

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2015

THESE 2015 TOU3 2033

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

POIROT Camille

**ESSAIS CLINIQUES EN ONCOLOGIE : DEVELOPPEMENT DE LA MEDECINE
PERSONNALISEE ET CONSEQUENCES SUR LA CONCEPTION ET LA
REALISATION DES ESSAIS**

Date de soutenance

12 juin 2015

Directeur de thèse : AGRAPART Valérie

JURY

Président : CHATELUT Etienne
1^{er} assesseur : AGRAPART Valérie
2^{ième} assesseur : PIERRAT Marie-Jeanne

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2015

THESE 2015 TOU3 2033

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement par

POIROT Camille

**ESSAIS CLINIQUES EN ONCOLOGIE : DEVELOPPEMENT DE LA MEDECINE
PERSONNALISEE ET CONSEQUENCES SUR LA CONCEPTION ET LA
REALISATION DES ESSAIS**

Date de soutenance

12 juin 2015

Directeur de thèse : AGRAPART Valérie

JURY

Président : CHATELUT Etienne
1^{er} assesseur : AGRAPART Valérie
2^{ième} assesseur : PIERRAT Marie-Jeanne

**PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} octobre 2014**

Professeurs Émérites

M. BASTIDE R	Pharmacie Clinique
M. BERNADOU J	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G	Physiologie
M. CHAVANT L	Mycologie
Mme FOURASTÉ I	Pharmacognosie
M. MOULIS C	Pharmacognosie
M. ROUGE P	Biologie Cellulaire

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CHATELUT E	Pharmacologie	Mme BARRE A	Biologie
M. FAVRE G	Biochimie	Mme BAZIARD G	Chimie pharmaceutique
M. HOUIN G	Pharmacologie	Mme BENDERBOUS S	Mathématiques – Biostat.
M. PARINI A	Physiologie	M. BENOIST H	Immunologie
M. PASQUIER C (Doyen)	Bactériologie - Virologie	Mme BERNARDES-GÉNISSON V	Chimie thérapeutique
Mme ROQUES C	Bactériologie - Virologie	Mme COUDERC B	Biochimie
Mme ROUSSIN A	Pharmacologie	M. CUSSAC D (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SALLERIN B	Pharmacie Clinique	Mme DOISNEAU-SIXOU S	Biochimie
M. SIÉ P	Hématologie	M. FABRE N	Pharmacognosie
M. VALENTIN A	Parasitologie	M. GAIRIN J-E	Pharmacologie
		Mme MULLER-STAUMONT C	Toxicologie - Sémiologie
		Mme NEPVEU F	Chimie analytique
		M. SALLES B	Toxicologie
		Mme SAUTEREAU A-M	Pharmacie galénique
		M. SÉGUI B	Biologie Cellulaire
		M. SOUCHARD J-P	Chimie analytique
		Mme TABOULET F	Droit Pharmaceutique
		M. VERHAEGHE P	Chimie Thérapeutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. CESTAC P	Pharmacie Clinique	Mme ARÉLLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme GANDIA-MAILLY P (*)	Pharmacologie	Mme AUTHIER H	Parasitologie
Mme JUILLARD-CONDAT B	Droit Pharmaceutique	M. BERGÉ M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F	Pharmacie Clinique	Mme BON C	Biophysique
Mme SÉRONIE-VIVIEN S	Biochimie	M. BOUJILA J (*)	Chimie analytique
Mme THOMAS F	Pharmacologie	Mme BOUTET E	Toxicologie - Sémiologie
		M. BROUILLET F	Pharmacie Galénique
		Mme CABOU C	Physiologie
		Mme CAZALBOU S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme CHAPUY-REGAUD S	Bactériologie - Virologie
		Mme COSTE A (*)	Parasitologie
		M. DELCOURT N	Biochimie
		Mme DERA EVE C	Chimie Thérapeutique
		Mme ÉCHINARD-DOUIN V	Physiologie
		Mme EL GARAH F	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F	Toxicologie
		Mme GIROD-FULLANA S (*)	Pharmacie Galénique
		Mme HALOVA-LAJOIE B	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I	Biochimie
		Mme LEFEVRE L	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C	Pharmacognosie
		M. LEMARIE A	Biochimie
		M. MARTI G	Pharmacognosie
		Mme MIREY G (*)	Toxicologie
		Mme MONTFERRAN S	Biochimie
		M. OLICHON A	Biochimie
		M. PERE D	Pharmacognosie
		Mme PHILIBERT C	Toxicologie
		Mme PORTHE G	Immunologie
		Mme REYBIER-VUATTOUX K (*)	Chimie Analytique
		M. SAINTE-MARIE Y	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D	Hématologie
		Mme TOURRETTE A	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M	Mathématiques

(*) titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche	
Mme COOL C (**)	Physiologie	Mme PALOQUE L	Parasitologie
Mme FONTAN C	Biophysique	Mme GIRARDI C	Pharmacognosie
Mme KELLER L	Biochimie	M IBRAHIM H	Chimie anal. - galénique
M. PÉRES M. (**)	Immunologie		
Mme ROUCH L	Pharmacie Clinique		
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique		

(**) Nomination au 1^{er} novembre 2014

Remerciements

A Monsieur le Professeur Etienne CHATELUT

Je souhaitais vous remercier d'avoir accepté la présidence du jury de cette thèse. Pour cela et pour vos enseignements et vos conseils pendant mes années d'études, je vous exprime toute ma reconnaissance et ma considération. Je tenais également à vous remercier pour votre investissement auprès des étudiants, notamment dans l'organisation des stages à l'étranger.

A Madame Valérie AGRAPART

Merci de m'avoir dirigé et grandement conseillé pendant la réalisation de cette thèse. Je te remercie pour le temps que tu as consacré et que tu continues à consacrer à ma formation. Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse, ton investissement et surtout merci pour la confiance que tu m'accordes. C'est un immense plaisir de travailler et d'apprendre à tes côtés. Merci pour tout Valérie !

A Madame Marie-Jeanne PIERRAT

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté d'examiner mon travail et de me faire la joie de participer à mon jury de thèse. Ton « expertise translationnelle » est extrêmement enrichissante pour moi, merci de m'expliquer toujours plus de choses nouvelles et passionnantes. Je tiens aussi à te remercier pour ta confiance, ton soutien et tous tes précieux conseils au quotidien.

A l'ensemble du Pôle d'Innovation Thérapeutique Oncologie Servier pour votre accueil et vos conseils. Et tout particulièrement,

A la team Lucitanib, Renata, François, Akira, Catherine, Leilla... et Chadi pour m'avoir donné cette superbe opportunité professionnelle.

Et au love bench, Martin, Céline, Sébastien, Lucie, Benoît, Marie-Agnès, Thibault et Laetitia, pour les moments de détente et de rigolade.

A toutes les personnes qui ont contribué à ma formation, professeurs et maîtres de stage.

A tous mes amis que Pharma m'a permis de rencontrer et qui sont encore présents aujourd'hui dans cette ultime étape. Que de bons moments passés tous ensemble, des souvenirs plus géniaux les uns que les autres. Merci d'avoir rendu ces années d'études si inoubliables.

Merci particulièrement,

Aux FILLES, Lulu, Vanessa, Anne-So, Bérengère, Caroline, Virginie et Fanny,

Pour tout, pour ce que vous êtes, pour être là pour moi sans condition et pour votre soutien, vos conseils et vos encouragements pendant ma thèse.

Pour tous les supers souvenirs que l'on a partagés ensemble et pour tous ceux à venir.

A Soizic,

Pour ces deux dernières années où l'on s'est mutuellement soutenues et supportées.
Pour tous nos petits weekends-copines, nos longues conversations, nos souvenirs de soirées...

Et à Aurélie,

Pour ton soutien infailible pendant cette thèse mais aussi au quotidien.
Pour toujours avoir le sourire et cette pêche si communicative !
La fin des études nous aura rapproché et c'est ce que j'appelle finir en beauté !

A toute ma famille et à ma tatie,

Pour votre soutien et vos encouragements tout au long de ces années d'études,
Pour l'amour et l'attention que vous me portez depuis toujours.

A mon papy particulièrement,

Même si, selon toi, les pharmaciens essayaient de t'entourlouper avec leurs génériques, j'espère que tu es fier de moi. Comme tu le vois, j'essaie d'apporter ma petite pierre, un peu plus tous les jours, à la recherche contre cette vilaine maladie qui t'as emportée...

A mon frère,

Sans toi, ces années d'études auraient été beaucoup trop faciles... Désolé pour ces longues soirées sans musique que je t'ai imposées. J'espère que tu es quand même fière de ton « intello » de grande sœur, moi je le suis de mon super frangin.

A mes parents,

Pour tout ce que vous faites continuellement pour moi,
Pour tout l'amour que vous me donnez,
Pour toujours avoir cru en moi et m'avoir soutenu et encouragé,
C'est grâce à vous que je suis devenue ce que je suis,
Merci.

Pour finir,

Merci à Arnaud. Ces années pharma m'ont mené à toi, mon amoureux. Merci de m'avoir suivi jusqu'à la capitale pour mes stages et maintenant mon travail. Merci pour m'avoir soutenu, encouragé, grondé, boosté tout au long de l'écriture de cette thèse. Mais surtout merci de m'avoir supporté ! Promis, je redeviens « moi » dès demain.

Table des matières

Remerciements	1
Table des matières	3
Table des figures et tableaux	5
Liste des abréviations	7
Introduction	9
1. Les particularités des essais cliniques en oncologie	12
1.1. La cancérologie, un secteur en plein développement	12
1.2. Les différentes phases des essais	13
1.2.1. Phase I	14
1.2.2. Phase II	21
1.2.3. Phase III	26
1.2.4. Autres phases	30
1.3. Les différents critères d'évaluation	33
1.3.1. Centrés sur le patient	33
1.3.2. Centrés sur la tumeur	34
2. Le développement de la médecine personnalisée	44
2.1. Evolution des traitements en oncologie	44
2.1.1. La chimiothérapie	44
2.1.2. Les thérapies ciblées	45
2.1.3. La médecine personnalisée	47
2.2. Principe de la médecine personnalisée et ses différents aspects	48
2.2.1. Prévention et diagnostic	48
2.2.2. Pronostic	49
2.2.3. Réponses thérapeutiques	51
2.2.4. Prise en charge sociale personnalisée	52
2.3. La France, le cancer et la médecine personnalisée	55
2.4. Etudes de médecine personnalisée	57
2.4.1. Essais « Basket »	58
2.4.2. Essais « Umbrella » : essais de screening moléculaire	59
2.4.3. Essais « Umbrella » : essais de médecine personnalisée	68

3. Les conséquences de la médecine personnalisée sur la conception et la réalisation des essais -----	75
3.1. Bousculement de l'environnement technique et humain des essais cliniques -----	75
3.1.1. Enjeux et impacts techniques de la médecine personnalisée-----	75
3.1.2. Enjeux et impacts sociaux et éthiques de la médecine personnalisée -----	82
3.2. Design des essais cliniques et dispositifs d'évaluation des médicaments -----	87
3.2.1. Evolution des dispositifs d'évaluation des médicaments-----	87
3.2.2. Adaptation des designs des essais cliniques-----	90
3.3. Développement de la recherche translationnelle -----	97
3.3.1. Recherche de biomarqueurs -----	97
3.3.2. Matériel biologique et essais cliniques-----	100
3.3.3. Biopsies liquides -----	104
Conclusion-----	109
Références -----	111
Abstract -----	117

Table des figures et tableaux

Figure 1 : Particularités des essais cliniques en oncologie.....	14
Figure 2 : Détermination de la dose de départ dans les essais cliniques de phase I.....	15
Figure 3 : Relation entre CTCAE et DLT	15
Figure 4 : Graduation générale de la sévérité des évènements indésirables par le CTCAE	16
Figure 5 : Exemple de graduation d'un évènement indésirable par le CTCAE : ascites	16
Figure 6 : Paliers de dose du modèle de Fibonacci.....	17
Figure 7 : Méthode d'escalade de dose 3+3	18
Figure 8 : Méthode d'escalade de dose 3+3 et détermination de la MTD et de la RP2D.....	18
Figure 9 : Méthode d'escalade de dose CRM	19
Figure 10 : Adaptation de la fonction dose/toxicité avec la méthode d'escalade de dose CRM ..	19
Figure 11 : Schémas d'étude des essais de phase II	23
Figure 12: Méthode de Simon.....	24
Figure 13: Frontières du Test Triangulaire	25
Figure 14: Groupes parallèles	28
Figure 15: Cross-over.....	28
Figure 16: Plan factoriel.....	28
Figure 17: Schémas statistiques	29
Figure 18: Courbes de survie	34
Figure 19: Corrélation entre « surrogates endpoints » et OS dans différentes localisations tumorales.....	35
Figure 20: Arbre de décision RECIST du statut tumoral du patient	38
Figure 21: DCE-US.....	40
Figure 22: Paramètres semi-quantitatifs de la perfusion.....	41
Figure 23: Distribution des scores de qualité	42
Figure 24: Gaz moutarde.....	44
Figure 25: Mécanisme d'action d'un ITK.....	46
Figure 26: Principe de la médecine personnalisée	47
Figure 27: Signatures multigéniques pronostiques commercialisées.....	50
Figure 28: Principe de la médecine de précision.....	51
Figure 29: Répartition par centre des partenaires de proximité ayant participé aux parcours des patients	54
Figure 30: Réseau de plateformes de génétique moléculaire	56
Figure 31: Programmes de médecine de précision en France.....	58
Figure 32: Programme SAFIR-01	60
Figure 33: Profil de l'essai SAPHIR-01	61
Figure 34: Design de l'étude MOSCATO	62
Figure 35: Design de l'étude AURORA	63
Figure 36: Nouveau modèle de développement proposé par l'EORTC	64
Figure 37: Etapes des études SPECTA	65
Figure 38: Nombre de donneurs dans le monde par localisation tumorale au 11 février 2015	67
Figure 39: Essai WINTHER	68
Figure 40: Design de l'essai SHIVA.....	70

Figure 41: Design de l'étude SAFIR-02 (Breast/Lung).....	71
Figure 42: Design de l'étude MOST.....	72
Figure 43: Co-développement d'une thérapie ciblée et de son test compagnon (FDA).....	77
Figure 44: Mise à disposition précoce d'un médicament en développement.....	88
Figure 45: Essai de recherche d'interaction.....	93
Figure 46: Design d'enrichissement.....	94
Figure 47: Design hybride.....	95
Figure 48: Etude de comparaison de stratégies.....	96
Figure 49: Co-développement d'une thérapie et de son biomarqueur.....	99
Figure 50: Evolution spatio-temporelle des aberrations génomiques d'une tumeur.....	102
Figure 51: CTC et ADN tumoral circulant.....	104
Figure 52: Fonctions du matériel tumoral circulant.....	106

Liste des abréviations

AACR	American Association for Cancer Research	CNEDiMTS	Commission Nationale d'Évaluation des Dispositifs Médicaux et des Technologies de Santé
ADN	Acide DésoxyriboNucléique		
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché	CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament	CNRS	Centre National de la Recherche Scientifique
ARC	Attaché de Recherche Clinique	CPRC	Comité de Patients pour la Recherche Clinique
ARN	Acide RiboNucléique	CR	Complete Response
ASCO	American Society of Clinical Oncology	CRM	Continual Reassessment Method
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu	CT-scan	Computed Tomography-scan
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation	CTC	Cellules Tumorales Circulantes
AUC	Area Under the Curve	CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
BIG	Breast International Group	DCE-US	Dynamic Contrast-Enhanced UltraSound
BOR	Best Overall Response	DCR	Disease Control Rate
BrEAST	Breast European Adjuvant Study Team	ddPCR	digital droplet Polymerase Chain Reaction
CGH	Comparative Genomic Hybridization	DFS	Disease Free Survival
CHMP	Committee for Human Medicinal Products	DLT	Dose Limiting Toxicities
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire	ECG	ElectroCardioGramme
CLCC	Centre de Lutte Contre le Cancer	EMA	European Medicine Agency
CLIP ²	Centre Labellisé INCa de Phases Précoces	EMR	Electronic Medical Record
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie	EORTC	European Organization for Research & Treatment of Cancer
		FDA	Food & Drug Administration
		FFIP	Fixés au Formol et Inclus dans la Paraffine

FISH	Fluorescence In Situ Hybridization	OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ICGC	International Cancer Genome Consortium	ORR	Objective Response Rate
IDMC	Independent Data Monitoring Committee	OS	Overall Survival
IHC	ImmunoHistoChimie	PACES	Première Année Commune aux Etudes de Santé
Imax	Intensité maximale	PD	Pharmacodynamie
INCa	Institut National du Cancer	PD	Progressive Disease
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique	PET	Positron Emission Tomography
ISO	International Organization for Standardization	PFS	Progression Free Survival
ITK	Inhibiteur de Tyrosine Kinase	PK	Pharmacocinétique
ITT	Intention To Treat	PP	Per Protocol
IVD	<i>In Vitro</i> Diagnostic	PPAC	Programme Personnalisé de l'Après-Cancer
LD10	Dose Létale pour 10% des souris saines	PPS	Programme Personnalisé de Soins
LNCC	Ligne Nationale Contre le Cancer	PR	Partial Response
LT	Latency Time	PUT	Protocole d'Utilisation Temporaire
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	R&D	Recherche & Développement
MTD	Maximal Tolerated Dose	RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumour
NCI	National Cancer Institute	RP2D	Recommended Phase 2 Dose
NGS	Next Generation Sequencing	RT-PCR	Reverse Transcriptase-PCR
NHGRI	National Human Genome Research Institute	SD	Stable Disease
NICE	National Institute for Clinical Excellence	TTM	Temps de Transit Moyen
NIH	National Institute of Health	TTP	Time To Progression
NOAEL	No Observable Adverse Effect Level	UE	Union Européenne
		USA	United States of America
		WEG	Whole Exome Sequencing
		WGS	Whole Genome Sequencing

Introduction

Le cancer est une cause majeure de mortalité dans le monde, il s'agit d'ailleurs de la première cause de mortalité en France devant les pathologies cardio-vasculaires. En 2012, 14.1 millions de nouveaux cas ont été déclarés ainsi que 8.2 millions de décès, par rapport à 12,7 millions et 7,6 millions en 2008, respectivement. L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) estime que le nombre de nouveaux cas devrait augmenter de 70% environ au cours des deux prochaines décennies en raison de la croissance démographique et du vieillissement de la population mondiale. Le cancer est donc un enjeu de santé publique important car l'impact sur la société est fort. La maladie reste encore mal comprise et difficilement maîtrisée. C'est une pathologie chronique, récidivante et mortelle qui présente une très grande variabilité de sensibilité aux traitements au cours de son histoire naturelle (1).

« S'il fut jamais une circonstance capable de nous autoriser à expérimenter sur nos semblables, c'est bien lorsque nous nous trouvons en présence d'un mal implacable et d'une existence vouée à une fin prochaine et terrible. » BROCA 1865
Médecin, chirurgien, anatomiste, et anthropologiste français.

L'existence d'un tel besoin médical explique que la cancérologie soit un secteur en plein développement, désormais considéré comme un axe de R&D (Recherche & Développement) majeur par l'ensemble des industries pharmaceutiques et de la recherche académique. Le nombre de candidat-médicaments entrant en phases précoces de développement est plus important en oncologie que dans les autres domaines thérapeutiques. De nombreux essais cliniques sont menés dans le domaine de l'oncologie. En France, la cancérologie représente 30% des essais cliniques réalisés et 10% des patients atteints d'un cancer sont concernés par la recherche biomédicale (2).

Un essai clinique est une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'Homme dans le but de développer des connaissances biologiques ou médicales. Les essais cliniques ont pour objectifs, d'établir ou de vérifier les données thérapeutiques (efficacité et tolérance), pharmacocinétiques (modalités d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'excrétion des substances actives) ou pharmacodynamiques (action du médicament sur l'organisme). Un essai peut évaluer un nouveau candidat-médicament, une nouvelle indication d'un médicament déjà commercialisé ou encore une nouvelle technique de diagnostic.

Les essais cliniques sont mis en place suite aux phases de recherche en laboratoire et sur les animaux (phases précliniques). On distingue quatre phases successives. Les trois phases I, II et III constituent les dernières étapes avant la demande de mise sur le marché. La phase IV est une phase de surveillance post-commercialisation. Chacune de ces différentes phases cliniques a des objectifs et des méthodes distincts. En fonction de la pathologie étudiée, ces méthodes nécessitent des adaptations.

En oncologie, de nombreuses adaptations de la méthodologie des essais cliniques sont nécessaires notamment du fait de la gravité de la maladie et de la toxicité des agents thérapeutiques anticancéreux. Ces adaptations seront détaillées dans la première partie de cette thèse. Elles sont spécifiques à chaque phase du développement et doivent s'adapter aux différentes avancées et découvertes scientifiques en oncologie.

La recherche sur les cancers a beaucoup progressé ces dernières années, notamment dans la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans le processus d'oncogène. Le diagnostic histologique du cancer est de plus en plus complétement par le diagnostic moléculaire. L'analyse des aberrations moléculaires des tumeurs permet aujourd'hui une individualisation de la prise en charge des patients, depuis le diagnostic jusqu'à la prise en charge thérapeutique. C'est ce qu'on appelle la médecine personnalisée. Ce concept ainsi que les différentes études cliniques de « preuve de concept » entreprises à ce jour sont développés dans la deuxième partie de ce travail. Cette nouvelle approche bouscule les méthodes et les designs habituels des essais cliniques en oncologie. De nouveaux enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques doivent être pris en compte. Tous ces enjeux et leurs implications sur la conception et la réalisation des essais cliniques sont présentés en dernière partie. A travers cette thèse, une définition de la médecine personnalisée ainsi que les applications actuelles et les évolutions possibles seront donc expliquées et développées.

PARTIE 1 :
LES PARTICULARITES DES ESSAIS CLINIQUES
EN ONCOLOGIE

1. Les particularités des essais cliniques en oncologie

1.1. La cancérologie, un secteur en plein développement

Avec 8.2 millions de décès en 2012, le cancer est une cause majeure de mortalité dans le monde. Les cinq principaux cancers responsables de cette mortalité sont le cancer du poumon (1,59 million de décès), le cancer du foie (745 000 décès), le cancer de l'estomac (723 000 décès), le cancer colorectal (694 000 décès) et le cancer du sein (521 000 décès) (1). Il s'agit de la première cause de mortalité en France, devant les pathologies cardio-vasculaires. Dans l'hexagone, 920 000 personnes sont traitées chaque année, 320 000 sont nouvellement touchées et 145 000 décèdent du cancer. Bien que la mortalité diminue notamment grâce à l'amélioration de la prise en charge précoce et le développement de nouvelles thérapies, l'incidence globale quant à elle augmente en raison du vieillissement de la population, de causes environnementales (tabac, alcool, alimentation...) ou encore de la généralisation des techniques d'exploration et de dépistage (3).

