs.....</b>	<b>17</b>
a. Caractéristiques des cellules cancéreuses.....	17
b. Le cycle cellulaire .....	18
c. Interconnexion des voies de signalisation, cycle cellulaire et cancer .....	20
1. Les gènes suppresseurs de tumeur .....	20
2. Les oncogènes .....	21
d. Oncogenèse .....	23
e. Traitements conventionnels du cancer .....	25
1. La résection tumorale.....	25
2. La radiothérapie .....	25
3. La chimiothérapie systémique anti-tumorale .....	25
<b>III) Notion de coût économique de la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancer.....</b>	<b>27</b>
<b>Chapitre I : Thérapies ciblées anti-tumorales.....</b>	<b>29</b>
<b>I) La médecine de précision.....</b>	<b>29</b>
a. Les biothérapies et thérapies ciblées .....	30
b. L'immunothérapie .....	34
c. Les biomarqueurs .....	36
d. Découverte et développement de biomarqueurs.....	38
e. Tests et marqueurs compagnons .....	40
<b>II) Les difficultés liées au développement de nouvelles molécules à activité antitumorale.....</b>	<b>42</b>

a.	Phénomène de résistance et échappement thérapeutique .....	42
b.	Difficultés intrinsèques .....	44
1.	Microenvironnement tumoral.....	44
2.	Hétérogénéité tumorale.....	46
c.	Difficultés extrinsèques .....	48
1.	La physiologie tumorale et modèle d'étude in vitro .....	48
2.	Les modèles d'étude in vivo .....	50
<b>III)</b>	<b>Nouvelles approches thérapeutiques antitumorales .....</b>	<b>52</b>
a.	La vectorisation de molécules thérapeutiques .....	52
b.	La thérapie génique dans le cancer .....	54
1.	Les microARNs .....	54
2.	Les ARN interférant .....	56
3.	Les gènes suicides.....	57
c.	Thérapie cellulaire .....	58
<b>Chapitre II :</b>	<b>L'avènement de la médecine génomique.....</b>	<b>60</b>
<b>I)</b>	<b>L'analyse du génome comme biomarqueur .....</b>	<b>60</b>
a.	Notions de génétique .....	60
b.	Techniques d'analyse du génome .....	61
1.	Séquençage de Sanger .....	61
2.	Séquençage Illumina .....	62
3.	Séquençage par incorporation de proton .....	62
c.	La pharmacogénétique .....	63
d.	La pharmacogénomique .....	65
<b>II)</b>	<b>Applications des biomarqueurs dans le cancer .....</b>	<b>66</b>
a.	Applications courantes de biomarqueurs .....	66
1.	Le cancer du sein .....	66
2.	Le cancer ovarien et BRCA.....	68
3.	KRAS et le cancer colorectal .....	69
4.	Les enzymes du métabolisme .....	70
b.	Biomarqueurs en cours d'étude .....	72



1. Les cellules tumorales circulantes .....	72
2. L'ADN tumoral circulant .....	73
3. Les microARNs .....	73
4. Les exosomes.....	75
<b>III) Etude clinique conduite par biomarqueurs.....</b>	<b>78</b>
a. Le coût des études cliniques.....	78
b. Probabilité de réussite des études cliniques.....	81
c. Conduite des études cliniques prenant en compte des biomarqueurs .....	83
<b>IV) L'application de la médecine génomique .....</b>	<b>85</b>
a. Plan France médecine génomique 2025 .....	85
b. Les limites de l'approche .....	88
c. L'aspect éthique.....	89
<b>Conclusion .....</b>	<b>92</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>95</b>

## Liste des abréviations

<b>5-FU</b> : 5-fluorouracile	<b>CKI</b> : Cyclin Kinase Inhibitor
<b>ABC</b> : ATP binding cassette	<b>CE</b> : Communauté européenne
<b>ADN</b> : Acide désoxyribonucléique	<b>CEA</b> : Commissariat de l'Énergie Atomique
<b>α-GT</b> : α-glycosyltransférase	<b>CPP</b> : Comité de protection des personnes
<b>AKT/PKB</b> : Protéine kinase B	<b>CYP</b> : Cytochrome
<b>AMM</b> : Autorisation de mise sur le marché	<b>DMDIV</b> : Dispositif médical de diagnostic <i>in vitro</i>
<b>ANSM</b> : Agence nationale de sécurité du médicaments	<b>ddNTP</b> : Désoxynucléotides triphosphate
<b>ARN</b> : Acide ribonucléique	<b>DPD</b> : dihydropyrimidine deshydrogenase
<b>ARNm</b> : Acide ribonucléique messenger	<b>dNTP</b> : Didésoxynucléotides triphosphate
<b>ASMR</b> : Amélioration du service médical rendu	<b>EFS</b> : Etablissement Français du sang
<b>AURAGEN</b> : Auvergne-Rhône-Alpes Génomique	<b>EGF</b> : Epidermal growth factor
<b>CAF</b> : Cancer associated fibroblast	<b>EGFR</b> : Epidermal growth factor receptor
<b>CAGR</b> : Compound Annual Growth Rate	<b>ELISA</b> : enzyme-linked immunosorbent assay
<b>CAR-T</b> : Chimeric antigen receptors T cells	<b>EMA</b> : European medical agency
<b>CCL2</b> : Chemokine ligand 2	<b>ESCRT</b> : endosomal sorting complex required for transport
<b>CCM</b> : Cerebral Cavernous Malformations	<b>EU</b> : Union Européenne
<b>CD</b> : Cluster de différenciation	<b>FADD</b> : Fas-Associated protein with death domain
<b>CDK</b> : cyclin-dependent kinase	

**FDA** : Food and drug administration

**FISH** : fluorescence in situ hybridization

**GAP** : GTPase-activating proteins

**GDP** : Guanosine diphosphate

**GEF** : Guanine nucleotid exchange factor

**GTP** : Guanosine triphosphate

**Her2/neu** : Human epidermal growth factor receptor 2

**HPV** : Human Papillomavirus

**ICGC** : International Cancer Genome Consortium

**Ig** : Immunoglobuline

**IHC** : Immunohistochemistry

**IL** : Interleukine

**INCa** : Institut National du cancer

**InVS** : Institute de veille sanitaire

**INSERM** : Institut national de la santé et de la recherche médicale

**k-Ras** : V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

**M1/M2** : Macrophage de type 1/2

**MGMT** : Méthyle guanine méthyle transférase

**miARN** : micro-ARN

**MMP** : Métalloprotéinase matricielle

**NGS** : Next generation sequencing

**NIH** : National Institutes of Health

**NK** : Natural killer

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**PARP** : Poly(ADP-ribose) polymerase

**PCR** : Polymerase chain reaction

**PD** : Pharmacodynamie

**PD-1** : Programmed cell death 1

**PDGFR** : Platelet-derived growth factor

**PDL-1** : Programmed cell death 1 ligand

**PEG** : Polyethylene glycol

**PI3K** : Phosphoinositide 3-kinase

**PK** : Pharmacocinétique

**R&D** : recherche et développement

**Rb** : Retinblastoma

**RCMI** : Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité

**RISC** : RNA-induced silencing complex

**RT-qPCR** : Rétrotranscription quantitative PCR

**SeqOIA** : Sequencing, Omics, Information Analysis

**siARN** : small interferant ARN

**SNP** : Single nucleotide polymorphism

**TAM** : Tumor associated macrophage

**TGCA** : The Cancer Genome Atlas

**TRAIL** : Tumor Necrosis Factor Related-Apoptosis-Inducing Ligand

**TRBP** : Transactivation-responsive RNA-binding protein

**UGT1A1** : UDP-glycosyltransferase 1 polypeptide A1

**VEGF** : Vascular endothelial growth factor

**WT1** : Wilms' Tumor 1

## Liste des illustrations

**Figure 1** : Projection d'incidence et de mortalité en 2017 –INCa-

**Figure 2** : Phénomène d'immuno-editing

**Figure 3** : Le cycle cellulaire

**Figure 4** : Phosphorylation de Rb par le complexe cycline/Cdk permettant la libération de E2F sous forme activée et le passage en phase S

**Figure 5** : Répartition des dépenses de R&D des entreprises du médicament en France en 2015

**Figure 6** : Principe de la médecine personnalisée A) Le traitement A est donné à 100% des patients peu importe leurs caractéristiques génétiques et biologiques B) Le traitement est adapté aux particularités des patients pour en maximiser l'efficacité et en diminuer les effets toxiques

**Figure 7** : Part des thérapies ciblées dans l'arsenal thérapeutique autorisé dans le cancer en 2015

**Figure 8** : Voie de signalisation du VEGFR2

**Figure 9** : Stratégie thérapeutique de l'inhibition de l'interaction PD-1/PD-L1

**Figure 10** : Rôle des biomarqueurs dans la médecine personnalisée

**Figure 11** : Mécanismes d'échappement thérapeutique A) échappement *de novo* B) mécanisme de résistance monoclonale C) mécanisme de résistance polyclonale

**Figure 12** : Microenvironnement tumoral contenant des cellules tumorales, des cellules souches tumorales, des cellules endothéliales, des péricytes, des fibroblastes et des cellules immunitaires

**Figure 13** : Polarisation des macrophages en M1 et M2

**Figure 14** : Hétérogénéité tumorale a) apparition linéaire et séquentielle de sous-clone b) progression divergente entraînant une pluralité de phénotype cellulaire

**Figure 15** : Différents types de vecteurs utilisés pour la délivrance de molécules

**Figure 16** : Biogenèse de mi-ARN

**Figure 17** : Différentes cibles potentielles des siARN

**Figure 18**: Activation de l'apoptose par la fixation de TRAIL sur son récepteur

**Figure 19** : Principe de la thérapie à base de CAR-T

**Figure 20** : Technique de séquençage Illumina

**Figure 21** : Détermination du profil de réponse à un médicament, individualisé, basé sur la dimension génique du patient

**Figure 22** : Rôle de la pharmacogénomique dans les études cliniques

**Figure 23** : Voie de signalisation de HER2 et principaux traitement de biothérapies

**Figure 24** : Mécanisme d'action des inhibiteurs de PARP

**Figure 25** : Rôle de la protéine Ras dans la transduction du signal par l'EGF récepteur

**Figure 26** : Machinerie intracellulaire de la biogenèse et de la sécrétion des exosomes

**Figure 27** : Rôle potentiel des exosomes dans la communication cellulaire, exemple du microenvironnement cellulaire dans le cancer des corticosurrénales

**Figure 28** : Répartition du nombre d'études cliniques en France par aire thérapeutique (toutes phases confondues)

**Figure 29** : Prix des études cliniques (millions de dollars) en 2016 par aire thérapeutique et par phase (aux Etats-Unis)

**Figure 30** : Probabilité de passage à la phase supérieur lors du développement d'anticancéreux

**Figure 31** : Design des études cliniques basé sur l'utilisation de biomarqueurs

**Figure 32** : Les plateformes de France génomique

**Tableau 1** : Principaux gènes impliqués dans le développement de tumeurs

**Tableau 2** : Liste des principales biothérapies utilisées en cancérologie

**Tableau 3** : Classification des biomarqueurs selon leur usage

**Tableau 4** : Nombre de recherches de marqueurs prédictifs de la réponse à une thérapie ciblée, réalisés par les plateformes de génétique moléculaires ou les laboratoires d'oncogénétique en 2013

**Tableau 5** : Liste de candidats médicaments ayant échoué pour une certaine indication thérapeutique en essai clinique en 2017

**Tableau 6** : Exemples de vecteurs non viraux pour la délivrance de molécules

**Tableau 7** : Liste non exhaustive de biomarqueurs utilisés en clinique pour le diagnostic et l'adaptation au traitement en oncologie

**Tableau 8** : Exemples de micro-ARN biomarqueurs pour le diagnostic, le pronostic et le suivi de différents cancers

## Introduction

### I) Epidémiologie du cancer

En France, l'incidence du cancer était estimée à 385 000 nouveaux cas en 2015, représentés par 211 000 hommes et 174 000 femmes avec un sex-ratio de 1,2 [1]. Le dernier rapport publié par l'InVS en janvier 2018, montre qu'en 2017 en France métropolitaine, le nombre de nouveaux cas de cancer est de 214 000 chez l'homme et 185 500 chez la femme [2] (**figure 1**). Par rapport à 2015, ce taux est en augmentation de 1,4% pour l'homme et de 5,9% pour la femme. Chez les hommes, l'incidence est la plus élevée pour le cancer de la prostate, le cancer du poumon et le cancer colorectal. En revanche, chez les femmes, le cancer du sein est le plus fréquent suivi par le cancer colorectal et le cancer du poumon [2].

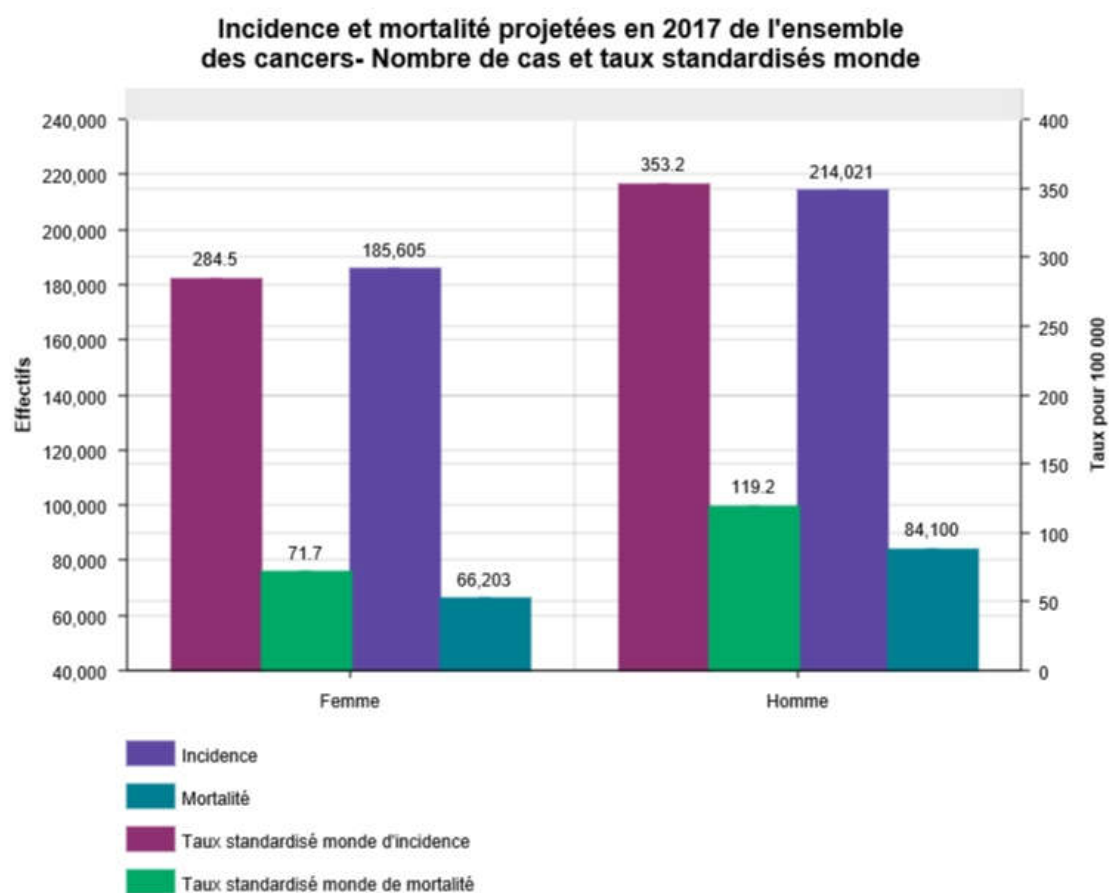


Figure 1 : Projection d'incidence et de mortalité en 2017 - INCa - [2]



Concernant la mortalité, le cancer représentait, en 2015, 8,8 millions de décès dans le monde dont 150 000 en France [1] [3]. Cette pathologie est l'une des principales causes de décès au côté des maladies infectieuses et des maladies du système cardiovasculaire. Selon les projections de l'OMS la mortalité causée par le cancer atteindra 13,1 millions de décès en 2030 dans le monde [4]. Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer chez les hommes suivi par les cancers colorectaux et de la prostate. Chez les femmes, 65 000 décès ont été comptabilisés en 2015 principalement dus au cancer du sein suivis par le cancer du poumon et le cancer colorectal. Contrairement à l'incidence, le taux de mortalité par cancer est en constante diminution [5]. Cette tendance s'explique par une amélioration du dépistage qui se fait plus précocement, de la prise en charge du patient et de l'apparition de nouveaux médicaments. La survie à 5 ans est également en progression mais il existe une disparité entre les cancers.

Selon l'OMS, un tiers des cancers serait évitable [6]. Plusieurs programmes de prévention du cancer ont été mis en place notamment par la lutte contre le tabagisme. En effet, ce dernier représente un facteur de risque élevé de développement de cancer mais reste un facteur de risque évitable. Il est à l'origine de 22% des décès par cancers par an. D'autres facteurs de risques sont également imputés au mode de vie. La sédentarité, l'obésité et le surpoids ainsi que l'alimentation et la consommation d'alcool influencent directement sur la survenue du cancer. Des programmes nationaux sont mis en place dans plusieurs pays afin de former la population à adopter un mode de vie sain. La pollution environnementale que ce soit en extérieur ou à l'intérieur des habitations, constitue un facteur de risque en nette augmentation dans les pays en développement, particulièrement en Asie où l'utilisation du charbon comme principale source d'énergie entraîne une pollution importante de l'air environnant.

De plus, une étude menée en France, en 2016 en collaboration avec le réseau français des registres des cancers, a montré qu'il existait une influence socio-économique sur l'incidence des cancers [7]. Les résultats obtenus ont mis en évidence l'augmentation du risque de cancer des voies pulmonaires et digestives chez les populations appartenant aux classes sociales modestes. En effet, ces dernières sont plus facilement exposées aux facteurs de risques (tabagisme, exposition professionnelle, polluants atmosphériques).

## II) Physiopathologie des tumeurs

### a. Caractéristiques des cellules cancéreuses

Selon l'OMS, le cancer est un terme générique regroupant un ensemble de maladies capables de se développer dans toutes les parties de l'organisme. La caractéristique principale du cancer est la prolifération anormale de cellules. Ces dernières possèdent également la capacité de se disséminer dans l'organisme et sont donc à l'origine du développement de métastases dans d'autres organes. Cette prolifération anarchique, non organisée, de cellules échappe au contrôle du cycle cellulaire. De manière générale, plus une cellule est différenciée, moins elle prolifère. Cela signifie que plus une tumeur est agressive, moins la cellule est différenciée.

Plusieurs caractéristiques communes sont retrouvées aux cellules cancéreuses. Dans les années 2000, Hanahan et Weinberg identifient ces caractéristiques et les désignent sous le terme de « Hallmarks of cancer » [8] :

- Maintien des signaux de prolifération avec une perte d'inhibition de contact
- Echappement aux signaux d'arrêt de croissance
- Evitement aux cellules du système immunitaire
- Arrêt de l'apoptose et immortalité
- Promotion de l'inflammation
- Capacité d'évasion et de métastase
- Induction de l'angiogenèse
- Instabilité génomique
- Résistance à la mort cellulaire
- Dérégulation du métabolisme énergétique

Connaître ces caractéristiques permet de déterminer et comprendre de manière plus spécifique les événements qui sont à l'origine de l'émergence et du maintien du phénotype tumoral.

L'agilité de la tumeur à échapper au système immunitaire est l'un des marqueurs du cancer. Ce phénomène d'« immuno-editing » [9] peut être caractérisé en trois étapes (**figure 2**) :

- **1) Elimination** : correspond à l'immuno-surveillance, le système immunitaire via les cellules CD4+ et CD8+ permet l'élimination des cellules cancéreuses (**figure 2a**)
- **2) Etat d'équilibre** : représente l'étape durant laquelle la tumeur est en dormance c'est-à-dire qu'elle ne grossit ni ne diminue, avec une sélection et une promotion d'une génération de cellules tumorales qui ont la capacité de survivre à l'attaque du système immunitaire (**figure 2b**)
- **3) Echappement** : processus lorsque la tumeur échappe complètement au système immunitaire chez les personnes immunocompétentes. La masse tumorale se met alors à grossir et la tumeur devient agressive (**figure 2c**)

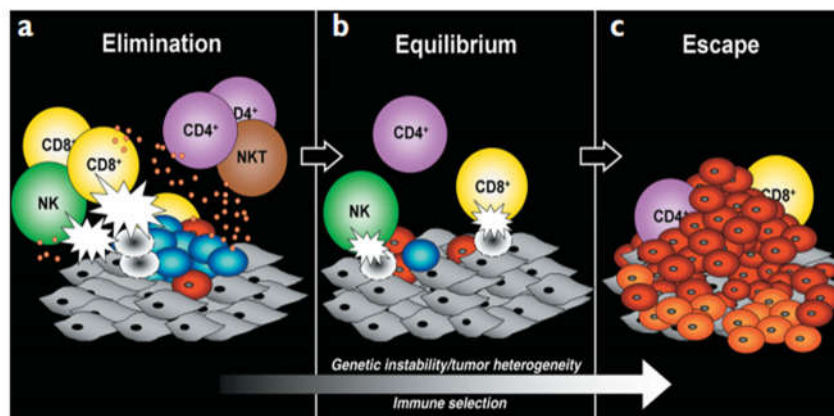


Figure 2 : Phénomène d'immuno-editing [9]

## b. Le cycle cellulaire

L'homéostasie cellulaire se définit comme un équilibre entre la survie et la mort cellulaire. En effet, pour maintenir un pool constant de cellules, il existe une régulation du nombre de cellule par deux grands processus biologiques, la division cellulaire et l'apoptose. La division cellulaire correspond à l'ensemble des étapes au cours desquelles les cellules dupliquent leurs constituants avant de se diviser en deux parties égales. Ce cycle cellulaire est composé d'une étape d'interphase et d'une phase de mitose (phase M) (**figure 3**). Pour rappel, la mitose est composée de quatre étapes, la prophase, la métaphase, l'anaphase et la télophase. L'interphase, quant à elle, est subdivisée en trois phases, la phase G1, la phase de synthèse S

et la phase G2. Les cellules en dehors du cycle cellulaire sont maintenues en phase G0 et sont dites quiescentes. La mitose est la phase pendant laquelle une cellule mère donne deux cellules filles identiques. Cette étape est suivie par la phase G1, la cellule reste à ce moment-là active métaboliquement et continue de croître. La phase S permet la réplication de l'ADN. Avant l'entrée en mitose, la cellule passe par la phase G2 qui lui permet de croître et de synthétiser tous les constituants nécessaires à la mitose.

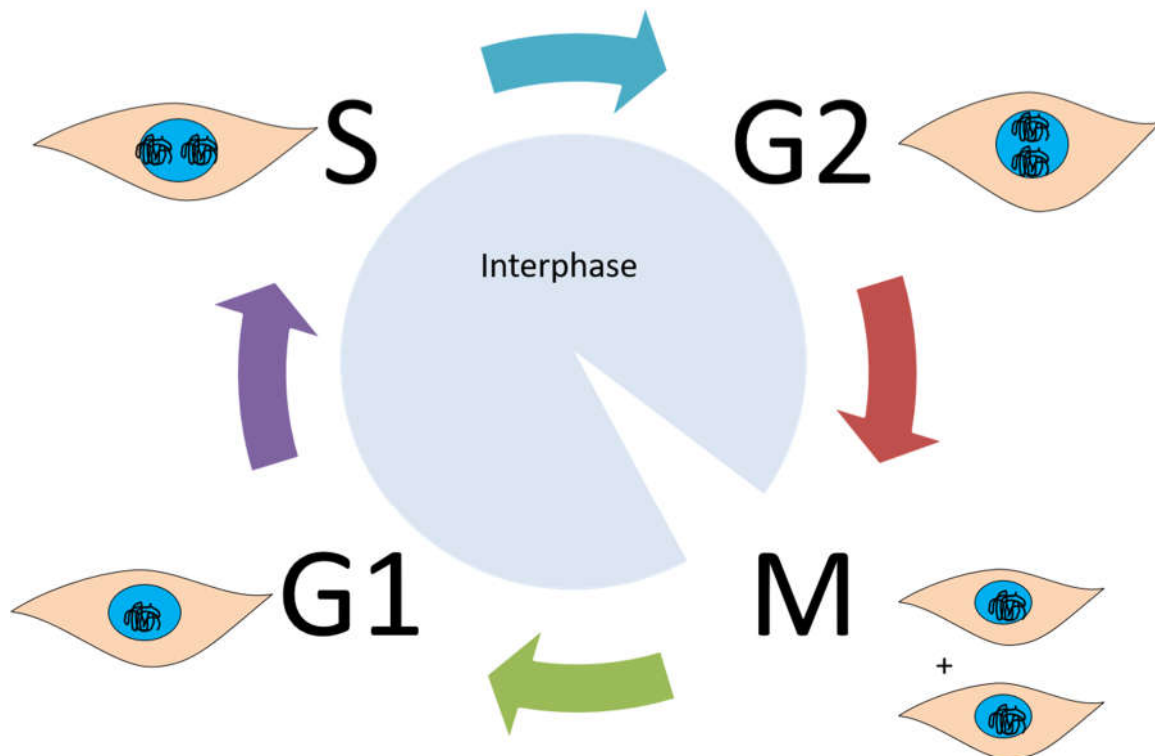


Figure 3 : Le cycle cellulaire (inspiré de [10])

Toutes les phases de ce cycle sont coordonnées dans un ordre précis. La cellule dispose de signaux chimiques et biochimiques jouant le rôle d'interrupteurs. A chaque étape du cycle cellulaire se trouve un « contrôleur » qui décide de l'avancement de la cellule dans le cycle via des points de contrôle. De manière générale, le cycle cellulaire est dépendant de signaux intracellulaires mais aussi extracellulaires qui déclenchent la suite des événements.

Trois points de contrôles majeurs sont essentiels :

- point de contrôle entre la phase G1/S
- point de contrôle entre la phase G2/M
- point de contrôle entre la métaphase et l'anaphase

Les complexes protéiques qui interviennent dans la progression du cycle cellulaire sont notamment les kinases cycline-dépendant ou CDK. Il s'agit de protéines kinases phosphorylant les résidus serine et thréonine des acteurs majeurs qui promeuvent la synthèse de l'ADN et la progression dans le cycle cellulaire (protéine RB ou P53 par exemple). L'activité de ces CDKs peut également être régulée par de petites protéines inhibitrices, les CKIs [11]. Le contrôle de la taille de la cellule en fin de phase G1 et G2 permet de garantir que la cellule a parfaitement doublé son contenu notamment en terme d'organites cellulaires pour permettre une mitose équitable et ainsi éviter toute erreur.

### c. Interconnexion des voies de signalisation, cycle cellulaire et cancer

Dans la genèse tumorale, la notion d'anomalie génétique est primordiale. Pour devenir une cellule cancéreuse, une cellule saine doit acquérir des mutations au niveau de gènes suppresseurs de tumeur et/ou d'oncogènes maintenant alors la prolifération cellulaire.

#### 1. Les gènes suppresseurs de tumeur

Les gènes suppresseurs de tumeur sont des gènes impliqués dans le maintien du contrôle négatif du cycle cellulaire. Ces derniers codent pour des protéines ayant une action au niveau du point de contrôle en phase G1/S. Ce contrôle est dépendant du facteur de transcription E2F-DP. Ce dernier peut être soit lié à une protéine Rb soit sous forme libre. Quand E2F-DP est lié à la protéine Rb, son action de facteur de transcription est inhibée. C'est seulement quand une phosphorylation a lieu au niveau de la protéine Rb que le complexe E2F-DP/Rb est détruit entraînant ainsi l'activation de E2F-DP et le passage en phase S de la cellule (**figure 4**). La phosphorylation de Rb est sous la dépendance du complexe cycline/CDK lui-même dépendant d'autres protéines inhibitrices (p16, p21, p27 ...) [12]. Lors d'une mutation perte de fonction sur l'un de ces gènes, le cycle cellulaire n'est plus correctement contrôlé. La cellule se duplique et transmet aux générations suivantes les mêmes anomalies génétiques entraînant une croissance excessive et incontrôlée à l'origine d'une dysplasie tissulaire. Une mutation des gènes suppresseurs de tumeurs est retrouvée dans de nombreux cancers incluant le rétinoblastome, l'ostéosarcome, le carcinome pulmonaire à petite cellule.

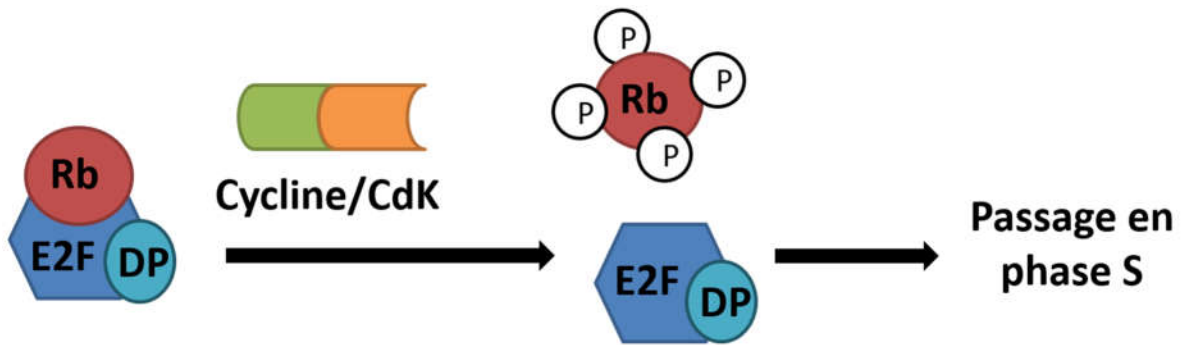


Figure 4 : Phosphorylation de Rb par le complexe cycline/CdK permettant la libération de E2F sous forme activée et le passage en phase S

D'autres exemples de gènes suppresseurs de tumeur sont les gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Le gène *BRCA1* est localisé sur le chromosome 17 tandis que le gène *BRCA2* se situe sur le chromosome 13 [13]. Ces deux gènes codent pour des protéines qui sont impliquées dans les réparations des dommages de l'ADN par recombinaison homologue. Ils jouent, par conséquent, un rôle majeur dans le maintien de l'intégrité génomique. Une mutation sur ces gènes est retrouvée dans les cancers du sein ainsi que dans les tumeurs ovariennes [14].

Un autre gène suppresseur de tumeur, P53 est un facteur de transcription permettant de réguler le cycle cellulaire, l'autophagie ou encore l'apoptose. En l'absence de stress cellulaire comme une lésion de l'ADN ou une anomalie du cycle cellulaire, la protéine p53 est dégradée par une enzyme ubiquitine ligase appelée mdm2. Lorsqu'une anomalie se produit, la quantité de p53 augmente dans la cellule par inaction de mdm2. Cela a pour conséquence d'entraîner soit un arrêt de la division cellulaire pour permettre à la machinerie moléculaire de réparer l'ADN afin de résoudre les problèmes, soit l'apoptose pour éliminer la cellule [15]. Le gène *TP53* est muté dans de nombreux cancers et est corrélé à une faible réponse aux traitements et un faible pronostic [16].

## 2. Les oncogènes

Un oncogène est un gène qui a un rôle direct ou indirect dans l'avancement de la cellule dans le cycle cellulaire. Une mutation peut conférer à la cellule le phénotype tumoral. Il existe quatre grandes classes d'oncogènes codant pour des facteurs de croissance, des récepteurs transmembranaires aux facteurs de croissance, des protéines G, des protéines kinases.

Par exemple, la protéine KRAS est une protéine appartenant à la superfamille des petits GTPase et joue un rôle dans la transduction du signal de récepteur de surface de type tyrosine kinase. Cette protéine coordonne plusieurs réponses cellulaires impliquées dans la prolifération, la différenciation et l'apoptose [17]. Ras est un commutateur moléculaire et passe d'un état inactif liant le GDP à un état actif lié au GTP. Cette balance est elle-même régulée par les protéines GEF et GAP. Lors d'une mutation au niveau de la protéine Ras, les protéines régulatrices ne permettent plus le passage à l'état de Ras inactive. Ras reste donc active constamment et entraîne par conséquent la phosphorylation de la protéine Erk impliquée dans la division cellulaire et la prolifération (**figure 25**).

