

Chapitre 10

La médecine personnalisée en oncologie

Dans l'oncologie clinique actuelle, l'utilisation de la médecine personnalisée ou de la médecine de précision n'est possible que grâce aux progrès spectaculaires de la recherche fondamentale biologique et biomédicale. Une étape majeure dans l'histoire de la recherche sur le cancer a été le séquençage complet du génome humain achevé en 2003. La baisse des coûts consécutive au développement de technologies de prochaine génération lors du séquençage du génome a permis d'ouvrir la voie pour des projets de séquençage basés sur des populations entières, tels que The Cancer Genome Atlas (TCGA) et l'International Cancer Genome Consortium (ICGC). Enfin, le développement de technologies à haut débit a permis une analyse détaillée des mécanismes moléculaires à la base de la biologie du cancer, ce qui est réalisé dans le cadre des domaines appelés sciences «omics» (voir chapitre 8). Parmi celles-ci, on compte l'analyse des variantes génétiques (génomique), des modifications épigénétiques (épigénomique), de l'expression génétique (transcriptomique), de l'expression des protéines (protéomique) ainsi que des substances actives de faibles poids moléculaires (métabolomique). Ces progrès permettent d'identifier des mutations génétiques essentielles pour certaines fonctions cellulaires et utiles sur le plan thérapeutique et de développer les mécanismes d'action pertinents sur le plan clinique.

À l'heure actuelle, un tel profilage moléculaire fournit des informations complémentaires précieuses par rapport aux analyses histologiques classiques et à l'anamnèse et permet ainsi une nouvelle classification, qui aboutit à des décisions plus spécifiques quant au diagnostic, à la stratification du risque, au pronostic et au déroulement de la thérapie. La figure 9 est une vue d'ensemble des approches personnalisées appliquées en oncologie actuellement en cours de développement. La médecine de précision, qui se base sur des marqueurs génétiques et moléculaires, est déjà devenue une réalité en oncologie et son utilisation dans la pratique clinique actuelle ne cesse de croître et de se répandre. Cette évolution est favorisée par la collecte et l'analyse de plus en plus rapides de données biologiques, épidémiologiques et cliniques ainsi que d'informations sur le mode de vie et les valeurs empiriques que le patient fournit lui-même.