Certains types tumoraux sont en nette régression ou sont mieux traités (près d'un cancer sur deux peut être soigné), alors que d'autres, de mauvais pronostic, sont marquées par une augmentation significative de la mortalité. L'impact du cancer sur la société demeure ainsi considérable. Le cancer est donc un enjeu de santé publique fort tant au niveau humain, social qu'économique. C'est pourquoi l'Etat a lancé trois plans successifs de lutte contre le cancer depuis 2003 (2003-2007, 2009-2013 et 2014-2019). Le Plan cancer 2009-2013 a permis de réaliser d'importantes modifications des structures dédiées à la recherche sur le cancer, de renforcer l'implication des équipes de recherches en sciences humaines et sociales, en épidémiologie, en sciences physiques et en mathématiques et de donner une meilleure visibilité de la recherche française en améliorant nettement sa qualité (4). Les avancées se sont très fortement accélérées au cours des dernières années, ce qui explique aujourd'hui une activité intense et des espoirs de commercialisation de nouveaux traitements innovants.

Le développement de la recherche en cancérologie résulte entre autres de la collaboration de nombreuses disciplines différentes et complémentaires (pluridisciplinarité des projets) : biologie, recherche fondamentale, recherche translationnelle, recherche clinique, sciences humaines et sociales, épidémiologie. De plus en plus de projets sont menés aussi bien par les organisations publiques que privées : organismes publiques de recherche (Inserm, CNRS [Centre National de la Recherche Scientifique], Institut Curie, universités...), centres hospitalo-universitaires (CHU), centres de lutte contre le cancer (CLCC), industriels de la santé. Des collaborations entre ces différentes entités s'organisent comme par exemple au sein des sept cancéropôles mis en place par l'INCa (Institut National du Cancer) répartis sur l'ensemble du territoire français (4). On peut aussi citer la mise en place et la labellisation par l'INCa de 16 centres de phases précoces et 28 plateformes de biologie moléculaire. Ces réseaux montrent l'excellence et le dynamisme de la recherche française en oncologie. Aujourd'hui la France dispose donc d'atouts majeurs dans le domaine de la recherche en oncologie, elle se positionne à la troisième place au niveau européen.

L'oncologie représente près de 30% des essais cliniques réalisés en France, ce qui souligne la présence d'un besoin médical non assouvi (5). Plus d'une trentaine de nouveaux essais sont autorisés par mois en cancérologie. Du point de vue des patients, le développement du

médicament en oncologie est beaucoup plus attractif que pour les autres thérapeutiques. L'engouement des patients pour les essais cliniques en oncologie s'explique par le mauvais pronostic des cancers notamment au stade métastatique. 10% des patients atteints d'un cancer sont concernés par la recherche biomédicale. C'est donc un enjeu majeur pour les patients de pouvoir expérimenter ces nouveaux médicaments potentiellement efficaces (2).

Cependant le développement d'un médicament en cancérologie est un processus compliqué. A cause d'une efficacité insuffisante ou d'un profil de sécurité défavorable, très peu d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) sont obtenues comparé au nombre d'essais cliniques réalisés. Actuellement, un médicament entrant dans un processus de phase I n'a que 5% de chances d'intégrer le marché du médicament. Les échecs ont souvent lieu en phase III, en rapport avec un ratio bénéfice/risque défavorable ou à un bénéfice trop faible par rapport aux traitements existants.

1.2. Les différentes phases des essais

Normalement, les différentes phases se déroulent les unes à la suite des autres ; or, actuellement, en raison de l'optimisation de la durée des projets, ces phases cliniques se chevauchent de plus en plus. Ceci s'explique par le fait que les essais cliniques en oncologie n'ont pas de durée précise. Les patients continueront le traitement tant qu'il y a un bénéfice thérapeutique (jusqu'à progression de la maladie dans le cadre d'études cliniques en phase métastatique) et tant qu'il n'y a pas de toxicités majeures. De plus, en oncologie, la phase préclinique continue tout le long du développement clinique (recherche translationnelle) afin de continuer à obtenir des données pouvant servir pour la prise en charge du patient. Toutes ces phases de développement sont nécessaires à l'obtention de l'AMM.

Cependant lors de résultats extrêmement positifs, des ATU (Autorisations Temporaires d'Utilisation) peuvent être obtenues, parfois dès la fin de la phase I. Un exemple récent est l'exemple du produit des laboratoires Novartis, LDK378 (cérutinib) utilisé dans le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules localement avancés ou métastatiques avec un réarrangement du gène ALK chez les patients ayant progressé sous crizotinib ou étant intolérants au crizotinib. La phase I a montré 58% de taux de réponse (réponses complètes et partielles) ce qui leur a permis d'obtenir en Janvier 2014 une ATU de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament). Les phases II et III devront quand même être réalisées afin d'obtenir l'AMM définitive du produit (6) (7).

Comme vu précédemment, la gravité de cette pathologie ainsi que la toxicité des agents thérapeutiques anticancéreux entraînent de grands changements dans la méthodologie des différentes phases des essais cliniques en oncologie. Ces particularités sont décrites phase par phase ci-dessous.

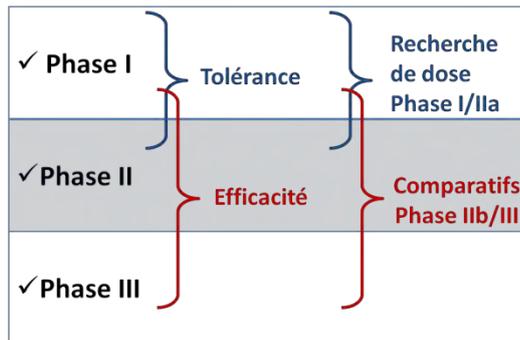


Figure 1 : Particularités des essais cliniques en oncologie

1.2.1. Phase I

Les études de phases I ont pour objectifs de déterminer la tolérance des hommes aux produits (dose maximale tolérée), les données de toxicité (effets indésirables fréquents et organes cibles) ainsi que les propriétés pharmacocinétiques (PK : évolution des concentrations du traitement et de ses métabolites éventuels dans le sang et certains tissus biologiques) et pharmacodynamiques (PD : quantification de l'ensemble des effets induits par le traitement sur l'organisme) (8). La voie d'administration et les différents schémas d'administration à tester sont établis à partir des données précliniques (9). En temps normal, les essais de phase I sont réalisés sur des volontaires sains mais en oncologie, pour des raisons éthiques et des raisons dues aux propriétés généralement mutagènes du produit, ils portent directement sur des patients, n'ayant plus d'autres options thérapeutiques (médicaments commercialisés et traitements à l'essai en phase II ou III). Ainsi, à la différence des autres aires thérapeutiques, une activité potentielle peut être observée. Tous les types de cancer pourront être inclus (tumeurs solides) ; le ou les types de tumeurs répondant le mieux seront poursuivis en phase II.

L'un des objectifs de cette phase étant d'évaluer la toxicité, il est important de bien contrôler les facteurs qui pourraient fausser l'interprétation des données : co-morbidités, fonctions rénales et hépatiques, fonction médullaire, traitements concomitants, dysfonctions organiques. Les patients doivent donc avoir un état général correct (10). Un minimum d'évaluation est imposé au cours des phases I : évaluation des symptômes, examen physique, ECG (électrocardiogramme), analyses sanguines et urinaires, évaluations radiologiques pour surveiller les fonctions organiques et l'évolution tumorale.

Il existe également des études dites de phase Ib. Il s'agit d'études d'association du traitement à l'essai avec d'autres molécules. Dans les autres aires thérapeutiques, les phases Ib correspondent à des études de bioéquivalence, d'effet de l'alimentation ou encore d'interactions médicamenteuses.

En pratique, la phase I consiste en une escalade progressive de dose. Avant le démarrage de l'étude, on définit une « dose de départ » ainsi que les différents paliers de dose possibles. La dose de départ est définie à partir des études précliniques : le plus souvent 1/10e de la dose LD₁₀ chez l'animal (LD₁₀ = dose létale pour 10% des souris saines). Deux contraintes majeures obligent à bien penser le choix de ces paliers de dose : l'éthique (ne pas exposer les sujets ni à des doses trop toxiques ni à des doses inefficaces) et le fait de limiter le nombre de sujets inclus au strict nécessaire.

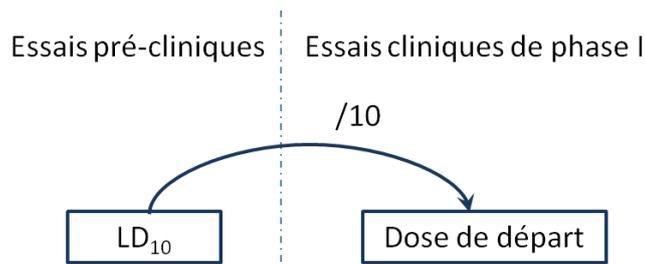


Figure 2 : Détermination de la dose de départ dans les essais cliniques de phase I

Les DLTs (Dose Limiting Toxicities : toxicité limitant la dose) sont définies comme des toxicités inacceptables. Elles représentent une limite supérieure aux toxicités considérées comme acceptables (11). Ces toxicités « acceptables » peuvent cependant atteindre des niveaux parfois élevés, notamment en oncologie. En effet, on peut estimer que la toxicité est une mesure indirecte de l'efficacité potentielle (9). Par exemple, dans le cas d'une chimiothérapie, si une alopecie est observée ceci signifie que le médicament à l'essai est bien distribué dans l'organisme, est actif sur les cellules à renouvellement rapide et sera donc potentiellement actif sur les cellules tumorales. Les DLTs sont définies avant le début de l'étude et sont protocoles dépendantes. Généralement, les DLTs correspondent aux toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4 et aux toxicités hématologiques de grade 4 (neutropénie de grade 4 de plus de 7 jours consécutifs, thrombopénie de grade 4 ou de grade 3 associée à des saignements, neutropénie fébrile, toxicité extra-hématologique de grade 3 en dehors des nausées et des vomissements...). La relation au traitement est aussi évaluée mais cette notion n'est pas toujours facile à établir et est laissée au soin de l'investigateur. Ceci est dû à la méconnaissance des mécanismes d'action et à la progression sous-jacente de la maladie qui induit des symptômes pouvant être similaires aux effets indésirables du traitement (10).

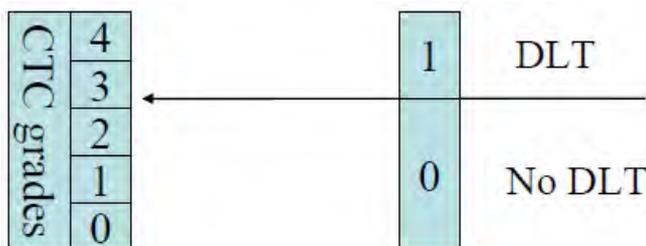


Figure 3 : Relation entre CTCAE et DLT

Le Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), publié par le National Cancer Institut (NCI), est utilisé pour évaluer les événements indésirables (12). Cet outil est indispensable aux investigateurs afin de standardiser l'évaluation. Toutes les dénominations des événements indésirables sont harmonisées avec un terme MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities : dictionnaires des terminologies médicales). La classification des 790 événements est divisée en 26 classes d'organes. La sévérité des événements est gradée de 1 à 5, le grade 5 étant le décès.

Grade	Effet général
1	Léger, asymptomatique, légers symptômes
2	Modéré, minimal
3	Sévère ou médicalement significative, mais pas de danger de mort.
4	Danger de mort,
5	Décès lié à l'EI

Figure 4 : Graduation générale de la sévérité des événements indésirables par le CTCAE

Gastrointestinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Ascites	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; invasive intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death

Figure 5 : Exemple de graduation d'un événement indésirable par le CTCAE : ascites

Les DLTs seront évaluées pendant le premier cycle de chaque patient, et ce jusqu'à l'obtention de la MTD [Maximal Tolerated Dose : dose maximale tolérée = dose à laquelle un certain nombre de patients, défini à l'avance (souvent un pourcentage inférieur à 30% est jugé acceptable) présentent une DLT] (10). Une fois la MTD trouvée, on va pouvoir définir la Dose Recommandée pour la Phase 2 (RP2D : Recommended Phase 2 Dose) qui correspond généralement à la dose strictement inférieure à celle pour laquelle la MTD a été obtenue (Union Européenne et Japon) ou bien directement à la dose à laquelle la MTD a été obtenue (United States of America) (9). La RP2D correspond à la dose la plus efficace avec un profil de toxicité acceptable. La détermination de cette dose est cruciale pour la suite du développement. En effet, si la dose est sous-estimée, les essais de phase II et III risquent d'échouer dans la mise en évidence de l'activité du produit. Dans le cas contraire, si la dose est surestimée, les patients inclus dans les futures phases de développement risquent d'être sujets à une trop forte toxicité. Ces deux situations mènent à un arrêt prématuré du développement.

Cependant, lors des phases II et III, des ajustements de doses restent possibles. En effet la RP2D n'est testée que sur un faible nombre de patients en phase I qui peuvent s'avérer non représentatifs et très différents de la population de phase II notamment en raison de la variabilité inter et intra-individuelle en pharmacocinétique, du type tumoral ou des traitements antérieurs (9) (10). De plus durant la phase I, les essais se déroulent dans des centres spécialisés où l'encadrement et la qualité des soins de support permettent une meilleure réactivité face aux toxicités. Aucun traitement ne peut être donné en prévention de potentiels effets indésirables durant la période d'évaluation des DLTs afin d'éviter de fausser l'apparition des toxicités. Une fois apparus, certains effets indésirables pourraient être considérés, à tort, comme facilement gérables. Ceci peut amener à sous-estimer les toxicités et donc surestimer le choix de la dose recommandée.

L'escalade de dose ne peut être réalisée que lorsque le profil de tolérance de tous les patients inclus à un palier de dose a été observé pendant au moins un cycle de traitement. A la fin de chaque cohorte des réunions de fin de cohortes sont organisées avec des experts et les investigateurs de l'étude afin d'évaluer entre autres les toxicités et de décider le passage à la cohorte suivante. Lorsque cette période d'évaluation des DLTs pour un palier de dose est finie, les escalades de dose intra-patient sont envisageables afin de réduire le nombre de patients exposés à des doses non-actives (9). Une fois la RP2D obtenue, 6 patients minimum doivent être traités à ce palier de dose. Une extension de recrutement à ce palier est recommandée (10).

Il existe plusieurs types d'escalade de dose différents notamment par le nombre de patients inclus à chaque palier et la rapidité de l'escalade de dose. Historiquement, le schéma classique du 3+3 (modèle de Fibonacci) a été le premier utilisé. Par la suite de nouvelles méthodes ont été développées comme les méthodes d'escalade de dose guidées pharmacologiquement, les modèles de titration accélérée ou encore les méthodes guidées statistiquement (escalade de dose avec contrôle du surdosage, méthode de réévaluation continue). Nous développerons ici deux méthodes : le modèle du 3 + 3 et la méthode de réévaluation continue (Continual Reassessment Method : CRM) (10) (11).

❖ Méthode du 3+3

La méthode du 3+3 ou modèle de Fibonacci consiste à inclure trois patients par palier de dose et à utiliser, en théorie, la suite de Fibonacci pour déterminer les paliers de dose suivants. Cette méthode est basée sur un algorithme, tous les paliers de dose sont connus à l'avance (10).

Dose	Pourcentage d'augmentation
n (dose initiale)	-
2 n	100
3,3 n	67
5 n	50
7 n	40
9 n	30-35
12 n	30-35
16 n	30-35

Figure 6 : Paliers de dose du modèle de Fibonacci

A chaque palier de dose, on va regarder combien de patients ont eu une DLT :

- si 0/3 patient a eu une DLT, on peut passer au palier suivant
- si 1/3 patient a eu une DLT, on doit inclure 3 patients supplémentaires à ce palier et regarder si une nouvelle DLT apparaît. S'il n'y a pas de nouvelle DLT, on peut passer au palier suivant. Si une nouvelle DLT apparaît, ce niveau sera considéré comme la MTD.
- $\geq 2/3$ patients, le niveau de dose sera considéré comme la MTD.

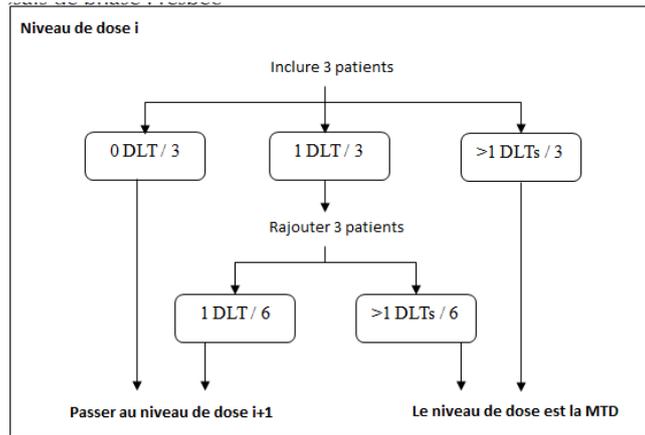


Figure 7 : Méthode d'escalade de dose 3+3

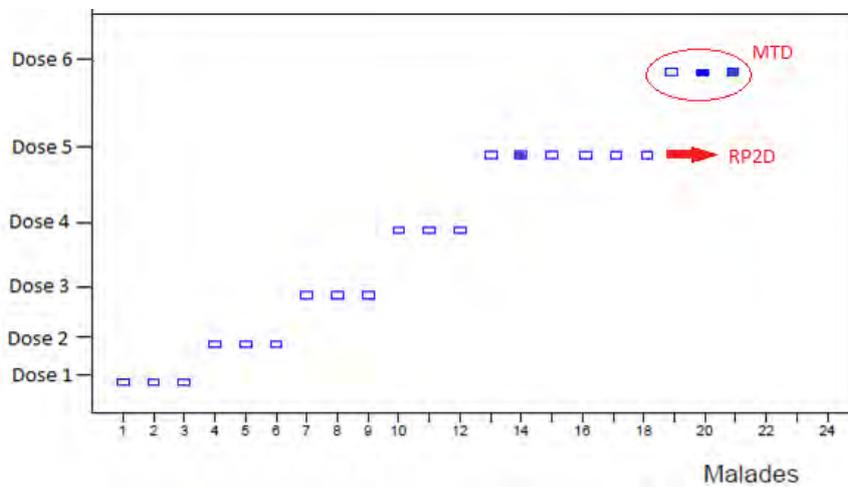


Figure 8 : Méthode d'escalade de dose 3+3 et détermination de la MTD et de la RP2D

Il existe des règles alternatives à cette méthode, comme les règles du « 2+4 », du « 3+3+3 » ou encore du « 3+1+1 » (11).

❖ CRM

Il s'agit d'une méthode guidée statistiquement reposant sur une fonction mathématique qui décrit une relation hypothétique entre l'incidence des DLTs et la dose. Une estimation initiale de la MTD est faite grâce aux données de toxicité préclinique et à l'expérience des experts dans les agents anticancéreux de la même classe. Par la suite la fonction est modifiée en permanence en prenant en compte la toxicité des patients inclus dans les niveaux de doses déjà testés mais également les données d'efficacité ou encore de pharmacocinétique. Chaque malade reçoit la dose la plus proche de l'estimation actuelle de la dose maximale tolérée. Cette méthode permet d'éviter d'exposer les patients à des doses non efficaces ou au contraire à des doses beaucoup trop élevées. Elle est basée sur un modèle mathématique, les paliers de dose sont déterminés au fur à mesure de l'avancement de l'essai. On peut aussi bien augmenter que diminuer les doses (souvent utile dans les associations où la toxicité est plus difficile à prévoir). La procédure s'arrête lorsque l'on atteint le nombre maximum de patient ou lorsqu'une « règle d'arrêt » est atteinte. Il existe plusieurs « règles d'arrêt » : 6 patients traités au même niveau ; précision prédéfinie de la probabilité de DLTs atteinte sur un niveau (11).

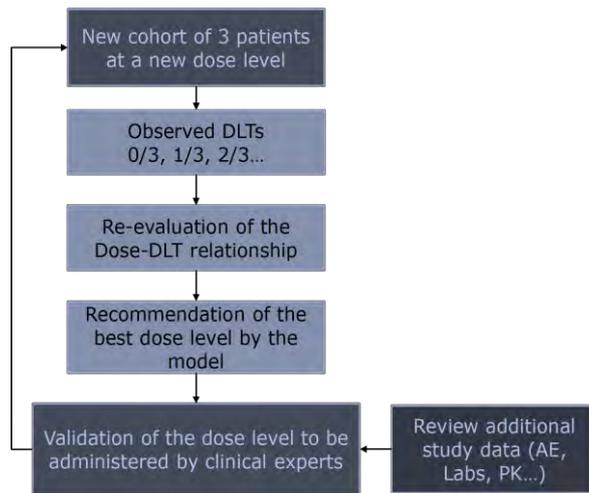


Figure 9 : Méthode d'escalade de dose CRM

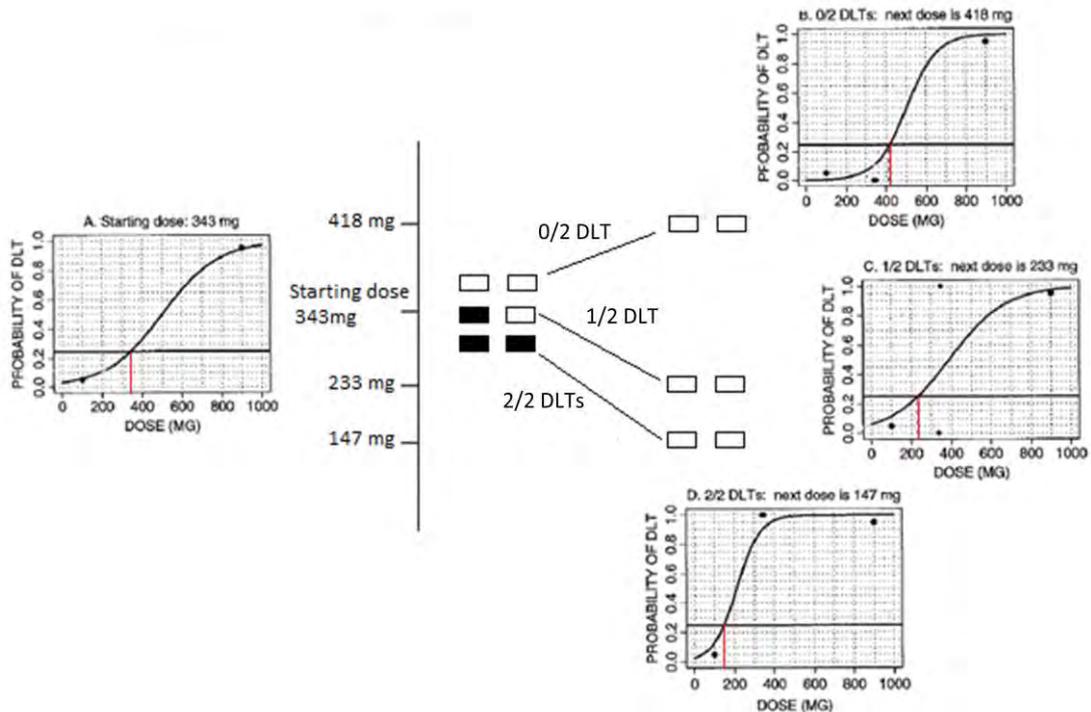


Figure 10 : Adaptation de la fonction dose/toxicité avec la méthode d'escalade de dose CRM

Cependant ce modèle n'était, au départ, pas très bien accepté par les investigateurs, en raison du risque d'exposer les patients à des doses supérieures à la MTD avec des potentielles toxicités considérées comme inacceptables. Des recommandations ont donc été faites et le modèle a évolué : la première dose testée correspond à la dose la plus basse dérivée des données animales, les paliers de dose possibles sont prédéfinis à l'avance, jusqu'à trois patients sont inclus par niveau de dose, des phases d'expansion sont réalisées à la dose recommandée (11). La méthode du CRM n'est cependant pas tant utilisée dans les essais cliniques de phases I. En effet, les recherches bio-statistiques prennent souvent du temps à être transposées à la clinique. Afin de faciliter leur généralisation, des recommandations doivent être faites par les autorités compétentes (13).