Un autre oncogène connu, le gène *HER2/neu* code pour le récepteur tyrosine kinase membranaire HER2. La fixation de son ligand induit l'activation d'une cascade de signalisation entraînant la différenciation, la croissance et la survie cellulaire. HER2 est surexprimé dans 15 à 25% des cancers du sein et son amplification est associée à un phénotype agressif [18].

Nom du gène/protéine impliqué(e)	Oncogène/Gène suppresseur de tumeur	Mécanisme moléculaire
<i>ABL</i>	Oncogène	Gène localisé sur le chromosome 9, code pour une protéine tyrosine kinase impliquée dans la différenciation, l'adhésion et la division cellulaire
<i>AKT/PKB</i>	Oncogène	Inhibe l'apoptose et favorise la survie cellulaire
<i>BCL</i>	Oncogène	Protéine localisée au niveau de la membrane mitochondriale empêchant l'homodimérisation de Bax et par conséquent le relargage du cytochrome c dans le cytosol
<i>BRCA</i>	Gène suppresseur de tumeur	Protéine impliquée dans les réparations des dommages double brin de l'ADN
<i>C-MYC</i>	Oncogène	Facteur de transcription, impliqué dans l'acétylation des histones. Joue également un rôle de répresseur de transcription

<i>EGFR</i>	Oncogène	Récepteur transmembranaire à activité tyrosine kinase impliqué dans la croissance cellulaire
<i>HER2/neu</i>	Oncogène	Glycoprotéine membranaire impliqué dans la transduction du signal du facteur de croissance ErbB
<i>K-RAS</i>	Oncogène	GTPase impliquée dans la prolifération cellulaire
<i>NOTCH</i>	Gène suppresseur de tumeur	Récepteur transmembranaire impliqué dans le lignage des cellules
<i>TP53</i>	Gène suppresseur de tumeur	Facteur de transcription inactif quand couplé à la protéine mdm2. Sa forme libre conduit soit à l'apoptose cellulaire soit à la division
<i>RB</i>	Gène suppresseur de tumeur	Protéine séquestrant E2F-DP exerçant un contrôle négatif du cycle cellulaire
<i>WT1</i>	Gène suppresseur de tumeur	Facteur de transcription contenant 4 doigts de zincs possédant un rôle essentiel dans le développement du système urogénital au cours de l'embryogenèse

Tableau 1 : Principaux gènes impliqués dans le développement de tumeurs

#### d. Oncogenèse

Le processus tumoral est lié à l'accumulation d'évènements génétiques non désirés et défavorables au contrôle du cycle cellulaire. Un terrain d'instabilité génétique survient. Chaque anomalie induit un avantage sélectif ce qui permet à la cellule de proliférer plus rapidement. En revanche, si la mutation ne présente pas d'avantage, la lignée s'éteint.

L'oncogenèse est une séquence de quatre événements génétiques :

- La première phase est caractérisée par la survenue d'une anomalie génétique. Cette anomalie peut être soit acquise soit transmise (héréditaire) mais ne suffit pas à elle



seule au développement cancéreux et à l'acquisition du phénotype tumorale de la cellule.

- La seconde phase, quant à elle, comporte une étape d'initiation du processus tumorale et une étape de promotion.
  - L'initiation consiste à l'acquisition de l'immortalité cellulaire ce qui conduit à une dysplasie tissulaire. Les mécanismes moléculaires en jeu peuvent être causés par des facteurs carcinogènes tel que le tabac, l'alcool, les radiations, les produits chimiques... Les infections virales peuvent également être source d'instabilité génomique conduisant à l'immortalité cellulaire. Par exemple, le virus HPV (human papillomavirus) a été montré comme étant à l'origine du développement du cancer du col de l'utérus.
  - L'étape de promotion est l'étape où un clone cellulaire acquiert toutes les caractéristiques qui lui permettent de devenir une tumeur. Cette étape est associée à une étape de progression infraclinique de progression exponentielle.
  
- La troisième phase est constituée d'une phase de progression et d'une phase de dissémination. L'étape de progression est une invasion locale, c'est souvent à cette étape là que le cancer est diagnostiqué. Puis une dissémination métastatique se produit. Des cellules se détachent de la masse tumorale et vont coloniser, via le circuit sanguin et lymphatique, des organes à distance tels que les poumons ou le cerveau. La dissémination se définit comme la capacité à franchir la lame basale.
  
- La phase terminale est la phase de l'échappement thérapeutique due notamment à l'apparition d'une pharmaco-résistance. Ce phénomène se produit quand la tumeur ne répond plus à aucun traitement connu.

## e. Traitements conventionnels du cancer

### 1. La résection tumorale

La résection tumorale est l'exérèse chirurgicale de la tumeur. Quand cette dernière est bien localisée, l'ablation peut être envisagée. L'opération peut être guidée par imagerie ou coloration des tissus pour délimiter le tissu sain du tissu pathologique.

Ce traitement peut être effectué dans un but curatif et est souvent associé à un curage ganglionnaire locorégional pour éviter tout risque de métastases notamment dans le cancer du sein. La chirurgie peut également être envisagée afin de réduire la masse tumorale avant une radiothérapie et/ou une chimiothérapie.

### 2. La radiothérapie

Il existe deux types de radiothérapie, la radiothérapie externe et la radiothérapie interne.

- **La radiothérapie externe** : Une source externe de radiation est appliquée à travers la peau et les tissus sous-jacents pour cibler la zone concernée par la tumeur. Dans ce cas présent, les radiations générées peuvent être constituées d'électrons accélérés par l'application d'un champ magnétique ou de photons. Les électrons, ayant une faible pénétration cutanée, sont généralement utilisés pour des tumeurs superficielles comme les mélanomes. Une autre forme de radiothérapie est la RCMi ou radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité. Cette technique permet d'améliorer la répartition de la dose.
- **La radiothérapie interne** : (curithérapie) La source de radiation est directement introduite dans la tumeur du patient. Elle peut être utilisée seule ou en association avec une radiothérapie externe.

### 3. La chimiothérapie systémique anti-tumorale

La chimiothérapie a pour cible toutes les cellules capables de se reproduire indéfiniment à l'instar des cellules souches cancéreuses. La chimiothérapie peut être envisagée à but curatif mais aussi utilisée comme adjuvant ou encore à visée palliative.

Il existe plusieurs grandes classes de chimiothérapies anticancéreuses. Les anti-métaboliques inhibent la synthèse des acides nucléiques. Cette classe regroupe deux catégories de substances en fonction de leur mécanisme d'action :

- les inhibiteurs d'enzymes dont le méthotrexate qui inhibe la dihydrofolate reductase impliquée dans la synthèse de l'acide folinique. Cet acide est indispensable à la synthèse des bases uridines et thymidines
- les substances leurres acceptées comme substrat permettent l'inhibition de la biosynthèse des acides nucléiques. Ces substances peuvent être soit des anti-pyrimidiques (5-Fluoro-Uracile, Gemcitabine) soit des anti-puriques (6-Mercapto-Purine, Fludarabine).

Une autre classe de médicament utilisée en chimiothérapie regroupe les agents alkylants. Ces derniers permettent la formation de lien covalent fort avec les groupements carboxyles des acides nucléiques. Cette association rend difficile le dédoublement de l'ADN lors de la division cellulaire et empêche la transcription. Les sels de platine possèdent un mode d'action similaire en se fixant sur l'azote N7 des guanines via leur atome de chlore. Cette fixation crée des ponts entre les deux chaînes de l'ADN inhibant la réplication cellulaire. Le plus courant des sels de platine utilisé est le cisplatine ou Cysplatyl<sup>®</sup> mais il est associé à une forte toxicité rénale.

La chimiothérapie fait aussi appel à des molécules capables de modifier l'enroulement de l'ADN comme les inhibiteurs de la topoisomérase de type I (irinotécan, topotécan) et les inhibiteurs de la topoisomérase de type II (étoposide et téniposide).

Egalement, les agents intercalants comme la doxorubicine sont utilisés en cancérologie. Cette molécule s'intercale généralement entre les bases G et C. Les poisons du fuseau, comme la vincristine, empêchent la migration des chromosomes aux pôles de la cellule lors de la division cellulaire. Enfin, les taxanes (paclitaxel, docétaxel), maintiennent la stabilité des microtubules et empêchent de ce fait le changement de morphologie de la cellule qui ne peut plus se diviser.

### III) Notion de coût économique de la prise en charge thérapeutique des patients atteints de cancer

En France, le budget accordé à la recherche en oncologie (recherche publique) est estimé à 158 millions d'euros. 60,4% est financé par des organismes institutionnels dont fait partie l'INCa, 23,9% sont issus de la Ligue contre le cancer et 15,5% du budget provient de la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [19].

Dans l'industrie pharmaceutique, l'effort mis sur la recherche et le développement est également important. Tout domaine de recherche confondus, ce dernier représente 9,8% du chiffre d'affaires des industriels en 2015 en France. Le budget total consacré à la R&D est d'environ 4,5 milliards d'euros dont 47 millions issus de financement publique (**figure 5**)[20].

#### RÉPARTITION DES DÉPENSES DE R&D DES ENTREPRISES DU MÉDICAMENT EN FRANCE EN 2015

Source : ministère de la Recherche – dernières données publiées en février 2018

	Dépenses de R&D en M€	Répartition	En % du CA total*
Dépenses intérieures	3 023	67,9%	6,6%
<i>Recherche fondamentale</i>	308	6,9%	0,7%
<i>Recherche appliquée</i>	1 346	30,2%	3,0%
<i>Développement expérimental</i>	1 369	30,8%	3,0%
Dépenses extérieures**	1 428	32,1%	3,1%
<b>Budget total</b>	<b>4 451</b>	<b>100,0%</b>	<b>9,8%</b>
<i>Financement public</i>	47		

\* Le CA total représente le chiffre d'affaires réalisé en France et à l'export des entreprises interrogées par le ministère de la Recherche.

\*\* Ensemble des contrats de sous-traitance passés par les laboratoires.

Figure 5: Répartition des dépenses de R&D des entreprises du médicament en France en 2015

[20]

En 2015, 1.2 millions de personnes ont été hospitalisés dans le cadre du diagnostic ou du suivi d'un cancer. Cette part représente une augmentation de près de 7% par rapport à l'année 2010 [19]. L'hospitalisation pour cancer représentait 6,8 millions d'hospitalisation soit 13,4% des hospitalisations complètes. Les dépenses hospitalières liées au cancer sont estimées à 5,8 milliards d'euros.

Par ailleurs, 1.7 milliards d'euros ont été dépensés pour les molécules anticancéreuses facturées *en sus*<sup>1</sup> soit 50,8% du coût total des médicaments *en sus* toutes pathologies confondues. Parmi les dépenses des anticancéreux, 48 % sont imputées aux thérapies ciblées dans le secteur public et 73,3% dans le secteur privé [19]. Cependant, bien qu'ayant une autorisation de mise sur le marché, de nombreuses thérapies ciblées se montrent décevantes. Une étude menée en 2017 au King's college London par le Dr Courtney et son équipe montre que sur 68 nouvelles indications de médicaments anticancéreux autorisées par l'EMA entre 2009 et 2013, seules 35 soit 51% montrent une augmentation de la survie ou de la qualité de vie [21]. Le coût moyen pour une thérapie ciblée en France étant estimé à 50 000 euros par an et par patient, la moindre efficacité des anticancéreux actuellement sur le marché représente une perte financière considérable [22].

Pour prévenir cette inefficacité clinique et diminuer les coûts des traitements eux-mêmes mais aussi la prise en charge de leurs effets indésirables, il paraît nécessaire de développer en amont des anti-cancéreux efficaces. Limiter l'échec thérapeutique actuel passe par un développement clinique plus proche de la réalité en adaptant le traitement aux particularités génétiques de chaque patient.

---

<sup>1</sup> *Lors d'un séjour à l'hôpital, les médicaments utilisés pour les patients sont pris en charge par les établissements de santé. Ces derniers sont financés par l'assurance maladie sous forme de forfait dans lequel se trouve la liste des médicaments et prestations remboursables. Dans le cas d'anticancéreux, très coûteux et donc hors forfait, l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu) évaluée par la Haute Autorité de Santé, détermine son statut de remboursement. Quand l'ASMR est jugée majeure, importante ou modérée le médicament est alors pris en charge à 100% par dérogation et est inscrit sur la « liste en sus ».*

## Chapitre I: Thérapies ciblées anti-tumorales

### I) La médecine de précision

La médecine personnalisée ou médecine de précision est une pratique médicale qui considère des paramètres biologiques, les biomarqueurs, pour améliorer la prise en charge thérapeutique des patients et déterminer le bon traitement à la bonne dose. Elle permet de traiter avec précision la pathologie en s'intéressant à l'individu dans sa globalité au lieu de se référer à un groupe témoin [23].

La médecine de précision constitue une voie prometteuse en cancérologie. Cette approche permet de traiter chaque patient de façon individualisée en fonction des spécificités génétiques et biologiques de sa tumeur tout en tenant compte de son environnement et de son mode de vie. En effet, les facteurs génétiques et biologiques possèdent une influence directe sur l'évolution de la maladie mais aussi sur l'efficacité et la sécurité du traitement. Le concept de la médecine personnalisée repose sur la connaissance de ces différences au niveau individuel, afin de donner les traitements les plus adaptés (**figure 6**). Par exemple, sur 10 patients recevant un même traitement, il est estimé que la moitié seulement en tire un bénéfice ; pour l'autre moitié, le traitement n'a soit aucun effet soit induit des effets indésirables [24]. Il s'agit alors d'anticiper, grâce à un test diagnostique, les patients pour qui le traitement serait le plus bénéfique et ceux pour qui il ne le serait pas.

L'application de la médecine personnalisée est déjà une réalité dans certains domaines notamment grâce aux progrès en génétique, en protéomique, en imagerie médicale et en thérapeutique. L'application de la médecine de précision repose essentiellement sur le dosage ou la détection de marqueurs biologiques pour adapter le traitement et sa posologie. C'est par exemple en mesurant la glycémie d'un patient que la dose d'insuline à injecter est déterminée. Dans le domaine de la cancérologie, la médecine personnalisée a connu de grands bouleversements grâce à la connaissance approfondie du fonctionnement de la cellule cancéreuse.

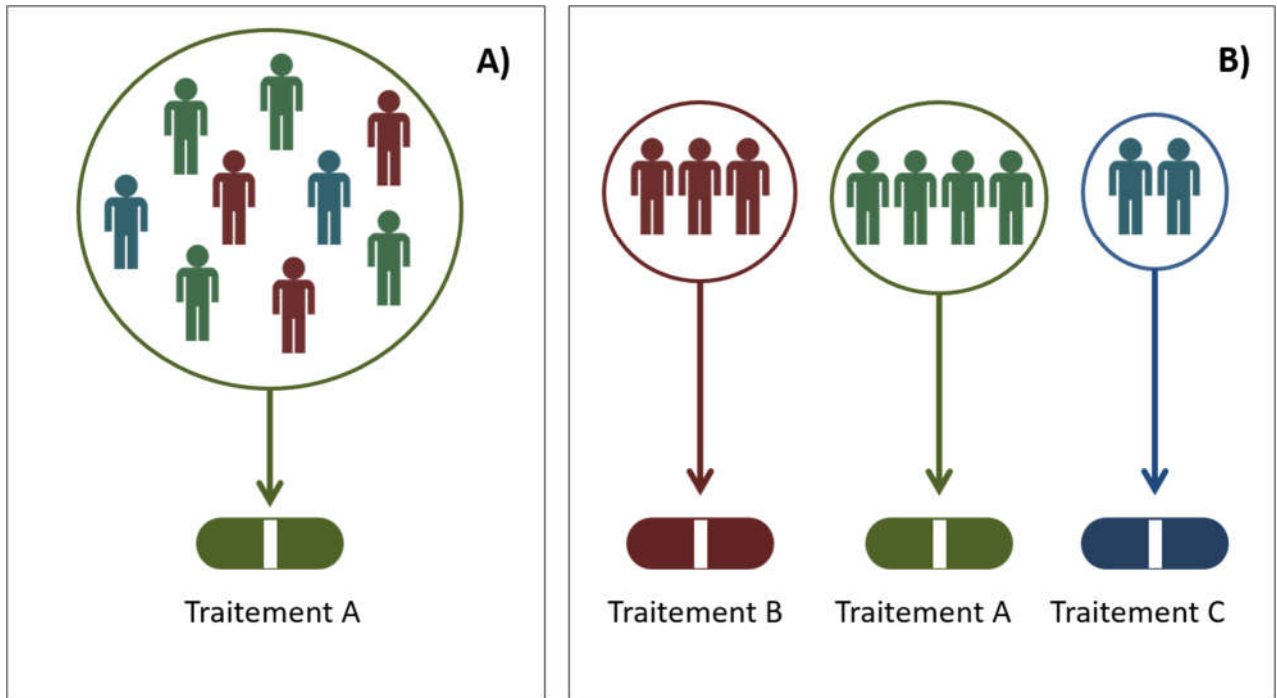


Figure 6 : Principe de la médecine personnalisée A) Le traitement A est donné à 100% des patients peu importe leurs caractéristiques génétiques et biologiques B) Le traitement est adapté aux particularités des patients pour en maximiser l'efficacité et en diminuer les effets toxiques (inspiré de [25])

### a. Les biothérapies et thérapies ciblées

Selon le code de la santé publique, « On entend par médicament biologique, tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle » (Article L5121-1).

C'est dans les années 2000 que la première biothérapie anticancéreuse, le trastuzumab (indiqué dans les cancers du sein métastatiques HER2 positif) fut mis sur le marché. Depuis, en 2015, un médicament sur quatre est une thérapie ciblée (**figure 7**) [26]. Ces derniers ciblent 20 mécanismes distincts impliqués dans le maintien des cellules tumorales. Il s'agit pour la plupart de biothérapie de nature protéique tels que des anticorps monoclonaux dirigés contre un récepteur ou son ligand.

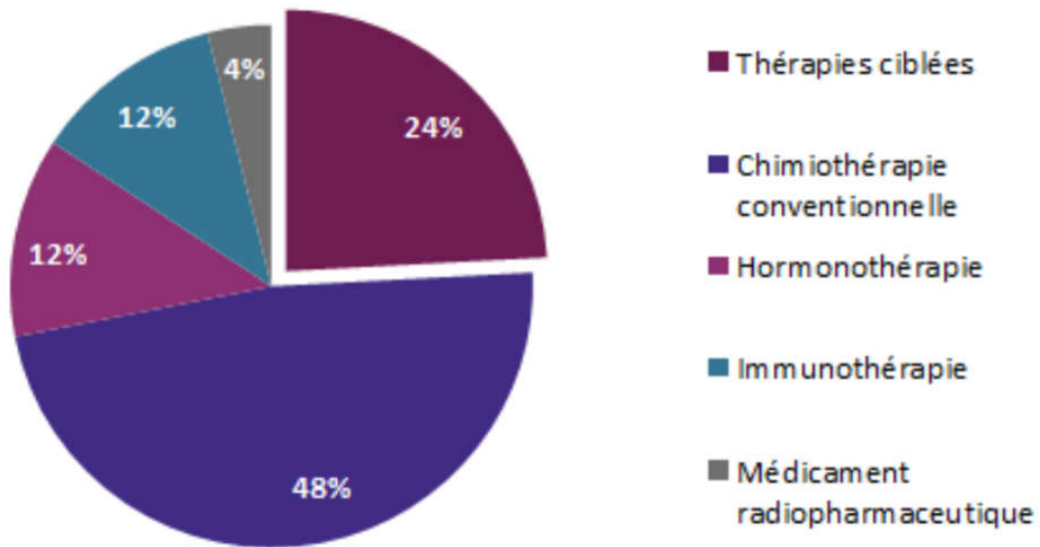


Figure 7 : Part des thérapies ciblées dans l'arsenal thérapeutique autorisé dans le cancer en 2015 [26]

Parmi les biothérapies utilisées, le bévacizumab est un anti-VEGF indiqué dans le cancer du sein, le cancer colorectal et le cancer bronchiques non à petites cellules. Le VEGF (vascular endothelial growth factor) joue un rôle crucial dans le développement vasculaire et l'angiogenèse aussi bien dans des conditions physiologiques que dans des conditions pathologiques. L'angiogenèse tumorale est un des marqueurs du grossissement tumoral.

Le VEGF peut se lier à trois différents récepteurs spécifiques appartenant à la classe des récepteurs tyrosine kinase (VEGFR1, VEGFR2 et VEGFR3). VEGFR2 est principalement exprimé au niveau des cellules endothéliales vasculaires et lymphatiques [27]. Quand le VEGF se fixe sur ce récepteur, il induit une autophosphorylation spécifique au niveau des résidus tyrosines dans la partie intracytoplasmique du récepteur. Cette phosphorylation conduit à l'activation d'une cascade de signalisation induisant la prolifération, la survie, la migration cellulaire et la perméabilité (**figure 8**).



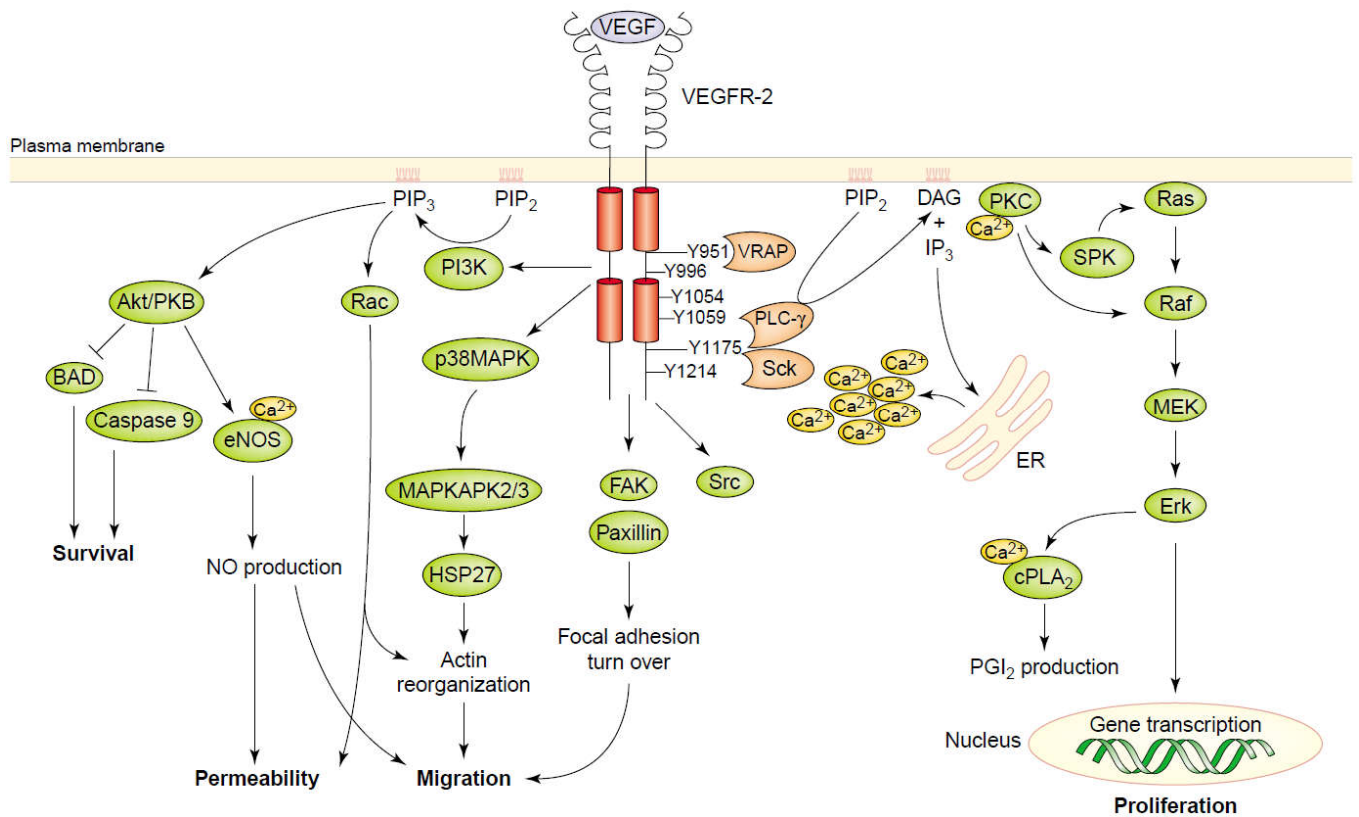


Figure 8: Voie de signalisation du VEGFR2 [27]

Lors d'un traitement à base de bevacizumab, ce dernier se fixe sur le VEGF libre. Ce phénomène empêche la liaison du VEGF à son récepteur. La cascade de signalisation n'est alors plus activée ce qui limite la création de nouveaux réseaux sanguins et lymphatiques au niveau de l'environnement tumoral. Cependant, cette approche peut limiter l'accès à d'autres molécules anticancéreuses au sein de la tumeur du fait d'une hypoperfusion. Egalement, l'absence d'apport sanguin entraîne l'apparition d'une hypoxie qui, dans certain cas, peut s'avérer bénéfique pour la croissance tumorale.

Classe pharmacologique	Molécules de thérapie ciblée	Indication(s)	Mécanisme pharmacologique	Effets indésirables
<b>Anticorps monoclonal</b>	Cetuximab (Erbix®)	Cancer colorectal Carcinome épidermoïdes de la tête et du cou	Anti-EGFR	Bronchospasme Hypotension
	Bevacizumab (Avastin®)	Cancer bronchique non à petites cellules Cancer colorectal Cancer du sein	Anti-VEGF	Risque thrombo-embolique Hypertension artérielle
	Trastuzumab (Herceptin®)	Cancer du sein	Anti-Her2	Cardiotoxicité
	Rituximab (Mabthera®)	Leucémie lymphoïde chronique Lymphome non hodgkinien	Anti-CD20	Syndrome de Stevens Johnson Dyspnée/ Bronchospasme
	Pembrolizumab (Keytruda®)	Mélanome	Anti-PD1	Anémie Pneumopathie inflammatoire Réaction cutanée
<b>Inhibiteur tyrosine kinase</b>	Imatinib (Glivec®)	Leucémie myéloïde chronique	Anti-BCR/ABL	Œdème secondaire Insuffisance cardiaque
	Sunitinib (Sutent®)	Cancer du rein	Anti-PDGFR/VEGFR /KIT/FLT3/CSF-1R/RET	Trouble du rythme Hypothyroïdie Coloration jaune de la peau Dysgueusie
	Erlotinib (Tarceva®)	Cancer bronchique non à petites cellules	Anti-EGFR	Diarrhée Rashs cutanés Acné
<b>Inhibiteur de PARP</b>	Olaparib (Lynparza®)	Cancer de l'ovaire et des trompes de Fallope	Inhibiteur de PARP-1, -2 et -3	Anémie Céphalée Dysgueusie Nausée Neutropénie
	Niraparib (Zejula®)	Cancer de l'ovaire et des trompes de fallope	Inhibiteur de PARP-1 et PARP 2	Infection urinaire Bronchite Thrombopénie Anémie

Tableau 2 : Liste des principales biothérapies utilisées en cancérologie

## b. L'immunothérapie

L'immunothérapie utilise le système immunitaire du patient afin de cibler spécifiquement les cellules tumorales pour permettre leur éradication. L'application de l'immunothérapie pourrait constituer une révolution dans le traitement tumoral. Dans cette approche, le cancer n'est plus uniquement considéré comme une maladie génétique mais comme une maladie de l'environnement tumoral et du système immunitaire [28].

L'immunothérapie n'est pas un concept nouveau. En effet, William Coley (1862-1936), fut le pionnier dans le domaine en utilisant des bactéries pour traiter le cancer. Ce dernier, chirurgien Américain, remarqua qu'une infection post-chirurgie de *Streptococcus pyrogenes* aidait les patients à mieux lutter contre le cancer en provoquant une réponse immunitaire [29]. En 1891, il utilisa le premier traitement d'immunothérapie pour traiter un patient atteint d'un sarcome inopérable [30]. Bien que le succès fut à l'époque au rendez-vous ; l'immunothérapie est abandonnée au profit de la chimiothérapie. De plus, la cellule tumorale possède une agilité particulière pour échapper à la reconnaissance et à la destruction du système immunitaire. La compréhension des mécanismes d'échappement a permis de développer de nouveaux traitements pour rendre sensibles les cellules tumorales au système immunitaire. L'immunothérapie spécifique consiste à stimuler les cellules immunitaires afin de les rendre aptes à reconnaître les cellules tumorales entraînant alors leur destruction [31].

Des traitements visant à activer le système immunitaire du patient sont actuellement déjà sur le marché. Il en existe plusieurs types en fonction du mécanisme ciblé.

L'un des phénomènes à l'origine de l'échappement tumoral vis-à-vis du système immunitaire est la présence d'une protéine appelée PD-L1 à la surface des cellules tumorales. Le PD-L1 est reconnu par des récepteurs, PD-1 au niveau des lymphocytes T. Lorsqu'il est fixé sur son récepteur, le PD-L1 inhibe l'activité lymphocytaire, il joue alors le rôle de frein du système immunitaire. En revanche, si le PD-L1 n'est pas fixé sur son récepteur PD-1, les cellules lymphocytaires T s'activent et entraînent la mort des cellules tumorales [32]. Pour bloquer la fixation du ligand sur son récepteur, deux stratégies sont actuellement en place, les deux consistant à bloquer l'interaction : les anticorps anti-PD-1 et anticorps anti-PD-L1 (**Figure 9**).

Anticorps anti-PD-1 : Le nivolumab (Opdivo®) est un anticorps monoclonal humain de type IgG4 qui se lie sur le récepteur PD-1 empêchant alors son interaction avec le PD-L1. Il est actuellement indiqué dans les mélanomes, les cancers bronchiques non à petites cellules, les carcinomes à cellules rénales et les lymphomes de Hodgkin.

Le pembrolizumab (Keytruda®) est un anticorps monoclonal humanisé qui se lie également sur le récepteur PD-1 et permet de potentialiser les réponses des cellules T. Son usage clinique s'applique pour le mélanome, les cancers bronchiques non à petites cellules et les lymphomes de Hodgkin.

Anticorps anti-PD-L1 : L'avelumab (Bavencio®) est un anticorps monoclonal humain de type IgG1 qui se fixe sur le PD-L1 empêchant alors son effet inhibiteur sur les lymphocytes T. Il possède également un rôle dans la lyse des cellules tumorales par les NK (Natural Killer). Il est indiqué dans la prise en charge des carcinomes à cellules de Merckel métastatiques.