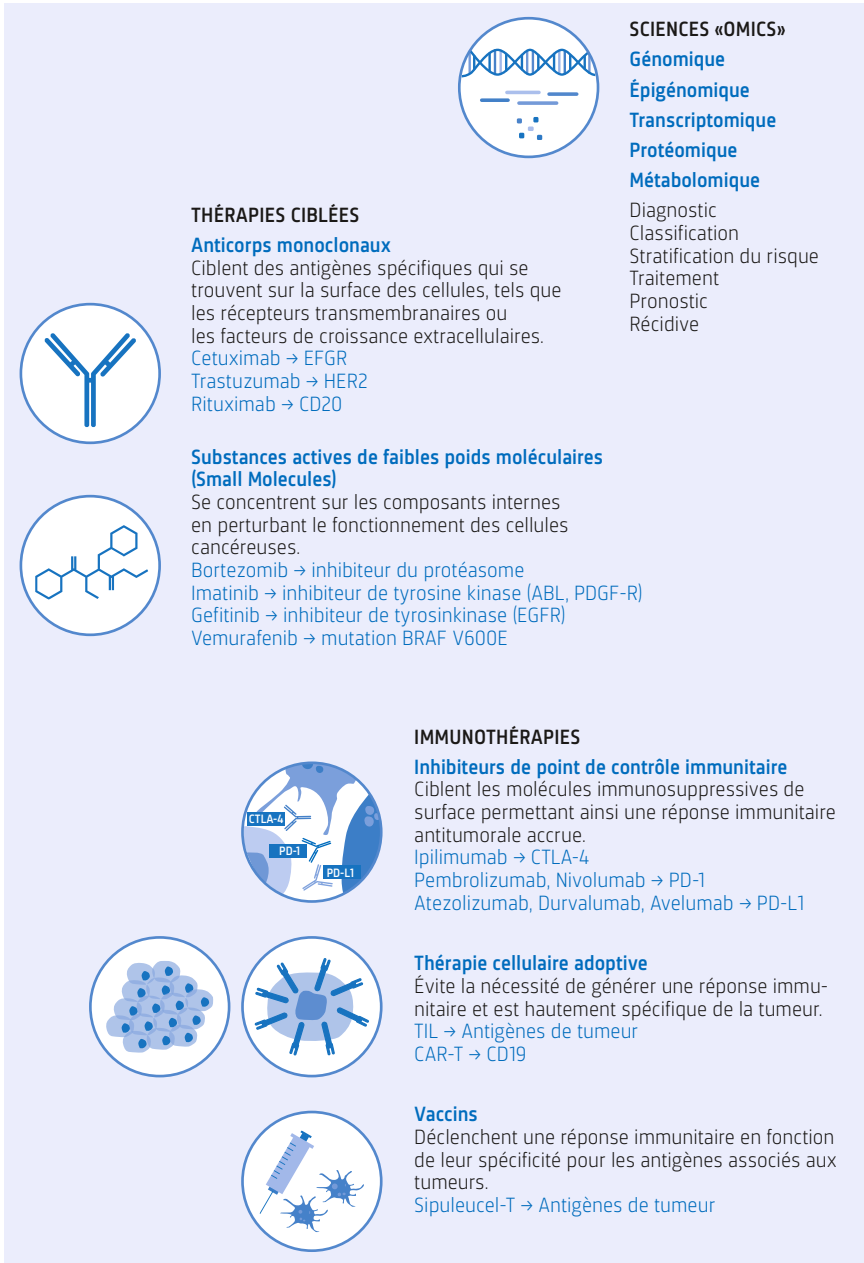


Figure 9: Vue d'ensemble des approches personnalisées en oncologie

10.1. Thérapies ciblées

Les connaissances génétiques et moléculaires des processus cancéreux entraînent actuellement un changement de paradigme dans la thérapie: l'évolution s'éloigne d'une approche générale pour se diriger vers une approche adaptée au processus pathologique individuel en fonction d'une mutation spécifique ou de motifs d'expression génétique. L'une des premières approches en oncologie vers la médecine personnalisée était l'utilisation de l'expression du récepteur de l'œstrogène et de la progestérone en tant que marqueurs pronostiques et prédictifs chez les patientes souffrant d'un cancer du sein. Le dénommé cancer du sein triple négatif constitue un sous-groupe caractérisé par l'absence d'expression du récepteur de l'œstrogène et de la progestérone ainsi que du récepteur pour les facteurs de croissance épidermiques humains 2 (HER2). En raison de l'absence de ces structures cibles, les tumeurs de ce type ne répondent ni aux hormonothérapies ni aux thérapies visant HER2 et ils ont donc un pronostic défavorable. L'identification de mutations BRCA, qui sont associées en particulier à un risque accru de cancer du sein, des ovaires ou de la prostate, sert de marqueur prédictif avec des conséquences pour la surveillance et le traitement. L'adénocarcinome du poumon constitue un autre exemple. L'histopathologie classique permettait uniquement de classer les cancers des poumons comme des cancers pulmonaires à petites cellules ou non à petites cellules, des cancers pulmonaires squameux ou des adénocarcinomes. Les progrès de la biologie moléculaire ont permis de détecter des modifications moléculaires spécifiques pertinentes sur le plan oncogénétique – entre autres les translocations ALK, ROS1 et RET, les mutations EGFR, BRAF, HER2 ainsi que d'autres. Cela a permis de créer les conditions pour une classification moléculaire et un choix thérapeutique plus précis. De manière correspondante, le criblage du génome a permis de déceler des mutations BRAF chez 66 % des mélanomes malins analysés, ce qui a abouti au développement de thérapies ciblées pour ces patients.

Le développement des résistances dues à des mutations somatiques secondaires limite cependant la durée totale de l'effet clinique, ce qui justifie un besoin urgent pour le développement de stratégies de traitement innovantes. L'exemple des progrès des immunothérapies en oncologie ci-dessous illustre la manière dont ces résultats de recherche et d'autres se traduisent effectivement dans la pratique de l'oncologie.