❖ Comparaison des deux méthodes

Tableau 1: Comparaison des deux méthodes: 3+3 et CRM

	3+3	CRM
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - simplicité (pas d'expert) - sûre : départ à une dose faible et augmentation progressive des doses, méthode bien maîtrisée - données de pharmacocinétique et de variabilité inter-patient. 	<ul style="list-style-type: none"> - escalade de dose plus rapide - méthode plus éthique - moins de patients nécessaires - escalade et désescalade possible - réévaluation de la MTD en temps réel - utilisation des données de toutes les cohortes - estimation de la MTD avec un intervalle de confiance
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - beaucoup de patients traités à des doses infra-thérapeutiques - essais de longue durée - MTD peu précise - utilisation uniquement des données de la dernière cohorte 	<ul style="list-style-type: none"> - nécessité d'impliquer un statisticien - nécessité de faire une estimation préalable de la MTD - peu d'informations de pharmacocinétiques et de variabilité inter-patient - plus de patients traités au-delà de la DMT (toxicités inacceptables) - évaluation nécessaire avant nouvelle inclusion - approche probabiliste inhabituelle pour le clinicien

La méthode du CRM permet d'estimer la MTD et donc la RP2D de manière plus précise en exposant moins de patients à des doses infra-thérapeutiques. Cependant la durée des essais de phase I en oncologie reste longue quelle que soit la méthode d'escalade de dose utilisée. De nouvelles méthodes se développent à partir du modèle du 3+3 et du modèle CRM afin de remédier aux inconvénients de chacune et de mieux s'adapter au développement de nouvelles entités comme les thérapies ciblées ou bien encore aux études d'associations de produits anticancéreux.

En effet, ces deux derniers cas requièrent des adaptations de méthodes :

- Lors des phases I menées sur les thérapies ciblées, le suivi des seules toxicités lors des escalades de dose ne suffit pas à définir la dose recommandée et le schéma d'administration optimal car le mécanisme d'action de ces molécules suggère que l'effet thérapeutique sur la cible peut être obtenu à une dose qui n'est pas nécessairement toxique. On cherche donc à déterminer la dose biologique optimale, c'est-à-dire la dose à laquelle l'effet escompté est obtenu. Idéalement cette dose devrait être déterminée en mesurant l'inhibition de la cible. Cette mesure n'étant pas aisée car elle nécessite des prélèvements tumoraux réguliers et une méthode de mesure reproductible, spécifique et sensible, la dose optimale biologique est donc déterminée à l'aide d'analyse pharmacocinétique (atteinte d'un niveau plasmatique cible lorsque une relation pharmacocinétique/pharmacodynamie a été démontrée en préclinique) ou à l'aide de l'imagerie fonctionnelle. Cependant la détermination de la dose biologique optimale n'est

pas forcément toujours un bon biomarqueur d'efficacité (10). Les schémas de type I-II, qui seront décrits ultérieurement, semblent adaptés à l'évaluation de ces thérapies car ils permettent d'évaluer à la fois la toxicité et l'efficacité (14). De plus pour les thérapies ciblées, la recherche de biomarqueurs, témoins de l'efficacité du traitement, est mis en œuvre dès la phase I (15).

- Les études d'associations de molécule sont complexes, notamment sur le choix des paliers de dose et du modèle d'escalade de dose. Le but est d'ajouter le bénéfice thérapeutique sans avoir d'augmentation intolérable de la toxicité. On peut soit fixer la dose d'un produit et augmenter celle de l'autre, soit augmenter alternativement les doses d'un produit puis de l'autre, soit augmenter les doses des deux produits en même temps. Généralement 2 à 3 paliers sont suffisants en suivant une méthode du 3+3 ou CRM (14).

Toutes ces méthodes et leurs adaptations doivent permettre de tendre vers une dose recommandée la plus précise possible pour le passage à l'étape suivant du développement clinique, la phase II.

1.2.2. Phase II

Les études de phase II ont pour objectifs principaux d'évaluer l'efficacité thérapeutique du médicament dans une pathologie ou une indication précise et de vérifier que le rapport bénéfice/risque est favorable (8). Pour cela, la réponse va être étudiée selon divers critères d'évaluation qui seront développés plus précisément dans la partie 1.3. Le critère le plus utilisé lors d'une phase II est l'ORR (Objective Response Rate) qui consiste à rechercher chez les patients une réduction totale ou partielle de la masse tumorale selon des critères internationaux.

En oncologie, les données obtenues lors de la phase I seront également confirmées et approfondies en phase II: tolérance, pharmacocinétique (points de PK plus nombreux que lors d'une phase II normale), pharmacodynamique, schéma et voie d'administration mais aussi recherche de la dose optimale. La recherche translationnelle tient également une place importante lors de cette phase de développement notamment avec la pharmacogénomique ou encore la recherche de biomarqueurs (9).

De plus, la fréquence des visites en oncologie est plus importante afin d'assurer un suivi plus rapproché des patients et de mieux gérer les toxicités mais aussi en raison du nombre d'exams et de tests qui est plus élevé que dans les autres aires thérapeutiques. Plus de patients seront également inclus dans les études de phase II en oncologie. Les critères d'inclusion doivent être assez restreints afin d'obtenir une population homogène : indication cible, lignes de thérapies antérieures, stade de la maladie. La population testée est une population en attente d'un bénéfice clinique, que ce soit en première ligne de traitement ou en 2^e et 3^e ligne à un stade avancé et/ou métastatique. On peut mener ces études sur des patients pour lesquels des alternatives thérapeutiques seraient encore disponibles, par exemple un traitement néo-adjuvant peut être testé avant une chirurgie dont le décalage ne serait pas défavorable au patient.

Il existe deux types de phases II : IIa et IIb. Les études IIa sont généralement des phases d'expansion de dose suivant la phase I d'escalade de dose. Cette phase est non comparative et peut être organisée par cohortes. Elle consiste à tester la dose recommandée et surtout l'efficacité dans des indications précises. Les essais IIb s'intéressent généralement à une indication précise, afin de vérifier sur un nombre plus important de patients l'efficacité du médicament. Ce sont des essais comparatifs se distinguant des phases III par la quantité d'information disponible avant le début de l'essai (faible), le nombre de patients d'inclus (faible à modéré) et les critères de jugement (intermédiaires, voir partie 1.3).

Il existe plusieurs schémas d'études pour les essais cliniques de phase II. Ces schémas peuvent être divisés en deux catégories : (14)

- **Les essais à un seul bras.** Ce sont les plus fréquemment utilisés en oncologie, contrairement aux autres aires thérapeutiques où leur utilisation est rare. Ils ont l'avantage d'être simples et rapides et de minimiser le nombre de patient à inclure. Les données obtenues sont comparées à des données historiques ce qui permet de comparer le taux d'efficacité à un taux de référence. Cependant ces données historiques peuvent parfois ne plus correspondre à la pratique clinique courante. De plus, ces essais sont très exposés aux biais de sélection, de suivi et d'évaluation. Afin d'éviter ces biais, les critères d'éligibilité doivent être explicites, la taille de l'étude adaptée et les critères de jugement utilisés doivent être des critères de référence.

- **Les essais à plusieurs groupes et randomisés.** Deux types de schéma d'étude sont possibles : comparaison à un bras contrôle ou étude avec uniquement des bras expérimentaux.

- *Comparaison à un bras contrôle.* Cette méthode est la plus utilisée dans les autres aires thérapeutiques. L'utilisation de ce schéma est rare en oncologie car les études de phase II en oncologie portant sur des patients pour lesquels des alternatives thérapeutiques seraient encore disponibles ne sont conduites que si le standard de traitement au niveau d'avancement du cancer étudié est de ne pas traiter. Dans ce cas là uniquement un bras contrôle sera estimé éthique. L'utilisation d'un placebo dans ce bras est très rare (uniquement en cas de nécessité de maintien d'aveugle) et les meilleurs soins de soutien (best supportive care) devront toujours être mis en place pour prendre en charge les patients inclus dans ce bras contrôle.
- *Etude avec plusieurs bras expérimentaux.* Ce design permet par exemple de comparer différents schémas d'administration, différentes doses ou encore différents sous-populations tumorales. Les données obtenues étant comparées à des données historiques, les mêmes problématiques que pour les essais à un seul bras seront rencontrées. Cependant, ce schéma d'étude permet tout de même d'obtenir des données plus robustes que les essais à un seul bras.

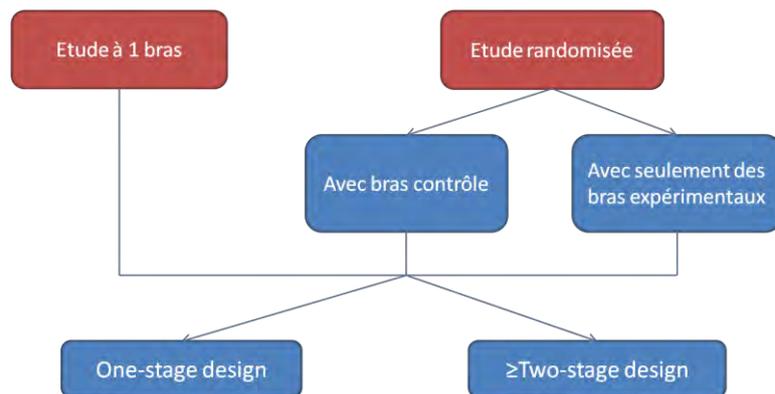


Figure 11: Schémas d'étude des essais de phase II

Les études de phase II en oncologie peuvent être réalisées en une unique étape ou en plusieurs étapes :

- **Schéma en une étape** : (One-stage design) Ce schéma sera particulièrement utilisé si le critère d'évaluation est temps-dépendant. Tous les patients sont inclus, suivis et analysés. Il n'y a pas d'interruption de l'étude si l'efficacité semble insuffisante. Ces méthodes peuvent donc poser un problème éthique auquel les études de phase II en plusieurs étapes apportent une solution.

- **Schéma en plusieurs étapes** : (\geq Two-stage design) L'objectif est donc de minimiser le nombre de patient exposés à un traitement inefficace. L'essai pourra être interrompu à la fin de chaque étape d'après des règles prédéfinies. Le nombre de patients inclus dans chaque étape dépendra du schéma choisi. Les schémas les plus fréquemment utilisés dans les études avec un seul bras sont ceux de Gehan, Fleming, Simon et Ensign:

- *La méthode de Gehan (Edmond A. Gehan, 1960) (16).* Cette méthode est très utilisée car elle est simple. Elle comporte deux phases successives. La première phase est la phase préliminaire qui a pour but de juger l'efficacité du médicament et de le rejeter rapidement en cas d'inefficacité. Le nombre de patient inclus dans cette phase est calculé à partir du taux d'efficacité estimé du produit et de l'erreur β admise (5 ou 10% suivant la précision nécessaire). Si l'on n'observe aucun succès d'efficacité, l'étude est arrêtée. Si l'on en observe, on passe à la phase d'après. Dans cette deuxième partie, le nombre de patient à inclure est déterminé en fonction du taux d'efficacité estimé, du nombre de succès observé lors de la phase précédente, de l'erreur β admise et du pourcentage de précision retenu (5% ou 10% aussi). En pratique, la différence entre l'efficacité estimée et l'efficacité observée impacte sur la probabilité de continuer le développement du produit.
- *La méthode de Fleming (Thomas R. Fleming, 1982) (17).* Cette méthode permet d'exposer moins de sujet à un produit potentiellement inefficace que la méthode de Gehan. La taille de l'échantillon voulue est fixée dès le début par l'investigateur. La méthode de Fleming peut être appliquée en une, 2 ou 3 étapes :
 - Plan à 1 étape. Le pourcentage d'efficacité minimale P_A et le pourcentage d'inefficacité maximale P_O sont définis. La probabilité π de succès suit une loi binomiale. Si $\pi \leq P_O$, la molécule est considérée comme inefficace et si $\pi \geq P_A$, la molécule est considérée comme suffisamment efficace pour continuer en phase III.

- Plan à plusieurs étapes. Le nombre de sujets est réparti aléatoirement entre les différentes étapes et des limites de décision a_i et b_i sont calculées en fonction du risque α , du nombre de sujet n_i et de P_O pour b_i et P_A pour a_i . A la fin de chaque étape i , on regarde le nombre cumulé de succès depuis l'étape 1. Si ce nombre est inférieur à a_i , le traitement est considéré comme inefficace et l'étude est arrêtée. Si ce nombre est supérieur ou égale à b_i , la molécule est considérée comme suffisamment efficace pour passer directement en phase III. Enfin si ce nombre est compris entre a_i et b_i , des sujets supplémentaires seront inclus à l'étape suivante. Lors de la dernière étape, on considère $a_i=b_i$ pour éviter cette dernière situation. Cette méthode permet donc d'éliminer précocement un traitement inefficace ou de détecter au plus tôt un traitement bénéfique tout en limitant le nombre de sujets.
- *La méthode de Simon (1989)* (18). Cette méthode est un mélange entre les deux méthodes précédentes. Elle se déroule en deux étapes comme la méthode de Gehan mais y ajoute la notion de la méthode de Fleming d'arrêt précoce du traitement en cas d'inefficacité ou d'efficacité indéniable. Dans cette méthode, le nombre de sujets ne sera pas défini en avance par l'investigateur mais sera fixé à chaque étape à l'aide de quatre paramètres (risque α , risque β , borne supérieure de la zone d'inefficacité p_0 et borne inférieure de la zone d'efficacité p_1). Ces quatre paramètres permettent aussi de déterminer la valeur seuil du nombre de réponse objective attendue. De plus, les bornes p_0 et p_1 sont moins « extrêmes » que les bornes P_O et P_A de la méthode de Fleming.

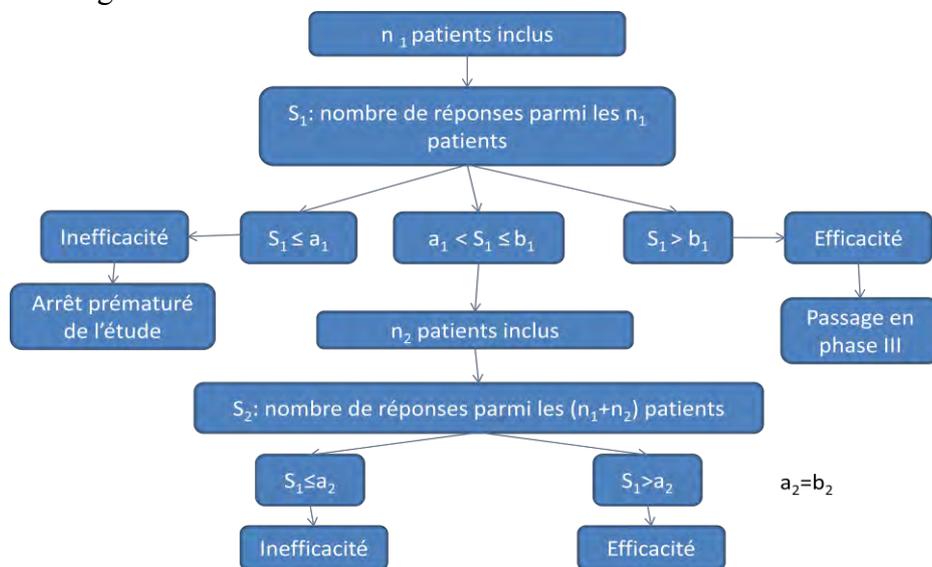


Figure 12: Méthode de Simon

- *La méthode d'Ensign (1995)*. Cette méthode est constituée de trois étapes qui combinent la 1^{ière} étape de Gehan avec les 2 étapes de Simon.

L'utilisation d'essais randomisés de phase II a tendance à augmenter régulièrement en oncologie. En effet, leur utilisation est conseillée par la guideline de l'EMA (European Medicine Agency) (9), notamment lorsqu'une seule étude de confirmation (phase III) est prévue. Cependant, ces essais ne sont pas comparatifs, car la décision finale ne reposera pas sur la comparaison formelle et statistique de l'activité entre les deux bras. Les essais randomisés sont des essais de longue durée soulevant donc des problèmes éthiques.

De nouvelles méthodes se sont donc développées, comme les méthodes séquentielles groupées. Parmi ces méthodes, on trouve le *Test Triangulaire* (1990) (19). Ce test permet de réaliser des analyses répétées au cours du temps à intervalles constants, incluant des petits groupes de patients pairs et portant sur l'ensemble des patients déjà inclus. Le test triangulaire permet de décider de l'arrêt de l'essai dès que les données recueillies sont suffisantes pour conclure. Chaque analyse permet de déterminer un point qui sera placé dans un plan. Ce plan est défini par deux axes : l'axe Z qui correspond à la différence entre les deux groupes et l'axe V qui représente la quantité d'information. Le plan est délimité par deux frontières formant trois zones : la zone de continuation, la zone de rejet de H_0 et la zone de non-rejet de H_0 . La zone de continuation est triangulaire et fermée d'où un nombre d'analyses maximal prédéterminé, limitant ainsi la durée de l'étude. Lorsque la courbe reliant les différents points dépasse les frontières, la conclusion de l'essai est donnée : supériorité ou non-supériorité d'un groupe par rapport à l'autre. Dans le cas contraire, de nouveaux patients sont inclus. Cette méthode est facile à mettre en œuvre et permet une diminution de 30 à 50% du nombre de sujets à inclure.

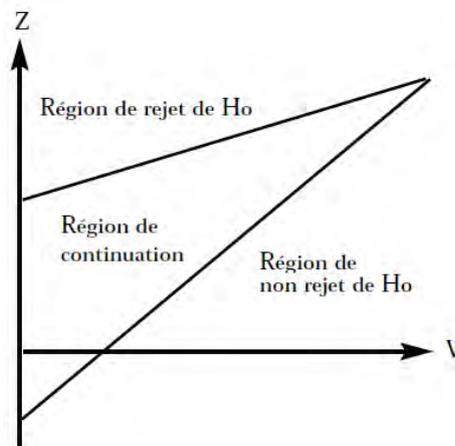


Figure 13: Frontières du Test Triangulaire (19)

Deux autres méthodes sont également utilisées : la méthode de Bryant and Day (1995) qui associe les données de tolérance aux données d'efficacité et la méthode Banerjee and Tsiatis (2006) qui est une approche bayésienne basée sur des hypothèses a priori.

Le choix entre tous ces différents schémas d'étude se fait en fonction de plusieurs critères :

- le souhait d'interrompre l'étude prématurément pour inefficacité.
- le risque d'exposer un nombre important de patient à un produit inefficace.
- le nombre de patient qui doit être inclus à chaque étape
- le rythme d'inclusion (maladie orpheline)
- le délai d'évaluation de la réponse
- les risques α et β
- la pathologie
- la nature du traitement évalué

Etant donnée la complexité des différentes alternatives de design, une collaboration étroite entre les investigateurs et les biostatisticiens cliniques est nécessaire pour définir clairement les objectifs et les critères de jugement de l'étude, pour choisir le bon schéma d'étude et pour déterminer le bon nombre de patient à inclure.

Les phases II ont donc pour objectifs de confirmer dans une indication précise les données obtenues en phase I et de préciser les données d'efficacité et de tolérance afin d'accéder aux phases III. Cependant, les phases II doivent être interprétées avec précaution du fait du faible nombre de patients qui y sont inclus. Les taux de réponse seront la plupart du temps plus favorables lors d'une phase II que lors d'une phase III. Cette différence s'explique par le fait que les populations de phases III sont beaucoup plus hétérogènes que celles des phases II.

1.2.3. Phase III

Les essais de phase III comparent l'efficacité d'un nouveau traitement par rapport au meilleur traitement disponible, qui est le traitement de référence. Une supériorité ou une non-infériorité par rapport à ce traitement cherche à être démontrée. La comparaison à un traitement de référence permet de positionner le médicament dans l'offre de soin et d'évaluer l'ASMR (Amélioration du Service Médical Rendu). Dans le cas où il n'existerait pas de traitement de référence bien documenté (thérapie adjuvante ou palliative par exemple), la mise en place des meilleurs soins de soutien (best supportive care) accompagnés ou non d'un placebo est acceptable. De plus, il est possible que le traitement de référence ne soit pas le même dans les différentes régions géographiques où l'étude est menée. Si un seul traitement de référence ne peut être déterminé, le choix du meilleur traitement peut être laissé à l'investigateur parmi une liste définie et limitée (investigator's best choice) (8).

Le rapport bénéfice/risque est évalué sur un échantillon plus important de patients (plusieurs centaines) ce qui permet de détecter des effets indésirables ayant une fréquence plus faible. De nombreuses données de tolérance sont obtenues : mesures préventives, délais d'apparition, durées, grades, toxicités cumulées, toxicités d'apparition tardives (quand cela est possible) (9).

Ces essais sont de longue durée (plusieurs années) et sont menés à la dose recommandée sur une population identifiée comme étant la plus à même de tirer bénéfice du traitement (stade de la tumeur, expression de la cible, lignes de traitements antérieurs, marqueurs biologiques pronostic ou de sensibilité...) (8). La population retenue est moins homogène que pour les phases précédentes et les conditions de réalisation des phases III sont aussi proches que possible des conditions normales d'utilisation (20). En effet, c'est à l'issue de ces phases qu'une AMM pourra être accordée par les autorités compétentes.

Le critère d'évaluation de l'efficacité le plus utilisé lors d'une phase III est la survie globale car elle permet de mesurer le bénéfice clinique à long terme. Cependant, des critères de substitution prédictifs de la survie globale pourront également être utilisés, par exemple dans les localisations cancéreuses à bon pronostic où la survie globale serait trop longue à évaluer. Tous ces critères seront plus amplement détaillés dans la partie 1.3.

Les essais de phase III sont généralement des essais multicentriques, randomisés et menés en double aveugle. Les essais multicentriques, et donc souvent internationaux, nécessitent une bonne coordination de tous les centres afin d'éviter au maximum des effet-centres potentiellement négatifs. La randomisation est une méthode d'attribution aléatoire des traitements à un patient ou à un centre. Les patients sont ainsi répartis au hasard dans différents groupes. La nature des traitements peut être connue de l'investigateur et du patient (essai en ouvert), inconnue pour le patient (essai en simple aveugle) ou inconnue pour le patient et l'investigateur (essai en double aveugle). Souvent en oncologie, les toxicités des produits rendent inutiles l'instauration d'un double aveugle, des mesures spécifiques doivent alors être prises pour limiter les biais possibles liés à un essai mené en simple aveugle ou en ouvert (9).