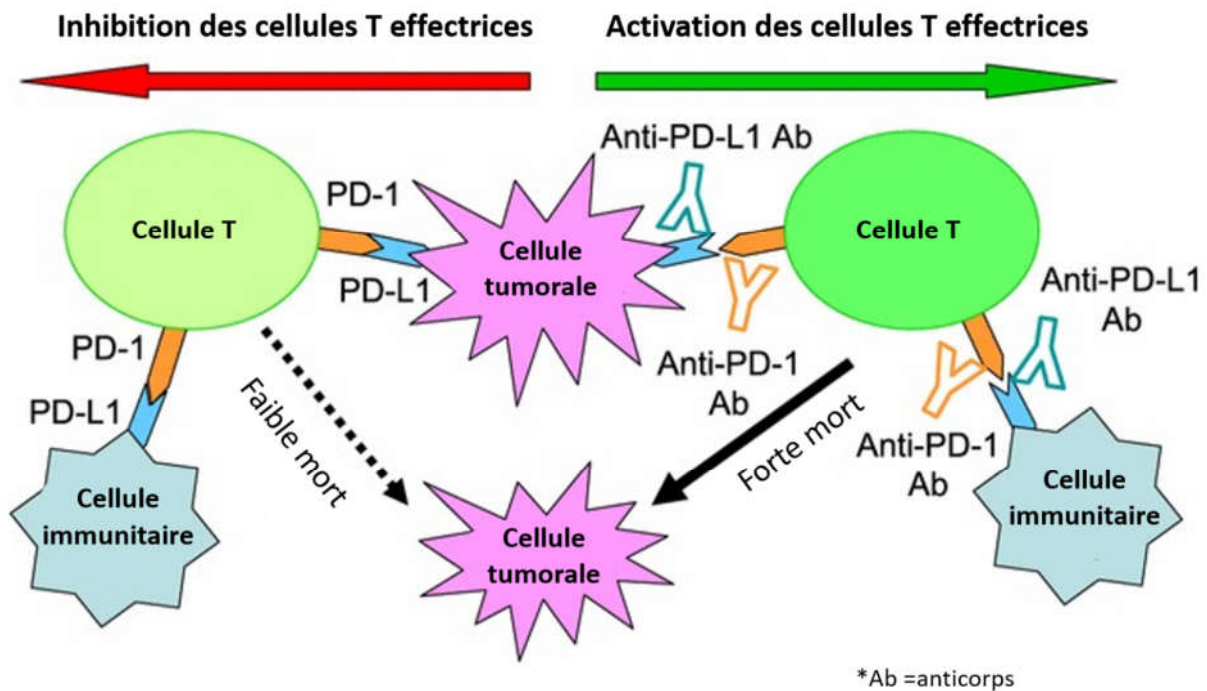


Figure 9: Stratégie thérapeutique de l'inhibition de l'interaction PD-1/PD-L1 [33]

Anticorps anti-CTLA-4 : Une cible thérapeutique similaire est la protéine CTLA-4 qui est également présente à la surface des lymphocytes T. L'ipilimumab (Yervoy®) est un anticorps monoclonal utilisé dans le traitement du mélanome. Il cible spécifiquement le CTLA-4 en inhibant son effet et permet l'activation des cellules T [34].

D'autres types d'anticorps sont également utilisés pour le traitement du cancer comme le blinatumomab (Blinicyto®) [35]. Ce dernier est un anticorps bispécifique qui reconnaît deux types cellulaires différents les cellules CD19+ de la lignée B et les cellules CD3+ des lymphocytes T. Il induit la formation d'une synapse cytolytique entre les cellules T et les cellules tumorales en libérant des enzymes protéolytiques. Ces enzymes tuent alors les cellules tumorales en prolifération mais aussi les cellules quiescentes. Il est actuellement indiqué dans la prise en charge des leucémies.

L'immunothérapie anticancéreuse regroupe également toutes les stratégies de vaccins thérapeutiques dans le but d'« éduquer » le système immunitaire du patient. La vaccination anticancéreuse permet d'augmenter la quantité de cellules T spécifiquement dirigées contre la tumeur. En effet, le but de la vaccination vise à stimuler et à diriger le système immunitaire spécifiquement contre les cellules tumorales [36]. La vaccination *de novo* est une approche qui permet d'induire la production de lymphocytes T spécifique contre la tumeur. Une autre stratégie de vaccination vise à amplifier la quantité de cellules T spécifiques à un antigène tumoral déjà présent au sein du microenvironnement tumoral. Il est également possible d'étendre la diversité de cellules T anti-tumoral pour ainsi reconnaître différents antigènes tumoraux [37]. Cette approche reste cependant encore à être mieux développée avant de pouvoir être accessible pour les patients.

### **c. Les biomarqueurs**

***Biomarqueur:** caractéristique objectivement mesurable qui constitue un indicateur des processus biologiques normaux et pathologiques ou de réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique (définition officielle de la NIH) [38].*

Un biomarqueur peut spécifiquement renseigner sur un état pathologique et peut prendre de nombreuses formes différentes (ADN, ARN, protéines...). Son utilisation en clinique apporte de précieuses informations pour le diagnostic et le suivi de la progression du cancer dans l'organisme [39]. Ces paramètres permettent de mesurer et de caractériser tout processus physiopathologique ou physiologique.

Un biomarqueur idéal doit être :

- Facilement accessible (non invasif) et présent dans les fluides biologiques
- Spécifique de la maladie/ organe/ localisation métastatique
- Synthétisé par la tumeur et permettre de différencier les cellules saines des cellules cancéreuses
- Sensible (détectable le plus tôt possible)
- Reproductible
- Facilement détectable par des techniques couramment utilisées
- Le reflet de l'état d'avancement du cancer et de la masse tumorale
- Garantir un bon rapport coût/efficacité

Les biomarqueurs permettent de renseigner sur le dépistage d'une maladie, le diagnostic, le pronostic et la surveillance. Il s'agit d'un outil de compréhension des mécanismes de la maladie et/ou de l'effet d'un médicament. Le monitoring thérapeutique de médicaments réfère au management du traitement dans l'organisme d'un point de vue pharmacocinétique et pharmacodynamique afin d'optimiser le traitement pour un patient donné [40]. En fonction de leur utilisation, les biomarqueurs peuvent être classés en plusieurs catégories. Ils peuvent être prédictifs, pronostics, mécanistiques mais aussi informer sur le stade de la tumeur, l'efficacité d'un traitement, la toxicité et les variations individuelles.

	<b>Catégorie</b>	<b>Définition</b>
<b>Biomarqueur</b>	Prédictif	Permet de prédire l'efficacité d'un traitement sur une pathologie
	Pronostic	Détermination de l'évolution de la maladie
	Mécanistique	Mise en évidence d'un mécanisme physiopathologique
	Stade	Différenciation des différents stades de la maladie
	Efficacité	Renseignement sur le bénéfice d'un traitement
	Toxicité	Renseignement sur l'effet délétère d'un médicament
	Pharmacogénomique	Impact des mécanismes génétiques et variations individuelles lors de la réponse au traitement

*Tableau 3: Classification des biomarqueurs selon leur usage*

Les biomarqueurs présentent un intérêt triple. Leur utilisation permet d'améliorer les techniques de diagnostic en rendant les tests plus sensibles et spécifiques. Ils permettent également, en fonction du profil génétique/génomique du patient d'adapter au mieux le traitement employé. Enfin, pour le développement de nouveaux médicaments, ils permettent de différencier des sous-groupes de patients afin de stratifier une étude clinique et de mettre en évidence l'intérêt ou non d'une nouvelle molécule (**figure 10**). En recherche et développement, leur utilisation permet de différencier les stades d'une maladie, d'identifier de nouveaux médicaments en les transformant en cible thérapeutique, mais aussi permet la réduction du nombre d'animaux utilisés et de sélectionner les candidats médicaments en établissant un rapport efficacité/toxicité [41].

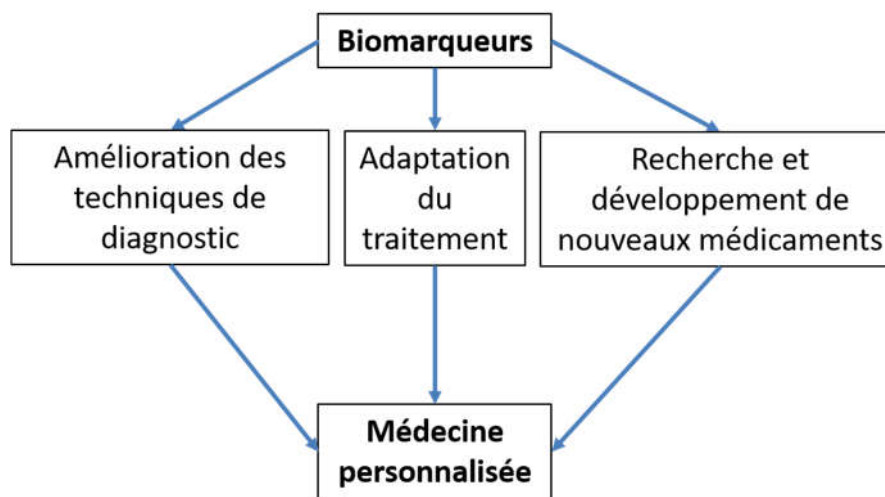


Figure 10 : Rôle des biomarqueurs dans la médecine personnalisée (inspiré de [42])

#### d. Découverte et développement de biomarqueurs

La découverte de biomarqueur est souvent conduite sur du matériel biologique. Il existe quatre phases de développement d'un biomarqueur : la découverte, la qualification, la vérification et la validation.

- La phase 1 constitue la phase préclinique d'exploration. Il s'agit d'explorer, sans *a priori*, divers échantillons biologiques issus de donneurs sains ou malades et d'en analyser leurs contenus. Plusieurs stratégies peuvent être mises en place afin d'établir une liste de candidats biomarqueurs. Dans une approche protéomique, la spectrométrie de masse est très souvent utilisée et permet d'analyser un très grand

nombre de protéines. Cette technique permet de détecter et d'identifier des protéines d'intérêt afin d'en déterminer leur structure chimique. Des investigations supplémentaires peuvent être menées en utilisant des techniques comme l'immunohistochimie (IHC) et le western blot. D'autres approches utilisent également le profil d'expression de gènes basé sur l'emploi de microarrays. Cela a pour but d'identifier de potentiels biomarqueurs et d'en prioriser les usages [43].

- La phase 2 correspond à la phase de qualification des biomarqueurs identifiés. Elle permet d'en vérifier leur intérêt en clinique pour une pathologie donnée. Un essai est alors mis en place sur une dizaine d'échantillons afin de déterminer si le ou les biomarqueurs identifiés permettent de distinguer un sujet malade d'un sujet sain.
- La phase 3 est la phase de vérification et de quantification du biomarqueur. Elle est effectuée sur des centaines d'échantillons.
- La phase 4 est l'étape de validation d'un biomarqueur. L'usage du biomarqueur est étendu à une large population afin d'en déterminer sa spécificité et sa sensibilité par des approches statistiques. Il s'agit ici de distinguer quatre catégories de résultats : les faux positifs, les faux négatifs, les vrais positifs et les vrais négatifs. La sensibilité est la capacité d'un test à donner un résultat positif lorsque celui-ci est effectivement positif. La spécificité mesure quant à elle, la capacité d'un test à donner un résultat négatif lorsque celui-ci est négatif. Ces deux paramètres permettent d'établir une courbe ROC (f(spécifié) = sensibilité) [44]. L'aire sous la courbe montre alors la valeur du biomarqueur. Pour un bon biomarqueur, l'aire sous la courbe doit être supérieure à 0,8 [45].

D'un point de vue réglementaire, le biomarqueur seul est considéré comme une entité biologique et ne peut donc être breveté. Le dispositif qui permet de l'identifier et de le doser est quant à lui brevetable et entre dans la catégorie des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro*. Ces dispositifs DMDIV permettent d'analyser des échantillons biologiques humains afin d'informer sur l'état physiologique ou pathologique d'une personne donnée. Le DMDIV est régi par la directive 98/79/CE et l'apposition du marquage CE est obligatoire sur le dispositif



montrant le respect des exigences essentielles en matière de sécurité et de performance. La mise sur le marché passe ensuite par une déclaration du fabricant auprès des autorités de santé (ANSM) de la commercialisation de son dispositif.

#### e. Tests et marqueurs compagnons

La prescription des thérapies ciblées en oncologie est basée sur la caractérisation moléculaire de chaque patient dans le but de déterminer le traitement le plus adapté et le moins toxique. Ainsi, plus de la moitié des thérapies ciblées autorisées disposent d'un biomarqueur conditionnant leur prescription dans une partie ou dans la totalité de leurs indications autorisées.

Les plateformes de génétique ont réalisé, en 2016, environ 140 000 tests déterminant l'accès à une thérapie ciblée et ce pour 83 000 patients. Parmi les patients testés, plus de 28 000 patients présentant un cancer du poumon ont bénéficié d'une recherche de mutation d'EGFR, 22 000 patients avec un cancer colorectal ont eu accès au test KRAS et 5 000 patients atteints d'un mélanome ont été testés afin de rechercher une mutation de BRAF [46].

Pathologie	Biomarqueur	Nombre de patients testés	Pourcentage de patients présentant une altération moléculaire	Thérapies ciblées associées
Cancer du sein	Amplification d' <i>HER2</i>	10 832	19,7 %	Trastuzumab Pertuzumab Lapatinib
Cancer de l'estomac	Amplification d' <i>HER2</i>	770	23,5 %	Trastuzumab
Cancer colorectal	Mutations de <i>KRAS</i>	21 923	43,7 %	Panitumumab Cetuximab
	Mutations de <i>NRAS</i>	17 814	5,2 %	Panitumumab Cetuximab
GIST	Mutations de <i>KIT</i>	1 218	65,5 %	Imatinib
	Mutations de <i>PDGFRA</i>	1 083	15,4 %	Imatinib

<b>Cancer du poumon</b>	Mutations d' <i>EGFR</i>	28 563	13,4 %	Gefitinib Erlotinib Afatinib Osimeritinib
	Translocation d' <i>ALK</i>	12 434	3,1 %	Crizotinib Ceritinib
	Translocation de <i>ROS1</i>	17 680	1,0 %	Crizotinib
<b>Mélanome</b>	Mutation de <i>BRAF V600</i>	5 583	37,2 %	Vemurafenib Dabrafenib Cobimetinib Trametinib
<b>Leucémies</b>	Détection de <i>BCR-ABL</i>	10 263	16,7 %	Imatinib Dasatinib Nilotinib Bosutinib Ponatinib
	Mutations d' <i>ABL</i>	1 014	22,4 %	Imatinib Dasatinib Nilotinib Bosutinib Ponatinib
<b>Leucémie lymphoïde chronique</b>	Mutation de <i>TP53</i>	2 309	1 %	Idelalisib
<b>Ovaire</b>	Mutation somatique de <i>BRCA</i>	1 608	12,6 %	Olaparib

Tableau 4: Nombre de recherches de marqueurs prédictifs de la réponse à une thérapie ciblée, réalisées par les plateformes de génétique moléculaires ou les laboratoires d'oncogénétique en 2013 [47]

## II) Les difficultés liées au développement de nouvelles molécules à activité antitumorale

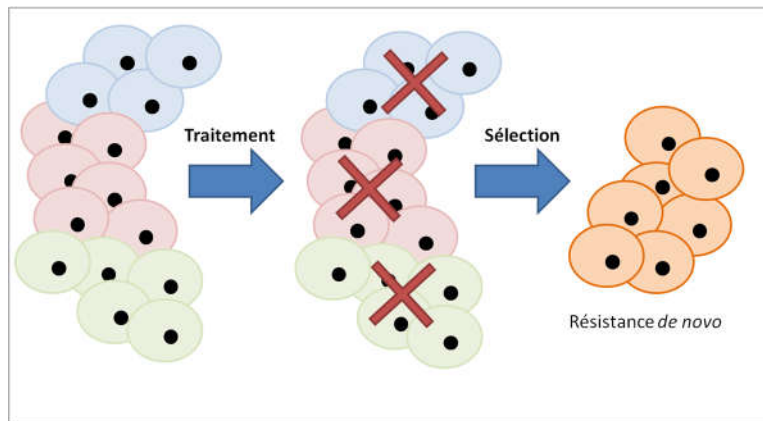
### a. Phénomène de résistance et échappement thérapeutique

La résistance aux médicaments constitue un réel problème pour la prise en charge du cancer. Ce mécanisme de résistance se met en place au niveau des cellules qui, initialement réceptives aux traitements, deviennent insensibles au cours du temps [48].

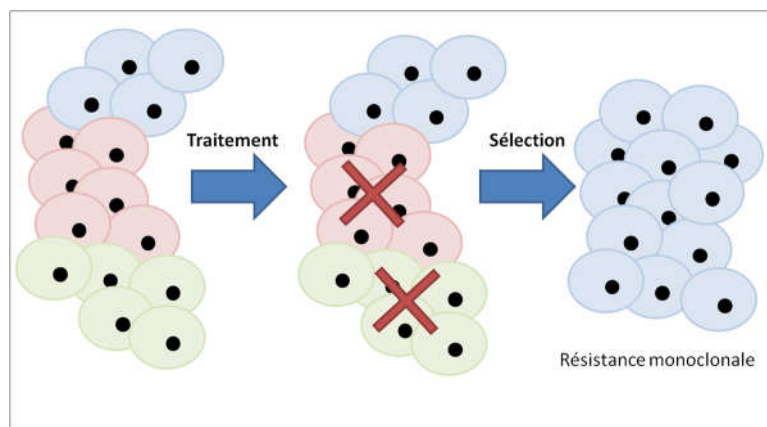
Les tumeurs sont des entités dynamiques tant sur le plan génétique qu'épigénétique. Leur évolution s'effectue sur le plan spatial, localement et à distance. Les médicaments utilisés en oncologie exercent une pression de sélection dans l'évolution de la tumeur. Selon le traitement utilisé, le mécanisme de sélection diffère [48] [49]. Egalement, pour un même médicament, il peut y avoir plusieurs types de mécanisme de résistance mis en place [50]. Dans le cas où la quasi-totalité des cellules tumorales sont détruites par un traitement, une niche apparaît qui peut alors être comblée *de novo* par l'apparition d'un nouveau clone cellulaire possédant des caractéristiques génétiques et phénotypiques différentes (**figure 11A**). Ces dernières, devenues résistantes peuvent alors se développer pleinement. Le traitement peut aussi, dans une autre situation, favoriser le développement de clone déjà résistants aux traitements. Ce mécanisme est potentiellement plus délétère et permet ainsi de reconstituer la masse tumorale par des cellules résistantes. La résistance est ainsi dite monoclonale (**figure 11B**). Un dernier cas de figure peut apparaître lorsque plusieurs sous-clones sont intrinsèquement résistants aux traitements, ce mécanisme est alors dit polyclonal [48] (**figure 11C**).

Certains protocoles de prise en charge réalisent une association de plusieurs anticancéreux à action synergique afin de potentialiser leur efficacité. Du fait de la pluralité de sous-clones existant au sein d'une même masse tumorale, cette stratégie présente tout autant un risque de pression de sélection.

A)



B)



C)

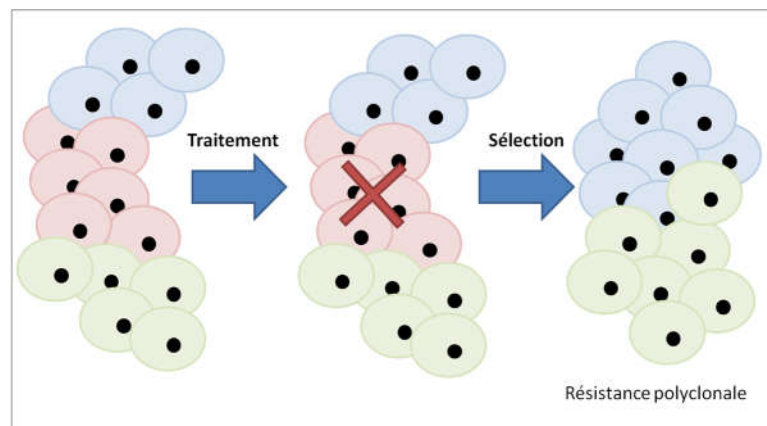


Figure 11 : Mécanismes d'échappement thérapeutique A) échappement *de novo* B) mécanisme de résistance monoclonale C) mécanisme de résistance polyclonale

Dans le cas de traitements agissant au niveau du cycle cellulaire, la position dans le cycle de division de la cellule est aussi importante. Seules les cellules en divisions actives sont sensibles aux chimiothérapies alors que les cellules en phase G0 ne le sont pas. Le phénomène de résistance peut aussi se manifester par une diminution de la pénétration de la molécule dans la cellule, une modification de la cible d'action, une conjugaison plus importante au glutathion ou encore par un efflux de la molécule hors de la cellule. Ce dernier mécanisme met en jeu des transporteurs au niveau de la membrane plasmique, les ABC transporteurs. Parmi ces transporteurs, P-glycoprotein (P-gp)/ABCB1 fut le premier identifié. Sa partie transmembranaire détermine le type de substance capable de traverser le transporteur [51]. Son spectre d'action concerne les alcaloïdes, les anthracyclines, les épipodophyllotoxines et les taxanes [52].

## b. Difficultés intrinsèques

### 1. Microenvironnement tumoral

Une tumeur n'est pas uniquement constituée de cellules tumorales. Pour se développer, elle fait appel à d'autres types cellulaires en les recrutant via l'utilisation de divers facteurs. L'interconnexion entre ces différentes cellules crée un microenvironnement tumoral propice à son développement (**figure 12**).

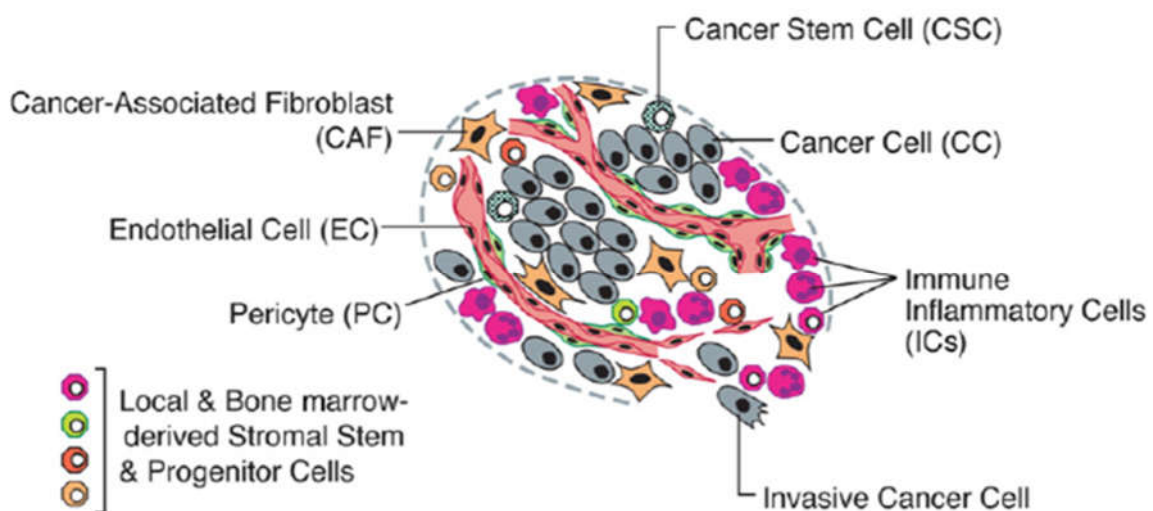


Figure 12 : Microenvironnement tumoral contenant des cellules tumorales, des cellules souches tumorales, des cellules endothéliales, des péricytes, des fibroblastes et des cellules immunitaires [53]

**Les cellules cancéreuses et cellules souches cancéreuses :** Les cellules cancéreuses sont le fondement même de la pathologie. Elles sont à l'origine de la masse tumorale et de sa croissance. Elles possèdent toutes les caractéristiques déjà énoncées précédemment.

**Les fibroblastes :** Les fibroblastes ou CAF (cancer associated fibroblast), sont associés à la progression tumorale. Ces cellules participent en effet à l'invasion et la prolifération cellulaire via la sécrétion de différents facteurs de croissance, cytokines, chimiokines et protéines de dégradation de la matrice extracellulaire (MMP) [54].

**Les cellules endothéliales :** Ces cellules forment les vaisseaux à l'origine de la vascularisation tumorale. Comme n'importe quel tissu, une tumeur a besoin d'un apport d'oxygène et de nutriments pour continuer à fonctionner. De nombreux facteurs solubles sont présents dans le microenvironnement tumoral. Le VEGF, par exemple, est grandement synthétisé par les fibroblastes sous l'influence de IL-6 [54] corrélé à la présence des macrophages. Ce facteur de croissance vasculaire est à l'origine du recrutement des cellules endothéliales au niveau tumoral. Cependant, l'architecture des vaisseaux obtenus est anormale aussi bien du point de vue structural que fonctionnel [55].

**Les péricytes :** Les péricytes (cellules mésenchymateuses) émettent des prolongements qui entourent le tube d'endothélium des vaisseaux sanguins et envoient de façon paracrine des signaux aux cellules endothéliales saines pour promouvoir le développement des vaisseaux sanguins.

**Les cellules immunitaires :** Plusieurs types de cellules immunitaires sont retrouvées comme les lymphocytes B et T, les cellules NK, les neutrophiles, les polynucléaires ou encore les macrophages. Ces derniers, au sein d'une tumeur, sont appelés TAM pour *tumor-associated-macrophage*.

Les monocytes circulants sont recrutés par la tumeur grâce à des cytokines, des chimiokines et des facteurs de croissance (CCL2/MPC1, M-CSF, Angiopoietin-2...). Une fois recrutés, ces monocytes se transforment en macrophages et se retrouvent associés à la tumeur.

L'une des propriétés des cellules cancéreuses étant l'échappement vis-à-vis du système immunitaire, les TAMs sont alors altérés par la tumeur. Il en résulte deux grands types de macrophages associés, les macrophages de type 1 (M1) et les macrophages de types 2 (M2).

Les M1 permettent d'induire les lymphocytes T cytotoxiques (Th1) permettant l'expression de plusieurs signaux pro-inflammatoire. En revanche, les M2 activent les lymphocytes Th2 qui sécrètent des facteurs anti-inflammatoires créant ainsi un environnement pro-cancer en provoquant l'angiogenèse, la phagocytose et le remodelage tissulaire (**figure 13**) [56].

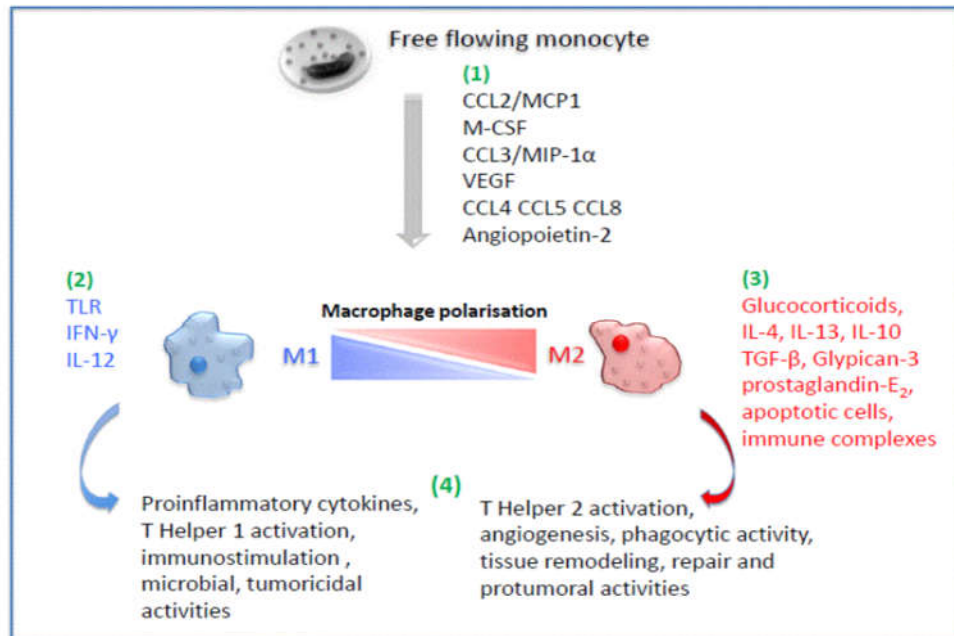


Figure 13 : Polarisation des macrophages en M1 et M2 [56]

Les cellules cancéreuses peuvent induire leur propre prolifération et leur propre survie en boostant la différenciation des macrophages en type M2.

Les TAMs jouent aussi un rôle dans la promotion à distance de la tumeur autrement dit dans les métastases dans plusieurs types de cancer [57]. Le taux d'IL6 chez les patients est directement corrélé à une sévérité plus importante de la tumeur, de par son activité anti-apoptotique. Ce phénomène peut être relié aux TAMs qui produisent en grande quantité de l'IL6. Enfin, la densité de TAMs présent au sein de la tumeur joue sur la survie des patients, plus cette densité est importante, plus le pronostic est défavorable [58].

## 2. Hétérogénéité tumorale

L'hétérogénéité tumorale peut être observée à différents niveaux et est causée par de multiples facteurs. Premièrement, l'hétérogénéité s'observe au niveau cellulaire avec l'émergence de plusieurs sous-clones issus d'une même cellule de départ. Les sous-clones peuvent s'étendre et se développer de manière linéaire ou évoluer en suivant différentes

trajectoires. Lors d'une mutation, si cette dernière apporte un avantage sélectif, il y a apparition d'une instabilité génétique et la création d'un clone. Cette nouvelle population se multiplie de façon séquentielle permettant l'apparition de nouveau sous-clones surpassant les caractéristiques du premier. Cette progression est dite linéaire. En revanche, si une même instabilité génétique conduit à plusieurs clones cela entraîne une propagation divergente et l'apparition d'une multitude de sous-clones (**figure 14**).

La diversité tumorale se confirme d'un point de vue génomique, épigénétique, transcriptomique et protéomique. L'instabilité génétique affecte la structure de l'ADN ainsi que les chromosomes qui peuvent alors varier en nombre. Le degré d'hétérogénéité a été corrélé avec un fort taux de résistance aux chimiothérapies et un mauvais pronostic [59]. Le phénotype cellulaire peut également être influencé par des facteurs exogènes comme le pH, l'hypoxie et les signaux paracrines des cellules environnantes. Ces facteurs peuvent moduler la signalisation cellulaire et augmenter la pression de sélection en favorisant les sous-clones ayant une division efficace [48].

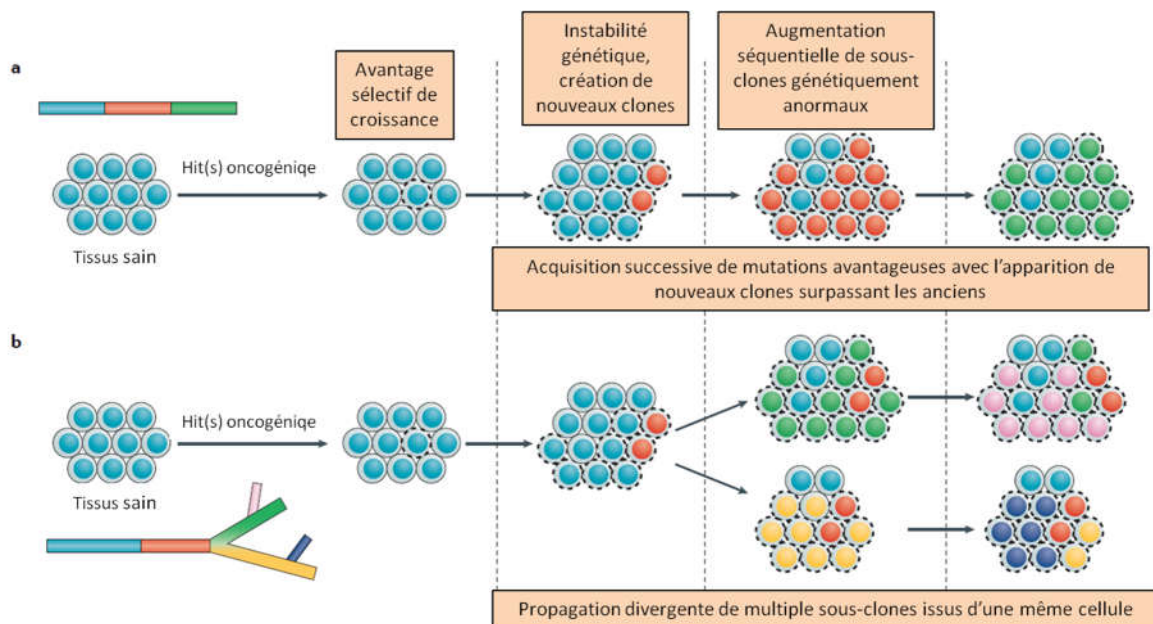


Figure 14: Hétérogénéité tumorale, a) apparition linéaire et séquentielle de sous-clones b) progression divergente entraînant une pluralité de phénotype cellulaire (repris de [60])



### c. Difficultés extrinsèques

Plusieurs facteurs interviennent dans l'échec du développement de nouveaux anticancéreux. La physiologie de la tumeur ainsi que son microenvironnement influence sur la qualité des résultats obtenus. Le profil pharmacocinétique de la molécule à tester, le choix du modèle préclinique, le mode d'administration ainsi que le passage en clinique sont aussi des paramètres fondamentaux à prendre en compte.

