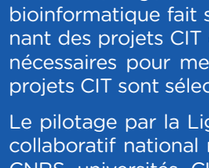
Génomique : une dynamique mondiale

Au cours des dernières années, les avancées en génomique – cette discipline étudiant le fonctionnement d'un organe ou d'une tumeur à l'échelle de tout son génome –, se sont accélérées, permettant des analyses toujours plus performantes. *« Il ne faut plus que 24 heures pour séquencer l'intégralité du génome humain, mais il faut des semaines pour l'analyser »,* indique Jérôme Cros, pathologiste spécialisé dans le diagnostic du cancer du pancréas. Conséquence, l'étude des tumeurs a elle aussi progressé. *« Celle-ci est de plus en plus facile et de moins en moins coûteuse. Toutefois, la masse de données générées est énorme et les outils cliniques nécessaires pour trouver l'aiguille au milieu de la botte de foin – les anomalies moléculaires qui permettent de classer la tumeur ou d'orienter son traitement – sont encore à peaufiner et le circuit des données à structurer »,* poursuit le chercheur.



Dr Jérôme Cros

Aujourd'hui, il existe peu de cancers qui n'ont pas bénéficié, en France ou à l'échelle mondiale, d'analyses génomiques. Et le programme CIT, au travers de ses projets, compte pour beaucoup dans cette dynamique. Jérôme Cros souligne son rôle : *« Les équipes soutenues par le CIT ont analysé plus de 15 000 tumeurs, ce qui est impressionnant ! Le programme s'est attelé très tôt à une énorme tâche en produisant le profil moléculaire de celles-ci, un cancer après l'autre, et en dessinant progressivement des groupes de tumeurs basés sur leurs caractéristiques moléculaires. Il y a eu peu d'implications semblables dans le monde ».*

> "Les équipes soutenues par le CIT ont analysé plus de 15 000 tumeurs, ce qui est impressionnant ! "

Vers une classification commune des tumeurs

Le prochain défi est de taille : parvenir à une classification moléculaire internationale des tumeurs. *« Il existe souvent plusieurs groupes travaillant indépendamment sur les mêmes tumeurs, chacun publiant sa propre classification. Une conférence de consensus, qui réunit tous ces acteurs internationaux, permet ensuite d'adopter une classification commune »*, explique Jérôme Cros. Le programme CIT, lui, est souvent présent lors de ces conférences. *« Il a toujours participé à au moins l'une des études servant à construire la classification internationale »*, remarque le scientifique. Pour les patients, l'enjeu est de taille : une fois une classification commune adoptée, des essais cliniques peuvent être lancés en parallèle pour comparer les effets de tel ou tel traitement sur chacun des différents groupes moléculaires de tumeurs – ce qui permet à terme de faire le choix thérapeutique le plus adapté à chaque patient. ■

UN PROGRAMME UNIQUE EN FRANCE

Le programme CIT est actuellement l'unique programme de recherche piloté et totalement financé par une association d'utilité publique en France.

Il dispose de sa propre équipe de recherche pluridisciplinaire, experte en génomique, composée de docteurs et ingénieurs. Son expertise en biologie des cancers et en bioinformatique fait sa force. En effet, les équipes académiques menant des projets CIT disposent grâce à cela de toutes les compétences nécessaires pour mener à bien des études génomiques complexes. Ces projets CIT sont sélectionnés sur appels à projets par un jury international.

Le pilotage par la Ligue de ce programme lui permet de construire un réseau collaboratif national reliant des chercheurs aux affiliations très diverses (Inserm, CNRS, universités, CLCC…). Le réseau scientifique CIT fait émerger des synergies importantes et permet une participation accrue à des projets internationaux, à fort impact scientifique et clinique.

Le programme CIT est évalué chaque année par un conseil scientifique international, qui remet son rapport au Conseil d'administration fédéral de la Ligue.