Les essais de phase III peuvent engendrer plusieurs types de biais nécessitant la mise en place de solution pour les minimiser:

- biais de connaissance : déroulement de l'essai en double aveugle
- biais de sélection : randomisation des patients dans les différents groupes
- biais de confusion : mise en place de stratifications afin d'obtenir des groupes comparables en fin d'étude.
- biais d'attribution : analyse en « intention de traiter »
- biais de suivi et d'évaluation : même rythme de suivi et même examens pour tous les centres, dans tous les groupes.

On retrouve trois principaux plans d'expérience dans les essais de phase III :

- **les groupes parallèles** : les patients seront inclus dans des groupes parallèles. Ces groupes sont indépendants les uns des autres mais doivent être comparables à la fin de l'étude afin de pouvoir mettre en évidence des différences significatives entre ces groupes. L'hétérogénéité de la population devant être préservée, une stratification peut être réalisée sur des critères pronostics importants et bien définis afin de rendre les groupes les plus comparables possible (stratification sur les co-morbidités, sur les dysfonctionnements d'organes...) (9). Cette méthode est la plus simple. Elle est utilisée quand beaucoup de patients sont disponibles ou quand les traitements à l'étude sont longs.

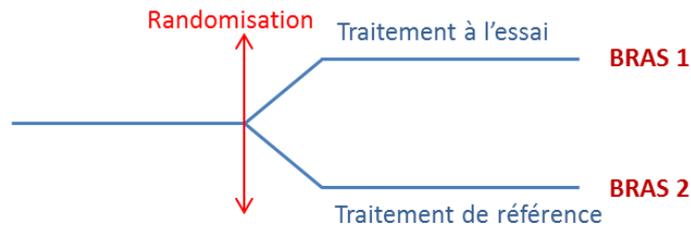


Figure 14: Groupes parallèles

- **le cross-over** : chaque patient va recevoir dans un ordre défini les différents traitements à l'étude. Le patient est son propre témoin. Une période dite de « wash-out » sera observée entre les deux traitements afin d'éviter tout effet potentiel d'un traitement sur l'autre, ce qui pourrait rendre l'interprétation des résultats difficile. Cette méthode est plus puissante et nécessite moins de sujets. Cependant le cross-over ne pourra pas être utilisé dans le cas de traitements curatifs et d'études s'intéressant à la durée de survie. Cette méthode est donc un peu moins utilisée dans le domaine de la cancérologie.

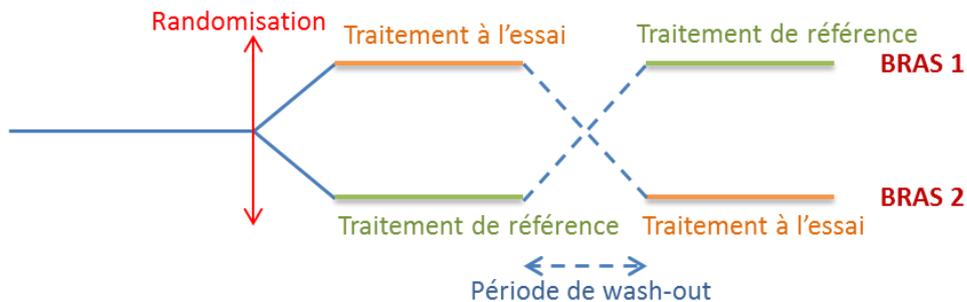


Figure 15: Cross-over

- **le plan factoriel** : plan d'expérience répondant à deux questions indépendantes en même temps (14). Il permet d'effectuer simultanément des comparaisons de plusieurs traitements. On compare un traitement A par rapport au traitement de référence ainsi qu'un traitement B par rapport au traitement de référence. A et B doivent agir de façon indépendante. Les patients seront randomisés une première fois entre A et son contrôle puis une deuxième fois entre B et son contrôle, ce qui crée ainsi 4 groupes distincts. En pratique, la randomisation se fait directement entre ces quatre groupes. Cette méthode permet de gagner du temps et nécessite moins de patients.

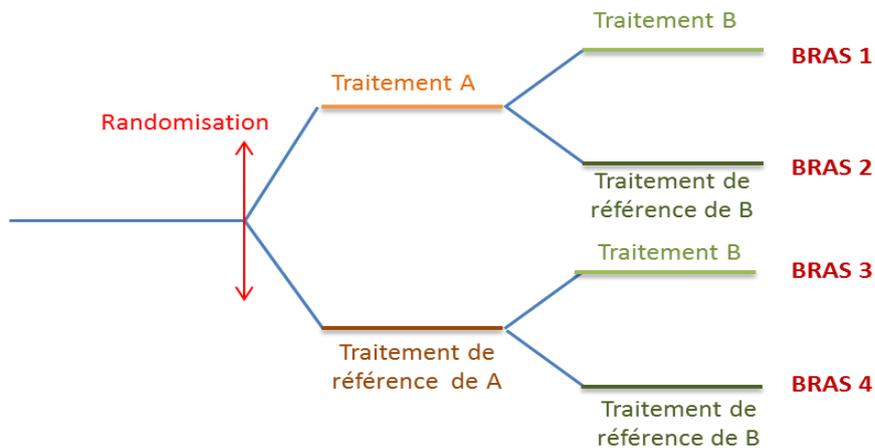


Figure 16: Plan factoriel

Le schéma d'étude qui sera utilisé dépend de l'objectif principal de l'essai. Si l'objectif est de déterminer l'efficacité d'un nouveau traitement comparé à un traitement standard, le schéma sera un essai de supériorité. On teste l'hypothèse que le traitement expérimental est supérieur au traitement de référence. Pour cela, une différence minimale d'efficacité Δ_{sup} doit être mise en évidence avec une puissance suffisante. Un essai peut également démontrer qu'un traitement expérimental est aussi efficace qu'un traitement standard mais entraîne moins de toxicité et permet une meilleure qualité de vie. Ces essais sont des essais de non-infériorité. Il faut ici fixer une marge de non-infériorité à partir d'une différence Δ_{eq} qui correspond à la plus grande perte d'efficacité que l'on peut tolérer pour conclure que le traitement expérimental n'est pas inférieur au traitement standard. Cette marge de non-infériorité doit être justifiée cliniquement et statistiquement (14).

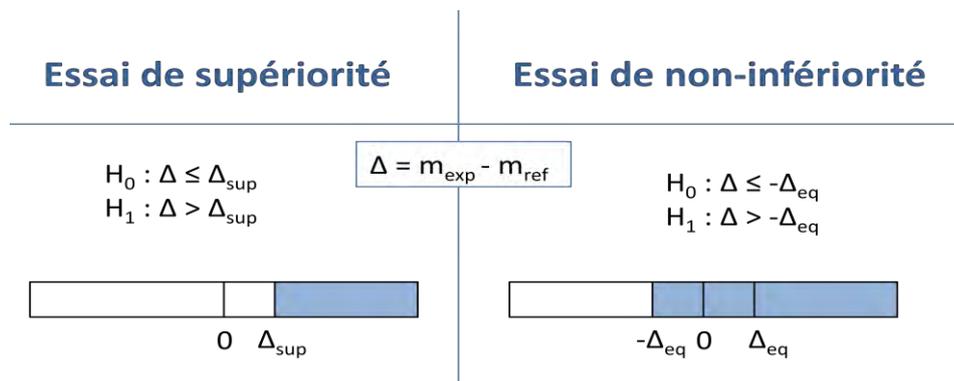


Figure 17: Schémas statistiques

Les essais de phase III étant longs, des analyses intermédiaires sont de plus en plus réalisées en cours d'étude pour identifier précocement un bénéfice. Cependant, les arrêts prématurés des études en cas de supériorité ou d'inefficacité sont rares car les données présentées sont jugées non-matures et donc non-représentatives. Les résultats intermédiaires peuvent être analysés par un IDMC (Independent Data Monitoring Committee = comité de surveillance indépendant) qui peut recommander l'arrêt de l'essai en cas d'intolérance trop élevée, d'efficacité hautement significative ou d'efficacité nulle. Les arrêts prématurés d'essai peuvent également être envisagés en cas de recrutement trop faible, de qualité des données médiocres ou de considérations éthiques (question obsolète) (14).

Il existe deux types d'analyse finale des données : ITT (Intention To Treat) et PP (Per Protocol). L'analyse en ITT prend en compte tous les patients randomisés quelle que soit leur observance, leurs déviations et encore la quantité de traitement réellement reçue. Cette analyse est le reflet des conditions réelles d'utilisation. Elle diminue le risque que la différence trouvée entre les groupes soit due au hasard. Elle sera donc préférée pour les essais de supériorité. L'analyse PP quant à elle, prend uniquement en compte les patients qui ont été traités en conformité parfaite avec le protocole. Elle permet d'avoir une meilleure estimation de l'effet du traitement. Cette analyse exclut les patients avec des facteurs pouvant empêcher la comparaison des groupes (sorties d'étude, mauvaise observance, déviation au protocole, données manquantes) et donc la détection d'une différence, notamment dans les essais de non-infériorité (14).

Les analyses intermédiaires, ainsi que les analyses finales PP doivent être considérées avec beaucoup de précaution. En effet, ces analyses sont effectuées sur un échantillon de population plus petit ce qui les rend moins puissantes. Beaucoup de faux positifs peuvent être générés.

Lors de la réalisation de phases III sur des thérapies ciblées, les schémas d'interruption de traitement peuvent être modifiés. Au départ, tous les patients sont soumis au traitement expérimental. Les patients qui expérimenteront une stabilisation de leur maladie seront randomisés en deux groupes : certains arrêtant le traitement, d'autres le continuant. Les reprises évolutives tumorales sont alors comparées entre les deux groupes. Cette méthode permet de mettre en évidence l'effet du traitement sur la stabilisation de la maladie. Ce schéma d'interruption sera particulièrement intéressant lors d'essais sur des tumeurs à évolution lente, il permet de savoir si la stabilisation est due à la maladie elle-même ou au traitement expérimental. Ce type de schéma a été utilisé dans une étude de phase III évaluant l'efficacité de l'imatinib dans les tumeurs gastro-intestinales métastatiques et a permis de prouver que l'imatinib était responsable de la non-progression de la maladie (15).

Les essais de phase III constituent la dernière étape de confirmation de l'efficacité d'un produit avant la demande d'AMM. Ces essais doivent être le plus représentatifs possible des conditions normales d'utilisation. Les conclusions obtenues en fin de phase III doivent pouvoir être extrapolables à d'autres patients. Pour cela, la qualité du suivi des malades et des données recueillies doivent être une priorité.

1.2.4. Autres phases

Il existe également trois autres types de phases. Chacune d'entre elles permet de s'adapter à des situations de développement bien spécifiques.

❖ PHASE 0

Il s'agit d'une phase pouvant précéder la phase I : la phase 0 ou étude de microdoses. L'essai de phase 0 est à l'intervalle entre la recherche préclinique et le développement clinique. Cette phase consiste à administrer de très faibles doses sur une courte durée (≤ 14 jours) chez un nombre restreint de patients (10 à 15 patients). Ces doses sont définies à partir des données précliniques, elles seront toujours inférieures à la dose sans effet toxique (NOAEL : No Observable Adverse Effect Level : dose la plus élevée pour laquelle aucune toxicité n'est observée) et excluent donc *a priori* les risques toxiques.

Le but de cette phase est de réaliser des analyses pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en temps réel afin de définir plus précisément l'efficacité biologique (action sur la cible thérapeutique) et la distribution du médicament. Il peut s'agir du cadre d'une première administration chez l'homme. Ces phases permettent de valider les données obtenues en précliniques qui sont limitées par le manque de modèle précliniques prédictifs de l'activité chez l'homme. On peut voir si le médicament se comporte de façon similaire aux études précliniques. Des analyses sanguines ou des biopsies de la tumeur pourront être réalisées. Cependant, les biopsies ne seront envisagées que si les analyses sanguines ne permettent d'évaluer l'effet

pharmacologique sur la cible tumorale. Ces techniques doivent permettre d'obtenir le plus d'information possible en minimisant au maximum les contraintes pour le patient.

Les phases 0 ont vu le jour suite à des recommandations de la FDA (Food and Drug Administration) et de l'EMA qui avaient pour but d'améliorer la transition entre la préclinique et la clinique. Il s'agit donc d'un concept récent. Les essais de phase 0 sont particulièrement intéressants pour le développement des thérapies ciblées car les données de pharmacocinétique, pharmacodynamique et de tolérance obtenues en préclinique chez les animaux sont souvent difficilement extrapolables chez l'homme. Cependant, ce type d'essai présente des limites : grande variabilité inter et intra-patient due au faible effectif, extrapolation difficile aux doses utilisées en clinique et absence de bénéfice clinique dû à l'utilisation de dose très faible (9) (14) (20).

❖ PHASE I-II

Ce type de phase est utilisé lorsque les phases I et II présentent des objectifs communs (dose optimale, activité clinique, toxicités, interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques). Ces essais sont souvent utilisés pour les combinaisons de thérapies déjà évaluées en phase I en monothérapie. Le taux de réponse clinique en phase I augmente lorsque la molécule à l'essai est associée à un traitement enregistré et le niveau de toxicité est déjà mieux connu (bien qu'il faille faire attention aux possibles interactions entre les deux traitements) (20).

Les essais de phase I-II sont intéressants pour le développement des thérapies ciblées car, pour ces traitements, la RP2D est parfois dure à trouver avec uniquement l'évaluation de la toxicité. Les phases I-II permettent d'inclure les réponses cliniques pour déterminer cette RP2D. De plus, pour ces traitements, les mécanismes d'action sont parfois connus ce qui peut permettre de cibler plus vite une population de patient et donc de rentrer dans les critères d'une phase II.

Plusieurs plans expérimentaux sont possibles pour ces essais :

- recherche de la dose en prenant en compte à la fois l'activité clinique et les toxicités : méthode pouvant être longue car elle nécessite une évaluation tumorale entre chaque cohorte de patients (environ 8 semaines).
- recherche de la dose selon un schéma normal de phase I puis évaluation de l'activité à cette dose sur plus de patients : méthode la plus courante car rapide et facile mais ne permet pas de modifier la dose en fonction de l'activité clinique observée.
- recherche de la dose selon un schéma normal de phase I puis comparaison de l'activité entre plusieurs niveaux de dose présélectionnés : les niveaux de dose les moins efficaces et les plus toxiques sont exclus, plus de patients sont inclus à la dose ayant la probabilité d'efficacité la plus importante (21).

Cependant, un essai de phase I-II ne peut remplacer un essai de phase I en monothérapie qui est un pré-requis à l'utilisation d'un traitement expérimental dans une phase I-II. De plus, un essai de phase II devra également être réalisé avant la phase III afin d'obtenir des données sur une population plus nombreuse et hétérogène.

❖ PHASE II-III

C'est un rassemblement des phases II et III lorsque les phases II font appel à la randomisation avec contrôle comme les phases III. L'objectif est de réaliser un essai comparatif de type phase III en incluant une phase II avec un arrêt éventuel de l'essai en fonction du taux de réponse clinique. Les critères utilisés seront tout d'abord des critères de réponse (phase II) puis de survie (phase III). Les deux types de phase peuvent être réalisés successivement (l'analyse finale tiendra compte des observations sur les deux parties) ou bien une analyse intermédiaire peut être programmée pour évaluer le taux de réponse clinique et éventuellement adapter le nombre de patients à inclure pour la suite de l'essai. Ces essais ne sont pas évidents à mettre en œuvre, une collaboration importante entre le promoteur, les investigateurs et les biostatisticiens est nécessaire afin d'obtenir rapidement les données analysées.

Contrairement à ce qu'on pourrait penser, aucun gain de temps ne peut être envisagé. La durée d'un essai de phase II-III correspond à la somme de la durée d'un essai de phase II et d'un essai de phase III. Le seul gain de temps espéré correspond aux éventuels délais de transitions (soumissions, mise en place...) entre une phase II et une phase III.

Ce type d'essai présente quelques difficultés de réalisation. La population, le contrôle et les paramètres de l'étude utilisés doivent être les mêmes pour la phase II et la phase III. Ceci n'est pas toujours évident car la phase II sert souvent à valider certaines notions comme par exemple le bénéfice attendu avec le comparateur ou encore les facteurs de stratification. De plus, le comparateur utilisé doit être sûr et aucuns résultats susceptibles d'invalider ce comparateur ne doivent être attendus durant toute la durée de l'étude (20).

1.3. Les différents critères d'évaluation

En phase II et III, l'objectif principal est l'efficacité du traitement dans une indication donnée. De multiples critères d'évaluation permettent de mesurer au mieux cette efficacité. Ces critères diffèrent en fonction du stade de l'atteinte tumorale, du type de tumeurs et du type de stratégie thérapeutique mise en place (néo-adjuvante, adjuvante ou phases avancées). Ils sont définis par les recommandations de l'EMA (9). Ces critères peuvent être utilisés comme critère principal ou comme critères secondaires en fonction du niveau de développement (phase II ou III). Le critère principal doit être la variable la plus pertinente sur le plan clinique pour évaluer l'efficacité du traitement. La justification du choix de ce critère et des méthodes utilisées pour sa mesure doivent être détaillées dans le protocole. Que ce soit un critère principal ou secondaire, plusieurs conditions doivent être respectées. Un critère de jugement doit être pertinent cliniquement, c'est-à-dire permettre de mettre en valeur une réelle différence dans la vie du patient. Ce point n'est pas toujours clair lors de l'utilisation de critères secondaires qui ne sont pas forcément corrélés à la survie. De plus, l'évènement mesuré doit pouvoir être mesuré sans biais et de manière reproductible (14).

1.3.1. Centrés sur le patient

L'objectif de nouveaux traitements en cancérologie est d'améliorer la survie et/ou la qualité de vie des patients. L'OS (Overall Survival) est donc le critère le plus utilisé lors d'une phase III. Il s'agit du paramètre ultime que l'on cherche à améliorer dans tous les essais cliniques en cancérologie. La survie est utilisée lors des essais de phase III, en situation néo-adjuvante, adjuvante ou métastatique (9).

Ce critère mesure la survie globale du patient depuis son entrée dans l'étude jusqu'à son décès, quelle qu'en soit la cause. C'est un critère objectif, facilement mesurable et universellement considéré comme une mesure directe du bénéfice clinique (critère fondamental pour les patients). Les données censurées seront les patients vivants perdus de vue et les patients vivants à la fin de l'étude. Une donnée censurée signifie que le patient n'a pas eu l'évènement d'intérêt, ici le décès. La durée de survie est étudiée grâce à des courbes de survie estimant, à partir d'un point donné (début du traitement le plus souvent), la probabilité pour que les patients soient toujours en vie en fonction du temps. La figure ci-dessous représente trois courbes de survie différentes. Chaque saut de palier représente un décès et chaque barre verticale une censure. Ce type de courbe s'appelle une courbe de Kaplan-Meier (14).

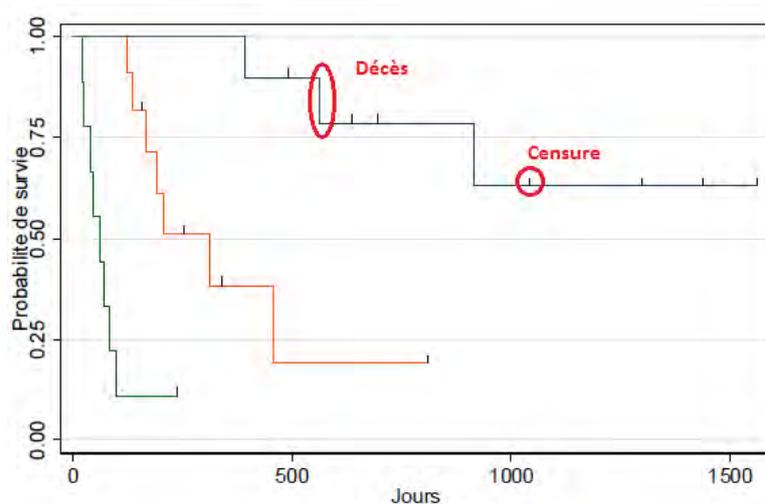


Figure 18: Courbes de survie

Cependant, la mesure de la survie globale nécessite un suivi long et un grand nombre de patient. Ce critère peut être affecté par les lignes de traitements ultérieures et prend en compte les décès non reliés au cancer. Ces deux derniers points soulèvent des difficultés d'interprétation de la survie globale. De plus, l'OS ne pourra pas être utilisée lors d'une étude en cross over étant donné que l'événement d'intérêt est le décès (22).

La survie nécessite un recul important pour pouvoir démontrer un bénéfice clinique lié au traitement. Ce critère sera plutôt utilisé comme critère principal en situation adjuvante dans les cancers à mauvais pronostic comme les cancers du pancréas ou les hépatocarcinomes ainsi qu'en situation métastatique.

La survie globale s'étant améliorée avec les progrès thérapeutiques, il apparaît utile d'évaluer le bénéfice clinique de manière plus précoce. Pour cela, on utilise des critères de substitution (surrogates endpoints) prédictifs de la survie globale, notamment dans les indications cancéreuses à bon pronostic où la survie globale serait trop longue à évaluer comme par exemple en situation adjuvante dans le cancer du sein.

1.3.2. Centrés sur la tumeur

1.3.2.1. PFS/DFS/TTP

Ces critères sont des critères intermédiaires, marqueurs d'une activité du traitement sur la tumeur. Ils sont le plus souvent utilisés dans les essais de phase II. Lorsqu'une corrélation est montrée avec l'OS, ils sont utilisés comme critères de substitution à la survie globale dans les essais de phase III. En utilisant ces critères, une dilution de l'effet du traitement par des décès non reliés ou des thérapies ultérieures efficaces est évitée. Ceci permet d'avoir une appréciation plus directe de l'effet du traitement, ce qui est plus pertinent pour les cliniciens. Ces critères sont des critères composés de plusieurs événements, on parle de « composite endpoints ». Ils permettent de regrouper des équivalents du même phénomène clinique. En effet, récurrence, progression et décès sont des événements assimilés à un échec thérapeutique. Le nombre d'événements « négatifs » est donc plus grand ce qui permet d'augmenter la puissance des essais pour démontrer un éventuel effet du traitement. Comme la puissance augmente, le nombre de sujets nécessaires est moins important et la durée de l'essai est plus courte (14).

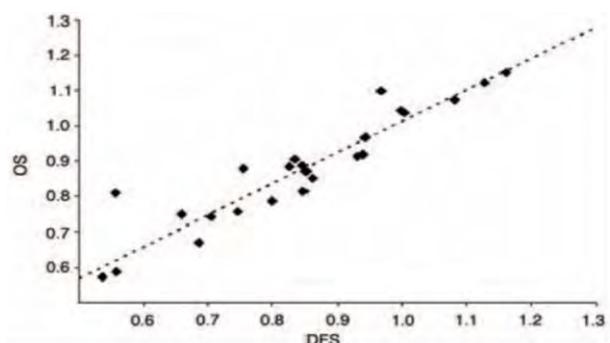
Le PFS (Progression-Free Survival : survie sans progression) est définie comme le délai entre l'entrée dans l'étude du patient et la survenue de la progression ou le décès quelque qu'en soit la cause. Les données censurées seront les patients vivants, sans progression à la fin de l'étude ou les patients perdus de vue.