10.2. Immunothérapies en oncologie

L'immunothérapie est une approche thérapeutique alternative qui s'est imposée ces dernières années et qui compte au sens large du terme parmi les thérapies personnalisées. C'est en particulier la détermination des molécules inhibitrices de point de contrôle (*Immune Checkpoint*) situées sur les cellules immunitaires et/ou cancéreuses qui a permis de développer des inhibiteurs correspondants, dont le but est de (ré)activer la réponse immunitaire contre une tumeur en développement chez une patiente individuelle. Ces dernières années, des effets bénéfiques significatifs contre différents types de cancer ont été démontrés pour ces inhibiteurs de point de contrôle, qui interfèrent dans les voies de signaux de la CTLA-4 (Cytotoxic T Lymphocyte Associated Protein 4) ou de la PD-1 (Programmed Death Protein 1), voire du PD-L1 (Programmed Death Ligand 1). Ces thérapies présentent cependant un profil de toxicité particulier en ce qui concerne les réactions inflammatoires ou auto-immunes. On a observé des effets secondaires d'ordre immunologique (*immune-related Adverse Events, irAE*) de tous les degrés de gravité chez 60–85 % des patients traités avec l'inhibiteur CTLA-4, chez 74–85 % de ceux traités avec l'inhibiteur PD-1, chez 57–60 % de ceux traités avec l'inhibiteur PD-L1 et chez jusqu'à 95 % des patients traités avec une combinaison de ces substances actives. Bien que ces irAE ne se manifestent la plupart du temps que temporairement et/ou qu'ils puissent être traités avec des corticostéroïdes ou d'autres immunosuppresseurs, des situations présentant un risque vital et même des décès peuvent se produire dans de rares cas. Actuellement, on ne dispose que de peu de connaissances sur les irAE se manifestant tardivement, à long terme ou même durablement; des recherches à long terme sont nécessaires pour combler ce manque. De nouveaux biomarqueurs pour la personnalisation des immunothérapies sont actuellement recherchés. À titre d'exemple, l'expression PD-L1 a été identifiée comme un marqueur prédictif pour la réponse au traitement et la survie au cancer pulmonaire, la valeur prédictive étant cependant soumise à une certaine variabilité pour différents types de cancer. Il a été démontré en outre que la charge tumorale mutationnelle de certains types de tumeurs est corrélée avec le bénéfice clinique et la survie. Le développement de mesures de suivi destinées au dépistage et au traitement précoces ou même à la prédiction et prévention de ces événements non souhaitables fait actuellement l'objet d'études cliniques en Suisse.

Le transfert adoptif de cellules (*Adoptive Cell Transfer, ACT*) est une deuxième approche personnalisée de l'immunothérapie des cancers. Deux stratégies différentes peuvent être mises en œuvre à cet effet. La première stratégie, qui est actuellement en cours d'étude à Lausanne comme premier centre en Suisse,

consiste à sélectionner des lymphocytes infiltrant la tumeur (TIL) à partir d'un fragment de tissu réséqué en fonction de leur réactivité contre la tumeur, de les cultiver *ex vivo* puis de les réinjecter au patient. Avec de telles thérapies TIL, on a pu obtenir une régression objective chez jusqu'à 50 % des patients souffrant d'un mélanome métastasé. La deuxième stratégie est basée sur la modification génétique de lymphocytes T par des récepteurs antigéniques chimères (CAR). Pour cela, des cellules T normales sont «reprogrammées» par intégration de CAR en vue de les transformer en cellules avec une activité antitumorale accrue capables de reconnaître des antigènes tumoraux spécifiques. On peut obtenir des CAR en couplant des fragments d'anticorps capables de reconnaître des antigènes tumoraux à des voies intracellulaires acheminant des signaux, puis en les introduisant dans les cellules T. Récemment, deux agents thérapeutiques de cellules CAR-T autologues (Kymriah™ et Yescarta™) ont été autorisés par la FDA pour le traitement de tumeurs malignes à cellules B exprimant CD19 chez des patients pédiatriques et adultes. Pour le Kymriah™, le taux de réponse global était de 83 % et pour Yescarta™, il était de 72 %. Bien que les CAR soient manifestement utiles pour le traitement de maladies hématologiques malignes, ils ne peuvent être utilisés sur des tumeurs solides que de façon limitée, principalement en raison du manque d'antigènes spécifiques des tumeurs et des considérations de sécurité qui en découlent ainsi que de la faible pénétration des tissus.