CIT
CARTES D'IDENTITÉ DES TUMEURS

LA LIGUE CONTRE LE CANCER
14, rue Corvisart, 75013 Paris
Tél. : 01 53 55 24 00

NOUS CONTACTER :
contact-cit@ligue-cancer.net
EN SAVOIR PLUS :
https://cit.ligue-cancer.net
FAIRE UN DON :
https://don.ligue-cancer.net

Conception et réalisation : Mediathena - Juin 2019

LA LIGUE CONTRE LE CANCER

Programme CIT : quel impact sur la prise en charge médicale ?

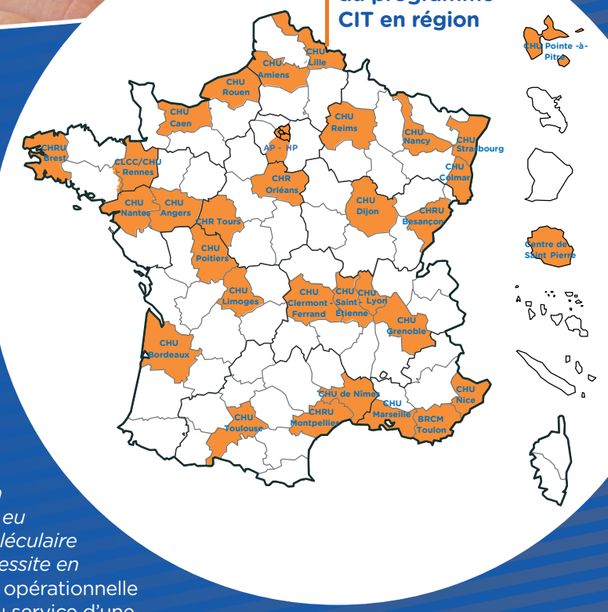
Le programme CIT, c'est quoi ?

« Mieux comprendre les tumeurs pour mieux soigner les patients ». Voici l'objectif du programme Cartes d'Identité des Tumeurs (CIT), mis sur pied par La Ligue contre le cancer en 2000 et financé par ses comités départementaux. *« Lorsque nous observons les tumeurs à l'échelle moléculaire, il existe une très grande hétérogénéité. Nous ne pouvons plus considérer qu'il y a par exemple "un" cancer du côlon, mais bel et bien "des" cancers du côlon. Nous manquions auparavant d'outils pour bien mesurer cette diversité. Les outils de la génomique ont changé la donne »,* explique Aurélien de Reyniès, directeur scientifique du programme CIT.

D'un point de vue thérapeutique, les répercussions sont immenses. *« Comment expliquer que deux personnes atteintes d'un cancer du poumon réagissent différemment à une même thérapie ? Pendant longtemps, nous n'avons pas eu de réponse satisfaisante. Mais en analysant l'information moléculaire des tumeurs, on comprend que chaque type de tumeur nécessite en réalité un traitement adapté »,* précise Mira Ayadi, directrice opérationnelle du CIT. D'où l'intérêt de mettre les outils de la génomique au service d'une meilleure compréhension des cancers.

Via un réseau de cliniciens et de chercheurs dans toute la France, plus de 15 000 échantillons tumoraux ont déjà été traités par la plateforme de ressources biologiques du CIT. Grâce à des technologies comme le séquençage à haut débit, permettant d'analyser un grand nombre de tumeurs en un temps et à des coûts de plus en plus réduits, les caractéristiques moléculaires de ces tumeurs ont été identifiées. Ces cartes d'identité ont ensuite été combinées aux données cliniques des patients. L'objectif ? Classer les tumeurs relatives à un même cancer en sous-types, distincts sur le plan moléculaire, mais aussi par leur agressivité ou les traitements les plus appropriés. À la clé : la possibilité d'orienter les choix thérapeutiques et de proposer l'option la plus adaptée à un malade. « *Les bénéfices du programme CIT pour les patients sont d'ores et déjà bien réels »,* résume Aurélien de Reyniès. ■