Le TTP (Time To Progression : délai jusqu'à progression) correspond au délai entre l'entrée dans l'étude et la progression de la tumeur ou le décès relié à l'évolution de la tumeur (en absence de notion de progression documentée). Les censures sont ici les patients vivants sans progression à la fin de l'étude ou les patients perdus de vue mais aussi les décès non reliés à l'évolution de la tumeur étudiée. Ce critère possède donc une plus faible pertinence clinique que la PFS.

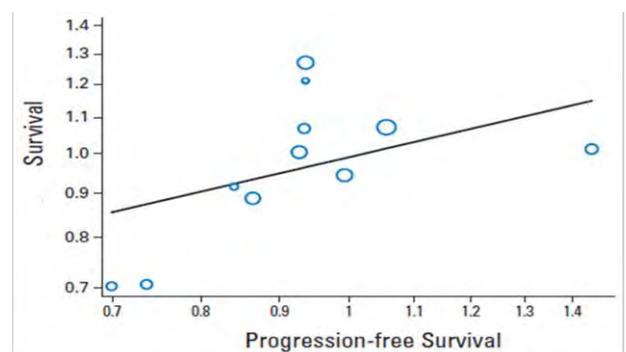
Ces deux premiers critères, PFS et TTP, seront utilisés en situation métastatique. Lorsque ces critères sont utilisés comme critères primaires dans des essais cliniques, l'OS doit alors être un critère secondaire (22) (9).

La DFS (Disease Free Survival : survie sans maladie) est définie comme le délai entre l'entrée dans l'étude du patient et la survenue du premier événement carcinologique tel que la rechute, la survenue d'un second cancer ou le décès. Ce dernier critère est utilisé lors des essais de phase III en situation adjuvante. La censure sera constituée par les patients vivants sans rechutes à la fin de l'étude ou par les patients perdus de vue (22).

Cependant, la corrélation de ces différents critères avec la survie globale est plus ou moins établie en fonction des localisations tumorales. Lorsque celle-ci est établie, l'utilisation de ces critères est acceptable. Lorsqu'elle ne l'est pas, il faut démontrer une amélioration de la qualité de vie ou une diminution des toxicités liées au traitement. Des propositions ont été faites pour définir de façon précise la corrélation des critères intermédiaires avec la survie globale par grands types d'organes. Daniel J. Sargent et ses collaborateurs ont analysé les données de 18 essais randomisés sur le cancer du colon au stade adjuvant et ont montré une forte corrélation entre la DFS et l'OS (Figure 19). La DFS à 3 ans est donc un critère d'évaluation approprié pour ce type de cancer (23). A l'opposé, aucune corrélation n'a été démontrée entre la PFS et l'OS dans le cancer du sein métastatique (Figure 19) (24).



Corrélation entre DFS et OS dans le cancer colorectal au stade adjuvant



Corrélation entre PFS et OS dans le cancer du sein métastatique

Figure 19: Corrélation entre « surrogates endpoints » et OS dans différentes localisations tumorales (23) (24)

Il existe des biais d'évaluation et de mesure de ces critères notamment dans les essais en ouvert mais aussi car la définition de la progression peut être variable d'un essai à l'autre, notamment la progression clinique qui est un jugement purement subjectif par rapport à la progression radiologique. De plus, pour la PFS et le TTP, les résultats obtenus dépendent beaucoup du moment de lecture de la progression. Il faut donc prévoir des évaluations fréquentes (4 à 8 semaines en général) et à intervalles identiques entre les différents bras de l'étude lorsqu'il s'agit d'une étude comparative. La PFS sera, du fait des designs des essais, systématiquement surestimée, puisque le vrai temps de progression se situe dans l'intervalle de deux évaluations à temps fixe (14).

1.3.2.2. ORR : critères RECIST

L'ORR (Overall Response Rate) ou taux de réponse global consiste à mesurer le nombre de patients présentant une réduction de leur masse tumorale par rapport aux données disponibles avant le début de l'étude. Ce critère correspond à la somme des réponses complètes (CR) et partielles (PR). Le taux de contrôle de la maladie (DCR : Disease Control Rate) tient compte quant à lui des réponses objectives ainsi que des stabilisations de la maladie. Ces critères sont le plus souvent utilisés lors des études de phase II. Ce sont des critères standardisés et sensibles. Ils ont l'avantage d'avoir un lien de causalité avec le traitement et non avec l'histoire du patient et de permettre une évaluation plus rapide. Cependant, ils ne permettent pas d'obtenir une mesure directe du bénéfice clinique et sont souvent faiblement corrélés à la survie (22).

Il existe une méthode de standardisation pour mesurer de manière objective et reproductible la réponse tumorale dans les tumeurs solides en situation adjuvante ou métastatique : il s'agit des critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumor) (25). Ils ont été décrits en 2000 et résultent de la coopération de trois organisations internationales, l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer), le NCI (National Cancer Institut) et le NCI CTG (National Cancer Institut of Canada Clinical Trials Group). Une version mise à jour a été publiée en 2009 (version 1.1) afin de répondre à un certain nombre de questions et de problèmes soulevés lors la première version (nombre de lésions à prendre en compte, évaluations des ganglions malins...).

Ces critères permettent de minimiser la subjectivité de l'investigateur dans la détermination de la réponse au traitement. On attribue au patient un des trois statuts suivants : répondeur, stable ou en progression. Les critères RECIST étudient l'évolution de la somme des plus grands diamètres des lésions dites mesurables et l'évolution de lésions dites non-mesurables par imagerie médicale (scanner, IRM, Radiographie). Un maximum de 5 lésions mesurables et 5 lésions non-mesurables est autorisée et seulement 2 lésions peuvent être choisies par organe. Lorsqu'un choix doit être fait entre différentes lésions, les lésions choisies doivent avoir les plus grands diamètres, être représentatives des autres lésions et doivent pouvoir être mesurées de manière reproductible.

Lésions mesurables :

- Lésions tumorales : plus grand diamètre $\geq 10\text{mm}$ (scanner, IRM), $\geq 20\text{ mm}$ (RX)
- Ganglions malins : axe le plus court $\geq 15\text{mm}$ (scanner)

Lésions non mesurables :

- Lésions tumorales : plus grand diamètre $< 10\text{mm}$ (scanner, IRM), $< 20\text{ mm}$ (RX)
- Ganglions malins : axe le plus court 10 à 15 mm
- Lésions réellement non-mesurables : ascites, effusions...

Il existe quelques cas particuliers de lésions. Les lésions osseuses sont considérées comme des lésions mesurables uniquement s'il s'agit de lésions ostéolytiques (et non ostéoblastiques). De plus, ces lésions doivent être évaluables au CT-scan (Computed Tomography) car les scintigraphies osseuses et les PET-scan (Positron Emission Tomography) ne sont pas acceptés pour leurs évaluations. De plus, les lésions précédemment irradiées par un traitement local ne peuvent être considérées comme des lésions mesurables sauf si une progression y a été démontrée.

Les images de ces régions sont comparées avant et après traitement. L'évaluation de référence doit être réalisée le plus près possible de la date de début du traitement à l'essai et au maximum 4 semaines avant. Une évaluation sera ensuite réalisée toutes les 4 à 8 semaines. Dans les essais comparatifs, les évaluations tumorales doivent être réalisés exactement selon le calendrier prévu sans tenir compte des éventuels arrêts de traitement ou retards de cycle afin que les bras restent comparables. La même technique d'imagerie doit être utilisée pour les différentes évaluations d'un même patient. Le CT scan est la technique la plus conseillée car elle est hautement reproductible. Les IRM sont également acceptées dans certaines situations. D'autres méthodes peuvent également être utilisées dans des cas bien précis.

Quatre catégories de réponse sont définies :

- Lésions mesurables :
 - Complete Response (CR) ou réponse complète : disparition de toutes les lésions, ganglions avec axe court $< 10\text{ mm}$
 - Partial Response (PR) ou réponse partielle : réduction de la somme des plus grands diamètres des lésions d'au moins 30% par rapport à la valeur de référence de début de traitement
 - Progressive Disease (PD) ou progression de la maladie: augmentation de la somme des plus grands diamètres des lésions de plus de 20% par rapport à la plus petite somme obtenue pendant l'étude et augmentation absolue d'au moins 5mm et/ou apparition de nouvelles lésions
 - Stable Disease (SD) ou stabilisation de la maladie : ni diminution d'au moins 30%, ni augmentation de plus de 20%
- Lésions non mesurables :
 - Complete Response (CR) : disparition de toutes les lésions, ganglions avec axe court $< 10\text{ mm}$
 - Non-Complete Response/Non-Progressive Disease (Non-CR/Non-PD) : persistance d'une ou plusieurs régions non mesurables au-dessus de la normale

- Progressive Disease (PD) : progression des régions préexistantes et/ou apparition de nouvelles lésions

Une fois toutes les lésions classifiées, le statut global du patient peut être déterminé en se rapportant à l'arbre de décision ci-dessous. Pour certains essais (essais non randomisés où l'ORR est l'objectif primaire), si une PR ou une CR sont obtenues lors d'une évaluation, un deuxième examen de confirmation doit être réalisé au plus tôt dans les 4 semaines afin de confirmer la réponse. Les réponses objectives (PR et CR) peuvent être revues par un expert indépendant dans le cas d'études clés pour le développement (9).

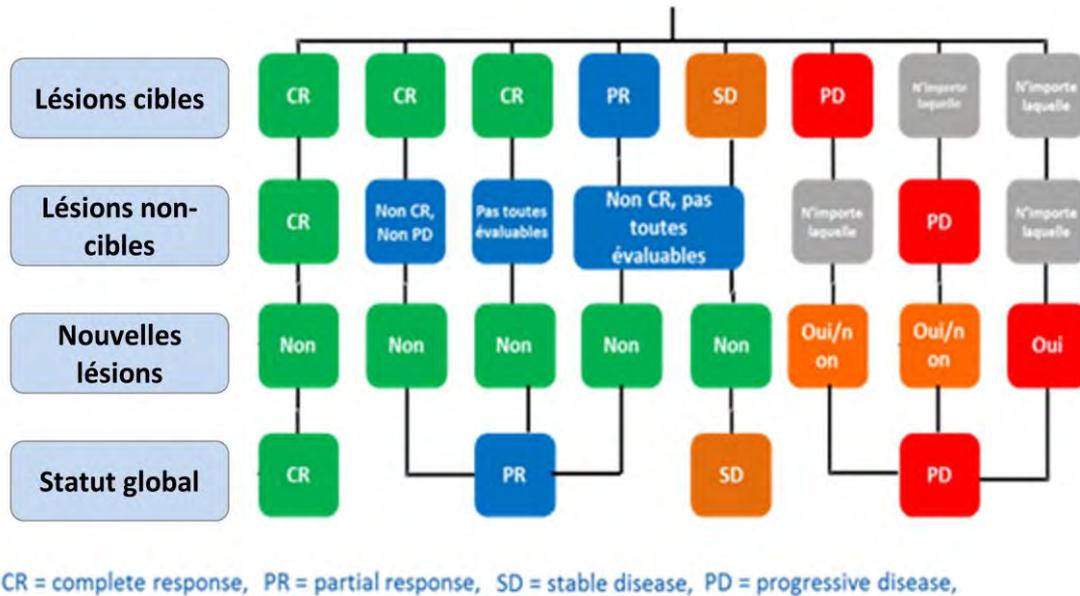


Figure 20: Arbre de décision RECIST du statut tumoral du patient

Lorsque toutes les données concernant un patient sont connues, la meilleure réponse obtenue sur l'ensemble des évaluations (BOR : Best Overall Response) peut être déterminée. Pour qu'une SD soit considérée comme une BOR, il faut qu'elle ait été observée pendant un temps minimum qui est étude et pathologie dépendant (par exemple 6 mois dans le cancer du sein métastatique).

Les critères RECIST peuvent être utilisés pour standardiser la mesure des PFS et TTP, notamment dans les essais de phase III. La population des phases III doit être représentative de la population réelle, on ne peut donc pas restreindre l'inclusion aux patients avec des lésions mesurables. Il faut donc prendre un certain nombre de mesures afin que la qualification de progression soit très précise (biomarqueurs de progression, revue centralisée...).

Il faut être vigilant sur quelques particularités de ces critères. Le plus grand diamètre lésionnel choisi avant le traitement peut ne plus l'être après le traitement, la régression tumorale se faisant de manière hétérogène dans les trois dimensions de l'espace. De même, une lésion initialement mesurable peut ne plus l'être par la suite. Le radiologiste pourra alors rapporter 0mm s'il considère la lésion comme quasiment disparue ou 5mm, valeur par défaut, si la mesure précise n'est plus possible. Dans le cas des ganglions malins, leur axe le plus court doit toujours être reporté lorsqu'ils sont considérés comme lésions cibles. Ainsi, la somme des diamètres ne pourra jamais atteindre 0 car un ganglion sain a un axe court < 10mm. Dans l'idéal, ces lésions doivent être reportées dans une section spécifique (25).

Les critères RECIST sont des critères morphologiques qui ne sont pas adaptés à l'évaluation de l'efficacité des traitements anti-antigéniques et de la radiofréquence qui ne font pas diminuer la taille des tumeurs. De nouvelles méthodes mieux adaptées et prenant en compte les progrès récents en imagerie (imagerie fonctionnelle) permettent aujourd'hui d'évaluer l'efficacité de ce type de traitements.

Plusieurs autres critères permettent d'évaluer l'activité anti-tumorale d'un traitement. En situation néo-adjuvante, différentes classifications histopathologiques de la réponse à la chimiothérapie néoadjuvante sont utilisées comme par exemple la classification de Chevallier dans le cancer du sein qui définit la réponse histopathologique comme l'absence de cellules cancéreuses invasives dans le site principal et les ganglions lymphatiques. En situation adjuvante ou métastatique, il existe des critères spécifiques pour les tumeurs liquides comme les critères de Cheson 2007 dans les lymphomes. Tous ces autres critères d'évaluation ne seront pas développés dans cette thèse (22).

Tableau 2: Les différents critères d'évaluation selon les phases de développement

	Phase II	Phase III
Néo-adjuvante	Taux de réponse histopathologique	OS DFS
Adjuvante	ORR DFS	OS DFS
Métastatique	ORR PFS	OS PFS, TTP ORR

1.3.2.3. Taux de vascularisation de la tumeur : DCE-US

Avec le développement de traitements plus spécifiques tels que les thérapies ciblées qui n'ont pas toujours un impact direct sur l'envahissement tumoral, les critères de substitution cités ci-dessus ne sont pas toujours les plus adaptés pour déterminer l'efficacité du médicament. Bien que la survie globale soit le meilleur critère, elle nécessite un suivi très long. Quant aux critères RECIST, ils ne sont pas toujours adaptés à ces nouveaux traitements induisant de la nécrose sans réduction de la masse tumorale. C'est par exemple le cas pour les traitements anti-angiogéniques qui ont montré une augmentation de la survie globale via la nécrose des lésions et non via la modification de la taille tumorale. De nouveaux critères basés sur l'évaluation de la vascularisation sont donc nécessaires afin de s'adapter à l'arrivée de ces traitements.

Une nouvelle méthode, DCE-US (Dynamic Contrast-Enhanced Ultrasound), permet de mesurer quantitativement le taux de vascularisation de la tumeur en réalisant une acquisition dynamique pendant l'injection d'un produit de contraste. L'addition de ce produit de contraste, la surveillance de la perfusion et l'utilisation d'un logiciel pour traiter les données, ont permis d'améliorer les résultats obtenus jusqu'ici avec les dispositifs Doppler en rendant possible une évaluation des vaisseaux mesurant jusqu'à 40µm contre 100µm auparavant. L'acquisition dure 3 minutes pendant lesquelles 720 images sont prises (4 images par seconde). Une région d'intérêt est définie manuellement et pourra être déplacée en cas de mouvement de la tumeur. Toutes les mesures seront effectuées à l'intérieur de cette région d'intérêt.

On peut voir sur la figure ci-dessous que la taille de la tumeur ne change pas entre les deux évaluations alors que la vascularisation interne diminue.

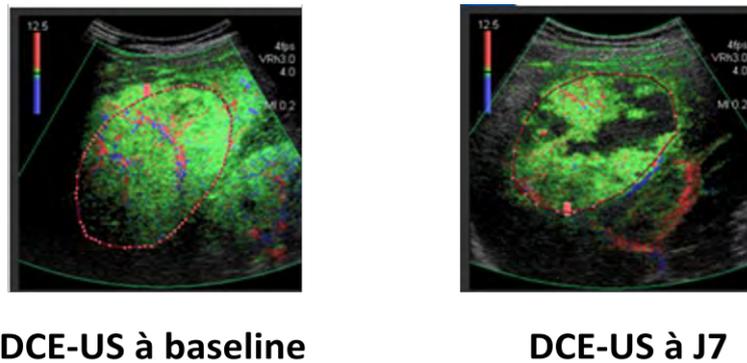


Figure 21: DCE-US

Une lésion cible par patient est choisie. Elle doit mesurer plus de 2 cm et être nécrosée à moins de 50%. Les lésions les plus vascularisées seront choisies en priorité mais également celles se situant dans une meilleure fenêtre acoustique afin d'éviter toute perte de la tumeur pendant l'acquisition. Les données obtenues sont des données linéaires brutes. Une équation mathématique établie par l'Institut Gustave Roussy permet d'obtenir des valeurs théoriques de la vascularisation. La courbe théorique ainsi obtenue sera ajustée au plus près des valeurs brutes en faisant varier les coefficients de l'équation. Une fois la courbe validée, 7 paramètres semi-quantitatifs de la perfusion pourront être calculés :

- intensité maximal I_{max} de la prise de contraste
- temps de transit moyen (TTM) : temps durant lequel l'intensité du produit de contraste est supérieure à $I_{max}/2$.
- temps de montée : temps nécessaire au produit de contraste pour atteindre la tumeur et l' I_{max} . C'est la différence entre le T_{max} et le LT (latency time) qui est le temps nécessaire entre l'injection du produit et le début de l'acquisition.
- coefficient de la pente de prise de contraste : coefficient de la tangente à la pente de wash-in au niveau de l' $I_{max}/2$.
- aire sous la courbe AUC
- aire de wash-in (prise de contraste)
- aire de wash-out (décroissance de la prise de contraste)

Ces différents paramètres sont corrélés à des grandeurs biologiques caractérisant la perfusion : intensité maximale et aire sous la courbe sont représentatives du volume sanguin tumoral ; temps de montée et coefficient de la pente de wash-in sont représentatifs du flux sanguin tumoral. Ces données permettent donc d'évaluer précocement l'efficacité des agents anti-angiogéniques.

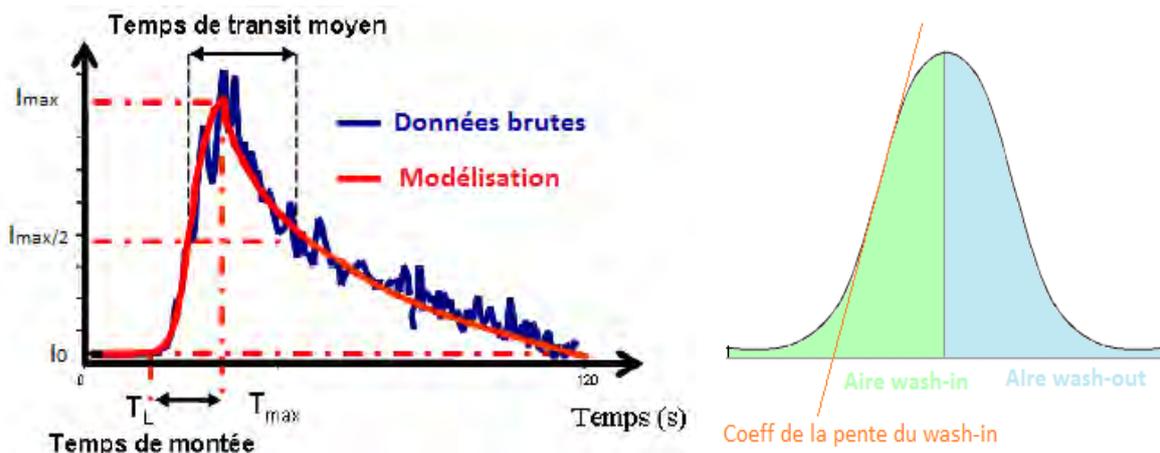


Figure 22: Paramètres semi-quantitatifs de la perfusion

Cette méthode présente plusieurs avantages. Elle est peu coûteuse, ne nécessite pas d'irradiation ni de localisations tumorales prédéfinies via d'autres outils d'imagerie médicale. De plus, le produit de contraste utilisé est non-allergisant et peut être éliminé par voie pulmonaire, ce qui permet de pouvoir utiliser cette méthode chez les patients insuffisants rénaux. Cependant, les critères classiques comme la PFS ou l'OS restent les critères d'évaluation les plus importants. Il faut donc montrer la corrélation de ces nouvelles mesures à ces critères. De plus, la méthode doit être standardisée pour pouvoir être utilisée dans la pratique courante. Il faut déterminer le paramètre optimal de perfusion ainsi que le délai idéal pour l'évaluation de l'efficacité des thérapies.

Afin de répondre à ces différentes problématiques, plusieurs essais cliniques ont été menés. Les premiers qui ont été réalisés, ont permis d'apporter plusieurs éléments de réponse. Dans trois types de cancer (tumeurs gastro-intestinales, carcinome hépatocellulaire et carcinome rénal), une diminution de la vascularisation était visible au bout d'une à deux semaines de traitement, permettant ainsi une détection des bons réponders en amont de l'évaluation tumorale par CT-scan. Une corrélation a été montrée entre cette diminution de la vascularisation, la PFS et l'OS pour les carcinomes hépatocellulaires et rénaux. De plus, l'AUC et l'aire de wash-out semble être souvent corrélées aux réponses selon RECIST (26).

Une étude a été menée par le Dr Nathalie LASSAU (Institut Gustave Roussy, Villejuif) de 2007 à 2009 dans 20 centres français : l'étude STIC (Soutien aux Techniques Innovantes et Coûteuse), soutenue par l'INCa. Cette étude porte sur l'évaluation de la quantification de la perfusion tumorale par la méthode DCE-US pour l'évaluation précoce des traitements anti-angiogéniques. L'étude présente plusieurs objectifs : diffuser la méthode et évaluer sa faisabilité, déterminer le meilleur paramètre de perfusion et le meilleur timing d'évaluation et évaluer le coût et l'impact médico-économique de cette méthode. La méthode DCE-US est étudiée sur différents cancers : cancer du sein métastatique, mélanome, cancer colorectal, tumeurs gastro-intestinales, carcinome hépatocellulaire et carcinome rénal. Les évaluations de la perfusion étaient réalisées à J-1, J+1, J+7, J+15, 1 mois, 2 mois puis tous les 2 mois. La réponse était également évaluée par CT scan tous les deux mois. Les patients arrêtant le traitement avant la première analyse par CT scan à 2 mois étaient considérés comme non-évaluables.