Enfin, les progrès de la génomique et de la transcriptomique permettent une caractérisation plus précise des cellules cancéreuses et de leur micromilieu. L'identification d'antigènes tumoraux spécifiques a favorisé le développement de vaccins basé sur la présentation de ces antigènes par les cellules dendritiques des patients. Après un chargement *in vitro* avec des antigènes suivi d'une maturation, ces cellules sont injectées au patient avec ou sans cellules T stimulées afin de déclencher une réponse immunitaire. Le Provenge™ (Sipuleucel-T), le premier vaccin contre le cancer autorisé par la FDA en 2010, a été développé en appliquant ce principe. Concernant les vaccins contre le cancer, les deux principaux facteurs limitants résident cependant dans l'antigénicité généralement faible des antigènes cibles et dans la forte hétérogénéité des tumeurs. Des approches de séquençage de nouvelle génération ont contribué à l'identification de «néo-antigènes» tumoraux spécifiques émergents, qui présentent un intérêt croissant comme des structures cibles potentielles de l'immunothérapie des cancers. À l'avenir, il sera possible de réaliser une conception de vaccin contre le cancer plus précise grâce à la caractérisation détaillée du spectre de néo-antigènes tumoraux spécifiques au patient, associée à une prédiction reposant sur une formule algorithmique de l'immunogénicité de tels néo-antigènes. De telles approches font également l'objet des études suisses actuellement en cours.

10.3. Nouveaux domaines d'application de la médecine personnalisée en oncologie

Les progrès scientifiques dans la caractérisation des facteurs systémiques qui influencent le déroulement de la progression d'un cancer et de la réponse au traitement font émerger un nombre croissant de déterminants qu'il faut prendre en compte dans la médecine personnalisée en général et dans ce que l'on appelle l'oncologie de précision en particulier. Récemment, plusieurs études ont par exemple démontré l'existence d'une relation entre le microbiome intestinal et l'efficacité des immunothérapies des cancers. Une analyse du microbiome avant un traitement avec des inhibiteurs de point de contrôle pourrait ainsi fournir des indices permettant de savoir si le statut immunologique d'une patiente est propice à une réponse immunitaire antitumorale favorable. Il a également été mis en évidence, en se référant étroitement à ce concept, que les habitudes alimentaires ou une comorbidité associée, telle que l'obésité, peuvent avoir une influence déterminante sur la régulation de la réponse à des traitements contre le cancer. Il a été prouvé dans un deuxième temps que la comorbidité et les médicaments qui s'y rapportent – par exemple des stéroïdes ou des antibiotiques – peuvent affecter l'efficacité des immunothérapies chez de nombreuses patientes. De nouvelles études ont également fourni des informations fondamentales sur le développement temporel et spatial d'une tumeur proliférante et elles ont donc contribué à la compréhension de l'hétérogénéité inter- et intraindividuelle ainsi que du développement de résistances au traitement. Afin de toujours offrir «le bon traitement au bon moment à la bonne personne», une planification bien conçue et une évaluation minutieuse des thérapies combinées, de leur dosage et de leur chronologie sont donc indispensables.