#### 1. *La physiologie tumorale et modèle d'étude in vitro*

La recherche fondamentale est essentielle pour accroître les connaissances et la compréhension des mécanismes biologiques normaux et pathologiques. Cette évolution des connaissances permet de déterminer de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles mais aussi d'améliorer les techniques de diagnostic. La recherche fondamentale a donc pour but de déterminer les phénomènes biologiques en utilisant des modèles d'étude sans finalité de développement à proprement parler de candidat médicament. Cette recherche reste cependant à l'origine de toute innovation thérapeutique [61].

La recherche appliquée se concentre, quant à elle, sur les applications possibles des résultats obtenus en recherche fondamentale. Cependant, la frontière entre les deux reste mince et beaucoup de projets scientifiques se trouvent à cheval entre ces deux disciplines [62].

Une tumeur cancéreuse, étant une entité hétérogène, son étude en recherche fondamentale est compliquée. Bien qu'il existe de nombreux modèles d'études cellulaires, les observations faites ne sont pas nécessairement reproductibles en clinique.

Le microenvironnement de la tumeur joue un rôle prépondérant dans le maintien et la survie des cellules cancéreuses. Dans une tumeur solide, les cellules évoluent dans un environnement hypoxique (0-5% de dioxygène) et acide influençant sur le profil d'expression de nombreux gènes. Cette hypoxie est le résultat d'une faible perfusion sanguine au sein de la tumeur [63]. L'acidité de l'environnement tumoral est créée par le manque d'oxygène et instaure alors un gradient de pH entre le compartiment intracellulaire et le compartiment extracellulaire. Ce phénomène joue sur l'entrée dans la cellule, la rétention et l'activité de potentiels médicaments d'autant plus que les tumeurs, faiblement irriguées en sang, sont difficilement accessibles par des molécules thérapeutiques.

En recherche fondamentale, les modèles d'études cellulaires n'incorporent que très peu des techniques de culture en hypoxie. En effet, la majorité des études cellulaires se déroulent en condition normoxie voire en condition hyperoxie. Les résultats obtenus lors de ces études ne sont donc pas fidèles à la réalité plus complexe.

Plusieurs techniques d'études cellulaires, mimant la physiologie de la tumeur ont cependant été développées. Le modèle d'étude en trois dimensions permet d'obtenir des résultats plus proches de la clinique. Cette technique étant fastidieuse, elle ne permet pas de générer un grand nombre de résultats en peu de temps. L'utilisation de cellules souches cancéreuses peut également apporter des informations supplémentaires quant au développement tumoral comparé aux lignées cellulaires utilisées en routine. Mais ce modèle d'étude n'est pas facile à mettre en place du fait de la faible représentation des cellules souches au sein de la tumeur et de la difficulté à les maintenir en culture tout en gardant leur propriété de différenciation [64].

En cancérologie, la plupart des études précliniques conduites pour le screening de nouvelles molécules ne prennent en compte que l'inhibition de croissance des cellules tumorales comme point final ou objectif de recherche. L'efficacité d'un candidat médicament est mesurée par l'habilité de la cellule cancéreuse à se diviser et à former des colonies, c'est-à-dire que si la molécule est efficace, les cellules ne sont plus capables de se diviser. Les tests utilisés n'incluent cependant pas la mesure des cellules dont la prolifération a diminué ou s'est bloquée temporairement [65].

De plus, dans un souci d'obtention rapide de résultats, ce screening de candidat médicament est optimisé sur une certaine période de temps généralement 48h. Si l'effet escompté n'est pas observé durant ce laps de temps, la molécule est alors abandonnée. En revanche, si un effet sur la viabilité cellulaire est obtenu la molécule est sélectionnée comme « hit ». Cette méthode de recherche est parfois controversée car elle peut laisser de côté de potentiels anticancéreux ayant une cinétique d'action plus longue [63].

Beaucoup de nouvelles molécules peuvent échouer en clinique parce que le temps d'inhibition de la cible n'a pas été suffisamment considéré. Si la force de fixation de la molécule sur sa cible n'est que transitoire, l'effet observé *in vitro* l'est également. Aussi, les tests de cytotoxicité sont réalisés avec une incubation continue de la molécule ce qui limite l'apparition

*de novo* de sous-clones résistants. En effet, en clinique, le patient est exposé à la molécule seulement sur une courte période de temps, laissant la possibilité de développer des résistances au traitement [65]. Les concentrations des molécules utilisées sur les cultures cellulaires sont basées sur des concentrations cliniques aux alentours du pic de concentration plasmatique attendu mais cela ne renseigne pas sur la demi-vie de la molécule ni sur la distribution au sein de la tumeur.

## 2. *Les modèles d'étude in vivo*

Tout développement de nouveaux médicaments passe obligatoirement par une étape d'expérimentation sur l'animal. La recherche préclinique vise à déterminer trois paramètres importants du candidat médicament, sa pharmacologie, sa pharmacocinétique et sa toxicité [66]:

- Les études pharmacologiques ont pour but de valider la cible thérapeutique et le mécanisme d'action. Connaître ces caractéristiques permet d'anticiper sur les effets indésirables éventuels afin de positionner la molécule par rapport à d'autres produits déjà existants.
- Les études de pharmacocinétique permettent de déterminer les différentes étapes du devenir du médicament dans l'organisme à savoir son absorption, sa distribution, sa métabolisation et son élimination.
- Les études de toxicologie visent à déterminer si le candidat médicament présente des effets néfastes sur l'organisme en s'intéressant spécifiquement aux organes cibles et à la dose maximale tolérée. Ces études déterminent la toxicité aiguë, subaiguë et chronique mais aussi l'impact du candidat médicament sur la fonction de reproduction, sur la mutagenèse et sur la cancérogenèse.

L'expérimentation animale est très réglementée notamment par la directive européenne 2010/63/EU relative à la protection des animaux utilisés à des fins scientifiques. Elle impose d'envisager systématiquement la réduction du nombre d'animaux, le remplacement des animaux par l'utilisation de méthodes alternatives et le raffinement, c'est-à-dire la minimisation de la souffrance et de la douleur animale. C'est la règle des 3R.

Le choix du modèle animal est primordial. La différence inter-espèce rend difficile l'extrapolation des résultats en clinique. Entre les rongeurs et les lagomorphes, les espèces les plus utilisées en recherche, l'homologie<sup>2</sup> avec l'Homme n'est que d'approximativement 60% [67]. De plus, beaucoup d'expérimentations sur l'animal sont très standardisées pour limiter toutes variations de résultats. Les animaux mâles sont préférentiellement choisis pour conduire ce type d'essai pour éviter les modifications hormonales qui se déroulent chez les femelles. Or, cette sélection de sexe introduit un biais de résultats qui ne peuvent pas être correctement extrapolés lors du passage en clinique [68]. Certaines espèces ne métabolisent pas de la même manière que les êtres humains et certaines molécules, très bien tolérées en études préclinique, entraînent des effets indésirables parfois graves dès le passage en phase clinique. En effet, durant le trajet dans la circulation sanguine, la molécule peut être métabolisée par des enzymes, notamment au niveau hépatique qui peuvent influencer sur l'action du médicament et son devenir dans l'organisme. Le passage de l'*in vitro* vers l'*in vivo* est aussi problématique pour déterminer les doses d'administration sachant qu'à l'étape *in vitro* le métabolisme d'un organisme entier n'est pas pris en compte. Le choix du mode d'administration est généralement déterminé sur l'animal. En fonction de l'espèce choisie, les résultats peuvent être complètement différents et la transposition à l'Homme peut être faussée. Il faut également prendre en considération le stress animal qui influe sur la qualité des résultats obtenus. Egalement, les modèles animaux utilisés sont souvent immunodéficients pour éviter le rejet de greffe de cellules tumorales humaines. Cependant, ce modèle n'est pas non plus fiable pour prédire les spécificités histologiques et l'efficacité du candidat médicament [69].

---

<sup>2</sup> *L'homologie en biologie représente le lien entre deux caractéristiques (anatomique, biologique, moléculaire...) retrouvées dans deux espèces différentes. Ces caractéristiques sont issues d'un ancêtre en commun qui les aurait transmises au cours de l'évolution.*

### III) Nouvelles approches thérapeutiques antitumorales

#### a. La vectorisation de molécules thérapeutiques

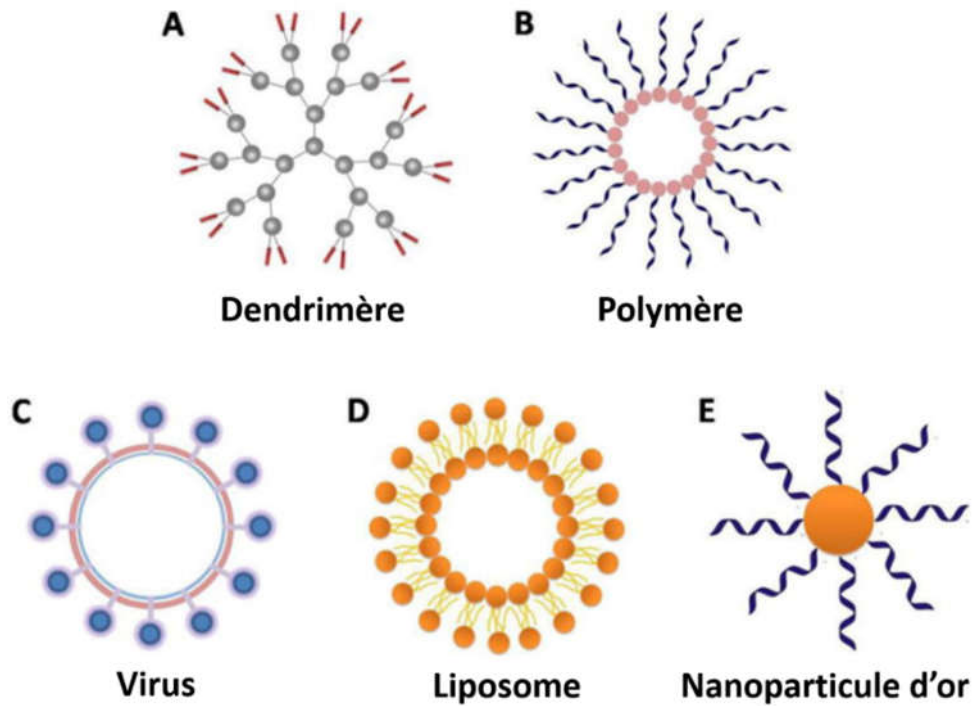


Figure 15 : Différents types de vecteurs utilisés pour la délivrance de molécules [70]

Depuis quelques années, il existe un intérêt grandissant pour l'application des nanotechnologies dans le domaine du vivant. Les nanoparticules ont un intérêt pour la délivrance de médicament mais aussi pour le diagnostic et l'imagerie. Certains d'entre eux sont déjà utilisés en clinique (Paclitaxel albumine NP : Abraxane®, Doxorubicine liposomale pégylée : Caelyx®) alors que d'autres sont en développement clinique. Les vecteurs permettent d'améliorer la pharmacocinétique et la distribution des molécules qu'ils transportent [70]. Il existe plusieurs types de nanovecteurs classés en fonction de leur nature chimique ou biologique (**figure 15**). Les vecteurs viraux sont utilisés pour le transfert d'acides nucléiques. Ils ont un haut pouvoir transfectant mais ne peuvent être ré-administrés du fait de leurs propriétés immunogènes. Les vecteurs non viraux, quant à eux, présentent l'avantage de pouvoir être ré-administrés. Il peut s'agir de lipides cationiques, de polymères (polyéthylèneimine) ou encore de nanoparticules métalliques. Les lipides cationiques possèdent une tête polaire chargée positivement qui leur permet d'interagir avec les acides

nucléiques chargés négativement pour former des lipoplexes. Le corps lipidique est lui généralement constitué de deux chaînes polycarbonés reliés par un *linker* à la tête cationique [71]. La longueur de la chaîne lipidique ainsi que le nombre d'insaturations jouent sur la formation des objets. En effet, ces derniers peuvent prendre des formes différentes en fonction de leur assemblage supramoléculaire. La forme hexagonale inverse permet de fusionner avec les membranes plasmiques des cellules cibles. Alfonso et al en 2016 ont montré que des lipophosphoramidates ramifiés sur leurs chaînes lipidiques induisaient la phase hexagonale inverse [72].

D'autres approches permettent également d'améliorer leurs propriétés comme par exemple modifier la taille et/ou la charge de surface (potentiel zéta) en fonction de la cible souhaitée. L'ajout de polyéthylène glycol (PEG) sur la surface joue sur la taille et la charge des particules mais aussi sur leur capacité à traverser des barrières biologiques comme le mucus vaginal dans le cas d'administration locale [73].

<b>Nanovecteurs</b>	<b>Principe(s) actif(s)</b>	<b>Mécanisme d'action</b>	<b>Modèle tumoral</b>
Liposomes ou nanoparticules lipidiques	Irinotecan et cisplatine	Combinaison de chimiothérapies	Cancer pulmonaire à petites cellules
	Combretastatin et doxorubicine	Combinaison de chimiothérapie et d'anti-angiogénique	Mélanome
Polymères	Doxorubicine et paclitaxel	Combinaison de chimiothérapies	Cancer pulmonaire non à petites cellules
	Camptothécine et ADN	Combinaison de chimiothérapies et thérapie génique utilisant un plasmide codant TRAIL	Cancer du colon

Polymère/Lipide nanoparticules	Combretastatin et doxorubicine	Combinaison de chimiothérapie et d'anti-angiogénique	Mélanome et carcinome pulmonaire de Lewis
	Paclitaxel et yittrium-90	Combinaison de chimiothérapie et de radiothérapie	Cancer des ovaires métastasé
Dendrimères	Doxorubicine et ADN	Combinaison de chimiothérapies et thérapie génique utilisant un plasmide codant TRAIL	Cancer du foie
Nanoparticules de fer	Doxorubicine et curcumine	Combinaison de chimiothérapies	Gliome
Nanoparticules d'or	Doxorubicine	Combinaison de chimiothérapies et d'hyperthermie	Cancer du col de l'utérus

Tableau 6: Exemples de vecteurs non viraux pour la délivrance de molécules [74]

## b. La thérapie génique dans le cancer

De plus en plus d'essais cliniques dans le domaine de la thérapie génique appliquée aux cancers sont réalisés [75]. En effet, la thérapie génique constitue une approche prometteuse pour, à terme, développer des traitements plus efficaces et moins toxiques. Différentes stratégies sont actuellement étudiées comme l'utilisation de micro-ARN (miARN), d'ARN interférent (siARN) ou encore l'utilisation de gène dit « suicide ».

### 1. Les microARNs

Les miARN sont de petites séquences d'ARN double brins non codant composés de 19 à 25 nucléotides. Ils régulent négativement l'expression des gènes en se fixant sur leur ARN messenger. Ils sont impliqués dans la régulation de nombreux mécanismes biologiques physiologiques ou physiopathologiques (cycle cellulaire, prolifération cellulaire, différenciation, migration et invasion) [76]. La biogenèse des miARN débute par une structure en forme d'épingle à cheveu ou miARN primaire, transcrit à partir du génome grâce à l'ARN polymérase II (**figure 16**). Cette structure est ensuite clivée par le complexe Drosha et conduit à la formation de pré-miARN. Ce dernier est alors exporté hors du noyau grâce à l'exportine-

5 GTP dépendante. Une fois dans le cytoplasme, le pré-miARN se fixe sur Dicer (endonucléase RNase III) et sur TRBP (transactivation-responsive RNA-binding protein). Le complexe ainsi formé permet de générer un miARN simple brin mature capable d'interagir avec les séquences 3'UTR (untranslated region) des ARNm ciblé avec l'aide de RISC (RNA-induced silencing complex) [77]. Dès que le miARN est fixé sur sa cible, il induit la dégradation ou réprime la traduction en fonction de son appariement avec l'ARNm (parfait ou imparfait) [78].

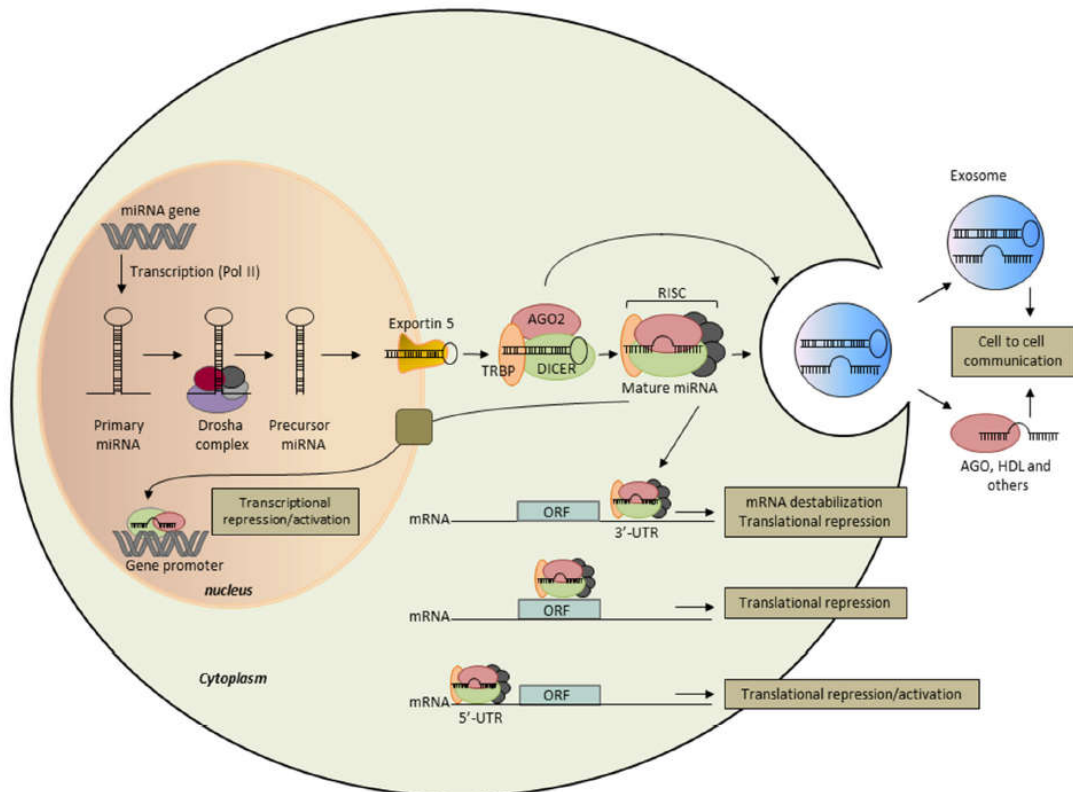


Figure 16: Biogenèse de miARN [77]

Les miARN régulent près de 50 à 60% des gènes et ont été montré comme jouant un rôle dans la progression tumorale. Ils peuvent agir comme oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeurs en fonction de leur cible. Les miARN oncogéniques ciblent généralement les gènes suppresseurs de tumeurs alors que les miARN suppresseurs de tumeurs ciblent les oncogènes. Leur expression est différent entre un tissu sain et un tissu cancéreux mais aussi en fonction du type de cancer [78]. Un miARN peut cibler plusieurs gènes et un gène peut être ciblé par plusieurs miARN [79]. Les miARN intracellulaires peuvent être relargués dans la circulation sanguine soit associés à Ago2 ou exportés dans des nanovésicules appelées exosomes. De



nombreuses études ont montré qu'ils pouvaient être utilisés comme potentiel biomarqueurs pour le diagnostic, le pronostic et la réponse aux traitements [78].

Leur utilisation en thérapie reste prometteuse. Le miR-34 encapsulé dans des nanoparticules lipidiques est testé en essai clinique de phase I dans les cancers solides et hématopoïétiques [80]. De précédentes études utilisant le miR-34 ont démontré son potentiel effet sur des modèles murins de cancer du foie, de la prostate ou des poumons [81] [82] [83]. Egalement, les miR-506 et miR-520 induisent une diminution significative de la masse tumorale dans le cancer ovarien sur un modèle de souris [84] [85]. L'identification de miARN d'intérêt reste cependant un challenge du fait de l'hétérogénéité d'expression pour un même cancer. En effet, les états d'hypoxie et d'inflammation jouent sur la dynamique d'expression des miARN [86].

## 2. Les ARN interférant

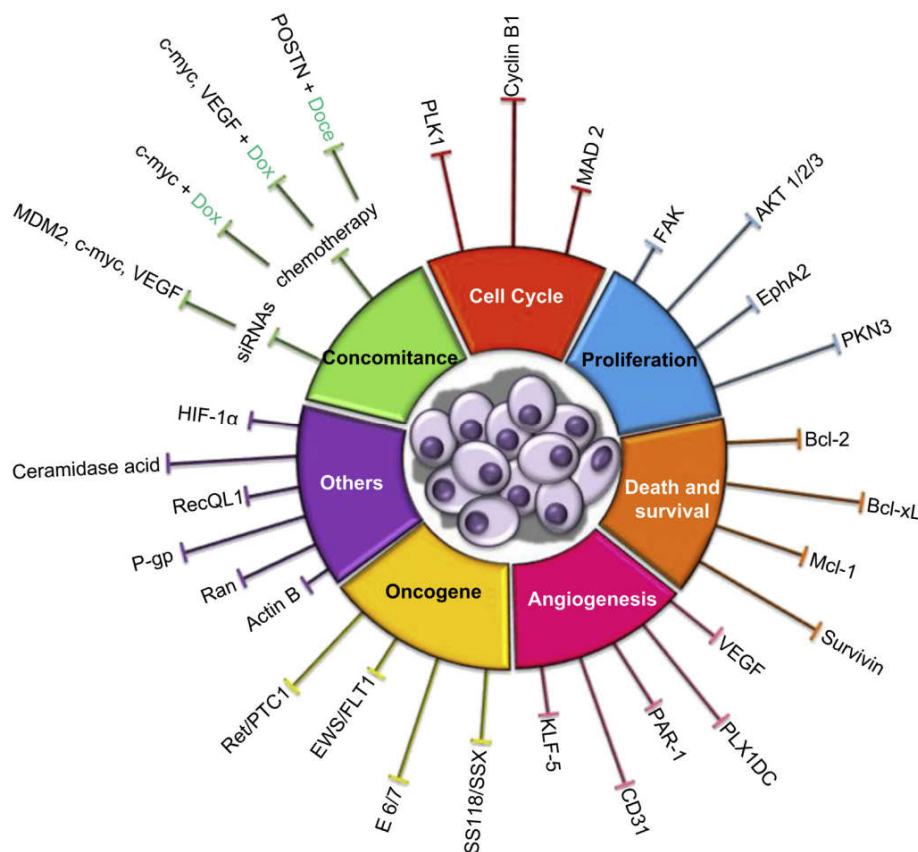


Figure 17 : Différentes cibles potentielles des siARN [87]

Les ARN interférant ou siARN, absent chez l'Homme, ont initialement été découverts chez *Caenorhabditis elegans*. Leur mécanisme d'action est similaire au micro-ARN. Dans un

contexte de thérapie génique, les siARN jouent le rôle d'inhibiteur de l'expression des gènes [88]. Ils peuvent notamment cibler l'expression de gènes impliqués dans le cycle cellulaire mais aussi dans l'angiogenèse, la survie et la mort cellulaire (**figure 17**). Ils sont également étudiés en association pour potentialiser leur action anticancéreuse [89]. De plus, pour améliorer la stabilité des siARN et ainsi éviter leur dégradation par des exonucléases, des modifications peuvent leur être apportées en remplaçant un phosphodiester par un phosphorothioate au niveau de la partie 3' [90].

### 3. *Les gènes suicides*

Le principe des gènes suicides repose sur l'introduction d'un transgène codant une protéine ayant des effets délétères sur la cellule tumorale [91]. Un exemple de gène suicide en cours d'investigation est le gène TRAIL (Tumor Necrosis Factor Related-Apoptosis-Inducing Ligand). Il appartient à la famille des TNF (tumor necrosis factor) et code une protéine constituée d'une séquence de 281 acides aminés chez l'Homme. Ce dernier joue un rôle majeur dans l'inducteur de l'apoptose [92]. TRAIL est naturellement sécrétée par les cellules immunitaires et principalement par les Natural Killers, les lymphocytes ainsi que les polynucléaires neutrophiles et possède un rôle dans l'élimination des cellules tumorales [93].

Il existe 5 récepteurs à TRAIL. Deux d'entre eux sont dits fonctionnels alors que les autres sont considérés comme leurres. Les récepteurs de mort 4 et 5 (DR4 et DR5) induisent l'apoptose dans la cellule en activant la voie des caspases [94]. En effet, TRAIL active la voie extrinsèque de l'apoptose (**figure 18**), la voie intrinsèque est, quant à elle, médiée par la mitochondrie [95]. En se liant à ses récepteurs, TRAIL active le complexe DISC (Death-Inducing Signaling Complex) qui est constitué de la caspase 8 et de FADD (Fas-Associated protein with death domain). La caspase 8 est alors clivée et conduit à l'initiation de la cascade de caspases inductrices de l'apoptose [96].

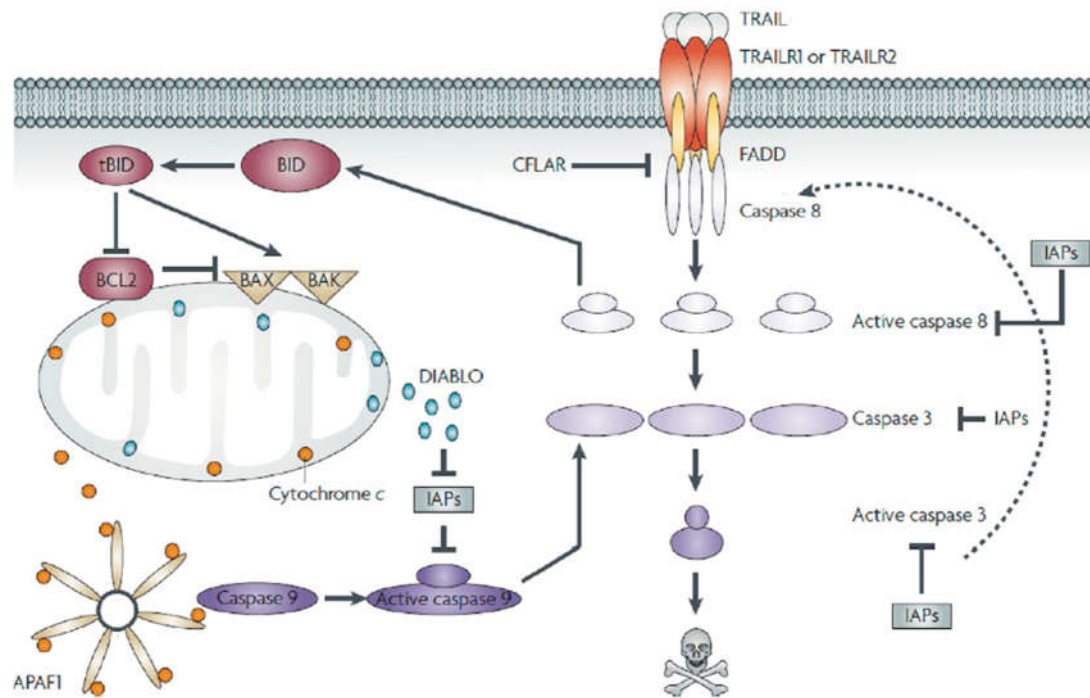


Figure 18 : Activation de la voie de l'apoptose par la fixation de TRAIL sur son récepteur [96]

Cependant, l'utilisation de TRAIL recombinant en clinique reste décevante par rapport aux résultats obtenus en étude préclinique [97]. Une nouvelle stratégie dans le modèle du sarcome d'Ewing est d'utiliser des cellules mésenchymateuses modifiées pour qu'elles expriment TRAIL de façon stable et ainsi induire l'apoptose des cellules tumorales [98].

### c. Thérapie cellulaire

La thérapie cellulaire utilise des cellules modifiées dans le but d'exercer un rôle de régulation négative sur les cellules tumorales. L'origine de ces cellules utilisées pour cette approche thérapeutique est variable. Il peut soit s'agir de cellules issues du patient lui-même, modifiées *ex vivo* afin d'en changer les propriétés puis réinjectées chez le même patient, soit être issues d'un donneur. Le type de cellule est aussi diversifié, les cellules souches notamment mésenchymateuses restent cependant les plus utilisées. Les iP pour pluripotent induced cell, sont également étudiées pour le traitement des cancers. Une étude menée en 2016 par Sakisaka et al. a montré l'intérêt d'utiliser des iP modifiées pour produire de l'IFN- $\beta$  actif contre les métastases et les cellules cancéreuses du foie [99].

L'utilisation la plus avancée de la thérapie cellulaire reste les CAR-T. Cette approche thérapeutique consiste à prélever des lymphocytes T d'un patient afin de les modifier génétiquement. La thérapie cellulaire sur les lymphocytes T est une forme d'immunothérapie. En effet, ces derniers, une fois transformés, expriment des récepteurs de surfaces antigéniques chimériques, les CAR. Ce sont des protéines synthétiques qui permettent aux lymphocytes T cytotoxiques de cibler les cellules cancéreuses. Ils sont élaborés en fusionnant un fragment variable (scFvs) reconnaissant spécifiquement un antigène tumoral avec la partie transmembranaire des récepteurs CD3 $\zeta$  des lymphocytes T. Une fois mis au point, des plasmides codant CAR ou des ARNm CAR sont alors introduits dans les cellules T par l'intermédiaire de vecteurs viraux. Les plus utilisés pour cette application sont les rétroviraux et les lentivirus. D'autres approches peuvent être utilisées comme l'électroporation par exemple. Les lymphocytes T sont ensuite réinjectés au patient après multiplication *ex vivo* (**figure 19**) [100].

De nombreux essais cliniques utilisant cette approche sont en cours. Aux Etat-Unis, Kymriah<sup>®</sup> de Novartis a été approuvé en août 2017 par la FDA pour une forme très agressive de leucémie chez les enfants et les jeunes adultes.

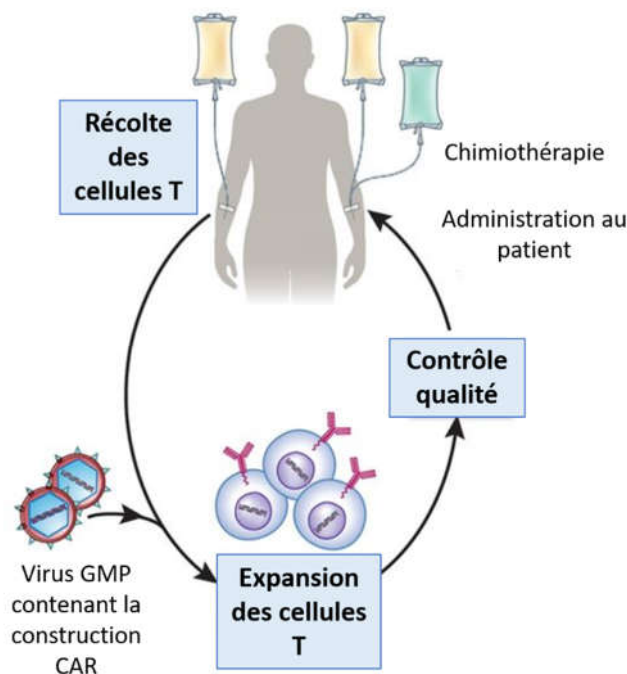


Figure 19 : Principe de la thérapie à base de CAR-T [101]

## Chapitre II : L'avènement de la médecine génomique

### I) L'analyse du génome comme biomarqueur

#### a. Notions de génétique

L'ADN est un enchaînement de nucléotides (A= adénine, T= thymidine, G= guanidine, C=cytosine) liés entre eux par des ponts phosphodiesters. Un gène est une partie d'ADN constitué d'un promoteur qui contrôle son expression dans le temps et dans l'espace. Il est composé de séquence codante et non codante. Les séquences codantes permettent d'obtenir une protéine via l'ARN messenger (ARNm) alors que les séquences non codantes peuvent jouer un rôle de régulation d'expression.