539 patients traités par des anti-angiogéniques ont été inclus dans l'étude STIC. L'analyse préliminaire de décembre 2009 qui portait sur 400 patients (480 inclus) a montré que 5 des 7 paramètres de perfusion étaient significativement modifiés à J+30 en corrélation de la réponse à 6 mois. L'AUC à 1 mois pourrait être un paramètre de prédiction de la réponse à 6 mois. L'analyse finale de l'étude a confirmé ces résultats et donc la validité de cet outil dans la surveillance des patients sous traitements anti-angiogéniques (27) (28).

L'étude STIC avait également pour but de démontrer la faisabilité de cette technique dans différents hôpitaux de France. Pour cela, 6 critères de qualité ont été définis comme la taille de la lésion, le mouvement de la cible, la netteté des bordures ou encore la perte de la cible. Les appareils de mesure et le logiciel utilisé étaient les mêmes dans tous les centres. Dans un premier temps, tous les exams ont été classés subjectivement en 6 catégories en fonction de leurs qualités. Dix-huit résultats d'examens (3 par catégories) ont été tirés au sort parmi les 2062 DCE-US quantifiables (2339 en tout) afin de déterminer quels critères influencent la qualité de l'évaluation. Ces 18 évaluations ont été examinées par des ingénieurs et des radiologistes expérimentés. 5 des 6 critères prédéfinis se sont avérés avoir un impact sur la qualité. La variabilité de chacun de ces critères entre plusieurs évaluations faites par un même radiologiste a été mesurée et chiffrée par un coefficient de variabilité. En fonction de ce coefficient, un score global de qualité a été attribué, de 0 à 5, à tous les évaluations réalisées dans l'étude. Le score moyen de qualité est de 2.84 et seulement 3 % des évaluations ont obtenu un score de mauvaise qualité comme le montre la figure ci-dessous (29).

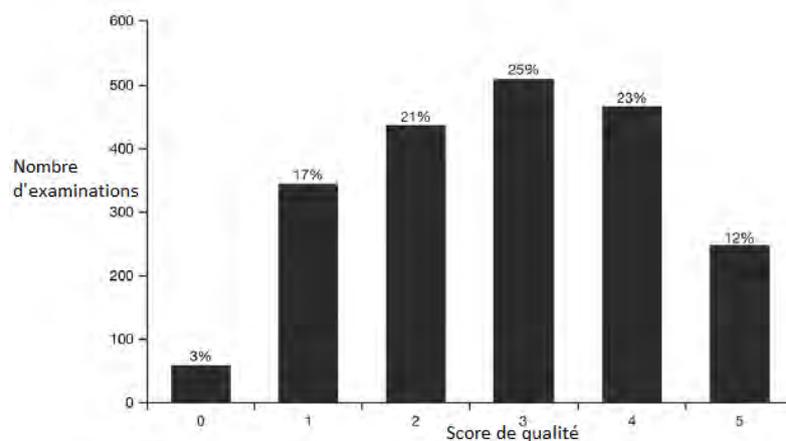


Figure 23: Distribution des scores de qualité

L'étude a également permis de montrer que plus le radiologiste a d'examens à son actif plus la qualité de l'examen est bonne. Au cours de l'étude 65 radiologistes ont été formés par des ingénieurs spécialisés qui assistaient au premier examen de chaque radiologiste. Un radiologiste est considéré comme expérimenté à partir de 60 examens réalisés ce qui est relativement facile à atteindre. La méthode DCE-US semble donc être facilement applicable dans la pratique courante des hôpitaux afin de mesurer les paramètres de vascularisation de la tumeur et de prédire la réponse aux traitements anti-angiogéniques.

PARTIE 2 :
**LE DEVELOPPEMENT DE LA MEDECINE
PERSONNALISEE**

2. Le développement de la médecine personnalisée

2.1. Evolution des traitements en oncologie

2.1.1. La chimiothérapie

Le premier traitement de chimiothérapie a été découvert par hasard lors de la Première Guerre Mondiale. Le gaz moutarde fut utilisé au cours d'une opération militaire durant laquelle un groupe de soldat y fut accidentellement exposé.

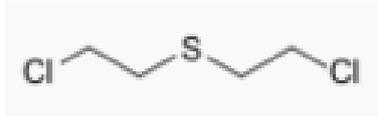


Figure 24: Gaz moutarde

Plus tard, il a été observé chez ces soldats, un faible taux de globules blancs. Les chercheurs ont alors pensé que cet agent pourrait avoir le même effet sur le cancer et au cours de l'année 1942, plusieurs patients atteints de lymphomes avancés ont reçu cet agent par voie intraveineuse. Une amélioration a été observée, bien qu'elle ait été temporaire. Les chercheurs ont donc continué à explorer des substances qui pourraient avoir des effets similaires sur le cancer. C'est ainsi qu'a été née la chimiothérapie.

Depuis, de nombreuses avancées ont été réalisées établissant les principales grandes classes de chimiothérapies : agents alkylants, anti-métabolites, poison du fuseau et inhibiteurs des topoisomérases (enzymes indispensables à la réplication de l'ADN). La chimiothérapie avec un seul agent n'est pas toujours efficace. Différents agents de différentes classes sont associés dans des protocoles de chimiothérapie du fait de leur complémentarité d'action. Il faut éviter le cumul d'agents ayant le même mode d'action et donc les mêmes effets toxiques sur les mêmes organes.

Aujourd'hui, le traitement phare de nombreux cancers continue d'être la chimiothérapie, en association à la radiothérapie et à la chirurgie. La chimiothérapie a largement démontré son efficacité dans la guérison des cancers et dans l'amélioration de la qualité de vie des patients, mais au prix d'une importante toxicité due au fait que la chimiothérapie atteint aussi bien les cellules cancéreuses que les cellules saines à renouvellement rapide comme les cellules de la moelle osseuse, des bulbes pileux, des gamètes et du système digestif. Les principaux effets indésirables sont donc liés à ces différents organes : nausées et vomissements, ulcérations buccales, alopecie (perte de cheveux et de poils), neutropénie (diminution des globules blancs), anémie (diminution des globules rouges) et thrombocytopenie (diminution des plaquettes sanguines). De plus, certains médicaments ont des effets secondaires supplémentaires spécifiques : diarrhées, constipation, diminution de la sensibilité aux extrémités, diminution de l'audition, œdèmes...

2.1.2. Les thérapies ciblées

Pendant longtemps les classifications des cancers reposaient uniquement sur des critères histologiques. L'examen anatomopathologique des tumeurs correspond à l'étude macroscopique et microscopique de la tumeur à l'aide de techniques telles que l'IHC (immunohistochimie), la cytogénétique et la biologie moléculaire. Cette évaluation permet de définir le type et le grade histologique de la tumeur. Les tumeurs sont ainsi classées en fonction de l'organe dont elles dérivent puis en fonction de critères histologiques communs, définis par les classifications internationales, éditées par l'OMS.

Le progrès des connaissances en biologie des tumeurs au cours des vingt dernières années conduisent aujourd'hui à établir de nouvelles classifications en fonction des anomalies moléculaires retrouvées dans les tumeurs. Ces anomalies permettent de définir un certain nombre de cibles (récepteurs ou facteurs de croissance par exemple) ayant un rôle dans le développement des cancers et des métastases. Une même cible thérapeutique peut être commune à plusieurs localisations tumorales différentes et une même localisation tumorale peut être subdivisée en plusieurs sous-types en fonction des anomalies moléculaires retrouvées. De nouveaux traitements spécifiques de ces cibles ont été développés, il s'agit des **thérapies ciblées**.

L'inactivation de ces nouvelles cibles est associée à une inhibition de la cascade des phénomènes intracellulaires qui en dépendent. Les thérapies ciblées peuvent agir sur des anomalies supposées causales de l'oncogenèse ou bien sur des événements plus tardifs :

- action précoce : inhibiteurs du signal de transduction (famille HER, voie RAS MAPK, voie de la PI3K), inhibiteurs de c-kit, inhibiteurs de l'immortalisation cellulaire.
- action plus tardive : inhibiteurs du cycle cellulaire, agents anti-angiogéniques et vasculotoxiques, agents anti-invasifs, action sur des mécanismes transversaux (protéines chaperonnes, protéasomes...)

Les thérapeutiques ciblées sont considérées comme des thérapies cytostatiques et non pas cytotoxiques comme les chimiothérapies. Le terme de thérapie ciblée peut être étendu à des molécules agissant sur des phases précoces du développement cancéreux ou bien également aux médicaments vasculotoxiques, anti-angiogéniques ou immunostimulants (15).

Les molécules dites « inhibiteurs de tyrosine kinase » (ITK) sont parmi les plus utilisées des thérapies ciblées. Elles font parties de la classe des « petites molécules ». Ces molécules agissent en inhibant les tyrosine kinases qui sont des molécules responsables de la phosphorylation de récepteurs permettant ainsi l'activation de voies de signalisation. Ces récepteurs sont souvent surexprimés ou suractivés dans les cancers. La plupart des ITK ciblent plusieurs types de récepteurs différents ayant ainsi une action plus large mais provoquant également plus d'effets indésirables (hors cible). De plus, les ITK multi-cibles rendent plus difficile l'interprétation des résultats. Les recherches se concentrent donc actuellement sur des ITK plus spécifiques et sélectifs.

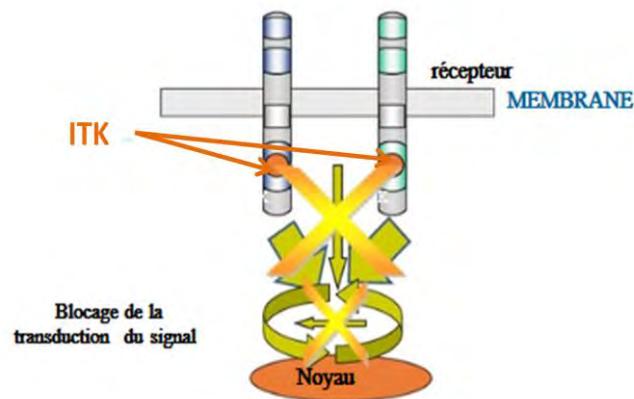


Figure 25: Mécanisme d'action d'un ITK

Les thérapies ciblées n'échappent pas aux phénomènes de résistance. Il peut s'agir d'une résistance intrinsèque (présente dès les cellules souches cancéreuses par exemple) ou bien d'une résistance acquise suite à l'administration d'une thérapie ciblée (activation de voies de signalisation de compensation, altération de la molécule par une augmentation du taux d'efflux ou par une modification du métabolisme, modification de la cible...). Les ITK multi-cibles sont sujets à plus de mécanismes de résistance. Les ITK plus spécifiques et sélectifs permettent une meilleure compréhension des mécanismes de résistance ; un agent contrant ces résistances peut ainsi être instauré (30).

Parce qu'elles sont ciblées, ces nouvelles thérapies permettent de toucher moins de cellules saines que les chimiothérapies. Les effets secondaires des thérapies ciblées devraient donc être des « effets indésirables plus propres », spécifiques à chaque voie de signalisation bloquée. Cependant, de nouveaux types d'effets indésirables sont observés, nécessitant la formation des professionnels de santé à leur prise en charge. De plus, les thérapeutiques ciblées induisent des effets indésirables qui peuvent être différés et liés à des dérèglements plus durables car les mécanismes cellulaires ciblés sont profonds. A ce jour, il est difficile de connaître les effets secondaires à très long terme des thérapies ciblées car il y a encore très peu de recul (10 à 15 ans). Les patients doivent donc être suivis et surveillés à court, moyen et long terme (31).

Les thérapies ciblées constituent le domaine thérapeutique le plus actif en termes d'innovations. Soixante-dix à quatre-vingt pour cent des demandes d'AMM en oncologie concernent des thérapies ciblées. Les autorisations de mise sur le marché dans ce domaine sont toutes délivrées au niveau européen, dans le cadre de la procédure centralisée. De plus, 25% des avis scientifiques demandés par les industriels à l'EMA afin de préparer leur demande d'AMM portent sur ce type de thérapies. Ces avis sont délivrés par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA où siègent tous les Etats Membres.

L'agence française du médicament, ANSM, se mobilise afin de faciliter la mise à disposition des thérapies ciblées par la délivrance d'ATU de cohortes permettant aux patients ne pouvant être inclus dans un essai clinique de bénéficier de ces thérapies innovantes sans attendre l'obtention de l'AMM. Des thérapies ciblées ont ainsi pu être mises à disposition précocement. L'ATU du vémurafénib a permis de traiter 700 patients atteints de mélanomes métastatiques porteurs de la mutation BRAF V600E 1 an avant l'obtention de l'AMM. Le crizotinib a été disponible 4 mois

avant son AMM, permettant ainsi de traiter les cancers du poumon non à petites cellules avec une mutation du gène ALK. La France a été précurseur, en 2005, avec l'autorisation du premier Protocole Temporaire de Traitement (PTT) permettant d'étendre l'indication du trastuzumab, comme traitement adjuvant dans le cancer du sein, 9 mois avant l'extension officielle de l'AMM (31).

2.1.3. La médecine personnalisée

Les causes génétiques des cancers sont connues depuis longtemps mais jusqu'au 21^{ème} siècle rien n'est entrepris dans ce domaine. Le premier exemple de succès de la recherche translationnelle entre la génomique et la clinique est le vémurafénib. Le séquençage du gène BRAF grâce à la méthode de Sanger a permis d'identifier des mutations somatiques responsables du développement de la majorité des mélanomes. Suite à cette découverte, le vémurafénib a été mis au point afin de cibler cette lésion moléculaire.

Avec l'arrivée de projets de séquençage de l'ADN à large échelle comme l'ICGC (International Cancer Genome Consortium) ou The Cancer Genome Atlas, de nombreuses nouvelles altérations génomiques sont définies, ouvrant ainsi la voie au développement de nouvelles thérapies toujours plus ciblées (32). Une fois ces thérapies élaborées, il reste encore un enjeu majeur : les administrer seulement aux patients pour lesquels elles ont une chance d'être efficaces. Il faut éviter d'exposer inutilement des patients aux effets secondaires de ces traitements.

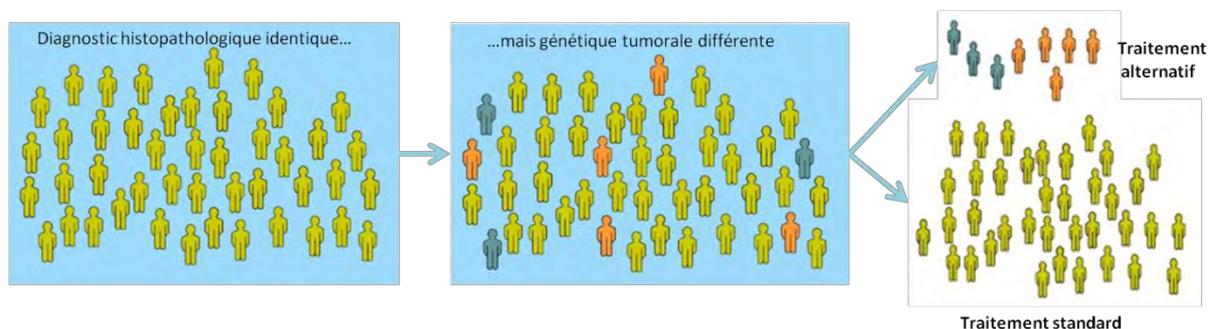


Figure 26: Principe de la médecine personnalisée

La médecine personnalisée va permettre cette prise en charge individualisée des patients en fonction des spécificités génomiques et biologiques des tumeurs mais également en tenant compte de l'environnement du patient, de son mode de vie... L'ensemble de ces facteurs influencent l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement. Cette nouvelle médecine constitue une évolution majeure de la cancérologie qui va profondément modifier les soins du futur.

2.2. Principe de la médecine personnalisée et ses différents aspects

La médecine personnalisée est définie comme une pratique de la médecine qui utilise le profil moléculaire, notamment génétique, des individus et/ou de leur tumeur pour guider les décisions thérapeutiques, pour le dépistage, pour la prévention chez les personnes à haut risque et pour l'évaluation pronostique des cancers. Médecine génomique et médecine de précision sont des synonymes souvent utilisés. Le terme médecine de précision sera même préféré au terme médecine personnalisée car la médecine est considérée comme étant adaptée à chaque patient et donc, par définition, déjà personnalisée. L'Institut National de la Santé (NIH) américain définit quant à lui la médecine personnalisée comme « une pratique émergente de la médecine qui utilise le profil génétique des individus pour guider les décisions concernant la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies ». Il s'agit de donner la bonne dose de la bonne thérapie pour la bonne indication au bon patient et au bon moment.

L'évaluation des mutations génétiques portent sur les mutations somatiques (acquises) et germinales (héréditaires). Les mutations somatiques, principalement responsables du développement des cancers, sont utilisées pour définir l'efficacité potentielle d'un traitement. Les mutations germinales, représentant le phénotype du patient, sont plutôt utilisées pour évaluer le risque de développer des effets indésirables sérieux.

Les aberrations moléculaires (ou aberrations génétiques, ou mutations génétiques) peuvent être des substitutions, des délétions ou des insertions de bases nucléiques, des répétitions de section de gènes, des variations dans le nombre de copies d'un gène et parfois des réarrangements chromosomiques plus importants. Ces aberrations peuvent être dues à une erreur de réplication de l'ADN ou peuvent être induites par des agents mutagènes. Elles sont à l'origine de modifications de structure, d'expression, de stabilité ou d'activité des protéines codées par les gènes atteints. Ces protéines sont généralement impliquées dans des fonctions cellulaires de base comme la croissance, la mobilité ou la mort. Ces fonctions peuvent être inhibées ou suractivées en fonction du type d'aberrations, participant ainsi, à différents niveaux, au processus tumoral.

La médecine personnalisée intervient à différents niveaux de la prise en charge de la pathologie cancéreuse, depuis la prévention jusqu'à la prise en charge thérapeutique.

2.2.1. Prévention et diagnostic

La médecine personnalisée permet d'identifier des populations à risque élevé de développer un type de cancer. En effet, la génomique constitutionnelle qui étudie le patrimoine génétique humain permet l'identification de facteurs de risque. L'identification de ces facteurs de risque permet d'adapter les stratégies de prévention et de mettre en place des mesures de dépistage renforcé. Les patients sont adressés à une analyse moléculaire lorsqu'ils présentent une prédisposition génétique sur la base de leur histoire familiale ou personnelle. Lorsqu'une mutation somatique est détectée chez un patient, celui-ci se voit proposer un programme de surveillance optimal adapté au risque associé à l'histoire naturelle du cancer susceptible de survenir (âge de début, types d'examen à réaliser, fréquence).

De nouvelles recherches sont encore nécessaires afin de valider de nouveaux allèles de prédisposition aux cancers sur de larges populations et d'affiner les risques de chacun. Ce travail

d'individualisation de la prévention et du diagnostic dépasse bien entendu le profil génomique. D'autres facteurs rentrent en compte comme les antécédents familiaux ou les habitudes de vie (tabac, alcool...).

La personnalisation de la prévention et du diagnostic permet de différencier les personnes à haut risque de développer un cancer des personnes à risque intermédiaire afin de permettre aux premières une prise en charge adéquate et précoce et aux secondes d'éviter des interventions médicales inutiles, lourdes et coûteuses (33).

2.2.2. Pronostic

Le pronostic d'un cancer peut être déterminé grâce aux aberrations moléculaires. L'analyse du profil moléculaire de la tumeur permet d'obtenir des marqueurs de l'évolution probable de la maladie (comme l'apparition de métastases) ce qui permet d'adapter le suivi.

Des chercheurs de l'Institut Curie ont trouvé deux profils génétiques différents prédictifs de l'évolution du neuroblastome de l'enfant. Si un gain ou une perte de chromosome entier est observé, les tumeurs ont un bon pronostic et les rechutes seront locales. S'il y a un gain ou une perte de seulement certaines régions des chromosomes, les tumeurs sont plus agressives. Ces données permettent une meilleure prise en charge de l'enfant. Si la tumeur est facilement contrôlable, la dose de chimiothérapie sera réduite et si la tumeur est agressive, une intensification du traitement pourra être réalisée seulement chez les enfants le nécessitant (34).

Un autre exemple a été mis en évidence par une équipe de scientifiques de l'Institut Albert Bonniot de Grenoble. Ces chercheurs ont mis en évidence la présence de gènes spécifiques à d'autres tissus ou à d'autres étapes du développement de l'organisme au sein du génome des tumeurs. Pendant 10 ans, les données de cancers du poumon ont été récoltées et ont montré que l'agressivité du cancer était liée à l'expression aberrante de gènes, notamment à l'expression de gènes spécifiques à la production de spermatozoïdes. La gravité de la tumeur peut donc être déterminée au moment du diagnostic grâce à cette technique (35).

Il existe de nombreux tests permettant d'analyser les signatures pronostiques. La validité de ces tests est aujourd'hui reconnue. Ils permettent de classer les patients en fonction du niveau de risque de rechute.

Dans la prise en charge du cancer du sein, il existe plusieurs tests permettant d'analyser les signatures pronostiques sur un certain nombre de gènes prédéterminés. Le but est d'éviter la sur-administration de chimiothérapie adjuvante pour les formes localisées du cancer du sein. Le tableau ci-dessous compare trois de ces tests.

Signature multigénique	Mammaprint	Oncotype	EndoPredict
Technologie	Puce ADN/qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR
Nombre de gènes	70	21	11
Échantillon de départ	Congelé / paraffine en développement	Paraffine	Paraffine
Résultats	Risque de rechute	Risque de rechute	Risque de rechute
Approbation de la FDA américaine	Oui	Non	Non
Recommandations de l'Asco/NCNN	Non	Oui	Non
Essai randomisé prospectif	MINDACT	TAILORx	Non
Fournisseur	Agendia (Pays-Bas)	Genomics Health (États-Unis)	Sividon Diagnostic (Allemagne)

Figure 27: Signatures multigéniques pronostiques commercialisées

Le test Mammaprint a été le premier test sur puces à ADN commercialisé. Le niveau de preuve du Test Oncotype est plus élevé que pour le test Mammaprint car il a été démontré de façon rétrospective sur de grandes séries d'échantillons provenant d'essais cliniques prospectifs. Le test Oncotype est remboursé par les assurances privées aux Etats-Unis. Le test EndoPredict quant à lui ne concerne que les tumeurs RH+/HER2-.

L'utilité de ces tests par rapport aux facteurs histo-cliniques sera démontrée par les résultats de deux essais cliniques randomisés prospectifs : l'essai européen MINDACT (Microarray In Node-Negative Disease May Avoid Chemotherapy Trial) pour le test Mammaprint avec 6 700 patientes incluses et l'essai américain TAILORx (Trial Assigning Individualized Options for Treatment Rx) pour le test Oncotype avec 10 000 patientes incluses. Dans l'essai clinique MINDACT, les patientes jugées comme à haut risque par les deux méthodes (test Mammaprint et facteurs histo-cliniques) reçoivent de la chimiothérapie et les patientes jugées à faible risque par les deux méthodes reçoivent une thérapie hormonale. Pour 31% des patientes les résultats des deux méthodes étaient discordants. Cette étude montre que dans minimum 1 cas sur 3 une chimiothérapie et ses effets indésirables pourraient potentiellement être évités. Plus de recherches doivent être effectuées pour comparer et valider ces tests génomiques afin de mieux adapter les traitements reçus par les patients et de personnaliser les thérapies (33) (36).