Les Partenaires du programme CIT en région



L'ÉQUIPE CIT

Une thérapie sur mesure

En France, 10 600 cancers du rein ont été diagnostiqués chez des patients en 2010, dont près d'un tiers avec des métastases. La forme la plus courante est celle dite à cellules claires. Récemment, le programme CIT a réalisé des analyses, portant sur l'ARN extrait de ces tumeurs dans le but d'identifier les marqueurs de la réponse à un traitement, le sunitinib. *« Cela nous a permis d'identifier une signature de 35 gènes d'intérêt, permettant de diviser les patients en quatre groupes. Dans les groupes 1 et 4, les patients ne répondaient quasiment pas au traitement par sunitinib, contrairement à ceux des groupes 2 et 3. Nous avons également remarqué que les tumeurs des groupes 1 et 4 n'exprimaient pas du tout les mêmes gènes immunitaires que celles des groupes 2 et 3. Ces observations nous ont conduits à identifier un traitement par immunothérapie comme étant pus adapté que le sunitinib pour les tumeurs des groupes 1 et 4 »*, relate Stéphane Oudard, chef du service de cancérologie médicale à l'hôpital européen Georges Pompidou et qui dirige cet essai, baptisé BIONIKK.

> « Être capable de classer ainsi les tumeurs nous permet de trouver d'emblée le meilleur traitement pour chaque patient »

La piste d'un traitement par immunothérapie

Pour les patients appartenant aux groupes 1 et 4 peu sensibles au sunitinib, une nouvelle piste thérapeutique a été proposée : en étudiant le microenvironnement qui entoure les tumeurs, les scientifiques ont découvert des infiltrats immunitaires, autrement dit des amas de cellules immunitaires à proximité directe des cellules tumorales. Or, ces cellules immunitaires restaient passives et n'attaquaient pas les cellules tumorales ! Cette découverte a des répercussions bien réelles sur le choix des traitements adaptés à chaque personne. Par exemple, les patients aux tumeurs peu sensibles au sunitinib et présentant des infiltrats immunitaires pourraient bénéficier d'un premier traitement par immunothérapie, laquelle stimulerait leur système immunitaire jusque-là trop peu actif.

Opter pour le choix thérapeutique le plus efficace

« Être capable de classer ainsi les tumeurs nous donnent des marqueurs prédictifs de réponse au traitement et nous permet de trouver d'emblée la meilleure prise en charge médicale pour chaque patient », constate Stéphane Oudard. Autrement dit, les médecins évitent de perdre un temps précieux pour soigner les patients avec un traitement inopérant pour eux. Ils optent tout de suite pour celui qui a le plus de chance d'être efficace sur eux, augmentant ainsi leurs chances de survie. L'essai clinique BIONIKK, débuté en juin 2017, a inclus près de 200 patients issus de 21 centres de soins français différents. Son but est de valider cette nouvelle stratégie thérapeutique, fondée sur les sous-types identifiés par le programme CIT. ■

ADAPTER LA STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Deux questions à Antoine Italiano, oncologue à l'Institut Bergonié à Bordeaux et spécialiste des sarcomes.

Pr Antoine Italiano

À quoi servent les signatures moléculaires sur le plan thérapeutique ?

Dans divers types de cancers comme le cancer du sein qui est une tumeur fréquente mais aussi dans les sarcomes, tumeur rare, il existe des signatures moléculaires qui peuvent être établies grâce au séquençage. Celles-ci permettent de déterminer pour un patient donné le risque de récidive. En fonction de ce risque, l'oncologue peut adapter sa stratégie thérapeutique et mettre en œuvre des traitements adaptés (radiothérapie, chimiothérapie) pour augmenter les chances de guérison du patient.

Quel est l'impact du programme CIT concernant les sarcomes ?