Les variations individuelles, ou polymorphismes génétiques, se définissent comme un changement dans la séquence d'un gène ou d'une partie régulatrice de l'ADN. Ce changement peut être de plusieurs types :

- Substitution de nucléotide (changement d'une base par une autre)
- Délétion d'une partie d'un gène (perte d'un ou plusieurs nucléotides)
- Duplication du gène ou d'une partie du gène
- Insertion d'une ou plusieurs bases
- Translocation génétique (échange de matériels génétiques entre deux chromosomes non homologues)

L'exemple de polymorphisme fréquemment rencontré est le SNP pour « single nucleotide polymorphism » c'est-à-dire la modification ponctuelle d'un seul nucléotide au niveau de la séquence d'ADN [102]. Cette modification peut être soit liée à une insertion ou délétion d'un nucléotide, soit à une substitution d'une base par une autre. Ces changements entraînent des variations au sein de la population. Le polymorphisme génétique est généralement classé selon l'impact possible sur la protéine. Si ces modifications de l'enchaînement de nucléotides provoquent un impact délétère sur l'expression génique et, par conséquent, sur le phénotype des cellules, il s'agit alors de mutations.

De plus, un même génome peut, en fonction de son environnement, s'exprimer différemment par des phénomènes d'épigénétique. Il s'agit de modifications réversibles, transmissibles mais n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN. Plusieurs mécanismes interviennent permettant l'expression adaptative des gènes. La structure de la chromatine et son état d'enroulement autour des histones influence sur l'expression des gènes. En effet, si l'ADN est condensé, la machinerie de la transcription ne peut pas accéder au gène et l'expression génique est alors restreinte.

La méthylation de l'ADN sur la cytosine (5-methylcytosine) se produit la plupart du temps au niveau des îlots CpG des promoteurs de l'expression des gènes. Majoritairement, ces cytosines ne possèdent pas de groupement –méthyl. Dans certains cas (physiologique ou non), une petite proportion est cependant méthylée ce qui empêche l'expression du gène le rendant silencieux.

## **b. Techniques d'analyse du génome**

Le NGS pour « Next Generation Sequencing » est un terme désignant les technologies de séquençage du génome révolutionnant la recherche en génomique. Le séquençage de l'ADN ou de l'ARN permet de déterminer l'ordre précis des nucléotides en un temps rapide. Ce domaine est en très grande expansion depuis les dix dernières années.

### *1. Séquençage de Sanger*

A l'origine, le séquençage est une technique enzymatique développée par Sanger [103]. Cette technique comporte une étape d'initiation de la polymérisation de l'ADN à partir d'une amorce d'oligonucléotides complémentaire à une partie de la séquence d'ADN à étudier. S'en suit une étape d'élongation avec une ADN polymérase I et l'ajout de dNTPs (désoxynucléotides) et de ddNTPs (didéoxynucléotides). Les ddNTPs sont des terminateurs de chaîne. Leur incorporation dans la séquence du nouveau brin synthétisé entraîne l'arrêt de l'élongation. Le ddNTP incorporé correspond à la base complémentaire de l'ADN à séquencer.

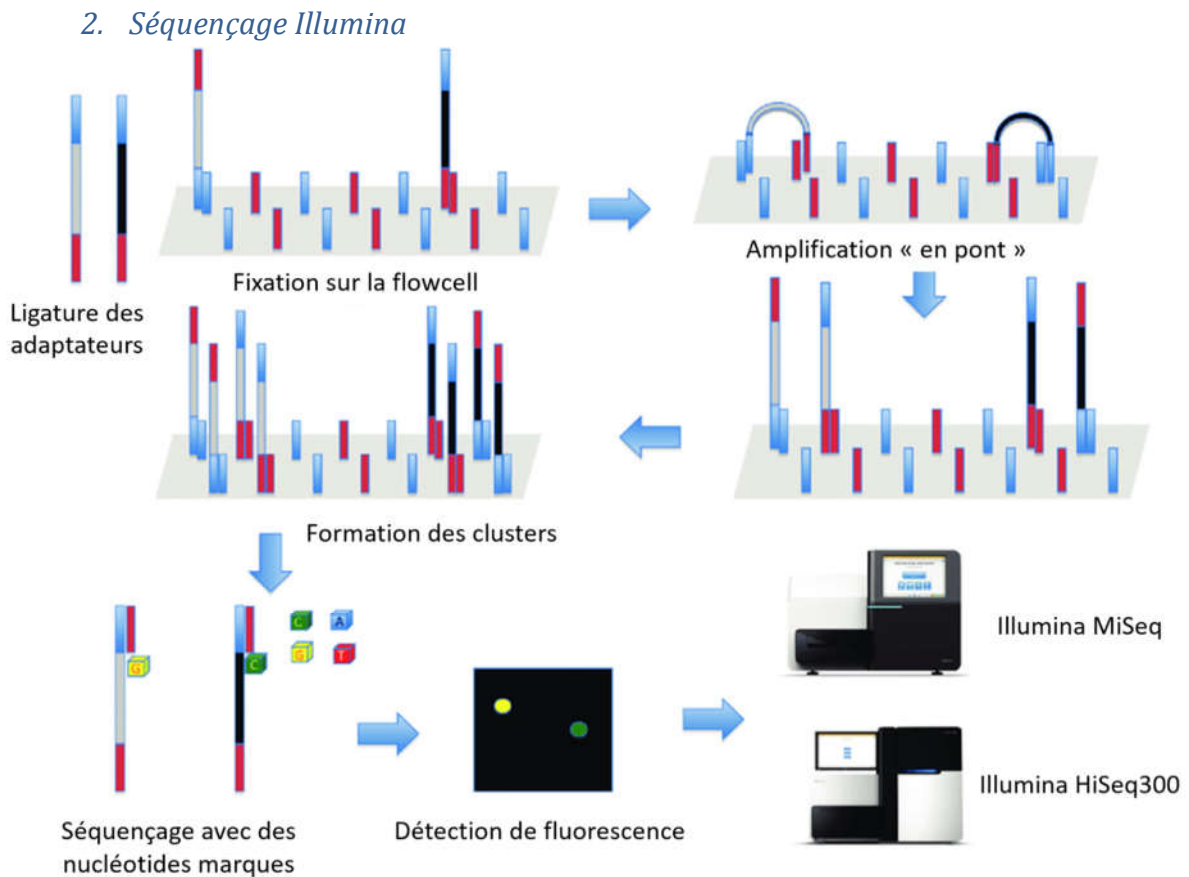


Figure 20 : Technique de séquençage Illumina [104]

Il s'agit d'une technique de séquençage à haut débit. Des adaptateurs sont fixés de part et d'autre de l'échantillon préalablement fractionné en morceaux. Les adaptateurs permettent de fixer l'ADN sur la flowcell (plaque d'analyse). L'amplification du brin d'ADN se fait par PCR en pont. Cette amplification permet la création de groupes ou clusters à l'endroit où les fragments sont amplifiés. L'étape de séquençage se fait par l'ajout de terminateurs réversibles marqués. Un laser induit l'émission d'une fluorescence des terminateurs et permet de déterminer la base ajoutée. Le cycle est répété jusqu'à ce que la séquence soit analysée (**figure 20**).

### 3. Séquençage par incorporation de proton

Le principe de ce séquençage est basé sur la détection de protons  $H^+$  relargués au cours de la polymérisation de l'ADN. C'est la technique la plus rapide et la plus simple pour du séquençage haut débit. La séquence à étudier est placée dans un puits contenant des dNTPs et une ADN polymérase. Lors de l'incorporation d'un dNTP, il y a une libération d'un ion hydrogène qui est détecté par un capteur. Autrement dit, si le détecteur mesure un proton dans le puits, cela

signifie que le dNTP a été incorporé dans la synthèse de l'ADN. Par complémentarité, la séquence initiale contenue dans le puits est alors déterminée.

### c. La pharmacogénétique

L'effet pharmacologique d'un médicament dépend de son profil pharmacodynamique et pharmacocinétique. La pharmacodynamie est l'étude de l'interaction entre le médicament et sa ou ses cible(s) d'action. La pharmacocinétique se définit, quant à elle, comme l'étude du devenir du médicament dans l'organisme au cours du temps. Elle prend en considération les étapes d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'élimination du médicament. C'est majoritairement l'étape de métabolisation qui est à l'origine de tant de variations interindividuelles [105]. La variabilité de réponse résulte également de l'âge, du sexe et de l'ethnie des personnes.

Le dosage sérique de médicament ainsi que l'étude pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamique (PD) constitue une approche intéressante pour optimiser la réponse au traitement d'un patient. En effet, comme énoncé précédemment, la réponse au traitement peut être thérapeutique mais aussi sub-thérapeutique ou toxique et dépend du profil PK/PD lui-même dépendant des caractéristiques intrinsèques au patient [106]. L'objectif est donc d'optimiser la réponse thérapeutique afin de maintenir, à des concentrations acceptables dans le sérum, une efficacité du traitement et une minimisation des risques toxicologiques associés.

La pharmacogénétique est une notion introduite dans les années 1950 et permet de déterminer quel médicament et à quelle dose donner au patient en fonction de son profil génétique. C'est l'étude de l'influence du génotype sur la réponse à un traitement donné. Le dosage sérique, bien que très informatif, ne suffit pas à lui seul à apprécier toutes les dimensions associées aux caractéristiques propres de chaque individu. La pharmacogénétique est généralement utilisée pour déterminer les variations génétiques des patients pour en prédire la réponse. La présence de SNPs et de méthylation de l'ADN joue sur l'expression des enzymes impliquées dans la métabolisation des xénobiotiques. Dans la population générale sont retrouvés des métaboliseurs lents, normaux ou rapides influençant sur la durée d'action du médicament étudié (**figure 21**).



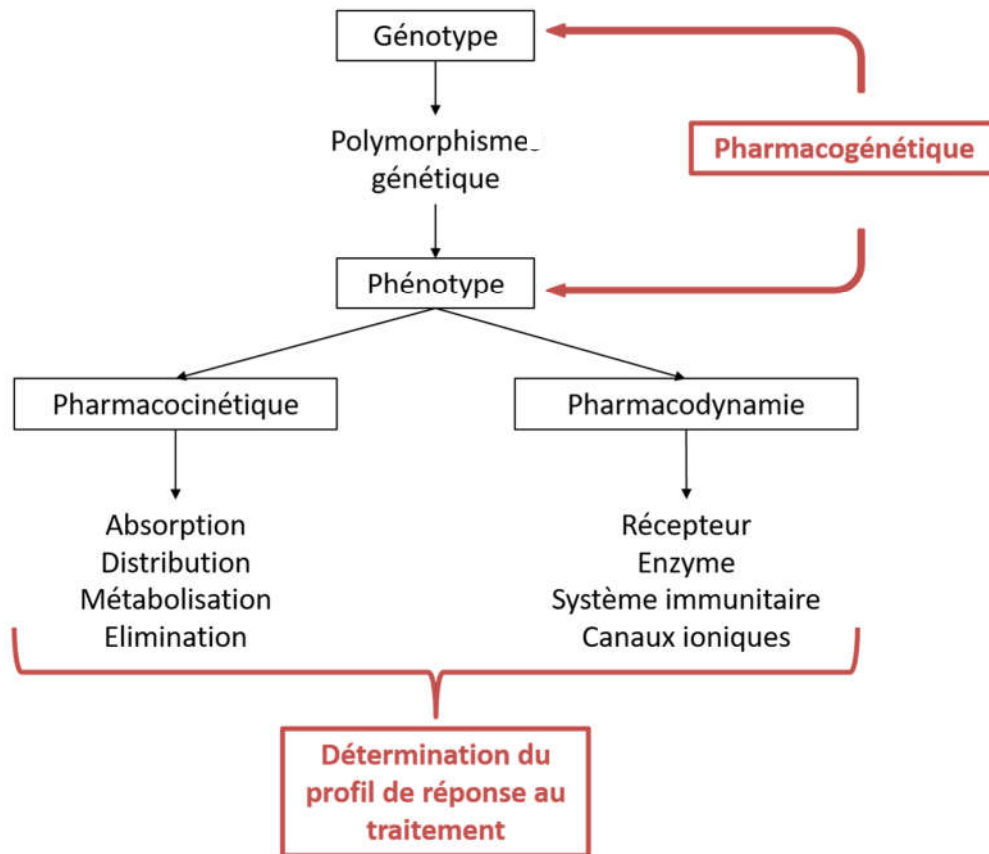


Figure 21 : Détermination du profil de réponse à un médicament, individualisé, basé sur la dimension génique du patient, inspiré de [105]

Un exemple de génotypage est la recherche de l'activité enzymatique DPD (dihydropyrimidine deshydrogenase). La recherche d'un déficit en DPD a pour objectif de prévenir le risque de toxicités sévères chez des patients traités par 5-fluorouracile ou par la capécitabine. Cette enzyme permet de transformer le 5-FU en dihydro-5-FU inactif. Le génotypage DPYD est également une façon de déterminer un déficit partiel chez les patients afin d'adapter la dose de médicament. Il faut cependant que les tests utilisés soient suffisamment fiables pour éviter le risque de faux positifs chez les patients qui pourraient être traités par le 5-FU. Actuellement le génotypage est basé sur la recherche de 4 variants ayant une faible récurrence dans la population. En fonction du déficit, l'activité enzymatique de DPD est soit partiellement impactée, soit quasiment impactée ou encore complètement absente. Le génotypage peut être associé à un phénotypage de l'activité fonctionnelle de l'enzyme. Deux techniques peuvent être utilisées, la mesure de l'uracilémie (U) et le calcul du ratio dihydrouracile/uracile (UH<sub>2</sub>/U). Une valeur de U supérieur à 150 ng/mL évoque un déficit complet de l'enzyme alors que le seuil de 16 ng/mL permet de mettre en évidence un déficit partiel [107].

#### d. La pharmacogénomique

La pharmacogénomique utilise l'information génétique pour améliorer l'efficacité clinique de la pharmacothérapie [108]. Il s'agit d'étudier les effets du médicament sur le génome. Cette approche a un impact sur toutes les étapes du développement d'un médicament, depuis la découverte de la molécule jusqu'au développement clinique [109]. La pharmacogénomique, individuelle, requiert de connaître l'information génomique du patient afin d'adapter au mieux le traitement. Son application inclut l'étude de l'influence du médicament sur l'expression génique et le métabolisme enzymatique. Contrairement à la pharmacogénétique qui s'intéresse aux mutations individuelles de l'individu, la pharmacogénomique étudie l'impact du médicament sur le génome du patient (**figure 22**). De nombreuses techniques sont utilisées pour analyser le génome et les situations diverses pour déterminer l'impact d'un médicament sur les différentes populations. Son utilisation durant le développement de nouveaux médicaments et les études cliniques permet d'améliorer l'efficacité et la sécurité de la molécule en déterminant *a priori* les sous-populations répondantes au traitement [109]. En pratique clinique, la caractérisation de SNPs connus est déjà utilisée pour déterminer si le patient appartient au groupe des répondeurs ou des non-répondeurs pour un médicament donné.

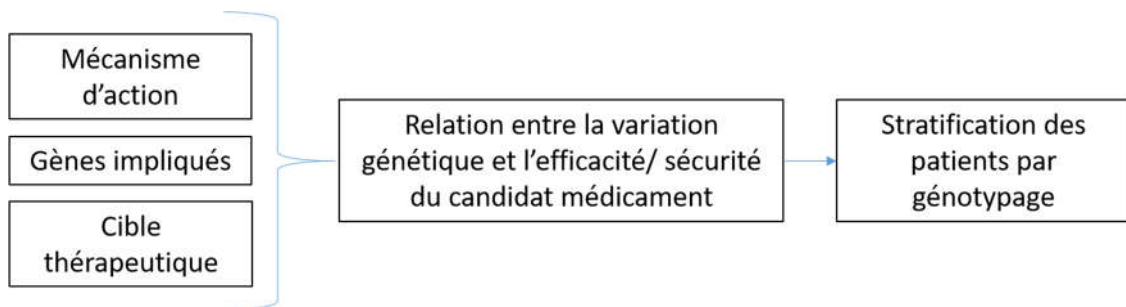


Figure 22 : Rôle de la pharmacogénomique dans les études cliniques inspiré de [109]

Au cours du développement de nouvelles molécules thérapeutiques, l'utilisation des profils de transcrits d'ARNm couplé à une base de donnée permet de déterminer la signature pharmacogénomique d'une molécule. Cette approche permet de prédire le potentiel effet hépatotoxique ou cardiotoxique d'un candidat médicament afin d'éviter son passage en études cliniques et de maîtriser les coûts de développement. La pharmacogénomique reste cependant une technique coûteuse et son recours doit être suffisamment justifié.

## II) Applications des biomarqueurs dans le cancer

L'application des biomarqueurs dans la prise en charge et le diagnostic des cancers est de plus en plus forte dans le parcours de soin des patients. Un certain nombre de protocoles anticancéreux prennent en compte les particularités génétiques de la tumeur afin d'adapter au mieux le traitement.

### a. Applications courantes de biomarqueurs

#### 1. Le cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme à travers le monde. Il existe plusieurs types de cancer du sein :

- Les cancers du sein hormonosensibles ; ce sont les cancers les plus fréquents. Ils possèdent des récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone. Ces cancers sont également appelé *luminal* car ils sont issus du développement anormal de cellules épithéliales de la lumière des canaux ou des lobules du sein. Ce type de cancer est lui-même subdivisé en deux groupes A et B. Le groupe A est de bon pronostic et ne nécessite pas de chimiothérapie. Ce dernier est plus riche en récepteurs hormonaux que le groupe B de moins bon pronostic et qui possède des risques tardifs de métastases. Il existe sur le marché un test de diagnostic non invasif du cancer de sein au stade précoce, l'Oncotype DX® (Genomic Health®). Il s'agit d'un test multigénique, il analyse de manière individuelle l'activité de 21 gènes dans le tissu tumoral. Ce test peut être un indicateur concernant les possibles récives de la patiente au cours des 10 prochaines années mais aussi sur la probabilité de réponse aux chimiothérapies. Un autre test, Endopredict® commercialisé par Myriads Genetics, est un test multigénique de deuxième génération. Il permet d'estimer la probabilité de métastases tardives pour guider les décisions thérapeutiques après une résection tumorale. D'autres tests, comme MammaPrint®, BluePrint® (Agendia®) permettent de déterminer les risques de récives en fonction de sous-types. Toutefois, un dernier rapport de la HAS datant du 9 janvier 2019 a jugé ces tests comme possédant un service attendu insuffisant et ne préconise pas en routine l'utilisation de signatures génomiques dans le cancer du sein et ce à un stade précoce de la pathologie [110].

- Les cancers de type HER2+ qui représentent environ 20% des cancers du sein peuvent être traités par des anticorps anti-HER2 comme le trastuzumab (Herceptin®), le pertuzumab (Perjeta®) et par des inhibiteurs de tyrosine kinase comme le lapatinib (Tyverb®), l'afatinib (Giotrif®) ([111]. Des tests de diagnostic permettent de dresser le profil moléculaire de la tumeur. Dans ce cas, le terme de « test compagnon » est utilisé et permet de sélectionner les patients les plus susceptibles de répondre à un traitement en fonction de leur statut de biomarqueur prédictif. En effet, la prescription de ces molécules est conditionnée par le nombre de copie HER2 présent dans les cellules tumorales. HER2 est une protéine codée par le gène *HER2* (chromosome 17). Lors d'une amplification du nombre de gènes dans la cellule, la protéine est surexprimée. Cette dernière est impliquée dans plusieurs voies de signalisation et entraîne l'activation de Ras et de PI3K eux même impliquées dans la progression du cycle cellulaire, la prolifération et les métastases (**figure 23**) [112]. Afin de caractériser cette amplification, une analyse immunohistochimique est réalisée après exérèse tumorale afin de déterminer un score HER2 compris entre 0 et 3+. Si le score est 2+, une technique FISH (Fluorescence *In Situ* Hybridation) est alors utilisée. Une dénaturation de l'ADN permet à une sonde marquée, spécifique d'une partie du gène *HER2*, de s'hybrider par complémentarité. La révélation est faite par un fluorophore propre à chaque sonde. Une deuxième sonde qui se fixe sur le centrosome du chromosome 17 permet de différencier une augmentation du nombre de chromosome d'une amplification du gène *HER2*. Un ratio peut alors être déterminé et un score établi qui conditionne la prise d'anti-HER2. Si le résultat est HER2 positif (ratio > ou = à 3), le traitement est instauré. L'amplification de ce gène est associée à un mauvais pronostic.
- Les cancers dits triples négatifs ne comportent aucune expression de récepteurs hormonaux ni d'HER2. Ils sont de mauvais pronostic et ne sont donc éligibles à une hormonothérapie ni aux anti-HER2 [113]. L'atezolizumab, le pembrolizumab, des anti-PDL1, ont montré un certain intérêt pour ce type de cancer du sein [114] [115]. Egalement, le tremelimumab et l'ipilimumab, deux anti CTLA-4 peuvent également être utilisés pour cette indication [116].

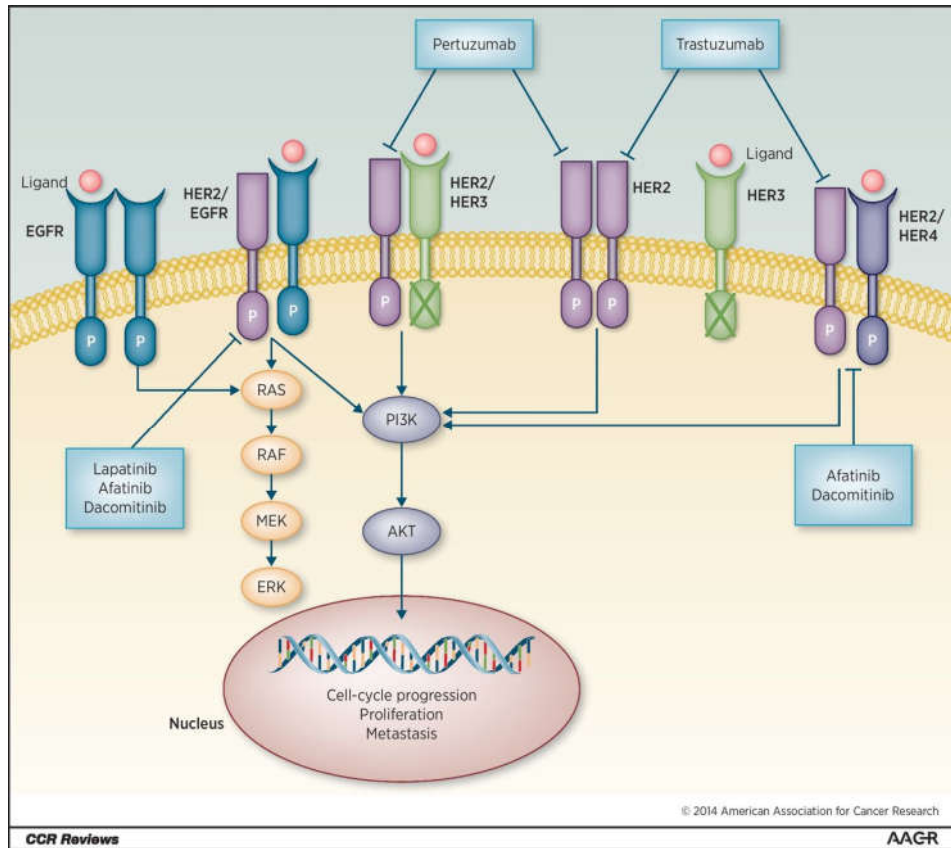


Figure 23 : Voie de signalisation de HER2 et principaux traitements de biothérapies [112]

## 2. Le cancer ovarien et BRCA

Une mutation de BRCA peut être retrouvée dans les cancers du sein mais aussi dans les cancers ovariens. Lorsque l'adénocarcinome ovarien est associé à une mutation au niveau des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* (25% des cas), l'olaparib, inhibiteur de PARP, associé aux sels de platine peut être utilisé [117]. PARP (poly(ADP-ribose) polymérase) est une enzyme qui agit lors d'une cassure simple brin de l'ADN. Cette dernière, une fois fixé sur l'ADN, recrute plusieurs protéines pour permettre la réparation de l'anomalie. Si la cassure simple brin n'est pas réparée, une cassure double brin peut apparaître. Dans ce cas, la réparation des cassures double brin peut se faire soit par recombinaison homologue (HR), système très fiable avec peu d'erreurs, soit par recombinaison non-homologue (NHEJ) moins fiable. En cas de mutation de *BRCA*, seul le système NHEJ est actif [118]. Les inhibiteurs de PARP entraînent une accumulation de cassures double brin dans les cellules tumorales. Si le système HR n'est pas fonctionnel, le système NHEJ induit, par erreurs successives, une instabilité génomique à l'origine de la mort cellulaire [119]. De plus, l'interaction PARP/ADN est réversible. Lors de la fixation d'un inhibiteur PARP, l'interaction PARP/ADN devient irréversible empêchant toute

réparation de l'ADN mais aussi tous les mécanismes de transcription et de réplication (**figure 24**) [120].

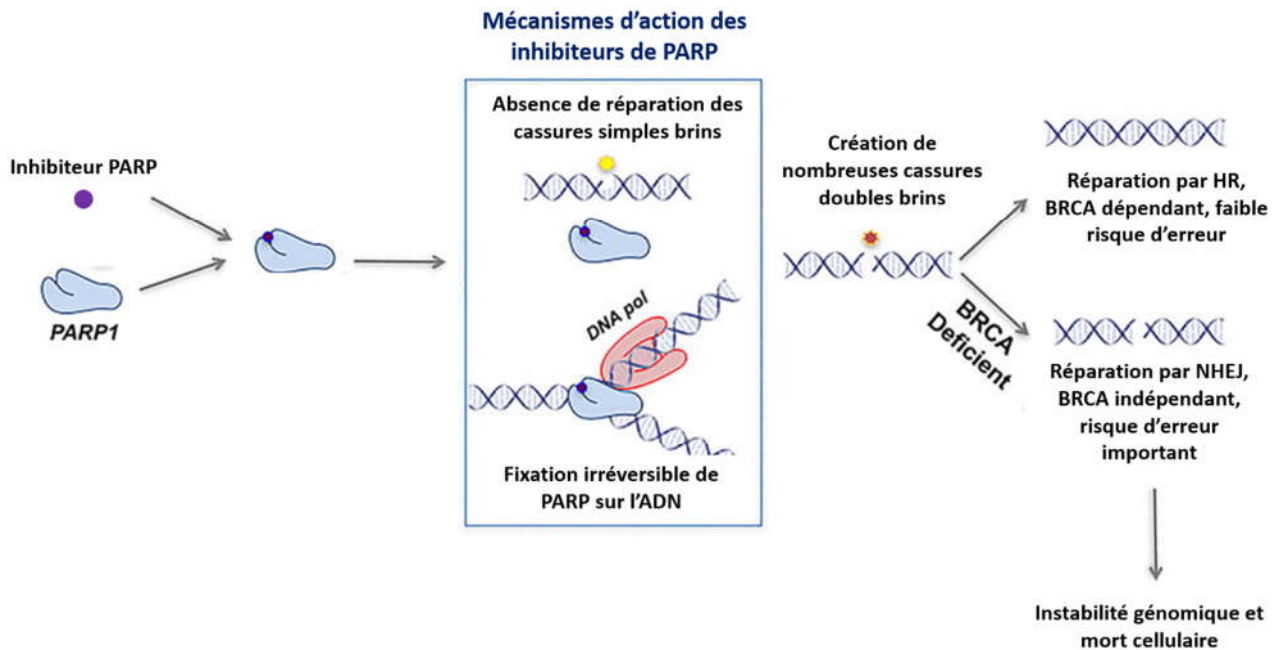


Figure 24 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de PARP (inspiré de [120])

### 3. KRAS et le cancer colorectal

Un autre protocole de thérapie ciblée où la mutation d'un gène conditionne le traitement est le cancer colorectal. Le choix du traitement est basé sur la détection d'une mutation au niveau du gène *KRAS*. La protéine Ras joue un rôle majeur dans la transduction du signal du récepteur à l'EGF (Epidermal Growth Factor). Lors de la fixation du ligand sur son récepteur, une cascade d'activation, incluant Ras, permet d'induire un signal de prolifération cellulaire (**figure 25**). L'une des stratégies utilisées dans le cancer colorectal consiste à utiliser un inhibiteur de l'EGF récepteur, le cétuximab (Erbix<sup>®</sup>), afin d'empêcher le signal de prolifération [121]. Dans certains cas de cancer, la protéine Ras est constitutionnellement active du fait d'une mutation au niveau de *KRAS* et cela indépendamment du signal transmis par le récepteur. Dans cette configuration, le cétuximab ne présente plus d'intérêt thérapeutique et son action ne permet plus d'inhiber la transmission du signal de prolifération cellulaire.

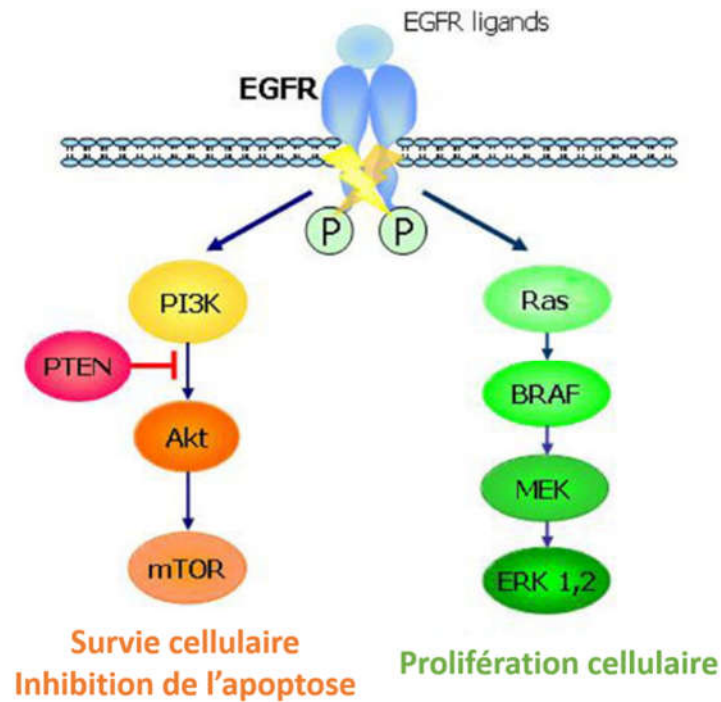


Figure 25 : Rôle de la protéine Ras dans la transduction du signal par l'EGF récepteur [122]

#### 4. Les enzymes du métabolisme

Les SNPs influencent également le traitement. De nombreuses études ont montré par le passé l'impact des SNPs sur les gènes codants pour des enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments [123]. Ces enzymes ont une influence sur l'efficacité et la toxicité du médicament prescrit. Les cytochromes P450 (CYP) sont des enzymes appartenant à la super famille des hémoprotéines et existent sous différentes formes. Elles possèdent un rôle majeur dans l'oxydation de nombreuses molécules au niveau hépatique mais aussi au niveau intestinal, pulmonaire et rénal. Le polymorphisme de certains cytochromes impacte directement leur activité enzymatique et, par conséquent, le métabolisme des xénobiotiques. Parmi cela, le CYP3A4 est impliqué dans l'oxydation d'une molécule utilisée en cancérologie, le docétaxel [124]. L'adaptation de la dose pour ce traitement est nécessaire afin de maîtriser au mieux les effets pharmacologiques tout en réduisant la toxicité de la molécule.

D'autres enzymes peuvent aussi avoir une influence sur la réponse au traitement comme l'UGT1A1 ou UDP-glycosyltransferase 1 polypeptide A1 responsable de la glucorono-conjugaison. Lorsqu'une mutation au niveau du promoteur du gène se produit, l'activité enzymatique est diminuée. L'UGT1A1 est responsable de la glucorono-conjugaison de

l'irinotécan utilisé dans le cancer colorectal. La mutation du gène entraîne une toxicité plus importante pour cette molécule.

La méthylation du promoteur du gène *MGMT* (méthyle guanine méthyl transférase) intervient dans le métabolisme des médicaments alkylants comme le temozolomide ou la lomustine. En cas d'hyperméthylation du promoteur, le gène *MGMT* est sous exprimé, les médicaments alkylants ne sont plus inactivés et induisent une toxicité importante.