❖ Risque d'effets indésirables graves

Le risque de développer un effet indésirable grave peut être évalué grâce aux mutations génétiques notamment germinales. Les effets indésirables graves conduisent le plus souvent à l'arrêt du traitement. Il est donc intéressant de connaître les patients ayant plus de risques de développer ces effets indésirables. Pour certains patients, un autre traitement anticancéreux pourra être envisagé. Pour les autres cas, des solutions alternatives peuvent être proposées : réduction de dose, suivi plus rapproché, traitements préventifs (37). Des mutations germinales prédisent par exemple les cardiomyopathies dues aux anthracyclines ou encore les ototoxicités (toxicité pour l'appareil auditif) liées au cisplatine.

Pour faciliter la mise en évidence d'effets indésirables graves rares, le NHGRI (National Human Genome Research Institute) a créé le réseau eMERGE (electronic MEDical Records and GENomics). Il s'agit d'un réseau en ligne permettant de répertorier des données génomiques des cancers de la population réelle. Ce réseau a par exemple permis d'identifier les facteurs génétiques reliés aux événements thromboemboliques chez les femmes sous Tamoxifène (1.7 à 8.4% des femmes sous traitement).

2.2.3. Réponses thérapeutiques

La médecine personnalisée consiste à traiter un cancer en fonction de son profil moléculaire, indépendamment de sa localisation et de son analyse histologique. L'idée est de pouvoir analyser la tumeur de chaque patient pour voir s'il est éligible à une thérapie ciblée ou s'il doit bénéficier d'une chimiothérapie classique. Le but est d'améliorer la performance de soin, d'éviter des traitements inutiles et d'améliorer la qualité de vie des patients. Les cancers vont pouvoir être classés dans des sous-populations très homogènes permettant ainsi d'optimiser l'intérêt d'une intervention thérapeutique spécifique. Il s'agit de faire du « sur mesure » pour chaque patient. L'espoir de la médecine personnalisée tend vers « un cancer, un malade, un traitement ».

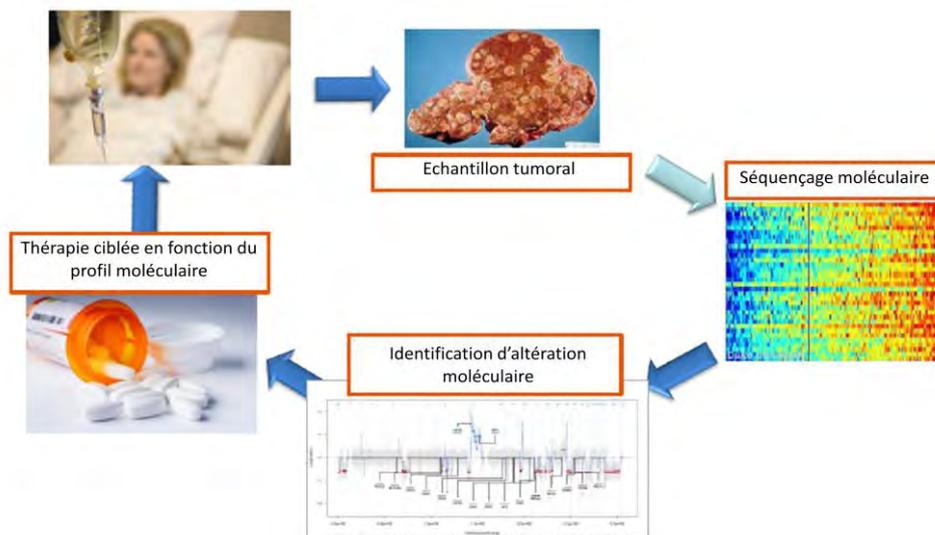


Figure 28: Principe de la médecine de précision

La médecine personnalisée a trois objectifs : (36)

- éviter les chimiothérapies adjuvantes inutiles
- mieux identifier les patients candidats à de nouvelles thérapies ciblées
- prédire la sensibilité des tumeurs aux traitements

Le concept de médecine personnalisée n'est pas nouveau. Ce qui est nouveau c'est la capacité d'identifier la cause de la tumeur et de la cibler. Pour cela, des moyens de caractériser la tumeur ainsi que d'un grand répertoire de thérapies ciblant les anomalies moléculaires sont à disposition. Il est important de savoir si une aberration moléculaire est présente mais il est surtout indispensable de déterminer si cette aberration est impliquée dans le comportement de la tumeur, rendant ainsi cette dernière sensible à une thérapie ciblée.

Cependant, encore beaucoup d'aberrations retrouvées dans les cancers ne disposent pas de thérapie ciblée associée. Il est alors possible de cibler différents niveaux du signal de transduction de la fonction mutée ou bien de cibler des protéines régulant cette fonction. De plus, parmi les patients présentant un biomarqueur prédictif de réponse à un traitement, un certain nombre n'expérimenteront pas de réponses thérapeutiques et/ou développeront des mécanismes de résistance. Les raisons de ces phénomènes ne sont pas encore toutes connues.

Ces aberrations moléculaires mises en évidence dans les différents types de cancers peuvent être considérées comme des biomarqueurs. En effet, un biomarqueur peut être prédictif de la réponse à une thérapie. Il existe d'autres types de biomarqueurs des tumeurs qui seront développés dans une partie ultérieure.

2.2.4. Prise en charge sociale personnalisée

Une partie de l'individualisation de la prise en charge repose sur des aspects environnementaux et sociétaux. On parle de médecine personnalisée sociale. Cet aspect de la médecine personnalisée n'est pas le sujet central de cette thèse mais étant donné la relation étroite entre les différents facteurs permettant la prise en charge personnalisée des patients, certains points seront développés dans les paragraphes ci-dessous.

❖ Facteurs de risque du cancer

Aujourd'hui, les facteurs de risque de cancer sont de mieux en mieux connus : exposition à des substances cancérigènes dans le milieu professionnel, alimentation, sédentarité, tabac... La connaissance de ces facteurs de risque permet de mieux conseiller les patients en fonction de leur environnement afin de prévenir l'apparition de tumeurs ou de rechutes (34).

❖ Choix de la dose initiale et adaptation de dose en cours de traitement

Ces deux points paraissent élémentaires mais constituent déjà une personnalisation des traitements de chaque patient. Le choix de la dose initiale peut être fait en fonction de paramètres pharmacocinétiques (poids, sexe, âge, traitements ou maladies concomitantes) permettant d'anticiper les sous ou surexpositions au traitement. Des paramètres génomiques pharmacodynamiques prédisant le risque d'effets indésirables ou de réponses thérapeutiques peuvent également être pris en compte. Par la suite, le suivi de l'exposition du patient permet d'adapter la dose du traitement si cela semble nécessaire (38).

❖ Chronothérapie

La chronothérapie est une autre manière de prise en charge personnalisée du traitement des patients. Cette méthode consiste à traiter à une heure précise de la journée pour améliorer l'efficacité tout en réduisant les toxicités. En effet, en fonction du rythme circadien de chacun, les cellules modifient leurs activités et donc leurs réactions aux traitements (34).

❖ Parcours personnalisé de soin

Le Plan cancer 2009-2013 comprenait deux nouvelles mesures phares (n°18 et 25) dans la prise en charge des personnes atteintes de cancer : la personnalisation du parcours de soin et la vie après le cancer. Un projet d'individualisation des parcours de soin a été mené dans 35 sites en France pour un budget de 3 286 801€. Trois actions majeures ont été mises en place pour permettre une meilleure coordination des soins et mieux accompagner les malades. La première action consistait à la mise en place d'infirmiers hospitaliers coordonnateurs chargés d'assurer un lien entre l'hôpital et la ville (patients à domicile, médecins libéraux). Deuxièmement, un volet social a été mis en place auprès des patients nécessiteux. Il s'agit d'un dispositif de réponse et d'accompagnement social personnalisé. La troisième action concernait la mise en place d'un programme personnalisé de l'après-cancer, mené avec les médecins traitants, afin de faciliter la reprise d'un emploi et d'une vie sociale normale.

Afin de réaliser ce projet, deux outils majeurs ont été développés : le Programme Personnalisé de Soins (PPS) et le Programme Personnalisé de l'Après-Cancer (PPAC). Le PPS est remis à tous les malades dès le début de leur prise en charge. Un contenu minimum a été défini, avec notamment tous les contacts utiles aux malades. Le PPS comprend deux volets ; un volet « soin », avec le calendrier prévisionnel des soins, les différents bilans prévus ou encore les documents transmis au médecin généraliste, et un volet « social » avec les comptes-rendus des consultations sociales et les actions mises en œuvre. Les consultations sociales permettent de repérer rapidement les problèmes et de mettre en place un accompagnement pour prévenir les difficultés sociales, financières et liées à l'emploi. Cet aspect repose sur un partenariat avec des structures de prise en charge à domicile, d'aide au maintien dans l'emploi et d'associations de patients. Le PPAC est quant à lui remis au patient à la fin de la période de traitement actif de son cancer. Il contient entre autres un volet sur la surveillance médicale (alternée entre le médecin traitant et l'oncologue hospitalier), un volet sur la qualité de vie et l'accès aux soins de support, un volet relatif à l'accompagnement social et un volet comprenant les contacts (39).

9 300 patients ont été inclus dans ce programme et 64% d'entre eux ont reçu un PPS. Une fragilité sociale a été détectée chez 32% des patients et 31% des 2 800 patients en phase de fin de traitement actif ont bénéficié du PPAC. Deux points forts sont ressortis de cette expérience : le rôle des infirmiers coordonnateurs qui se sont positionnés comme des interlocuteurs privilégiés du patient et la mise en place de l'accompagnement social via la détection de fragilités. Une amélioration du PPS a été nécessaire à cause des variations de pratiques présentes d'un centre de santé à un autre.

Des progrès doivent encore être faits sur la participation du médecin traitant et sur la mise en place du PPAC. En effet, comme le montre la figure ci-dessous, la participation des médecins traitants était très variable. Le médecin traitant doit devenir le maillon clé de la prise en charge post-cancer. De plus, seulement 10% des patients en phase d'après-cancer ont pu bénéficier d'un soutien psychologique et d'une aide au maintien dans l'emploi ou à la réinsertion professionnelle (40).

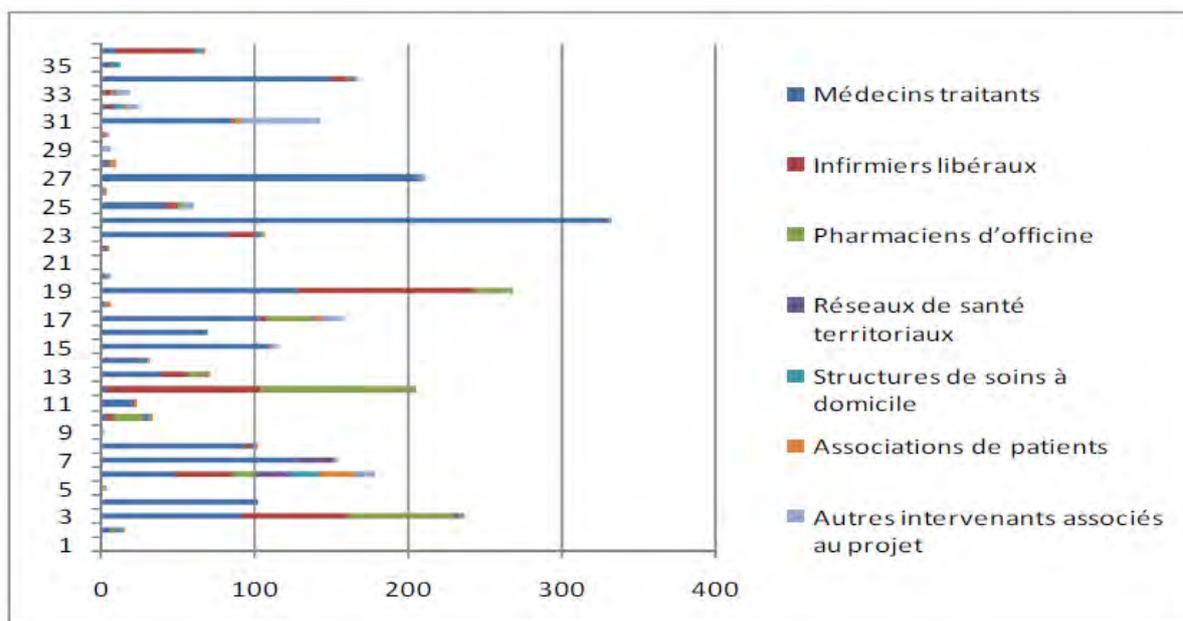


Figure 29: Répartition par centre des partenaires de proximité ayant participé aux parcours des patients

Ces mesures ont été reprises dans le Plan cancer 2014-2019 au travers des objectifs 7 et 8 : « assurer des prises en charge globales et personnalisées », « diminuer l'impact du cancer sur la vie personnelle ».

Conclusion

La médecine personnalisée est déjà une réalité dans certaines situations et les progrès amorcés en génomique, en protéomique, en imagerie médicale, en thérapeutique et sur les aspects sociaux vont accélérer ce mode de prise en charge dans les années à venir. A terme, ceci pourrait concerner tous les patients atteints de cancer. Le but de la médecine personnalisée et des thérapies ciblées est de maintenir la maladie à un stade infra-clinique avec des traitements à long terme adaptés et bien tolérés. Le cancer pourrait se transformer en une maladie chronique

2.3. La France, le cancer et la médecine personnalisée

La France dispose d'atouts majeurs dans le domaine de la recherche en oncologie : excellence et dynamisme dus à une collaboration entre de nombreuses disciplines et de nombreuses organisations publiques et privés. Il est donc logique que la France ce soit engagée dans la médecine personnalisée, nouveau challenge de la prise en charge des cancers. De nombreuses mesures ont été prises dans le cadre des Plans Cancer. Trois Plans Cancers ont été successivement mis en place, sous les présidences de Jacques Chirac, Nicolas Sarkozy et François Hollande. L'objectif des Plans Cancer est de coordonner et financer les projets de recherche, mettre en place des actions de santé publique, assurer la qualité des soins, renseigner et former tous les professionnels de santé et les patients.

Le premier Plan Cancer, 2003-2007, a mené à la création de l'INCa (Institut National du Cancer) en mai 2005. Il s'agit d'une institution de santé et de sciences placée sous la tutelle du Ministère de la Santé et de la Recherche. Son rôle est de rassembler tous les acteurs de la lutte contre le cancer en France afin d'atteindre les objectifs des Plans Cancer. Il a un rôle de coordination de la recherche scientifique pour la lutte contre le cancer. L'INCa est aussi chargé du développement des dépistages organisés, de garantir l'égalité d'accès aux soins et de promouvoir la prévention des facteurs de risque de cancer. Deux subventions sont reversées chaque année à l'INCa, une du ministère chargé de la Santé et une du ministère chargé de la Recherche.

Le Plan Cancer 2009-2013 comprend, parmi ses mesures, la mesure n°21 : garantir un accès égal aux traitements existants et innovants. L'ANSM s'est engagée à permettre un accès équitable aux tests génétiques dans tout le pays. C'est aujourd'hui un enjeu de santé publique. En effet, les tests moléculaires sont nécessaires pour identifier la présence de l'anomalie moléculaire ciblée par la thérapie. Ils doivent donc être introduits dans la pratique clinique courante. La réalisation de ce test va permettre de limiter les prescriptions des thérapies ciblées aux seuls patients susceptibles d'en bénéficier.

Pour cela, l'INCa et le Ministère de la Santé ont mis en place, dès 2006, un réseau unique au monde de 28 plateformes hospitalières de génétique moléculaire. Le choix des centres s'est basé sur les expertises préexistantes, le réseau a donc été rapidement opérationnel. Ces plateformes permettent de réaliser des tests moléculaires gratuitement pour tous les patients, directement dans leur région. Ces tests comprennent des tests d'évaluation de biomarqueurs, des tests diagnostiques, des tests pronostiques et des tests permettant de surveiller la maladie résiduelle. Les tests les plus rares sont effectués seulement par quelques plateformes spécialisées. Chaque plateforme régionale travaille en partenariat avec différentes structures de santé de la région (CHU, cliniques, laboratoires...) et est responsable de la logistique des tests et des échantillons de tumeurs. La mise en place de ce projet dans les différentes structures a nécessité une forte collaboration entre les cliniciens, les pathologistes et les biologistes moléculaires (41).

L'INCa est responsable de la coordination de ces 28 plateformes, de la mise à disposition des tests génétiques, du partage de l'expertise et de la gestion des financements. Les financements sont augmentés lorsque de nouvelles molécules nécessitant des tests sont mises à disposition dans la pratique clinique.



Figure 30: Réseau de plateformes de génétique moléculaire

Cette évaluation des altérations moléculaires a démontré son bénéfice dans la prise en charge des cancers en France mais également dans l'orientation des patients vers des essais cliniques de thérapies innovantes. Ce programme a démontré que l'analyse des aberrations moléculaires des tumeurs est une stratégie rentable et tout à fait intégrable dans la pratique courante clinique et dans le système de santé. Le nombre de tests réalisés est passé de 32000 en 2008 à 69 000 en 2012 et les nouveaux tests génétiques ont pu être mis à disposition rapidement. La mise en place de ces tests génétiques demande un investissement important mais qui est rentable comparé au coût de la prise en charge standard (prescription de la même thérapie ciblée à tous les patients). Par exemple, un test sur les mutations de KRAS (394€) peut permettre d'éviter une prescription de cetuximab pendant 8 mois (32 419€) à un patient qui n'en tirerait pas bénéfice.

Afin de faciliter l'accès aux thérapies en développement, l'INCa a également mis en place et financé un réseau de 16 centres labellisés INCa de phases précoces (CLIP²) répartis dans le pays.

Pour le Plan Cancer 2014-2019, François Hollande a réaffirmé l'importance de l'innovation en génétique pour contribuer à une meilleure prise en charge individualisée des patients. Il s'agit de l'objectif n°6 du Plan Cancer : conforter l'avance de la France dans la médecine personnalisée. Les mesures à venir doivent permettre un accès à tous (quelques que soient la situation géographique et les établissements de prise en charge) au diagnostic individualisé et ceci dans un délai réduit. La validation et le déploiement rapide des nouvelles techniques d'analyse des tumeurs sont également indispensables à la réalisation de cet objectif. Les actions 6.4 et 6.5 prévoient de développer des démarches d'assurance qualité (labellisations) pour le séquençage à haut débit, l'analyse des résultats et le guidage de la décision thérapeutique. Une plateforme nationale sera dédiée à l'analyse des données, à l'organisation de leur stockage et au recrutement de chercheurs et ingénieurs en bioinformatique. Des progrès sont aussi nécessaires sur le délai de mise à disposition des nouveaux traitements spécifiques au bénéfice du plus grand nombre (objectif n°5). Pour cela, le nombre de patients inclus dans les essais cliniques tend à être doublé d'ici 5 ans (25 000 en 2013), le développement des CLIP² sera renforcé notamment dans les DOM, les procédures d'enregistrement seront accélérées, les ATU augmentées et les extensions d'indications facilitées. Toutes ces innovations thérapeutiques et techniques ayant un coût considérable, une attention particulière sera portée sur la fixation des prix par rapport à la balance bénéfice/risque des produits et les réévaluations de prix seront réalisées plus régulièrement afin de tenir compte de la modification rapide des stratégies thérapeutiques en oncologie (42).

2.4. Etudes de médecine personnalisée

Il convient évidemment de démontrer que la médecine personnalisée a un impact significatif sur la prise en charge des patients et sur leur qualité de vie. Cette démonstration passe par des essais cliniques. Ces essais cliniques ont pour objectif d'évaluer la stratégie qui consiste à ce que la décision thérapeutique soit prise en fonction de l'identification des caractéristiques génomiques de la tumeur et non plus en fonction de la localisation du cancer.

L'ANSM a récemment publié un rapport (« Conduite des essais cliniques de médicaments en onco/hématologie ciblés, guidés par la génomique ») faisant un état des lieux sur les essais cliniques en cancérologie qui étudient des stratégies thérapeutiques basées sur les anomalies moléculaires des tumeurs. Ces stratégies sont encore du domaine de l'expérimentation et de nombreuses problématiques se posent. L'ANSM recommande de privilégier l'inclusion des patients dans ces essais plutôt que d'utiliser des médicaments hors AMM. L'agence dresse dans son rapport un certain nombre de recommandations quant à ces essais nécessitant une surveillance particulière (43).

Il existe deux types d'essais cliniques de médecine personnalisée :

- **les essais « Basket »** : Ces essais portent sur une seule thérapie ciblée et concernent donc la ou les cibles de cette thérapie. Les différentes tumeurs, dans lesquelles sont retrouvées cette ou ces aberrations, sont étudiées. Les essais AcSé Crizotinib et AcSé Vémurafénib sont des essais « Basket ».

- **les essais « Umbrella »** : Ces essais s'intéressent à une ou plusieurs localisations tumorales pour lesquelles plusieurs aberrations moléculaires sont recherchées. Ce type d'essais donne alors accès à plusieurs thérapies ciblées, spécifiques des aberrations retrouvées. Ces thérapies peuvent être commercialisées comme dans l'essai SHIVA ou en développement comme dans les études SAFIR sein et poumon.

Parmi ces essais dits « Umbrella », deux sous-types d'essais cliniques se distinguent; les essais de screening moléculaire et les essais de médecine personnalisée à proprement parler.

- Les *essais de screening moléculaire* permettent de faire bénéficier d'un traitement à une « strate » de patients qui ont en commun une ou plusieurs anomalies moléculaires. Ces essais permettent l'accès aux patients à des essais de médecine stratifiée. Les essais en orange sur la figure ci-dessous, comme SAFIR01 et MOSCATO, sont des essais de screening moléculaire.
- Les *essais de médecine personnalisée* consistent à évaluer l'intérêt des algorithmes bioinformatiques permettant d'identifier les cibles thérapeutiques. Les essais de screening moléculaire permettent d'enrichir la base de données sur laquelle tourne ces algorithmes. Les essais en bleu dans la figure ci-dessous appartiennent à cette catégorie.