Le fait que toutes ces approches ont déjà une certaine influence sur les soins cliniques de routine suggère que la complexité des décisions thérapeutiques devrait encore s'intensifier. Il convient donc de trouver une approche interdisciplinaire et interprofessionnelle qui fait le lien entre la recherche fondamentale et clinique et la pratique. Compte tenu de ces éléments, plusieurs centres oncologiques suisses ont déjà créé des «tumorboards»; de plus, des initiatives telles que le Swiss Personalized Health Network doivent favoriser le développement de projets de recherche dans cette spécialité. La complexité et le haut degré d'individualisation dans le contexte de l'oncologie personnalisée et de l'oncologie de précision rendent l'éducation et l'information des patients et la communication encore plus importantes. Par exemple, la procédure visant à recueillir le consentement éclairé peut nécessiter davantage d'attention et elle ne doit pas uniquement reposer sur des informations générales. De nombreux problèmes

de communication présentent cependant des similitudes avec les problèmes de communication généraux rencontrés en oncologie et en médecine de précision (voir également chapitre 16). Lorsque les professionnels de la santé annoncent de mauvaises nouvelles, ils doivent donner de l'espoir et s'assurer qu'une décision appropriée commune puisse être prise pour ou contre les traitements correspondants.

Pour tirer pleinement profit de la médecine personnalisée, on peut recourir aux «4 P» comme principes directeurs, auxquels s'ajoute un cinquième P spécifique à l'oncologie:

- **Prédictif**: détermination du risque de maladie, du pronostic ou de la réponse à un certain traitement;
- **Personnalisé**: adaptation des thérapies aux risques individuels ou à l'état de santé du patient individuel ou de populations de patients spécifiques;
- **Préventif**: orientation vers la santé/le bien-être; prévention/atténuation des conséquences de la maladie;
- **Participatif**: implication des patients, des fournisseurs de prestations ainsi que des financeurs et des décideurs;
- **Psycho-cognitif**: prise en compte des aspects psychologiques, cognitifs, émotionnels et sociaux chez les patients et leurs proches.

Chapitre 11

Sciences des données dans la médecine personnalisée

La médecine personnalisée cherche à augmenter la probabilité du succès thérapeutique individuel, de réduire le risque d'effets secondaires non souhaitables et de permettre des diagnostics plus précoces et précis ainsi que des mesures de prévention. L'élément clé pour ces améliorations est une stratification haute résolution (à savoir une classification selon des sous-groupes plus homogènes) des individus. Tandis que dans le passé, les indications de thérapie étaient souvent très larges («one drug for all»), la médecine personnalisée tâche d'identifier des groupes de patients plus petits et plus spécifiques qui seront ensuite traités de la même manière, ce qui peut aboutir au groupe d'une seule personne, à savoir à la thérapie individualisée. Cette démarche s'applique autant à la médecine somatique qu'à la médecine psychiatrique.

Editrice

Académie Suisse des Sciences Médicales (ASSM)
Maison des Académies, Laupenstrasse 7, CH-3001 Bern
mail@samw.ch, www.assm.ch

Conception

Howald Fosco Biberstein, Basel

Traduction

Domíniqúe Nickel, Bern
CVB International, Lausen

Photo de couverture

adobestock – joyt; istock – teekid

Les versions allemandes et françaises (pdf) sont disponibles en ligne sous
assm.ch/bases-medicine-personnalisee



Copyright: ©2019 Académie Suisse des Sciences Médicales. Ceci est une publication Open Access, distribuée sous les termes de la licence Creative Commons Attribution (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>). Le contenu de cette publication peut donc être utilisé, distribué et reproduit sous toute forme sans restriction, à condition que l'auteur et la source soient cités de manière adéquate.

Recommandation pour citer le texte:

Académie Suisse des Sciences Médicales (2019)
Médecine personnalisée. Bases pour la formation interprofessionnelle prégraduée,
postgraduée et continue des professionnels de la santé.
Swiss Academies Communications 14 (6).

ISSN (en ligne): 2297-1823

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.3271401>



ODD: Les objectifs internationaux de l'ONU en matière de développement durable

Avec cette publication, l'Académie Suisse des Sciences Médicales apporte une contribution à l'ODD 3: «Permettre à tous de vivre en bonne santé et promouvoir le bien-être de tous à tout âge.»

sustainabledevelopment.un.org
www.eda.admin.ch/agenda2030 → français → agenda 2030
→ 17 objectifs de développement durable