<b>Biomarqueurs</b>	<b>Applications</b>	<b>Techniques</b>
BRAF	Mélanome, prescription de vemurafenib, dabrafenib, cobimetinib ou trametinib	PCR
CA 15-3	Cancer du sein pour la réponse au traitement	Dosage des anticorps CA 15-3
CD 44	Cancer colorectale, prédictif de la réponse au traitement	ELISA PCR ICH
BCR-ABL	Leucémie myéloïde chronique, prescription d'imatinib ou nilotinib	Myélogramme Caryotype PCR temps réel
CYP3A4	Réponse au docétaxel	PCR
ERCC1	Cancer pulmonaire, réponse au cisplatine	ICH
HER2	Cancer du sein et gastrique, prescription du trastuzimab	FISH
KRAS/NRAS	Cancer colorectal métastatique, prescription du cetuximab et du panitumumab	PCR



Hyperméthylation MGMT	Glioblastome, adaptation de la dose du traitement au temozolomide	PCR méthylation spécifique
MYC	Neuroblastome	FISH
TP53	Leucémie lymphoïde chronique et prescription d'idelalisib	PCR
Polymorphisme du DPYD	Réponse au traitement 5-fluouracyle	Dosage du dihydrouracile et de l'uracile plasmatique
Polymorphisme TPMT (thiopurine methyltransferase)	Réponse au thiopurine	PCR relative DHPLC RFLP
PSA (antigène spécifique prostatique)	Cancer de la prostate	Dosage sérique
RET gène	Cancer médullaire thyroïdien	PCR
Translocation EML4 ALK	Cancer du poumon non à petites cellules	RT-qPCR FISH
UGT1A1	Réponse à l'irinotécan	PCR temps réel

*Tableau 7 : Liste non exhaustives de biomarqueurs utilisés en clinique pour le diagnostic et l'adaptation au traitement en oncologie*

## **b. Biomarqueurs en cours d'étude**

D'autres types de biomarqueurs sont actuellement étudiés. Parmi eux, les cellules tumorales et ADN tumoral circulant, les microARNs ou encore les exosomes sont des biomarqueurs prometteurs pour le diagnostic, le suivi et l'adaptation du traitement. Ils présentent l'avantage d'être facilement accessibles. En effet, ces derniers sont retrouvés dans le sang mais aussi dans l'urine et la salive [125].

### *1. Les cellules tumorales circulantes*

Les cellules tumorales circulantes sont des cellules tumorales détachées de la masse primaire tumorale et qui peuvent être retrouvées dans le sang périphérique des patients [126]. Leur

migration est effectuée par extravasation mettant en jeu le phénomène de transition épithélio-mésenchymateuse à l'origine de la promotion à distance de la tumeur [127]. Ces cellules fournissent des informations quantitatives mais aussi qualitatives sur le profil génomique, transcriptomique et protéomique. Par conséquent, elles peuvent avoir un intérêt potentiel dans le diagnostic, le pronostic et la réponse aux traitements [128]. La culture *ex vivo* de telles cellules pourrait également servir de modèle d'étude personnalisé pour la décision thérapeutique [129].

### *2. L'ADN tumoral circulant*

C'est en 1948 que la notion d'ADN circulant est introduite [130]. Une tumeur, une fois présente dans l'organisme, déverse dans le sang de l'ADN tumoral circulant (ADNtc). Ces derniers représentent de bons biomarqueurs de par leur accessibilité. Ils permettent de renseigner sur la nature du cancer, le stade d'avancement ainsi que sur le traitement le plus adapté [131]. L'ADN tumoral circulant est un ADN simple ou double brin très fragmenté de l'ordre de 170 paires de bases [132]. Des études ont montré que l'ADNtc possède les caractéristiques moléculaires de la tumeur à laquelle il est associé comme les mutations, les méthylations ou encore les séquences virales [133]. Le mécanisme par lequel l'ADNtc est retrouvé dans la circulation sanguin est lié à l'apoptose et à la nécrose des cellules tumorales [134]. La plupart des études se concentrent sur l'ADNtc dans le sang mais d'autres suggèrent leur présence dans l'urine, le liquide cébrospinal et la salive [135] [136] [137]. La quantité d'ADN tumoral circulant est variable selon le type de cancer, le niveau de vascularisation de la tumeur et le stade de progression tumoral [138]. Afin de détecter au mieux sa présence, il est nécessaire d'utiliser des méthodes sensibles. La PCR digitale est une technique qui se base sur une dilution limite de l'échantillon en microgouttelettes. Il en résulte l'obtention d'un fragment d'ADN et de sondes fluorescentes par gouttelette. Une PCR est alors effectuée, les microgouttelettes fluorescentes sont comptabilisées pour permettre de mettre en évidence une anomalie génétique [139].

### *3. Les microARNs*

Les miRs sont retrouvés dans de nombreux fluides biologiques comme le sang, l'urine, le liquide céphalorachidien ou la salive [140]. Ils remplissent de nombreuses fonctions en régulant la surveillance immunitaire, la prolifération cellulaire, l'apoptose, l'angiogenèse, l'invasion tissulaire et la stabilité génomique et métabolique des cellules. Plusieurs études ont

montré que les miRs étaient dérégulés dans le cancer [77] [79]. Par exemple, miR-21 est surexprimé dans de nombreux cancers et joue un rôle dans la régulation du cycle cellulaire [141]. Le profil d'expression des miRs peut permettre d'établir la signature moléculaire de la tumeur. Ils peuvent, par conséquent, être utilisés comme biomarqueurs diagnostic et pronostic du cancer.

<b>Type de cancer</b>	<b>MicroARN</b>
Cancer du sein	miR-195 et let-7a; miR-21, miR-106a, miR-126, miR-155, miR-199a et miR-335
Cancer gastrique	miR-17-5p, miR-21, miR-106a, miR-106b, let-7a; miR-1, miR-20a, miR-27a, miR-34 et miR-423-5p
Leucémie	miR-92a/miR-638; miR-29a, miR-181a et miR -221
Cancer des poumons	miR-25, miR-223, miR-30e-3p, let-7f, miR-21, miR-126, miR-210 et miR-486-5p
Cancer ovarien	miR-21, miR-92, miR-93, miR-126, miR-29a; miR-155, miR-127 et miR-99b
Cancer pancréatique	miR-21, miR-210, miR-155, and miR-196a
Cancer de la prostate	miR-141

*Tableau 8 : Exemples de micro-ARN biomarqueur pour le diagnostic, le pronostic et le suivi de différents cancers [142]*

#### 4. Les exosomes

Le microenvironnement tumoral est complexe et composé de cellules qui communiquent entre elles par l'intermédiaire de nanovésicules appelés exosomes [143]. Ces dernières, d'une taille comprise entre 30 et 100 nm de diamètre sont sécrétées dans l'environnement tumoral par les cellules et jouent un rôle clé dans les échanges moléculaires. Ils contiennent des acides nucléiques et des protéines qu'ils protègent de la dégradation par des enzymes extracellulaires [144]. Les exosomes agissent comme des messagers multimoléculaires agissant de façon autocrine ou paracrine [145]. La biogenèse des exosomes implique la machinerie *ESCRT* (endosomal sorting complex required for transport) qui est une association de quatre complexes protéiques (ESCRT-0 à -III) [146]. *ESCRT* a pour rôle majeur de cibler les protéines mono-ubiquitinylées pour la dégradation lysosomale [147]. De récentes études ont également suggéré qu'il existait une biogenèse indépendamment de *ESCRT*. En effet, d'autres mécanismes impliquant des lipides, des tétraspanines ou des protéines *heat shock* interviennent dans la formation d'exosomes [148] (**figure 26**).

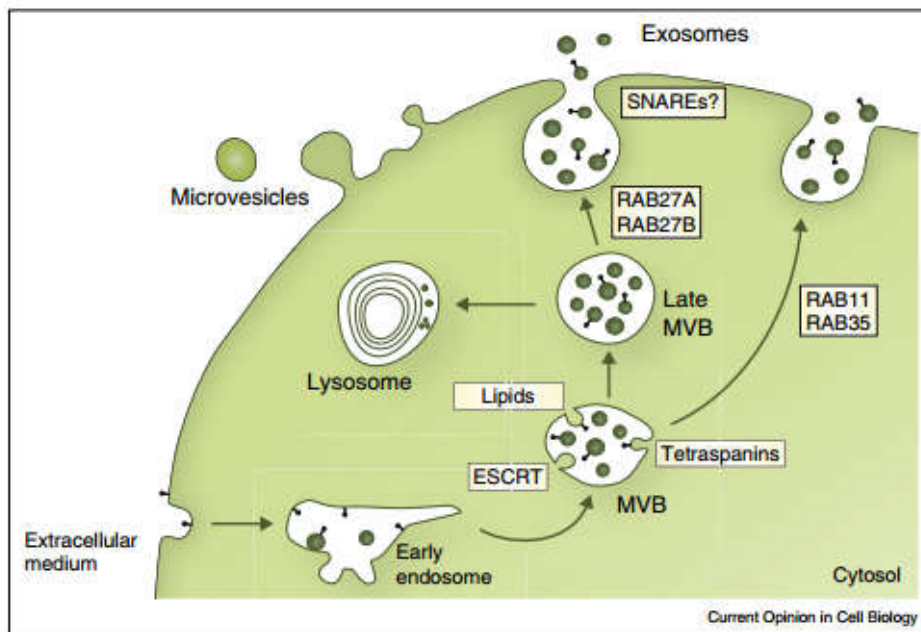


Figure 26: Machinerie intracellulaire de la biogenèse et de la sécrétion des exosomes [146]

Les exosomes sont des vésicules extracellulaires. Pour être relarguées de la cellule, il doit y avoir une fusion avec la membrane de l'exosome et la membrane plasmique. De ce fait, la structure membranaire exosomale est similaire à la membrane plasmique et contient du

cholestérol, des céramides et des sphingolipides. Il existe des marqueurs spécifiques des exosomes comme les tétraspanines CD9, CD63 et CD81 utilisés pour les identifier.

Egalement, les exosomes sont le reflet de la signature moléculaire de la cellule productrice [149]. Ces vésicules peuvent promouvoir, à distance, la croissance tumorale, l'angiogénèse, le remodelage de la matrice extracellulaire et peuvent établir une niche pré-métastatique ou supprimer la réponse du système immunitaire [150]. Les exosomes sont sécrétés par une variété de cellules incluant les cellules tumorales. La communication, au sein du microenvironnement tumoral, n'est pas unidirectionnelle, les cellules non cancéreuses peuvent également sécréter des exosomes qui sont ensuite captés par les cellules tumorales (figure 27).

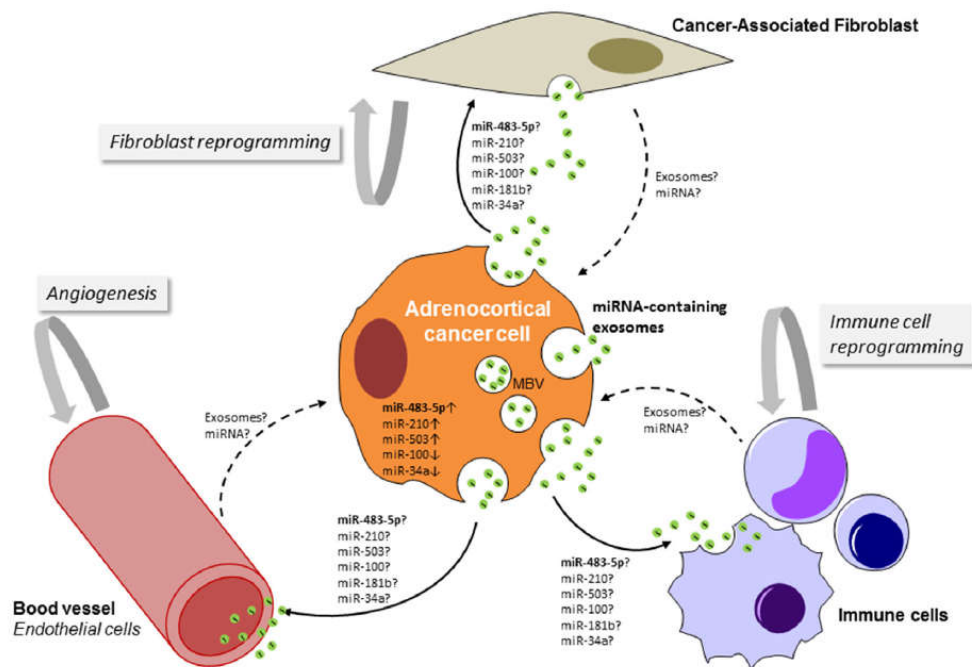


Figure 27: Rôle potentiel des exosomes dans la communication cellulaire, exemple du microenvironnement cellulaire dans le cancer des corticosurrénales [78]

De précédentes études ont montré que les exosomes circulant dans les fluides biologiques comme le sérum, étaient estimés à  $3.10^6$  exosomes par mL [76]. Cependant, la quantité sécrétée par les cellules dépend du type cellulaire et de son caractère pathologique. En effet, les tumeurs solides produisent et sécrètent bien plus d'exosomes que les cellules non cancéreuses. De ce fait, le dosage des exosomes dans le sérum peut être un bon révélateur de la progression tumorale. Ils constituent alors de bons biomarqueurs non-invasifs pouvant être

utilisés pour le diagnostic et le pronostic du cancer [151]. Par exemple, une étude de 2009 a reporté que les exosomes CD63+ étaient significativement augmentés dans le plasma des patients atteints de mélanome [152]. Une autre étude a montré que l'EGFRvIII (epidermal growth factor receptor vIII) était contenu dans les exosomes de 7 patients atteints de glioblastomes sur 25 et pourrait donner des informations sur le type de tumeurs [153]. Les microARNs présents à l'intérieur de ces nanovésicules peuvent également informer sur les caractéristiques des tumeurs. En effet, Tanaka et al. ont montré que les exosomes contenant le miR-21 permettaient de faire la distinction entre un patient atteint de carcinome œsophagien et un patient avec une tumeur bénigne. De plus, le miR-21 est corrélé à la progression et l'agressivité de la tumeur [154].

### III) Etude clinique conduite par biomarqueurs

L'investissement financier des études cliniques pour le développement de nouveaux médicaments ne cesse d'augmenter ces dernières années. Cependant, comme énoncé précédemment, le nombre de nouveaux médicaments mis sur le marché a diminué. Revoir la conception des études cliniques semble plus que nécessaire.

#### a. Le coût des études cliniques

Selon le code de la santé publique, un essai clinique d'un médicament est un « Essai [...] visant à déterminer ou à confirmer leurs effets cliniques, pharmacologiques et pharmacodynamiques ou à mettre en évidence tout effet indésirable, ou à en étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination, dans le but de s'assurer de leur innocuité ou de leur efficacité » (Article R1121-1). Les études cliniques permettent d'apporter de l'information médicale aussi bien dans le domaine du diagnostic, de la prévention et des conditions de vie. Ces études sont faites sur l'humain contrairement aux études précliniques faites sur l'animal.

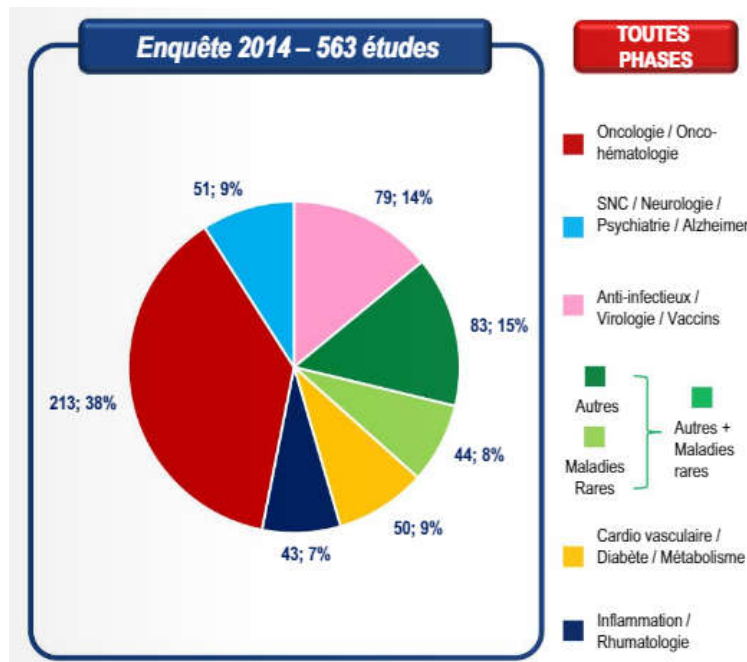


Figure 28: Répartition du nombre d'études cliniques en France par aire thérapeutique (toutes phases confondues) [155]

En France, l'oncologie représente 38% des essais cliniques soit 213 essais sur les 563 études effectuées en 2014 [155]. De nombreux médicaments de cancérologie sont ainsi en cours de développement ; cette aire thérapeutique est très actif (**figure 28**).

Le marché des études cliniques est très dynamique et innovant ce qui conduit au développement de nouveaux médicaments. Le marché global est estimé, en 2016, à 59 milliards de dollars. D'ici l'année 2025, il aura atteint 65,2 milliards de dollars avec un CAGR (compound annual growth rate = taux de croissance annuel moyen) de 5,7% [156].

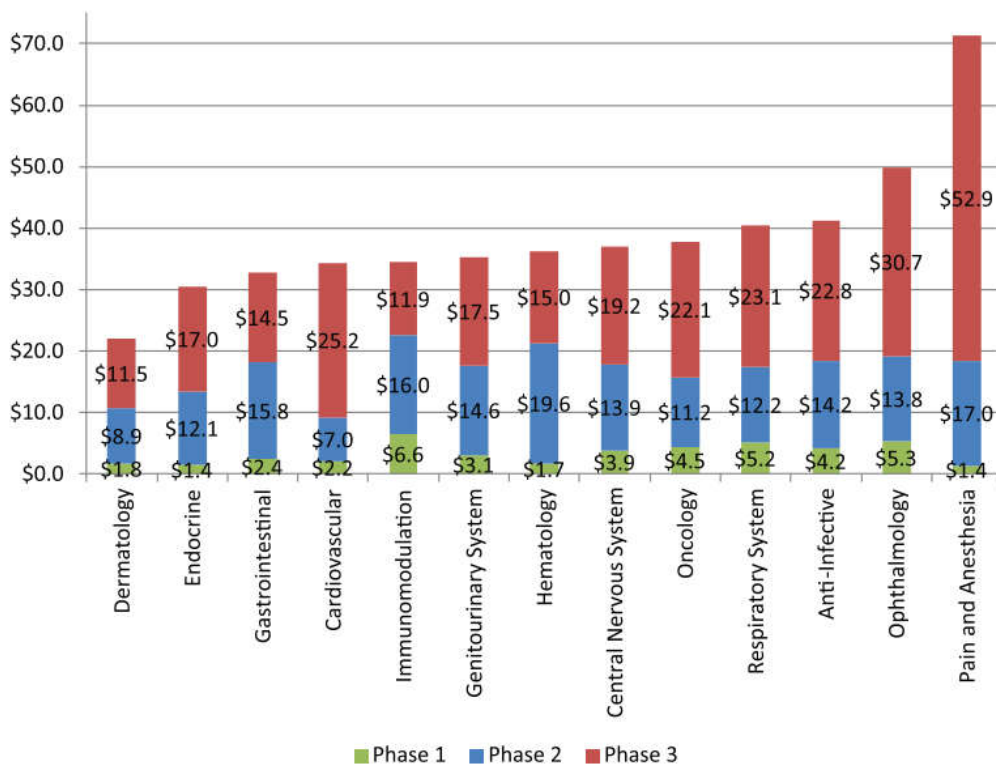


Figure 29: Prix des études cliniques (millions de dollars) en 2016 par aire thérapeutique et par phase (aux Etats-Unis) [157]

Le coût des études a augmenté durant les dernières années. En réalité les tests cliniques représentent une part énorme dans le développement des nouveaux médicaments. Mettre sur le marché un nouveau médicament entraîne un coût total compris entre 2 et 3 milliards de dollars. L'augmentation du coût est en corrélation avec la complexité des protocoles d'études cliniques et la génération de nombreuses données cliniques surtout durant la phase III. En effet, la plupart des études de phase III sont randomisés et multicentriques générant un grand nombre de données cliniques. Ce nombre croissant de données augmente



significativement le temps de l'étude. En 2016, la phase la plus coûteuse était la phase III pour 283,4 millions de dollars représentant 56,3% du coût global d'une étude. La phase II, quant à elle coûte 176,3 million de dollars et la phase I, 43,7 millions de dollars (**figure 29**).

En 2017, de nombreux candidats médicaments en oncologie n'ont pas été mis sur le marché. Dans le tableau 3, les causes d'arrêt des études cliniques sont majoritairement dues à un manque de résultats escomptés ou encore à la mise en évidence d'un risque majeur encouru par les participants. Les études cliniques constituent l'étape critique du développement de nouveaux médicaments. Une étude menée en 2016 par Hwang et Al. sur 640 nouvelles molécules montre que 344 soit 54% n'ont pas dépassé le stade des études cliniques. Les principales causes d'échec sont à 57% par manque d'efficacité et à 17% pour des problèmes de sécurité liés à leur utilisation [158]. Les raisons commerciales constituent également une autre cause d'échec dans le développement de nouveaux médicaments même si, le manque d'efficacité reste cependant le facteur majeur conditionnant le futur d'une nouvelle molécule testée [159].

C'est plus particulièrement durant la phase III, où le nombre de patients inclus est beaucoup plus conséquent, qu'est réellement mis en évidence la sécurité et l'efficacité d'un candidat médicament. C'est également à cette étape que la plupart des études cliniques échouent [158]. En s'intéressant plus particulièrement à la classe des anticancéreux, la même tendance d'échec peut être observée. La plupart des études de phase III, généralement comparées à un placebo ou un médicament de référence, ne mettent en évidence que de faible différence [160]. En 2012, Gan et Al. montrent que 62% des études de phase III en oncologie n'aboutissent pas sur des résultats statistiquement significatifs [161]. La plupart des échecs se produisant dans les dernières phases du développement clinique, cela entraîne une forte perte de chance pour les patients mais aussi une perte financière considérable sachant que le développement d'un seul médicament représente environ 2,6 milliards de dollars [69] [162] [163].

Molécule	Compagnie	Indication	Classe thérapeutique	Causes
Ad-RTS-hIL-12	Ziopharm Oncology	Glioblastome	Thérapie génique virale pour le contrôle de l'IL12	Mort de trois patients durant la phase I
Algenpantucel-L	NewLink Genetics	Cancer du pancréas	Cellules cancéreuses allogéniques génétiquement modifiées pour exprimer l'enzyme murine $\alpha$ -GT	Arrêt en phase III après des résultats de survie non significatifs
Birinapant	TetraLogic Pharmaceuticals	Syndrome myélodysplasique	Bivalent SMAC mimétique (second mitochondrial activator of caspases)	Pas de réponse après 4 mois de traitement en phase II
Galeterone	Tokai Pharmaceuticals	Cancer de la prostate résistant	Antagoniste des récepteurs aux androgènes	Arrêt en phase III lors de la comparaison avec Xtandi® (enzalutamide)
JCAR014	Juno Therapeutics	Leucémie lympho-blastique et lymphome non Hodgkinien	CAR-T thérapie (antigène chimérique des récepteurs des cellules T)	Mort d'un patient durant la phase d'augmentation de la dose (phase I)
JCAR015	Juno Therapeutics	Leucémie lymphatique aigue	Antigène chimérique de CD19	Mort de cinq patients d'œdème cérébrale en phase II
Idelalisib	Gilead Sciences	Leucémie lymphatique chronique	Inhibiteur de la PI3K	Effets indésirables trop nombreux

Tableau 5 : Liste de candidats médicaments ayant échoué pour une certaine indication thérapeutique en essai clinique en 2017 [164]

### b. Probabilité de réussite des études cliniques

La plupart des études cliniques sont randomisées et cette répartition aléatoire des patients est rarement bénéfique à la réussite d'une étude. En effet, il a été précédemment montré que le taux de réponse positive pour un anticancéreux n'est que de 5%. En revanche, si

l'assignation est définie en fonction de biomarqueurs spécifiques comme une altération génétique déterminée, le taux de réponse positive augmente de 20 à 30 % [165]. Les biomarqueurs permettent de stratifier les patients selon des critères génétiques et/ou biologiques et ainsi de prédire plus facilement leur réponse aux traitements.

D'après Hayashi K et al., la probabilité de réussite à la phase I et donc de passage vers la phase II est de 74,1% pour les études non menées avec biomarqueurs et de 90,4% pour les études prenant en compte l'utilisation de biomarqueurs [166]. La réussite à la phase II n'est que de 47,3% pour les études sans biomarqueurs alors que pour les études avec biomarqueurs, la réussite augmente à 69%. Enfin, le succès des études de phase III pour des études sans biomarqueurs est de 51,4% et augmente à 85,0% pour les études conduites avec biomarqueurs (**figure 30**). Cette observation confirme bien que le taux d'échec est d'une part plus important pendant la phase III du développement clinique mais que l'utilisation de biomarqueurs permet d'améliorer grandement la qualité des résultats obtenus et ainsi les chances de mise sur le marché de nouvelles molécules anticancéreuses.

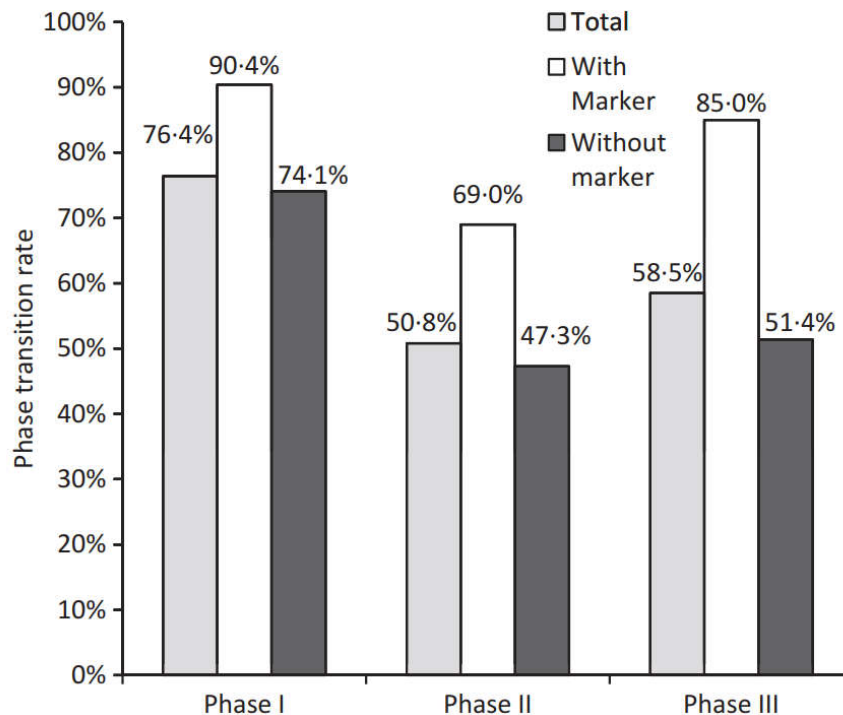


Figure 30 : Probabilité de passage à la phase supérieure lors du développement d'anticancéreux [166]

Le développement efficace de nouvelles molécules doit également s'appuyer sur des données précliniques suffisamment robustes pour éviter tout biais [69]. Des études ont montré la faible reproductibilité des études précliniques [167] [168]. Seules 11 à 25% de ces études peuvent être reproduites. Ce souci de reproductibilité des résultats est problématique lors du passage en clinique. Les modèles d'études précliniques doivent eux aussi être améliorés pour éviter ce genre de biais (*cf Chap I, II*).

### **c. Conduite des études cliniques prenant en compte des biomarqueurs**

Les essais cliniques sont menés sur un échantillon sélectionné de patients afin d'en minimiser les biais de mesure. Cependant, la population sélectionnée reste globalement différente de la population finale utilisatrice. La connaissance de la pharmacogénétique et de la pharmacogénomique permet d'améliorer significativement la réussite d'une étude clinique en stratifiant les groupes de patients de façon homogène dans une optique d'individualisation et de personnalisation du traitement (**figure 31**).

La mise en place d'un nouveau design pour les essais cliniques est nécessaire pour prendre en compte le développement et la validation de biomarqueurs dans une approche de thérapie personnalisée. Le développement parallèle d'un médicament et d'un biomarqueur compagnon semble être une stratégie prometteuse. La population cible doit être sélectionnée en fonction de ses caractéristiques propres. Cela permettrait de s'assurer que les résultats obtenus durant la phase d'étude clinique sont transposables dans la pratique courante. Le développement concomitant de biomarqueurs et de médicaments permet de limiter les chances de faire des conclusions erronées lors des études clinique [169].

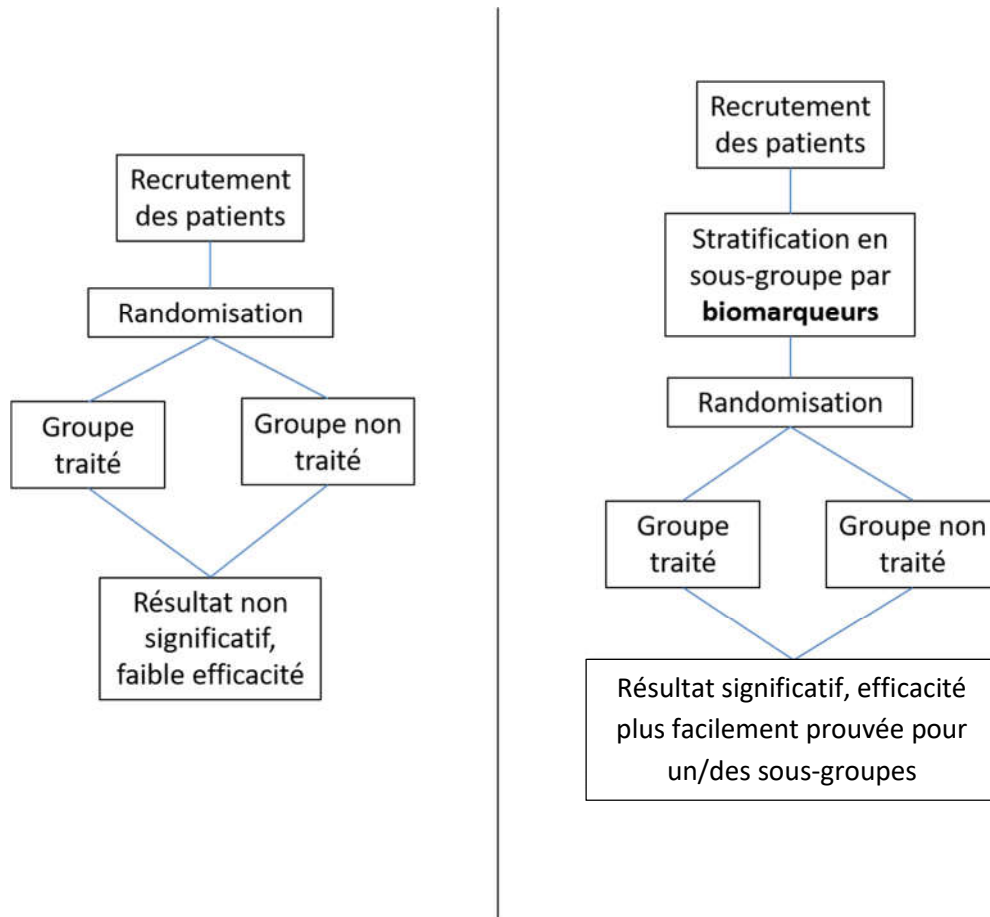


Figure 31 : Design des études cliniques basé sur l'utilisation de biomarqueurs (inspiré de [169])

La prise en compte précoce de biomarqueurs dans le design des études cliniques est généralement utilisée pour une seule cible thérapeutique dans une pathologie donnée [170]. Un exemple d'une étude supplémentée par un biomarqueur est l'étude sur le trastuzumab dans le cancer du sein en 2001 [171]. Cette étude a permis de démontrer l'efficacité et la sécurité de cette molécule chez des femmes atteintes d'un cancer du sein HER2 positive. Un autre exemple est l'étude SHIVA qui avait pour but de comparer une étude de thérapie ciblée avec et sans biomarqueurs [172]. Les résultats obtenus suggèrent que l'utilisation de thérapie ciblée, en dehors de leur indication en fonction de biomarqueur, n'améliore pas la survie sans progression des patients [173]. L'avancement rapide des connaissances moléculaires du cancer et des technologies associées, notamment le génotypage comme biomarqueur, doit être associé dans la construction des études cliniques afin de mieux évaluer les thérapies ciblées innovantes. Il y a cependant nécessité d'améliorer les seuils de sélection des patients par des biomarqueurs positifs ou des biomarqueurs négatifs d'inclusion dans une étude [174].