Actuellement, grâce aux travaux du CIT, nous menons un essai clinique clinique (PEMBROSARC) qui permet de proposer une immunothérapie à des patients atteints de sarcomes métastatiques. Sont concernés uniquement les patients porteurs d'un sarcome avec une signature moléculaire particulière, prédictive d'une probabilité de réponse élevée. Cette signature a été établie grâce au CIT. Les résultats de cet essai devraient être connus courant 2020.

Identifier le risque de rechute

Toutes les tumeurs n'évoluent pas vers des métastases, c'est ce que révèle le programme CIT. Un moyen d'éviter une ablation de la prostate ou une radiothérapie si elles ne sont pas nécessaires. L'éclairage d'Olivier Cussenot, chef du service d'urologie de l'hôpital Tenon à Paris.

Pr Olivier Cussenot

Chaque année, 54 000 nouveaux cas de cancers de la prostate sont diagnostiqués et 8900 personnes en décèdent. Une question continue pourtant de diviser les urologues : faut-il un traitement systématique pour chaque cancer ?

Le diagnostic actuel (un dosage sanguin du PSA, une protéine fabriquée par la prostate) permet de réduire la mortalité d'environ un quart – mais entraîne un risque de surtraitement important. Certaines tumeurs présentent un faible risque évolutif : à 10 ou 20 ans, elles n'aboutissent pas à un décès ou au développement de métastases. Celles-ci ne nécessitent pas de traitement, mais une simple surveillance. À l'opposé, se trouvent des formes plus agressives, contre lesquelles les solutions proposées – l'ablation de la prostate ou la radiothérapie – ne sont pas assez efficaces ; ces cancers-là, bien que traités, récidiveront. Jusqu'à récemment, on ne savait pas différencier ces types de cancers aux destinées bien distinctes : un cancer de la prostate était un cancer et devait être traité, quand bien même les interventions pouvaient altérer la qualité de vie des patients.

Comment le programme CIT permet-il de changer la donne ?

En étant impliqué dans nos recherches, le programme CIT permet d'avancer vers une distinction plus fine des tumeurs et d'éviter à certains patients une surmédicalisation et à d'autres, un traitement pas assez incisif. Avec mes collègues, nous avons validé les données relatives à plus d'un millier de patients ayant subi une prostatectomie et découvert un ensemble de 40 gènes tumoraux associés aux cancers agressifs. On parle de signature moléculaire : celle-ci nous permet de déterminer quels patients ont le plus de risque de rechuter après avoir été traités, et ceux qui ont à l'inverse peu de probabilité de voir évoluer leur cancer vers des métastases ou le décès. Un sous-type moléculaire particulier de tumeurs, porté par environ 20 % des patients, peut ainsi fortement prédire l'absence de progression de la maladie, permettant de proposer à ces malades une surveillance plutôt qu'un lourd traitement.

Cette approche permettant d'orienter la prise en charge des patients est-elle déjà pratiquée en France ?

Pour l'instant, la caractérisation avancée des tumeurs n'est réalisée que dans le cadre d'essais cliniques. Les informations tirées de l'analyse moléculaire ou des données cliniques nous permettent de mettre au point des outils prédictifs d'un risque de rechute ou de l'agressivité d'un cancer. Toutefois, la prise en charge médicale ne bénéficie pas encore de ces résultats. Nous espérons que de tels tests seront prochainement validés, comme c'est déjà le cas aux États-Unis pour certaines signatures moléculaires. ■

LES CHIFFRES CLÉS

Plus de 10 000 patients bénéficiaires des retombées du programme CIT.

43 tumeurs différentes décrites par les données CIT.

8 appels à projets lancés et **78** projets de recherche soutenus depuis 2003.

45 institutions médicales et de recherche impliquées dans les projets CIT depuis leurs débuts.

Plus de 150 publications scientifiques réalisées, **16** brevets déposés et **20** logiciels développés.