## IV) L'application de la médecine génomique

### a. Plan France médecine génomique 2025

Depuis 2015, après un appel à projet lancé par le premier ministre de l'époque, Manuel Valls, Aviesan (Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé) pilote un plan prospectif de mise en place du diagnostic génétique en France [175]. Ce plan prend en compte les évolutions technologiques allant du séquençage du génome au stockage des données obtenues sous forme numérique. L'un des objectifs majeurs de ce plan est de placer la France en tête des pays engagés dans la médecine de précision avec un savoir-faire propre et une capacité d'exportation internationale. Ce plan vise aussi à intégrer, dans le parcours de soin et la prise en charge des patients, la médecine génomique. Cette médecine individualisée doit également pouvoir être une source d'innovations scientifiques afin de créer une dynamique dans de nombreux domaines associés.

La médecine génomique possède, en effet, quatre enjeux majeurs :

- Le premier est un enjeu de santé publique. L'approche individuelle de la médecine génomique joue un rôle majeur chez les patients atteints d'une maladie génétique comme le cancer. Cette dernière influence sur la prise en charge et le parcours de soin des patients. À terme du plan médecine France Génomique, il est attendu que l'ensemble des patients, quelque que soit leur pathologie, pourra bénéficier de cette approche clinique pour une amélioration de la qualité des soins.
- Le deuxième enjeu de ce plan est un enjeu scientifique et clinique. Le but ici est de permettre le renforcement entre l'exploration d'une molécule au niveau de la recherche et son application en clinique pour le bénéfice du patient. La recherche translationnelle joue le lien entre la recherche fondamentale et la recherche clinique. Le patient est alors considéré dans sa réalité complexe et unique mais aussi comme appartenant à un groupe de malade. Cette recherche se fait à proximité du patient afin de faciliter les échanges bidirectionnels entre les deux parties. Cette méthode de recherche permet l'identification plus rapide de cibles thérapeutiques potentielles, de

marqueurs diagnostic ou pronostic [176]. Ce concept est relativement récent, il est apparu au cours des 20 dernières années dans un souci de rendre plus accessible les découvertes effectuées durant la recherche fondamentale. La recherche translationnelle représente un continuum entre les soins donnés au patient et la recherche pour faire bénéficier les patients, le plus rapidement possible, des découvertes les plus innovantes.

- Le troisième enjeu, celui du développement technologique est aussi important. L'analyse génomique conduit à une génération massive de données qu'il est nécessaire de stocker, de gérer mais aussi d'analyser et de sécuriser. Ces données doivent être facilement accessibles, fournir des informations génétiques mais aussi clinique tout en garantissant la confidentialité des patients.
- Le dernier enjeu est l'aspect économique de la médecine individualisée. Ce dernier constitue un enjeu de taille en terme de coût pour le système de santé Français tout en permettant l'émergence de nouvelle filière industrielle. Il s'agit d'améliorer la prise en charge thérapeutique en permettant la prescription de traitements plus adaptés au patient et ainsi de limiter l'accès aux thérapies coûteuses aux seuls patients répondeurs.



Figure 32: Les plateformes de France génomique [177]

L'infrastructure « France génomique », créée en 2010, a pour but d'optimiser et de renforcer le domaine de la génomique à haut débit et l'analyse bioinformatique associée afin de maintenir la France à un haut niveau dans le séquençage (**figure 32**) [177]. Plusieurs types de plateformes sont présents sur le territoire français. Les plateformes nationales situées à l'Institut de génomique du CEA d'Evry sont des plateformes de séquençage, de génotypage et de bio-informatique. Les plateformes régionales possèdent chacune une expertise et une technologie propre. Afin d'accroître ce réseau de plateformes, dans le cadre du plan France Médecine Génomique 2025, deux sites pilotes ont été choisis pour accueillir des plateformes de séquençage à très haut débit. Le projet AURAGEN (Auvergne Rhône-Alpes Génomique) permettra une prise en charge diagnostique et thérapeutique par séquençage du génome en routine et le projet SeqOIA (Sequencing, Omics, Information Analysis) aura pour rôle de proposer une modification du parcours de soins en permettant un accès égal au séquençage à des fins d'améliorer la santé publique tout en réduisant les coûts pour le système de soin [178].



## **b. Les limites de l'approche**

Plusieurs facteurs peuvent constituer une limite à la médecine génomique appliquée au cancer. La plupart des médicaments anticancéreux déjà sur le marché ne permettent qu'une inhibition partielle de la signalisation et leur association en clinique s'avère très toxique [179]. Egalement, les cellules cancéreuses ont la capacité de développer des résistances à une molécule thérapeutique. En effet, la résistance à la chimiothérapie est la principale cause d'échec de la chimiothérapie. Ces dernières sont dues à plusieurs mécanismes :

- la diminution de la pénétration cellulaire du médicament
- la modification de la cible du médicament
- l'élimination accrue par conjugaison au glutathion
- l'inactivation d'une enzyme de dégradation du médicament
- l'augmentation du nombre de cibles du médicament ou des capacités de réparation du génome
- l'efflux de la molécule hors de la cellule
- le défaut de régulation de l'apoptose

La combinaison de plusieurs médicaments peut permettre la potentialisation de l'effet attendu mais, du fait de la plasticité tumorale, l'association n'est plus suffisante à elle seule. De plus, comme déjà évoqué, l'hétérogénéité tumorale reste un frein à la médecine personnalisée. Certaines mutations se retrouvent dans toutes les lignées cellulaires alors que d'autres ne se retrouvent que dans quelques sous-clones de cellules. Ces particularités génétiques sont présentes dès les premiers stades de développement de la tumeur et les traitements participent à la sélection de clones résistants. Les traitements ciblés à une seule mutation accélèrent l'émergence de résistance en tuant les cellules réceptives. En effet, cette mort cellulaire libère une niche facilement colonisée par les cellules résistantes qui, en faible nombre au début, prolifèrent et deviennent agressives.

L'hétérogénéité tumorale reste difficile à contourner, l'idéal serait de trouver la stratégie thérapeutique la plus adaptée en induisant une rémission à long terme de la pathologie. Le succès de certaines thérapies notamment l'imatinib dans la leucémie myéloïde chronique ou le trastuzumab dans le cancer du sein serait dû, majoritairement au fait que la mutation en

cause est présente dans toutes les cellules tumorales. Plusieurs études ont également démontré que le trastuzumab et les anticorps monoclonaux en générale induisaient des mécanismes de cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) [180] [181]. L'ADCC est un mécanisme appartenant au système immunitaire. Une fois la fixation des anticorps sur leur cible, ces derniers sont reconnus par des cellules NK, des macrophages, des neutrophiles ou des éosinophiles. Cela permet alors d'induire la lyse des cellules cibles. Cette réaction immunitaire serait la raison pour laquelle les thérapies par anticorps monoclonaux seraient efficaces. Le ciblage de marqueur présent dans tous les clones, par immunothérapie et non par simple inhibition d'une voie de signalisation cellulaire constitue une potentielle approche thérapeutique pour contourner l'hétérogénéité tumorale.

La précocité du diagnostic joue aussi un rôle prépondérant dans la réponse au traitement. Plus le diagnostic est précoce, plus les chances de rémission sont importantes [182]. Une des solutions les plus efficaces serait de développer des tests diagnostiques précoces du cancer pour intervenir suffisamment tôt dans la genèse tumorale et éviter l'émergence de sous-clones et, par conséquence, l'apparition de résistance thérapeutique. De nombreux tests de diagnostic précoce du cancer sont en cours de développement afin de détecter et de traiter le plus rapidement possible les patients. Il existe aussi des campagnes de prévention du cancer comme l'analyse coprologique pour la détection des cancers colorectaux, mais aussi les frottis du col utérin ou les mammographies pour les cancers du col de l'utérus et les cancers du sein respectivement. La vaccination par le Gardasil® utilisé pour la prévention des infections au HPV dans le cancer du col de l'utérus a montré des effets bénéfiques sur le recul de ce cancer chez la population vaccinée [183].

### **c. L'aspect éthique**

L'analyse du génome humain pose nécessairement des questions éthiques quant au consentement des patients mais aussi à l'utilisation des données obtenues, la confidentialité et d'éventuelle exclusion d'un traitement au niveau clinique [184]. En effet, le séquençage du génome engendre de nombreuses données génétiques qui peuvent potentiellement aider à faire avancer la recherche. Ces informations apportent des renseignements sur l'impact de l'environnement génétique et sur le développement de nombreuses pathologies. A terme,

cela permettrait de connaître toutes les prédispositions génétiques et de les partager. Le problème majeur de cela reste l'accès à ces informations et leurs utilisations.

La recherche doit s'appuyer au plus près des conditions trouvées en clinique. Pour ce faire, des bio-banques (projet développé par l'INSERM, INCa, l'Institut Pasteur, l'EFS et certains centres hospitaliers) sont développés depuis 2011 en France [185]. L'objectif majeur est de faciliter l'accès des chercheurs aux échantillons biologiques issus de la prise en charge des patients. Leur développement permet d'améliorer la collaboration entre chercheurs ainsi que la mutualisation des techniques et des outils employés. Aujourd'hui, 5,5 millions d'échantillons sont disponibles dans 97 centres de ressources. 800 projets de recherche sont actuellement basés sur l'utilisation des échantillons présents dans ces différentes bio-banques. Aux Etats-Unis, le TCGA pour « The Cancer Genome Atlas » est un projet qui commença en 2005 avec pour objectif de cataloguer toutes les mutations génétiques responsables du cancer en utilisant le séquençage génomique couplé à une analyse bio-informatique. Ce référencement permet d'améliorer les connaissances générales quant au diagnostic, au traitement et à la prévention du cancer. Ce projet est porté par le « National Cancer Institute's », le « Center for Cancer Genomics » et le « National Human Genome Research Institute » [186].

L'utilisation des données génétiques doit avant tout respecter la confidentialité et la vie privée des patients afin d'éviter toute discrimination ou stigmatisation. La mise en place de formulaire de consentement est primordiale avant de réaliser les tests de pharmacogénomique. Ce consentement est basé sur l'information au patient des tests réalisés sur les prélèvements utilisés, leurs modalités et leurs objectifs. Le développement de techniques de séquençage à haut débit a permis d'accéder au génome du patient mais aussi à son exsosome, son transcriptome et son épigénome. Certaines de ces caractéristiques peuvent également être transmises à la descendance. De plus, de par la diversité génétique des tumeurs et leur hétérogénéité, l'analyse ciblée d'un gène est remplacée par une analyse globale et générale du patient qui est alors considéré comme un ensemble. Il existe dans le monde des consortiums majeurs comme l'ICGC (International Cancer Genome Consortium) dont l'objectif est d'obtenir des informations sur l'ensemble des données génétiques de 50 tumeurs différentes dans 25 000 échantillons [187]. Ces informations doivent être ouvertes à

la communauté de chercheur. L'aspect international pose alors la question de la confidentialité des données.

Une fois l'étude terminée, la question des informations à retransmettre aux patients se pose surtout en cas de découverte de mutations génétiques de prédisposition à une pathologie alors que l'analyse génomique initiale était pratiquée pour une autre indication. La question est de savoir s'il faut informer le patient de ses risques de développer une autre pathologie sachant que sa survenue n'est pas certaine. Cela créerait un stress chez le patient surtout s'il s'agit d'une pathologie qui n'a pas de traitement. Faudrait-il plutôt taire certaines informations afin de protéger le patient ? Lorsqu'il y a une utilité clinique, ces informations doivent être données aux patients concernés. Mais que veut vraiment savoir le patient ? Est-il volontaire pour connaître et accepter l'ensemble des informations ? Il faut essayer d'avoir un consentement large des patients. Le retour aux patients des informations collectées est un bon moyen de respecter et de reconnaître son implication dans la recherche.

L'accès à la médecine personnalisée pose également problème et pourrait aggraver les inégalités sociales. La stratification du traitement par analyse génétique peut créer de nouveaux sous-groupes orphelins. S'ils ne sont pas identifiés comme répondeurs, il y aura une perte de chance considérable pour eux. Il est toujours difficile de ne rien donner aux patients et de lui expliquer la raison. La stratification peut aussi différencier les groupes ethniques qui engendrerait des discriminations dans la prise en charge du patient.

## Conclusion

En 2015, le cancer représentait 8,8 millions de décès dans le monde dont 150 000 en France et était l'une des principales causes de décès au côté des maladies infectieuses et des pathologies cardiovasculaires [1] [3]. Le cancer se définit par une prolifération anormale et incontrôlée de cellules causée par un échappement aux mécanismes de régulation du cycle cellulaire. Les cellules cancéreuses présentent plusieurs caractéristiques pouvant être la cible de biomédicaments. Par exemple, l'Avastin® ou bévacicumab bloque la vascularisation tumorale, l'Erbitux® ou cétuximab est un anticorps bloquant le récepteur au facteur de croissance EGF. Cependant, bien qu'ayant une autorisation de mise sur le marché, de nombreuses thérapies ciblées se montrent décevantes. Une étude menée en 2017 au King's college London par le Dr Courtney et son équipe montre que sur 68 nouvelles indications de biomédicaments autorisées par l'EMA entre 2009 et 2013, seules 35 soit 51% permettent une augmentation de la survie ou de la qualité de vie [21]. Le coût moyen pour une thérapie ciblée en France étant estimé à 50 000 euros par an et par patient, l'inefficacité pour certains patients des anticancéreux actuellement sur le marché représente une perte financière considérable [22].

Les cellules tumorales évoluent dans un environnement impliquant différents types cellulaires tels que les fibroblastes ou les macrophages. Cette pluralité cellulaire se retrouve également au sein même d'une tumeur. En effet, étant donné que les cellules tumorales présentent une prolifération anarchique du fait de nombreux désordres génétiques, il en résulte une grande diversité de phénotypes [48]. Ces variations sont observées non seulement au sein des tumeurs mais également parmi les patients ayant le même type de tumeur [188]. Chaque tumeur est en réalité unique et propre au patient. Si certaines stratégies anti-tumorales semblent fonctionner pour certains patients, la rechute ainsi que le développement de résistance aux médicaments sont souvent fréquents [189]. Une tumeur cancéreuse, étant une entité hétérogène, son étude en recherche fondamentale est compliquée. Bien qu'il existe de nombreux modèles d'étude cellulaire et *in vivo*, les observations faites ne sont pas nécessairement reproductibles en clinique. Il existe une réelle nécessité de développer des modèles d'études *in vitro* et *in vivo*, voir des modèles personnalisés, c'est-à-dire individualisés pour chaque patient. Il ne faut plus raisonner pour l'ensemble des patients avec l'utilisation de modèles types mais bien prendre en compte chaque particularité propre à l'individu. La

plupart des études cliniques sont randomisées et cette répartition aléatoire des patients est rarement bénéfique à la réussite d'une étude. Il faudrait préalablement sélectionner les patients en les subdivisant en sous-groupe en fonction d'analyse génétique pour obtenir des groupes homogènes de patients. Il en résulterait des résultats pertinents, ce qui permettrait de déterminer l'influence du génome sur la réponse au traitement étudié. Actuellement, de nombreux médicaments sont en développement clinique mais le taux de succès, c'est-à-dire le taux de mise sur le marché est inférieur 20% [190]. En effet, il a été précédemment montré que le taux de réponse positive pour une thérapie ciblée n'est que de 5%. En revanche, si l'assignation est définie en fonction de biomarqueurs spécifiques comme une altération génétique déterminée, le taux de réponse positive augmente de 20 à 30 % [165].

Un biomarqueur est une caractéristique objectivement mesurable qui constitue un indicateur des processus biologiques normaux et pathologiques ou de réponse pharmacologique à une intervention thérapeutique (définition officielle de la NIH). La plupart des échecs se produisant dans les dernières phases du développement clinique cela entraîne une forte perte de chance pour les patients mais aussi une perte financière considérable sachant que le développement d'un seul médicament représente environ 2,6 milliards de dollars [69] [162] [163]. Le but de la médecine de précision ou la médecine personnalisée est donc de sélectionner les patients, grâce à l'utilisation de biomarqueurs, pour leur permettre de bénéficier du traitement le plus adéquat. Le type de biomarqueurs utilisés pourrait aussi influencer le taux de réussite à un essai clinique. Les biomarqueurs génomiques semblent plus favorables que les biomarqueurs protéiques [191].

Le cancer étant une maladie génétique, la thérapie génique est une approche prometteuse pour le traitement. L'utilisation des miARNs ou des siARNs par exemple permet de moduler l'expression de certains gènes impliqués dans la perte de la régulation du cycle cellulaire et pouvant induire la mort des cellules cancéreuses. Une autre approche de la médecine personnalisée est l'application de l'immunothérapie pour le traitement des cancers. Le but ici est d'utiliser le système immunitaire du patient pour éliminer les cellules cancéreuses. Une approche utilisant des CAR-T consiste en l'activation et l'expansion de cellules T spécifiquement dirigées contre la tumeur pour permettre la reconnaissance antigéniques exprimées à la surface des cellules cibles. Un autre exemple est l'inhibition de PD-1 par le

pembrolizumab ou Keytruda® qui régule négativement l'activation des cellules T et permet donc la potentialisation de la réponse immunitaire [192].

Il paraît donc nécessaire de revoir la façon de conduire une étude clinique en cancérologie et de redéfinir les critères d'inclusions en prenant en considération les biomarqueurs et la particularité tumorale de chaque patient [193]. Avec le développement du séquençage à haut débit et le plan France médecine génomique 2025, l'accessibilité à la médecine personnalisée permettra également le développement de médicaments dans d'autres aires thérapeutiques (cardiovasculaire notamment) mais aussi une prise en charge plus optimale des patients afin d'améliorer les chances de survie. Les enjeux de ce plan ne sont pas uniquement de l'ordre de la santé publique mais également technologique et économique pour augmenter la position scientifique et clinique de la France dans l'exploration moléculaire.

Cependant des limites à la médecine personnalisée peuvent être attendues. Pour que la thérapie ciblée soit efficace, soit toutes les cellules doivent présenter une même mutation nécessaire à la progression tumorale soit les mutations à l'origine de l'instabilité génomique et de l'hétérogénéité doivent elles même être ciblées ce qui, en pratique, est rarement le cas [179]. Il faudrait alors combiner plusieurs thérapies ciblées afin d'obtenir des résultats mais cela augmenterait la survenue d'événements indésirables. Egalement, le séquençage à haut débit du génome pourrait poser certains problèmes éthiques. En effet, ce dernier fournit de nombreuses informations notamment sur le patrimoine génétique d'une personne ainsi que ses risques de développement de maladie [194]. La question est donc de savoir quelles informations doivent être données au patient ou si ces informations doivent être stockées ou détruites.

## Bibliographie

- [1] « Epidémiologie ». [En ligne]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/epidemiologie>. [Consulté le: 05-nov-2017].
- [2] « Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017 / 2018 / Maladies chroniques et traumatismes / Rapports et synthèses / Publications et outils / Accueil ». [En ligne]. Disponible sur: <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2018/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-en-2017>. [Consulté le: 25-janv-2018].
- [3] « OMS | Cancer », *WHO*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>. [Consulté le: 05-nov-2017].
- [4] « Cancer | LEEM - Les entreprises du médicament ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.leem.org/article/cancer>. [Consulté le: 16-nov-2017].
- [5] « Le cancer en chiffres | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer ». [En ligne]. Disponible sur: </le-cancer-en-chiffres>. [Consulté le: 25-janv-2018].
- [6] « OMS | Prévention du cancer », *WHO*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/cancer/prevention/fr/>. [Consulté le: 23-janv-2019].
- [7] Bryere J, Dejardin O, Launay L, Colonna M, Grosclaude P, Launoy G; Réseau français des registres des cancers (Francim)., « Environnement socioéconomique et incidence des cancers en France. Bull Epidemiol Hebd. 2017;(4):68-77. » [En ligne]. Disponible sur: [http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/4/2017\\_4\\_1.html](http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/4/2017_4_1.html). [Consulté le: 29-janv-2019].
- [8] D. Hanahan et R. A. Weinberg, « The Hallmarks of Cancer », *Cell*, vol. 100, n° 1, p. 57-70, janv. 2000.
- [9] G. P. Dunn, A. T. Bruce, H. Ikeda, L. J. Old, et R. D. Schreiber, « Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape », *Nat Immunol*, vol. 3, n° 11, p. 991-998, nov. 2002.
- [10] G. M. Cooper, « The Eukaryotic Cell Cycle », 2000.



- [11] K. J. Barnum et M. J. O'Connell, « Cell Cycle Regulation by Checkpoints », *Methods Mol Biol*, vol. 1170, p. 29-40, 2014.
- [12] A. M. Narasimha, M. Kaulich, G. S. Shapiro, Y. J. Choi, P. Sicinski, et S. F. Dowdy, « Cyclin D activates the Rb tumor suppressor by mono-phosphorylation », *eLife*, vol. 3, juin 2014.
- [13] Z. Pan et X. Xie, « BRCA mutations in the manifestation and treatment of ovarian cancer », *Oncotarget*, vol. 8, n° 57, p. 97657-97670, mai 2017.
- [14] K. Oktay, V. Turan, S. Titus, R. Stobezki, et L. Liu, « BRCA Mutations, DNA Repair Deficiency, and Ovarian Aging », *Biol Reprod*, vol. 93, n° 3, sept. 2015.
- [15] G. Liu et X. Chen, « Regulation of the p53 transcriptional activity », *J. Cell. Biochem.*, vol. 97, n° 3, p. 448-458, févr. 2006.
- [16] T. Van Dyke, « p53 and Tumor Suppression », *New England Journal of Medicine*, vol. 356, n° 1, p. 79-81, janv. 2007.
- [17] C. Slack, « Ras signaling in aging and metabolic regulation », *Nutr Healthy Aging*, vol. 4, n° 3, p. 195-205.
- [18] M. Scaltriti *et al.*, « Expression of p95HER2, a Truncated Form of the HER2 Receptor, and Response to Anti-HER2 Therapies in Breast Cancer », *J Natl Cancer Inst*, vol. 99, n° 8, p. 628-638, avr. 2007.
- [19] « Les cancers en France en 2016 - L'essentiel des faits et chiffres - Ref : ETKAFRSYN16 | Institut National Du Cancer ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-cancers-en-France-en-2016-L-essentiel-des-faits-et-chiffres>. [Consulté le: 25-janv-2018].
- [20] « Recherche et développement ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.leem.org/recherche-et-developpement>. [Consulté le: 18-juin-2019].
- [21] C. Davis, H. Naci, E. Gurpinar, E. Poplavska, A. Pinto, et A. Aggarwal, « Availability of evidence of benefits on overall survival and quality of life of cancer drugs approved by European Medicines Agency: retrospective cohort study of drug approvals 2009-13 », *BMJ*, vol. 359, p. j4530, oct. 2017.
- [22] « Observatoire Cancer : coût des traitements », *Institut Curie*. [En ligne]. Disponible sur: <https://curie.fr/actualite/ouverture/observatoire-cancer-cout-des-traitements>. [Consulté le: 14-nov-2017].

- [23] « Médecine personnalisée, la médecine de demain | Roche ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.roche.fr/pharma/medecine-personnalisee.html>. [Consulté le: 06-mai-2018].
- [24] « | Inserm Medecine personnalisee medecine du futur ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-evenements/medecine-personnalisee-medecine-du-futur>. [Consulté le: 24-sept-2017].
- [25] « Médecine personnalisée et thérapies ciblées pour traiter les pathologies graves ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.roche-diagnostics.fr/home/a-propos-de-roche/notre-strategie.html>. [Consulté le: 01-févr-2019].
- [26] « Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer, état des lieux en 2015 et enjeux, INCa, octobre 2016 ». .
- [27] M. J. Cross, J. Dixelius, T. Matsumoto, et L. Claesson-Welsh, « VEGF-receptor signal transduction », *Trends in Biochemical Sciences*, vol. 28, n° 9, p. 488-494, sept. 2003.
- [28] « Immunothérapie : la révolution attendue contre le cancer », *Institut Curie*. [En ligne]. Disponible sur: <https://curie.fr/dossier-pedagogique/immunotherapie-la-revolution-attendue-contre-le-cancer>. [Consulté le: 21-mai-2018].
- [29] S. DeWeerd, « Bacteriology: A caring culture », *Nature*, vol. 504, p. S4-S5, déc. 2013.
- [30] « Immunotherapy Fact of the Day #2 », *Cancer Research Institute*. [En ligne]. Disponible sur: <https://cancerresearch.org/Cancer-Immunotherapy-Month/30-Facts/02>. [Consulté le: 11-déc-2017].
- [31] « Immunothérapie : mode d'action - Thérapies ciblées et immunothérapie spécifique | Institut National Du Cancer ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Immunotherapie-mode-d-action>. [Consulté le: 21-mai-2018].
- [32] K. M. Mahoney, G. J. Freeman, et D. F. McDermott, « The Next Immune-Checkpoint Inhibitors: PD-1/PD-L1 Blockade in Melanoma », *Clin Ther*, vol. 37, n° 4, p. 764-782, avr. 2015.
- [33] F. Tang et P. Zheng, « Tumor cells versus host immune cells: whose PD-L1 contributes to PD-1/PD-L1 blockade mediated cancer immunotherapy? », *Cell Biosci*, vol. 8, mai 2018.

- [34] J. Couzin-Frankel, « Cancer Immunotherapy », *Science*, vol. 342, n° 6165, p. 1432-1433, déc. 2013.
- [35] H. Kantarjian *et al.*, « Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia », *New England Journal of Medicine*, vol. 376, n° 9, p. 836-847, mars 2017.
- [36] J. Banchereau et K. Palucka, « Immunotherapy: Cancer vaccines on the move », *Nature Reviews Clinical Oncology*, p. nrclinonc.2017.149, sept. 2017.
- [37] Z. Hu, P. A. Ott, et C. J. Wu, « Towards personalized, tumour-specific, therapeutic vaccines for cancer », *Nat Rev Immunol*, vol. 18, n° 3, p. 168-182, mars 2018.
- [38] « Les biomarqueurs du cancer », *Fournier-Majoie Foundation*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fournier-majoie.org/fr/domaines-action/les-biomarqueurs-du-cancer>. [Consulté le: 06-févr-2019].
- [39] N. Rifai, M. A. Gillette, et S. A. Carr, « Protein biomarker discovery and validation: the long and uncertain path to clinical utility », *Nature Biotechnology*, vol. 24, n° 8, p. 971-983, août 2006.
- [40] R. Valdes et D. (Tyler) Yin, « Fundamentals of Pharmacogenetics in Personalized, Precision Medicine », *Clinics in Laboratory Medicine*, vol. 36, n° 3, p. 447-459, sept. 2016.
- [41] « Biomarqueurs et produits de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé ». [En ligne]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/L-ANSM/Biomarqueurs/Biomarqueurs-et-produits-de-sante/%28offset%29/0>. [Consulté le: 03-août-2018].
- [42] K. K. Jain, « Role of Biomarkers in Personalized Medicine », in *Textbook of Personalized Medicine*, Humana Press, New York, NY, 2015, p. 91-97.
- [43] M. S. Pepe *et al.*, « Phases of Biomarker Development for Early Detection of Cancer », *J Natl Cancer Inst*, vol. 93, n° 14, p. 1054-1061, juill. 2001.
- [44] N. Wentzensen et S. Wacholder, « From Differences in Means between Cases and Controls to Risk Stratification: A Business Plan for Biomarker Development », *Cancer Discov*, vol. 3, n° 2, p. 148-157, févr. 2013.
- [45] R. Simon, « Sensitivity, Specificity, PPV, and NPV for Predictive Biomarkers », *J Natl Cancer Inst*, vol. 107, n° 8, juin 2015.

- [46] « Liste des tests de génétique somatique réalisés par les plateformes de génétique moléculaire des cancers ». [En ligne]. Disponible sur: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Fiches-Indicateurs/Prise-en-charge/Plateformes/Liste-des-tests-de-genetique-somatique-realises-par-les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers>. [Consulté le: 03-août-2018].
- [47] « Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers : faits marquants et synthèse d'activité 2013 - Ref : BILPTFMOL14 | Institut National Du Cancer ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Plateformes-hospitalieres-de-genetique-moleculaire-des-cancers-faits-marquants-et-synthese-d-activite-2013>. [Consulté le: 03-août-2018].
- [48] R. A. Burrell et C. Swanton, « Tumour heterogeneity and the evolution of polyclonal drug resistance », *Mol Oncol*, vol. 8, n° 6, p. 1095-1111, sept. 2014.
- [49] C. E. Meacham et S. J. Morrison, « Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity », *Nature*, vol. 501, n° 7467, p. 328-337, sept. 2013.
- [50] V. Almendro *et al.*, « Inference of tumor evolution during chemotherapy by computational modeling and in situ analysis of genetic and phenotypic cellular diversity », *Cell Rep*, vol. 6, n° 3, p. 514-527, févr. 2014.
- [51] Y.-L. Sun, A. Patel, P. Kumar, et Z.-S. Chen, « Role of ABC transporters in cancer chemotherapy », *Chin J Cancer*, vol. 31, n° 2, p. 51-57, févr. 2012.
- [52] G. Szakács, J. K. Paterson, J. A. Ludwig, C. Booth-Genthe, et M. M. Gottesman, « Targeting multidrug resistance in cancer », *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 5, n° 3, p. 219-234, mars 2006.
- [53] D. Hanahan et R. A. Weinberg, « Hallmarks of Cancer: The Next Generation », *Cell*, vol. 144, n° 5, p. 646-674, mars 2011.
- [54] K. Shiga, M. Hara, T. Nagasaki, T. Sato, H. Takahashi, et H. Takeyama, « Cancer-Associated Fibroblasts: Their Characteristics and Their Roles in Tumor Growth », *Cancers (Basel)*, vol. 7, n° 4, p. 2443-2458, déc. 2015.
- [55] F. R. Balkwill, M. Capasso, et T. Hagemann, « The tumor microenvironment at a glance », *J Cell Sci*, vol. 125, n° 23, p. 5591-5596, déc. 2012.

- [56] M. Lewis et A. Merched, « Tumor-Associated Macrophages, Inflammation and Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma », *Journal of Molecular and Genetic Medicine*, vol. 08, n° 03, 2014.
- [57] A. Mantovani et A. Sica, « Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity », *Current Opinion in Immunology*, vol. 22, n° 2, p. 231-237, avr. 2010.
- [58] K. Shirabe *et al.*, « Role of tumor-associated macrophages in the progression of hepatocellular carcinoma », *Surg Today*, vol. 42, n° 1, p. 1-7, nov. 2011.
- [59] C. Holohan, S. V. Schaeysbroeck, D. B. Longley, et P. G. Johnston, « Cancer drug resistance: an evolving paradigm », *Nature Reviews Cancer*, vol. 13, n° 10, p. 714, oct. 2013.
- [60] I. Dagogo-Jack et A. T. Shaw, « Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies », *Nature Reviews Clinical Oncology*, p. nrclinonc.2017.166, nov. 2017.
- [61] « La recherche fondamentale | », *La recherche fondamentale | Inserm - La science pour la santé*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/recherche-inserm/recherche-fondamentale>. [Consulté le: 13-mars-2018].
- [62] « Recherche fondamentale > Définition | Fondation Synergie Lyon Cancer ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.synergielyoncancer.fr/glossaire/recherche-fondamentale>. [Consulté le: 13-mars-2018].
- [63] D. J. Adams, « The Valley of Death in anticancer drug development: a re-assessment », *Trends Pharmacol Sci*, vol. 33, n° 4, p. 173-180, avr. 2012.
- [64] F. Papaccio, F. Paino, T. Regad, G. Papaccio, V. Desiderio, et V. Tirino, « Concise Review: Cancer Cells, Cancer Stem Cells, and Mesenchymal Stem Cells: Influence in Cancer Development », *Stem Cells Transl Med*, vol. 6, n° 12, p. 2115-2125, déc. 2017.
- [65] A. Eastman, « Improving anticancer drug development begins with cell culture: misinformation perpetrated by the misuse of cytotoxicity assays », *Oncotarget*, vol. 8, n° 5, p. 8854, janv. 2017.
- [66] « Le développement préclinique ou la première évaluation | LEEM - Les entreprises du médicament ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.leem.org/article/developpement-preclinique-premiere-evaluation-0>. [Consulté le: 13-mars-2018].

- [67] T. Hartung, « Thoughts on limitations of animal models », *Parkinsonism & Related Disorders*, vol. 14, p. S81-S83, juill. 2008.
- [68] M. B. Bracken, « Why animal studies are often poor predictors of human reactions to exposure », *J R Soc Med*, vol. 102, n° 3, p. 120-122, mars 2009.
- [69] B. Seruga, A. Ocana, E. Amir, et I. F. Tannock, « Failures in Phase III: Causes and Consequences », *Clin Cancer Res*, vol. 21, n° 20, p. 4552-4560, oct. 2015.
- [70] H. Qiu, Y. Min, Z. Rodgers, L. Zhang, et A. Z. Wang, « Nanomedicine approaches to improve cancer immunotherapy », *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*, vol. 9, n° 5, sept. 2017.
- [71] D. A. Balazs et WT. Godbey, « Liposomes for Use in Gene Delivery », *J Drug Deliv*, vol. 2011, 2011.
- [72] D. Afonso *et al.*, « Triggering bilayer to inverted-hexagonal nanostructure formation by thiol-ene click chemistry on cationic lipids: consequences on gene transfection », *Soft Matter*, vol. 12, n° 20, p. 4516-4520, mai 2016.
- [73] Q. Xu *et al.*, « Impact of Surface Polyethylene Glycol (PEG) Density on Biodegradable Nanoparticle Transport in Mucus ex vivo and Distribution in vivo », *ACS Nano*, vol. 9, n° 9, p. 9217-9227, sept. 2015.
- [74] J. Shi, P. W. Kantoff, R. Wooster, et O. C. Farokhzad, « Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities », *Nat Rev Cancer*, vol. 17, n° 1, p. 20-37, janv. 2017.
- [75] D. Ibraheem, A. Elaissari, et H. Fessi, « Gene therapy and DNA delivery systems », *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 459, n° 1, p. 70-83, janv. 2014.
- [76] D. P. Bartel, « MicroRNAs: Genomics, Biogenesis, Mechanism, and Function », *Cell*, vol. 116, n° 2, p. 281-297, janv. 2004.
- [77] N. Cherradi, « microRNAs as Potential Biomarkers in Adrenocortical Cancer: Progress and Challenges », *Front. Endocrinol.*, vol. 6, 2016.
- [78] H. Schwarzenbach, N. Nishida, G. A. Calin, et K. Pantel, « Clinical relevance of circulating cell-free microRNAs in cancer », *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 11, n° 3, p. 145-156, mars 2014.
- [79] M. A. Cortez, C. Bueso-Ramos, J. Ferdin, G. Lopez-Berestein, A. K. Sood, et G. A. Calin, « MicroRNAs in body fluids—the mix of hormones and biomarkers », *Nature reviews. Clinical oncology*, vol. 8, n° 8, p. 467.

- [80] R. Rupaimoole et F. J. Slack, « MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases », *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 16, n° 3, p. 203-222, mars 2017.
- [81] J. F. Wiggins *et al.*, « Development of a Lung Cancer Therapeutic Based on the Tumor Suppressor MicroRNA-34 », *Cancer Res*, vol. 70, n° 14, p. 5923-5930, juill. 2010.
- [82] C. Liu *et al.*, « The microRNA miR-34a inhibits prostate cancer stem cells and metastasis by directly repressing CD44 », *Nature Medicine*, vol. 17, n° 2, p. 211-215, févr. 2011.
- [83] P. Trang *et al.*, « Systemic Delivery of Tumor Suppressor microRNA Mimics Using a Neutral Lipid Emulsion Inhibits Lung Tumors in Mice », *Molecular Therapy*, vol. 19, n° 6, p. 1116-1122, juin 2011.
- [84] D. Yang *et al.*, « Integrated Analyses Identify a Master MicroRNA Regulatory Network for the Mesenchymal Subtype in Serous Ovarian Cancer », *Cancer Cell*, vol. 23, n° 2, p. 186-199, févr. 2013.
- [85] M. Nishimura *et al.*, « Therapeutic Synergy between microRNA and siRNA in Ovarian Cancer Treatment », *Cancer Discov*, vol. 3, n° 11, p. 1302-1315, nov. 2013.
- [86] R. Rupaimoole *et al.*, « Hypoxia-upregulated microRNA-630 targets Dicer, leading to increased tumor progression », *Oncogene*, vol. 35, n° 33, p. 4312-4320, août 2016.
- [87] P. Resnier, T. Montier, V. Mathieu, J.-P. Benoit, et C. Passirani, « A review of the current status of siRNA nanomedicines in the treatment of cancer », *Biomaterials*, vol. 34, n° 27, p. 6429-6443, sept. 2013.
- [88] S. W. S. Young, M. Stenzel, et Y. Jia-Lin, « Nanoparticle-siRNA: A potential cancer therapy? », *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, vol. 98, p. 159-169, févr. 2016.
- [89] S. J. Lee *et al.*, « Co-delivery of VEGF and Bcl-2 dual-targeted siRNA polymer using a single nanoparticle for synergistic anti-cancer effects in vivo », *Journal of Controlled Release*, vol. 220, p. 631-641, déc. 2015.
- [90] A. Singh, P. Trivedi, et N. K. Jain, « Advances in siRNA delivery in cancer therapy », *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, vol. 46, n° 2, p. 274-283, févr. 2018.
- [91] T. Wirth et S. Ylä-Herttuala, « Gene Therapy Used in Cancer Treatment », *Biomedicines*, vol. 2, n° 2, p. 149-162, avr. 2014.
- [92] S. R. Wiley *et al.*, « Identification and characterization of a new member of the TNF family that induces apoptosis », *Immunity*, vol. 3, n° 6, p. 673-682, déc. 1995.

- [93] P. P. G. Guimarães, S. Gaglione, T. Sewastianik, R. D. Carrasco, R. Langer, et M. J. Mitchell, « Nanoparticles for Immune Cytokine TRAIL-Based Cancer Therapy », *ACS Nano*, vol. 12, n° 2, p. 912-931, févr. 2018.
- [94] W. Song, C. Yan, Q. Zhou, et L. Zhen, « Galangin potentiates human breast cancer to apoptosis induced by TRAIL through activating AMPK », *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 89, p. 845-856, mai 2017.
- [95] L. Xu *et al.*, « DR5-Cbl-b/c-Cbl-TRAF2 complex inhibits TRAIL-induced apoptosis by promoting TRAF2-mediated polyubiquitination of caspase-8 in gastric cancer cells », *Mol Oncol*, vol. 11, n° 12, p. 1733-1751, déc. 2017.
- [96] R. W. Johnstone, A. J. Frew, et M. J. Smyth, « The TRAIL apoptotic pathway in cancer onset, progression and therapy », *Nature Reviews Cancer*, vol. 8, n° 10, p. 782-798, oct. 2008.
- [97] G. Picarda *et al.*, « Preclinical Evidence that Use of TRAIL in Ewing's Sarcoma and Osteosarcoma Therapy Inhibits Tumor Growth, Prevents Osteolysis, and Increases Animal Survival », *Clin Cancer Res*, vol. 16, n° 8, p. 2363-2374, avr. 2010.
- [98] R. Guiho *et al.*, « TRAIL delivered by mesenchymal stromal/stem cells counteracts tumor development in orthotopic Ewing sarcoma models », *International Journal of Cancer*, vol. 139, n° 12, p. 2802-2811, 2016.
- [99] M. Sakisaka *et al.*, « Therapy of primary and metastatic liver cancer by human iPS cell-derived myeloid cells producing interferon- $\beta$  », *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences*, vol. 24, n° 2, p. 109-119, 2017.
- [100] D. Gomes-Silva et C. A. Ramos, « Cancer immunotherapy using CAR-T cells: from the research bench to the assembly line », *Biotechnol J*, vol. 13, n° 2, févr. 2018.
- [101] J. Olweus, « Manufacture of CAR-T cells in the body », *Nature Biotechnology*, vol. 35, n° 6, p. 520-521, juin 2017.
- [102] The International SNP Map Working Group, « A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms », *Nature*, vol. 409, n° 6822, p. 928-933, févr. 2001.
- [103] F. Sanger, S. Nicklen, et A. R. Coulson, « DNA sequencing with chain-terminating inhibitors », *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 74, n° 12, p. 5463-5467, déc. 1977.



- [104] L. Dortet, R. Bonnin, et T. Naas, *Impact du séquençage d'ADN à haut débit sur la surveillance des épidémies de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques*, vol. 354. 2017.
- [105] K. K. Jain, « Pharmacogenetics », in *Textbook of Personalized Medicine*, Humana Press, New York, NY, 2015, p. 99-148.
- [106] R. Valdes et D. (Tyler) Yin, « Fundamentals of Pharmacogenetics in Personalized, Precision Medicine », juill. 2016.
- [107] « Recherche d'un déficit en dihydropyrimidine déshydrogénase visant à prévenir certaines toxicités sévères associées aux traitements.pdf ». .
- [108] M. E. Klein, Md. M. Parvez, et J.-G. Shin, « Clinical Implementation of Pharmacogenomics for Personalized Precision Medicine: Barriers and Solutions », *Journal of Pharmaceutical Sciences*, juin 2017.
- [109] K. K. Jain, « Pharmacogenomics », in *Textbook of Personalized Medicine*, Humana Press, New York, NY, 2015, p. 149-158.
- [110] « Haute Autorité de Santé - Avis n° 2019.0003/AC/SEAP du 9 janvier 2019 du collège de la HAS relatif à l'inscription sur la LAP mentionnée à l'article L. 162-1-7 du CSS des signatures génomiques Oncotype Dx, MammaPrint, EndoPredict et Prosigna dans le cancer du sein de stade précoce ». [En ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2899755/fr/avis-n-2019-0003/ac/seap-du-9-janvier-2019-du-college-de-la-has-relatif-a-l-inscription-sur-la-lap-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-css-des-signatures-genomiques-oncotype-dx-mammaprint-endopredict-et-prosigna-dans-le-cancer-du-sein-de-stade-precoce](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2899755/fr/avis-n-2019-0003/ac/seap-du-9-janvier-2019-du-college-de-la-has-relatif-a-l-inscription-sur-la-lap-mentionnee-a-l-article-l-162-1-7-du-css-des-signatures-genomiques-oncotype-dx-mammaprint-endopredict-et-prosigna-dans-le-cancer-du-sein-de-stade-precoce). [Consulté le: 17-juin-2019].
- [111] N. M. Davis *et al.*, « Deregulation of the EGFR/PI3K/PTEN/Akt/mTORC1 pathway in breast cancer: possibilities for therapeutic intervention », *Oncotarget*, vol. 5, n° 13, p. 4603-4650, juill. 2014.
- [112] N. I. Pollock et J. R. Grandis, « HER2 as a Therapeutic Target in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma », *Clin Cancer Res*, vol. 21, n° 3, p. 526-533, févr. 2015.
- [113] A.-A. Jitariu, A. M. Cîmpean, D. Ribatti, et M. Raica, « Triple negative breast cancer: the kiss of death », *Oncotarget*, vol. 8, n° 28, p. 46652-46662, avr. 2017.
- [114] A.-S. Heimes et M. Schmidt, « Atezolizumab for the treatment of triple-negative breast cancer », *Expert Opinion on Investigational Drugs*, vol. 28, n° 1, p. 1-5, janv. 2019.

- [115] H. Katz et M. Alsharedi, « Immunotherapy in triple-negative breast cancer », *Med Oncol*, vol. 35, n° 1, p. 13, déc. 2017.
- [116] L. A. Emens, « Breast Cancer Immunotherapy: Facts and Hopes », *Clin Cancer Res*, vol. 24, n° 3, p. 511-520, févr. 2018.
- [117] C. L. Scott, E. M. Swisher, et S. H. Kaufmann, « Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors: Recent Advances and Future Development », *J Clin Oncol*, vol. 33, n° 12, p. 1397-1406, avr. 2015.
- [118] A. R. Venkitaraman, « Cancer Susceptibility and the Functions of BRCA1 and BRCA2 », *Cell*, vol. 108, n° 2, p. 171-182, janv. 2002.
- [119] N. Curtin et C. Szabo, « Therapeutic Applications of PARP Inhibitors: Anticancer Therapy and Beyond », *Mol Aspects Med*, vol. 34, n° 6, déc. 2013.
- [120] K. J. Rimar, P. T. Tran, R. S. Matulewicz, M. Hussain, et J. J. Meeks, « The Emerging Role of Homologous Recombination Repair and PARP Inhibitors in Genitourinary Malignancies », *Cancer*, vol. 123, n° 11, p. 1912-1924, juin 2017.
- [121] B. O. Van Emburgh *et al.*, « Acquired RAS or EGFR mutations and duration of response to EGFR blockade in colorectal cancer », *Nat Commun*, vol. 7, p. 13665, 08 2016.
- [122] P. Saletti, F. Molinari, S. D. Dosso, et M. Frattini, « EGFR signaling in colorectal cancer: a clinical perspective », *Gastrointestinal Cancer: Targets and Therapy*, 19-janv-2015. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.dovepress.com/egfr-signaling-in-colorectal-cancer-a-clinical-perspective-peer-reviewed-fulltext-article-GICTT>. [Consulté le: 04-juill-2018].
- [123] K. Matsuda, « Chapter Two - PCR-Based Detection Methods for Single-Nucleotide Polymorphism or Mutation: Real-Time PCR and Its Substantial Contribution Toward Technological Refinement », in *Advances in Clinical Chemistry*, vol. 80, G. S. Makowski, Éd. Elsevier, 2017, p. 45-72.
- [124] M. Oettel, « The Promise of Individualized Therapy », in *Handbook of Pharmaceutical Biotechnology*, Wiley-Blackwell, 2006, p. 1463-1489.
- [125] X. Wang, K. E. Kaczor-Urbanowicz, et D. T. W. Wong, « Salivary Biomarkers in Cancer Detection », *Med Oncol*, vol. 34, n° 1, p. 7, janv. 2017.
- [126] G. De Rubis, S. Rajeev Krishnan, et M. Bebawy, « Liquid Biopsies in Cancer Diagnosis, Monitoring, and Prognosis », *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 40, n° 3, p. 172-186, mars 2019.

- [127] M. Yu *et al.*, « Circulating Breast Tumor Cells Exhibit Dynamic Changes in Epithelial and Mesenchymal Composition », *Science*, vol. 339, n° 6119, p. 580-584, févr. 2013.
- [128] S. Sharma *et al.*, « Circulating tumor cell isolation, culture, and downstream molecular analysis », *Biotechnology Advances*, vol. 36, n° 4, p. 1063-1078, juill. 2018.
- [129] M. Yu *et al.*, « Ex vivo culture of circulating breast tumor cells for individualized testing of drug susceptibility », *Science*, vol. 345, n° 6193, p. 216-220, juill. 2014.
- [130] P. Mandel et P. Metais, « Les acides nucléiques du plasma sanguin chez l'homme », *C. R. Seances Soc. Biol. Fil.*, vol. 142, n° 3-4, p. 241-243, févr. 1948.
- [131] « ADN tumoral circulant pour le suivi des patients : des résultats et des projets... », *Institut Curie*. [En ligne]. Disponible sur: <https://curie.fr/actualite/medecine-de-precision/adn-tumoral-circulant-pour-le-suivi-des-patients-des-resultats-et>. [Consulté le: 05-juill-2018].
- [132] F. Mouliere et N. Rosenfeld, « Circulating tumor-derived DNA is shorter than somatic DNA in plasma », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 112, n° 11, p. 3178-3179, 2015.
- [133] F. Cheng, L. Su, et C. Qian, « Circulating tumor DNA: a promising biomarker in the liquid biopsy of cancer », *Oncotarget*, vol. 7, n° 30, p. 48832-48841, mai 2016.
- [134] M. Stroun *et al.*, « The Origin and Mechanism of Circulating DNA », *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 906, n° 1, p. 161-168, 2000.
- [135] J. M. Millholland, S. Li, C. A. Fernandez, et A. P. Shuber, « Detection of low frequency FGFR3 mutations in the urine of bladder cancer patients using next-generation deep sequencing », *Res Rep Urol*, vol. 4, p. 33-40, juin 2012.
- [136] L. De Mattos-Arruda *et al.*, « Cerebrospinal fluid-derived circulating tumour DNA better represents the genomic alterations of brain tumours than plasma », *Nat Commun*, vol. 6, p. 8839, nov. 2015.
- [137] Y. Wang *et al.*, « Detection of somatic mutations and HPV in the saliva and plasma of patients with head and neck squamous cell carcinomas », *Sci Transl Med*, vol. 7, n° 293, p. 293ra104, juin 2015.
- [138] B. A. Lise et O. Østrup, « Toward liquid biopsies in cancer treatment: application of circulating tumor DNA », *APMIS*, vol. 0, n° 0.

- [139] D. Pietrasz *et al.*, « Quel avenir pour l'ADN tumoral circulant ? État des lieux et perspectives dans les cancers colorectaux, pulmonaires non à petites cellules et pancréatiques », *Bulletin du Cancer*, vol. 103, n° 1, p. 55-65, janv. 2016.
- [140] M. Zendjabil, S. Favard, C. Tse, O. Abbou, et B. Hainque, « Les microRNA comme biomarqueurs : quelles perspectives ? », *Comptes Rendus Biologies*.
- [141] K. Vincent, M. Pichler, G.-W. Lee, et H. Ling, « MicroRNAs, Genomic Instability and Cancer », *Int J Mol Sci*, vol. 15, n° 8, p. 14475-14491, août 2014.
- [142] D.-C. Yu, Q.-G. Li, X.-W. Ding, et Y.-T. Ding, « Circulating MicroRNAs: Potential Biomarkers for Cancer », *Int J Mol Sci*, vol. 12, n° 3, p. 2055-2063, mars 2011.
- [143] S. A. Melo *et al.*, « Cancer Exosomes Perform Cell-Independent MicroRNA Biogenesis and Promote Tumorigenesis », *Cancer Cell*, vol. 26, n° 5, p. 707-721, nov. 2014.
- [144] H. Valadi, K. Ekström, A. Bossios, M. Sjöstrand, J. J. Lee, et J. O. Lötvall, « Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells », *Nat Cell Biol*, vol. 9, n° 6, p. 654-659, juin 2007.
- [145] J. Zhang *et al.*, « Exosome and Exosomal MicroRNA: Trafficking, Sorting, and Function », *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*, vol. 13, n° 1, p. 17-24, févr. 2015.
- [146] J. Kowal, M. Tkach, et C. Théry, « Biogenesis and secretion of exosomes », *Current Opinion in Cell Biology*, vol. 29, p. 116-125, août 2014.
- [147] W. Zhao, X.-L. Zheng, et S.-P. Zhao, « Exosome and its roles in cardiovascular diseases », *Heart Fail Rev*, vol. 20, n° 3, p. 337-348, mai 2015.
- [148] S. Stuffers, C. Sem Wegner, H. Stenmark, et A. Brech, « Multivesicular Endosome Biogenesis in the Absence of ESCRTs », *Traffic*, vol. 10, n° 7, p. 925-937, juill. 2009.
- [149] A. L. S. Revenfeld, R. Bæk, M. H. Nielsen, A. Stensballe, K. Varming, et M. Jørgensen, « Diagnostic and Prognostic Potential of Extracellular Vesicles in Peripheral Blood », *Clinical Therapeutics*, vol. 36, n° 6, p. 830-846, juin 2014.
- [150] M. Tomasetti, W. Lee, L. Santarelli, et J. Neuzil, « Exosome-derived microRNAs in cancer metabolism: possible implications in cancer diagnostics and therapy », *Exp Mol Med*, vol. 49, n° 1, p. e285, janv. 2017.
- [151] J. Lin *et al.*, « Exosomes: Novel Biomarkers for Clinical Diagnosis », *ScientificWorldJournal*, vol. 2015, 2015.

- [152] M. Logozzi *et al.*, « High Levels of Exosomes Expressing CD63 and Caveolin-1 in Plasma of Melanoma Patients », *PLoS One*, vol. 4, n° 4, avr. 2009.
- [153] J. Skog *et al.*, « Glioblastoma microvesicles transport RNA and protein that promote tumor growth and provide diagnostic biomarkers », *Nat Cell Biol*, vol. 10, n° 12, p. 1470-1476, déc. 2008.
- [154] Y. Tanaka *et al.*, « Clinical impact of serum exosomal microRNA-21 as a clinical biomarker in human esophageal squamous cell carcinoma », *Cancer*, vol. 119, n° 6, p. 1159-1167, 2013.
- [155] « Rapport Leem Enquete Attractivité 2014 », *calameo.com*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.calameo.com/read/00204928466387fe2f059>. [Consulté le: 25-janv-2018].
- [156] « Clinical Trials Market Size Worth \$65.2 Billion By 2025 | CAGR: 5.7% ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.grandviewresearch.com/press-release/clinical-trials-market>. [Consulté le: 26-janv-2018].
- [157] A. Sertkaya, H.-H. Wong, A. Jessup, et T. Beleche, « Key cost drivers of pharmaceutical clinical trials in the United States », *Clinical Trials*, vol. 13, n° 2, p. 117-126, avr. 2016.
- [158] T. J. Hwang, D. Carpenter, J. C. Lauffenburger, B. Wang, J. M. Franklin, et A. S. Kesselheim, « Failure of Investigational Drugs in Late-Stage Clinical Development and Publication of Trial Results », *JAMA Intern Med*, vol. 176, n° 12, p. 1826-1833, déc. 2016.
- [159] H. L. PEARCE, K. L. BLANCHARD, et C. A. SLAPAK, « Failure modes in anticancer drug discovery and development », *Cancer Drug Design and Discovery*, p. 424-435, déc. 2008.
- [160] L. Amiri-Kordestani et T. Fojo, « Why Do Phase III Clinical Trials in Oncology Fail so Often? », *J Natl Cancer Inst*, vol. 104, n° 8, p. 568-569, avr. 2012.
- [161] H. K. Gan, B. You, G. R. Pond, et E. X. Chen, « Assumptions of Expected Benefits in Randomized Phase III Trials Evaluating Systemic Treatments for Cancer », *J Natl Cancer Inst*, vol. 104, n° 8, p. 590-598, avr. 2012.
- [162] J. A. DiMasi et H. G. Grabowski, « Economics of New Oncology Drug Development », *JCO*, vol. 25, n° 2, p. 209-216, janv. 2007.
- [163] D. L. Jardim, E. S. Groves, P. P. Breitfeld, et R. Kurzrock, « Factors associated with failure of oncology drugs in late-stage clinical development: A systematic review », *Cancer Treatment Reviews*, vol. 52, p. 12-21, janv. 2017.

- [164] « Unlucky 13: Top Clinical Trial Failures of 2016 | The Lists », *GEN*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.genengnews.com/the-lists/unlucky-13-top-clinical-trial-failures-of-2016/77900787>. [Consulté le: 23-oct-2017].
- [165] I. Astsaturon, « Future Clinical Trials: Genetically Driven Trials », *Surgical Oncology Clinics of North America*, vol. 26, n° 4, p. 791-797, oct. 2017.
- [166] K. Hayashi, S. Masuda, et H. Kimura, « Impact of biomarker usage on oncology drug development », *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, vol. 38, n° 1, p. 62-67, févr. 2013.
- [167] F. Prinz, T. Schlange, et K. Asadullah, « Believe it or not: how much can we rely on published data on potential drug targets? », *Nature Reviews Drug Discovery*, vol. 10, n° 9, p. 712, sept. 2011.
- [168] C. G. Begley et L. M. Ellis, « Drug development: Raise standards for preclinical cancer research », *Nature*, 28-mars-2012. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/483531a>. [Consulté le: 06-mai-2018].
- [169] K. K. Jain, « Development of Personalized Medicine », in *Textbook of Personalized Medicine*, Humana Press, New York, NY, 2015, p. 589-654.
- [170] L. A. Renfro, M.-W. An, et S. J. Mandrekar, « Precision Oncology: A New Era of Cancer Clinical Trials », *Cancer Lett*, vol. 387, p. 121-126, févr. 2017.
- [171] D. J. Slamon *et al.*, « Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2 », *New England Journal of Medicine*, vol. 344, n° 11, p. 783-792, mars 2001.
- [172] C. Le Tourneau *et al.*, « Randomised proof-of-concept phase II trial comparing targeted therapy based on tumour molecular profiling vs conventional therapy in patients with refractory cancer: results of the feasibility part of the SHIVA trial », *Br J Cancer*, vol. 111, n° 1, p. 17-24, juill. 2014.
- [173] C. Le Tourneau *et al.*, « Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial », *Lancet Oncol.*, vol. 16, n° 13, p. 1324-1334, oct. 2015.
- [174] L. A. Renfro, H. Mallick, M.-W. An, D. J. Sargent, et S. J. Mandrekar, « Clinical trial designs incorporating predictive biomarkers », *Cancer Treat Rev*, vol. 43, p. 74-82, févr. 2016.

- [175] « Remise du rapport d'Yves Levy: France médecine génomique 2025 ». Disponible sur: [https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2016/06/22.06.2016\\_remise\\_du\\_rapport\\_dyves\\_levy\\_-\\_france\\_medecine\\_genomique\\_2025.pdf](https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2016/06/22.06.2016_remise_du_rapport_dyves_levy_-_france_medecine_genomique_2025.pdf). [Consulté le 15-mai-2018].
- [176] « Programme de Recherche Translationnelle en Santé (PRTS) », ANR. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.agence-nationale-recherche.fr/suivi-bilan/editions-2013-et-anterieures/biologie-sante/programme-de-recherche-translationnelle-en-sante-prts/>. [Consulté le: 26-janv-2018].
- [177] « Les plateformes de France Génomique - France Génomique ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.france-genomique.org/spip/spip.php?page=plate-formes>. [Consulté le: 29-juin-2018].
- [178] « UNICANCER - Deux plateformes de séquençage très haut débit pour la médecine génomique ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.unicancer.fr/actualites/actualites-centres/deux-plateformes-de-sequencage-tres-haut-debit-pour-offrir-une-medecine-genomique-aux-patients>. [Consulté le: 03-juill-2018].
- [179] I. F. Tannock et J. A. Hickman, « Limits to Personalized Cancer Medicine », *New England Journal of Medicine*, vol. 375, n° 13, p. 1289-1294, sept. 2016.
- [180] S. Kim *et al.*, « Drifts in ADCC-related quality attributes of Herceptin®: Impact on development of a trastuzumab biosimilar », *MAbs*, vol. 9, n° 4, p. 704-714, mars 2017.
- [181] B. Petricevic *et al.*, « Trastuzumab mediates antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity and phagocytosis to the same extent in both adjuvant and metastatic HER2/neu breast cancer patients », *J Transl Med*, vol. 11, p. 307, déc. 2013.
- [182] « Dépistage et détection précoce - Professionnels de santé | Institut National Du Cancer ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Depistage-et-detection-precoce>. [Consulté le: 21-mai-2018].
- [183] D. M. Harper et L. R. DeMars, « HPV vaccines – A review of the first decade », *Gynecologic Oncology*, vol. 146, n° 1, p. 196-204, juill. 2017.
- [184] Professeur Hervé Fridman, *Faculté de médecine Paris Descartes - Ethique et cancer : la médecine personnalisée. .*

- [185] « Infrastructure - BIOBANQUES ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.biobanques.eu/fr/nous-connaître/infrastructure>. [Consulté le: 12-févr-2018].
- [186] « The Cancer Genome Atlas Home Page », *The Cancer Genome Atlas - National Cancer Institute*. [En ligne]. Disponible sur: <https://cancergenome.nih.gov/>. [Consulté le: 07-mai-2018].
- [187] « International Cancer Genome Consortium ». [En ligne]. Disponible sur: <https://icgc.org/>. [Consulté le: 10-mars-2019].
- [188] R. A. Burrell, N. McGranahan, J. Bartek, et C. Swanton, « The causes and consequences of genetic heterogeneity in cancer evolution », *Nature*, vol. 501, n° 7467, p. nature12625, sept. 2013.
- [189] C. E. Meacham et S. J. Morrison, « Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity », *Nature*, vol. 501, n° 7467, p. nature12624, sept. 2013.
- [190] J. A. DiMasi, L. Feldman, A. Seckler, et A. Wilson, « Trends in Risks Associated With New Drug Development: Success Rates for Investigational Drugs », *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 87, n° 3, p. 272-277, mars 2010.
- [191] M. Schwaederle *et al.*, « Association of Biomarker-Based Treatment Strategies With Response Rates and Progression-Free Survival in Refractory Malignant Neoplasms: A Meta-analysis », *JAMA Oncol*, vol. 2, n° 11, p. 1452-1459, nov. 2016.
- [192] M. Wang, B. Yin, H. Y. Wang, et R.-F. Wang, « Current advances in T-cell-based cancer immunotherapy », *Immunotherapy*, vol. 6, n° 12, p. 1265-1278, déc. 2014.
- [193] D. Lacombe et Y. Liu, « The future of clinical research in oncology: where are we heading to? », *Chinese Clinical Oncology*, vol. 2, n° 1, janv. 2013.
- [194] J. Kushner, « The ethics of personalized medicine », *Personalized Medicine Universe*, vol. 3, p. 42-45, juill. 2014.



**Titre :** La médecine conduite par biomarqueurs pour le développement des nouveaux anti-cancéreux

**Résumé :** Le cancer représentait, en 2015, 8,8 millions de décès dans le monde dont 150 000 en France. Les cellules cancéreuses présentent plusieurs caractéristiques dont chacune peuvent être la cible de biomédicaments constituant une approche prometteuse pour le traitement des cancers. Bien qu'ayant une autorisation de mise sur le marché, de nombreuses thérapies ciblées se montrent décevantes. Le coût moyen pour une thérapie ciblée en France étant estimé à 50 000 euros par an et par patient, l'inefficacité des anticancéreux actuellement sur le marché représente une perte financière considérable. Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques est donc nécessaire afin d'en réduire l'impact sociétal. Cependant, beaucoup d'entre-elles échouent à l'étape du développement clinique. L'optimisation des modèles d'études précliniques mais surtout l'intégration de la médecine génomique dans les essais cliniques constituent des voies prometteuses afin d'améliorer les chances de réussite d'un nouveau candidat médicament. La médecine génomique, en effet, permet de s'intéresser au génome d'un patient afin d'en déterminer la réponse pharmacologique et pharmacocinétique à un traitement donné pour ainsi donner le bon traitement, à la bonne dose, au bon patient. L'aspect éthique n'est néanmoins pas à négliger compte tenu des nombreuses informations obtenues par le séquençage haut débit du génome humain.

**Mots clés :** Cancer, Thérapie ciblée, Médecine génomique et Médecine personnalisée

---

**Title :** Biomarker-based medicine for the development of new anti-cancer drugs

**Abstract :** In 2015, cancer accounted for 8.8 million deaths worldwide, including 150,000 in France. Cancer cells have several characteristics, each of them might be the target of biomedical drugs that represent a promising approach for the treatment of such diseases. Despite having marketing authorizations, many targeted therapies are to date disappointing. The average cost for this kind of therapeutics in France is estimated at €50,000 yearly per patient. Thus, their ineffectiveness represents a considerable financial loss. The development of new therapeutic strategies is therefore necessary in order to reduce their societal impact. However, many of them fail at the clinical development stage. The optimization of preclinical study models and, above all, the integration of genomic medicine into clinical trials are promising ways to improve the chances of success of new drug candidates. Genomic medicine, in fact, makes it possible to look at a patient's genome in order to determine the pharmacological and pharmacokinetic response to a given treatment, thus giving the right treatment, at the right dose, to the right patient. However, the ethical aspect should not be neglected given the large amount of information obtained by high throughput sequencing of the human genome.

**Keywords :** Cancer, Targeted Therapy, Genomic Medicine and Personalized Medicine

---