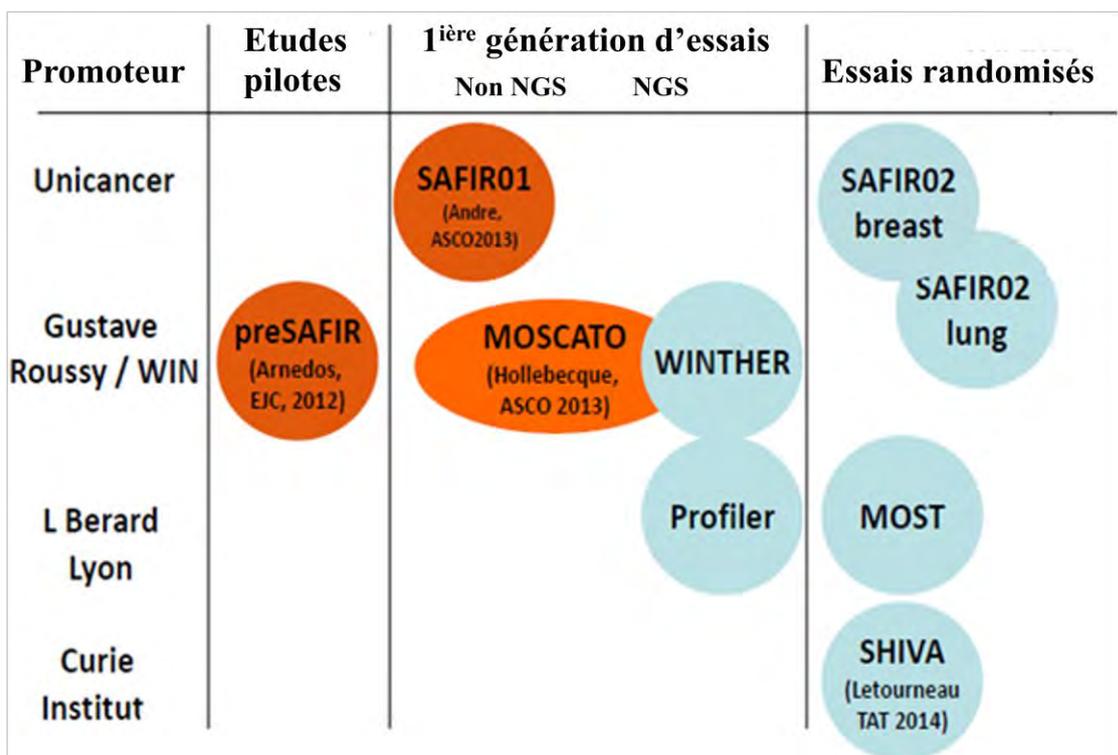


Figure 31: Programmes de médecine de précision en France

2.4.1. Essais « Basket »

❖ Programme AcSé

L'INCa, avec le soutien de l'ANSM, a mis en place le programme AcSé, « accès sécurisé aux thérapies ciblées innovantes », qui propose aux patients atteints de cancer métastatique en échec thérapeutique, des thérapies ciblant les anomalies moléculaires présentes dans leur tumeur, quel que soit l'organe concerné.

Le programme comprend des essais cliniques de phase II permettant l'évaluation de l'efficacité. Chaque essai porte sur un médicament unique disposant d'une AMM ou sur le point d'en obtenir une. Le but est d'ouvrir les indications de prescription à d'autres localisations cancéreuses portant la même anomalie génétique, ciblée par la molécule. L'usage hors-AMM ne permettant pas de collecter de données de pharmacovigilance et d'efficacité, le programme AcSé encadre mieux ce genre de prescription afin de garantir aux patients de meilleures conditions de sécurité ainsi qu'un accès égal sur tout le territoire.

Pour chaque essai, un promoteur institutionnel est nommé et une demande est faite au laboratoire détenant la molécule pour une mise à disposition gratuite durant l'essai. Chaque essai peut inclure jusqu'à 400 patients atteints d'une tumeur différente de celle de l'AMM et présentant l'anomalie génétique ciblée par le médicament. Cette anomalie sera identifiée au préalable par l'une des 28 plateformes régionales de génétique moléculaire coordonnées par l'INCa. L'inclusion des patients dans un autre essai clinique actif portant sur la même anomalie génétique ne doit pas être possible. Il y a une stratification initiale en fonction de l'organe d'origine de la tumeur et du type histologique afin de permettre l'analyse de sous-groupes. Une

cohorte « autres tumeurs » permet l'inclusion de tumeurs rares. Une cohorte étant définie par une localisation tumorale et une altération moléculaire, plusieurs cohortes peuvent être créées pour une même localisation tumorale. Dans chaque cohorte, un design en deux étapes est appliqué (Simon two-stage) afin d'arrêter l'essai dans les cohortes où l'efficacité serait insuffisante (44).

Le premier essai clinique mis en place dans le cadre de ce programme est l'**essai AcSé Crizotinib**, dont le promoteur est UNICANCER. Le crizotinib est une molécule du laboratoire Pfizer ayant obtenu une AMM en 2012 dans le traitement des cancers du poumon présentant une translocation activatrice du gène ALK. Cette anomalie moléculaire est également retrouvée dans d'autres cancers. L'essai prévoit l'inclusion de 14 localisations tumorales différentes portant les altérations moléculaires ciblées par le crizotinib (translocation, amplification et mutation de ALK, amplification et mutation de MET et translocation de ROS1). Une vingtaine de cohortes différentes sont prévues. L'essai a démarré en juillet 2013 et prévoit d'inclure environ 500 patients d'ici décembre 2016.

Le deuxième essai clinique mis en place dans le cadre de ce programme est l'**essai AcSé Vémurafénib**, dont le promoteur est également UNICANCER. Le vémurafénib est une molécule du laboratoire Roche ayant obtenu une AMM en 2012 dans le traitement des mélanomes porteurs de la mutation V600E de BRAF. L'essai prévoit l'inclusion de plusieurs localisations tumorales différentes portant les altérations moléculaires ciblées par le vémurafénib (mutation dans l'exon 15 de BRAF). Une dizaine de cohortes différentes sont prévues. L'essai n'a pas encore débuté.

En cas d'efficacité, ces essais permettront de déterminer les nouvelles indications à développer par les laboratoires. Dans le cas contraire, des essais supplémentaires inutiles pourront être évités (45).

2.4.2. Essais « Umbrella » : essais de screening moléculaire

❖ T⁹ pilot project

Le MD Anderson's Institute réalise un projet appelé "T⁹ pilot project" for "Ten Thousands Tumours, Ten Thousand Tests, Ten Thousands Therapies". L'objectif est d'analyser les aberrations moléculaires à l'origine des cancers chez 10 000 patients à des stades avancés sans option thérapeutique. Sur les 1000 premiers patients analysés, moins de 50% d'entre eux présentaient des aberrations moléculaires sur lesquelles il était possible d'agir. Les tissus collectés sont testés pour plus de 400 aberrations moléculaires. Si les patients présentent des aberrations qu'il est possible de cibler, ils sont orientés vers des thérapies ciblées approuvées ou bien vers des essais cliniques en cours. S'ils ne présentent pas d'aberrations, des thérapies standards sont mises en place et des recherches plus approfondies sont menées sur les tissus afin de trouver et de comprendre des cibles potentielles encore inconnues (46). Cet essai est un essai de screening moléculaire, il a inspiré l'essai SAFIR 01 développé ci-dessous.

❖ Pré-SAFIR et SAFIR01

Dix-huit centres de lutte contre le cancer ont participé à l'étude SAFIR01 qui était menée en France par UNICANCER dans les cancers du sein métastatiques, non progressifs au moment de la biopsie. C'est la première étude prospective multicentrique de médecine personnalisée où le choix thérapeutique est déterminé en fonction du profil moléculaire de la tumeur ou de ses métastases. L'objectif principal est le nombre de patients bénéficiant d'un traitement ciblé après l'analyse de leur tumeur. L'analyse des échantillons comprenait la recherche d'amplification en CGH-array (Comparative Genomic Hybridization) dans tout le génome et la recherche de mutations des voies mTOR (PI3K et AKT) avec la technique de séquençage SANGER.

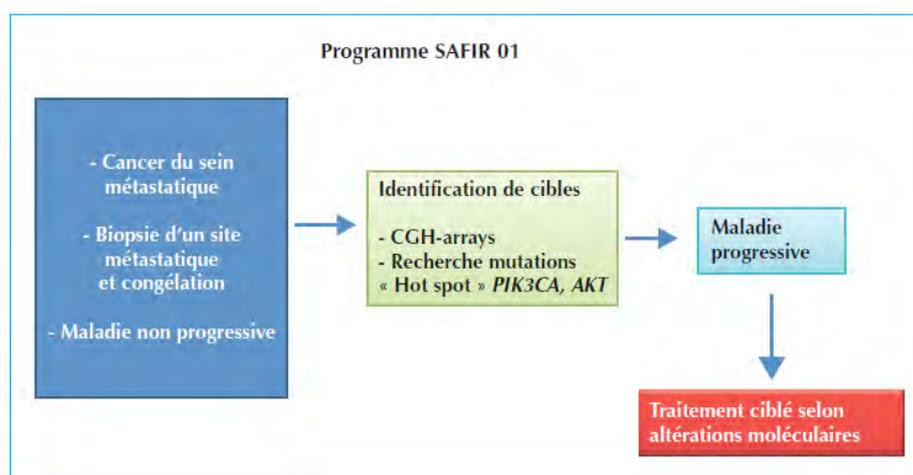


Figure 32: Programme SAFIR-01 (33)

L'adhésion des médecins et des patientes a été très forte, 423 patientes ont été incluses en 14 mois (juin 2011-juillet 2012) au lieu des 3 ans prévus initialement. Pour 71% des patientes (299 patientes), un profil génomique exploitable a été obtenu pour la réalisation des analyses, et 65% des prélèvements analysés présentaient une anomalie moléculaire d'intérêt avec une thérapie ciblée associée, ce qui correspond à 46 % des patientes inclus. Au final, 55 patientes ont reçu un traitement ciblé suite à la progression de leur maladie. Sur les 43 patientes évaluable, 13 patientes, soit 30%, présentaient des signes d'efficacité : 4 régressions objectives de la tumeur et 9 stabilisations d'au moins 4 mois dont 3 d'au moins 6 mois. Sept patientes ont donc montré un bénéfice clinique.

Cependant, plusieurs difficultés ont été rencontrées, notamment sur les techniques de biopsies. Sur 423 patientes incluses, 407 patientes ont eu une biopsie du tissu métastatique et seulement 299 profils génomiques ont pu être analysés. Comme le montre la figure ci-dessous, 104 échantillons ont été exclus de l'analyse, notamment car ils présentaient un pourcentage trop faible de cellules tumorales. Les prélèvements osseux ont souvent engendré des problèmes techniques et ont été exclus suite à un amendement du protocole de l'étude.

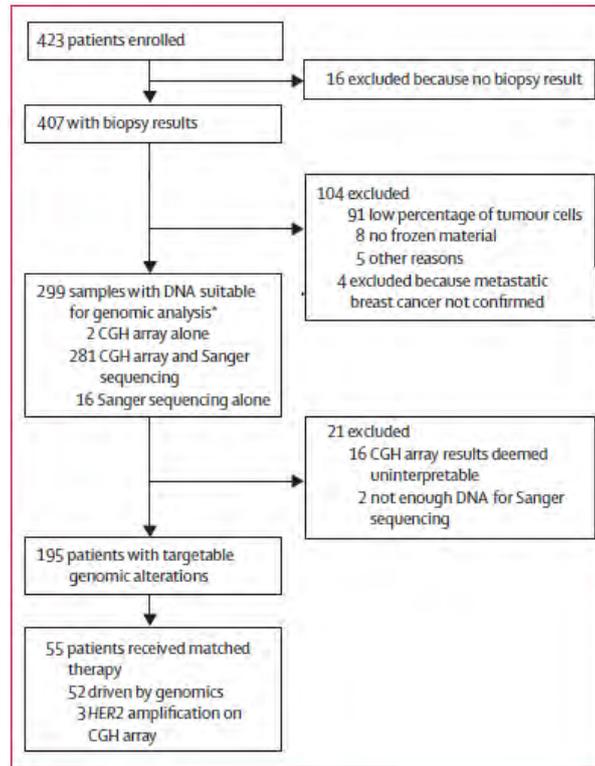


Figure 33: Profil de l'essai SAPHIR-01

On remarque également qu'entre la première et la dernière étape, seulement 13% des patientes ont pu avoir un traitement ciblé (28 % des patientes ayant une aberration). L'objectif était de délivrer un médicament ciblé à 30% ou plus des patientes ayant une anomalie d'intérêt. La plupart des 195 patientes présentant des anomalies d'intérêt sont actuellement sous chimiothérapie ou hormonothérapie et pourront bénéficier ultérieurement de thérapies ciblées. De plus, 17 patientes n'étaient pas éligibles pour des essais de phase I et ont donc été traitées par chimiothérapie ou hormonothérapie conventionnelle. Un problème d'accessibilité aux médicaments innovants en développement a donc également été rencontré.

Cette étude a permis de montrer la faisabilité technique de l'évaluation des profils génomiques dans la pratique clinique quotidienne et la pertinence de les réaliser sur l'ensemble du génome tumoral et de ne pas se limiter à quelques gènes d'intérêt (sur 297 altérations génomiques identifiées, 40% étaient des anomalies très rares c'est à dire des anomalies retrouvées chez moins de 5% de la population générale) (47) (48).

Une étude pilote avait été menée en amont de SAFIR-01 sur 108 patientes atteintes de cancers du sein métastatiques. Il s'agit de l'étude pré-SAFIR dans laquelle 16% des patientes avaient pu bénéficier d'une thérapie ciblée au vue de leur profil génomique.

❖ MOSCATO

L'étude MOSCATO (MOlecular Screening for Cancer Treatment Optimization) étend l'approche de l'étude SAPHIR01 à toutes tumeurs solides avancées. Cette étude est promue par l'Institut Gustave Roussy et a pour but d'évaluer la mise en œuvre dans la pratique clinique de techniques d'analyse à haut débit permettant l'obtention du profil moléculaire des tumeurs. Une évaluation du gain en survie sans progression par rapport à la ligne de traitement précédente est également prévue chez les patients ayant pu être traités par une thérapie ciblant une anomalie identifiée. Cette étude monocentrique réalisée à l'Institut Gustave Roussy a débuté en décembre 2011 et prévoit d'inclure 900 patients sur une durée de 3 ans. L'analyse des échantillons tumoraux comprend la recherche d'amplifications en hybridation génomique comparative (CGH-array) et la recherche de mutations à l'aide d'un séquenceur à haut débit de nouvelle génération (Ion Torrent, NGS : Next Generation Sequencing).

Des résultats préliminaires ont été présentés au TAT (Targeted Anticancer Therapies) en mars 2015. Sur trois ans, 708 patients ont été inclus et une biopsie a pu être réalisée chez 642 d'entre eux. Un profil moléculaire a été établi pour 572 patients (510 en CGH et 565 en NGS) avec un délai moyen de 21 jours. Une cible thérapeutique a été mise en évidence chez 45% des patients ayant bénéficié d'une biopsie et 49% d'entre eux ont reçu une thérapie ciblant leurs anomalies moléculaires (22% des patients ayant réalisé une biopsie).

Ces résultats confirment la faisabilité des analyses moléculaires à haut débit dans la pratique clinique quotidienne avec un délai de rendu des résultats globalement inférieur à un mois. Cependant, le manque de thérapies ciblées à disposition apparaît comme la principale limitation de cet essai. Cette approche de screening moléculaire permet l'enrichissement des essais cliniques de phase I en altérations moléculaires spécifiques voir rares mais le faible nombre de places disponibles et les critères strictes des études de phase I limitent les inclusions dans les essais (49).

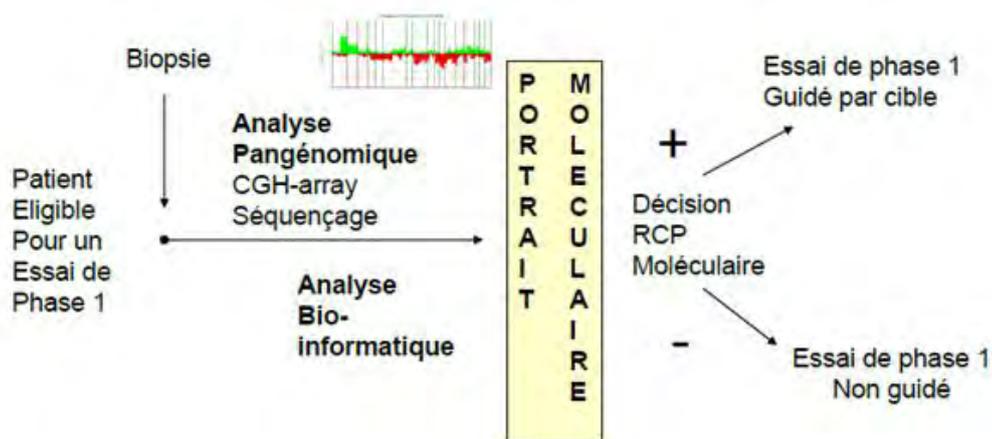


Figure 34: Design de l'étude MOSCATO

❖ AURORA

AURORA est un essai académique de screening moléculaire dans le cancer du sein promu par le Breast International Group (BIG). L'essai a démarré en Avril 2014 et prévoit d'inclure 1300 patientes atteintes de cancers du sein métastatiques n'ayant pas reçu plus d'une ligne de traitement systémique en adjuvant. Il est conduit dans 60 hôpitaux européens par le Breast European Adjuvant Study Team (BrEAST) et Frontier Science Scotland. Le but de cet essai est de mieux comprendre pourquoi les cancers du sein métastasent et pourquoi les réponses aux traitements standards varient d'une patiente à une autre.

Pour cela, une biopsie archivée de la tumeur primaire et une biopsie récente de métastase (\leq à 6 mois) sont nécessaires pour chaque patiente. L'analyse des échantillons tumoraux comprend la recherche de mutations sur un panel de 400 gènes à l'aide d'un séquenceur à haut débit de nouvelle génération (NGS) ainsi que le séquençage de l'ARN.

L'interprétation clinique des résultats génomiques est effectuée par un conseil moléculaire multidisciplinaire regroupant des oncologues, des pathologistes moléculaires, des généticiens et des bio-informaticiens. Les patientes présentant des aberrations moléculaires pour lesquelles des thérapies ciblées sont en développement seront dirigées vers des essais cliniques. Les autres patientes recevront un traitement standard, laissé au choix de leur oncologue. Toutes les patientes seront suivies tous les 6 mois pendant 10 ans (statut clinique et prélèvement de sang). Une caractérisation moléculaire plus approfondie (séquençage du génome entier) est prévue pour les très bonnes répondeuses et pour les progressions rapides, afin de déterminer de potentiels facteurs prédictifs, pronostics ou de résistance (50).

Afin d'anticiper tout problème éthique, les patientes ont la possibilité de refuser d'être informées de la présence de mutations germinales pouvant avoir des conséquences sur l'ensemble de leur famille.

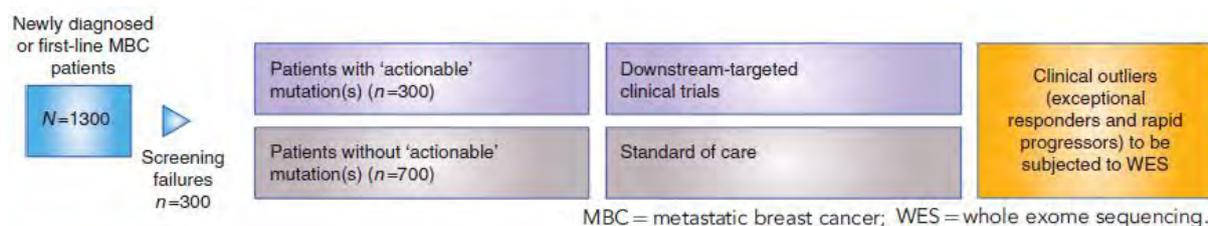
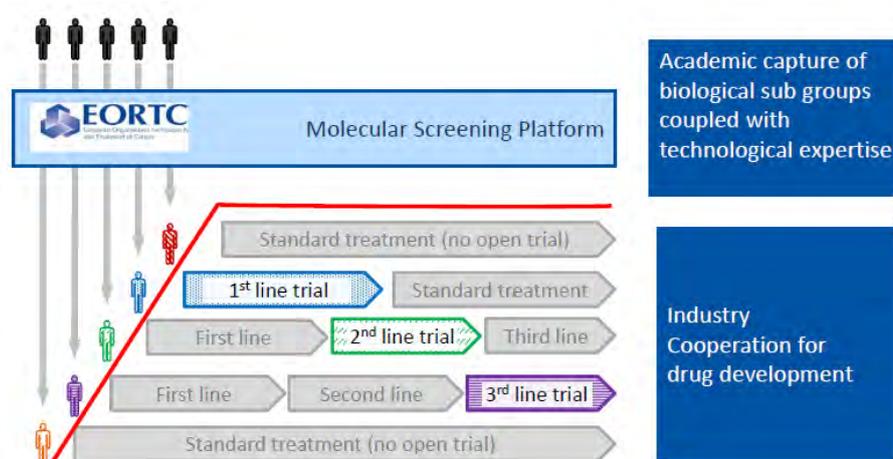


Figure 35: Design de l'étude AURORA

❖ Programme SPECTA

Le programme SPECTA (Screening Patients for Efficient Clinical Trial Access) est conduit par l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) qui est une organisation internationale à but non lucratif. L'EORTC promeut, coordonne, analyse et publie des recherches cliniques sur tous les types de cancer. Le programme SPECTA est un programme de screening moléculaire portant sur plusieurs types de tumeurs solides. Son but est de faciliter l'accès aux essais cliniques innovants en proposant un nouveau modèle de développement pour les thérapies spécifiques et ciblées. Ce modèle permet également de minimiser les coûts et la logistique généralement nécessaires à la mise en place de ces essais.



(51)

Figure 36: Nouveau modèle de développement proposé par l'EORTC

Ce programme comprend 4 grands ensembles :

- **SPECTAforum** : lieu de dialogue et de collaboration multidisciplinaire (industriels, patients, autorités compétentes, organismes payeurs, compagnies développant de nouvelles technologies...)
- **SPECTAreg** : équipe réglementaire travaillant avec les autorités compétentes européennes afin d'améliorer les procédures réglementaires pour le développement de thérapie innovantes ciblant les aberrations moléculaires des tumeurs et de favoriser la compétitivité de l'Europe dans ce domaine.
- **SPECTApath** : support scientifique, banque biologique, recherche sur les voies biologiques
- **SPECTA platforms** : 5 essais cliniques distincts en fonction du type de tumeur
 - cancer colorectal (SPECTAcolor)
 - cancer du cerveau (SPECTAbbrain)
 - cancer de la peau (SPECTAme1)
 - cancer des poumons (SPECTAlung)
 - cancer de la prostate (SPECTApros).

Comme pour les autres essais de ce type, une biopsie de la tumeur est nécessaire. Il peut s'agir d'un échantillon archivé de la tumeur primaire ou, si possible, d'une biopsie de la tumeur métastatique. Cet échantillon est envoyé à une bio-banque qui vérifie la qualité du prélèvement et extrait l'ADN et l'ARN qui sont ensuite analysés par un laboratoire suivant la méthode SANGER et par NGS afin de déterminer les aberrations moléculaires. En fonction des résultats obtenus et des données cliniques, les patients sont orientés vers des essais cliniques en cours.

L'objectif principal de ces études est le nombre de patients enrôlés ainsi que le nombre de patients inclus dans des essais cliniques guidés par la génomique.

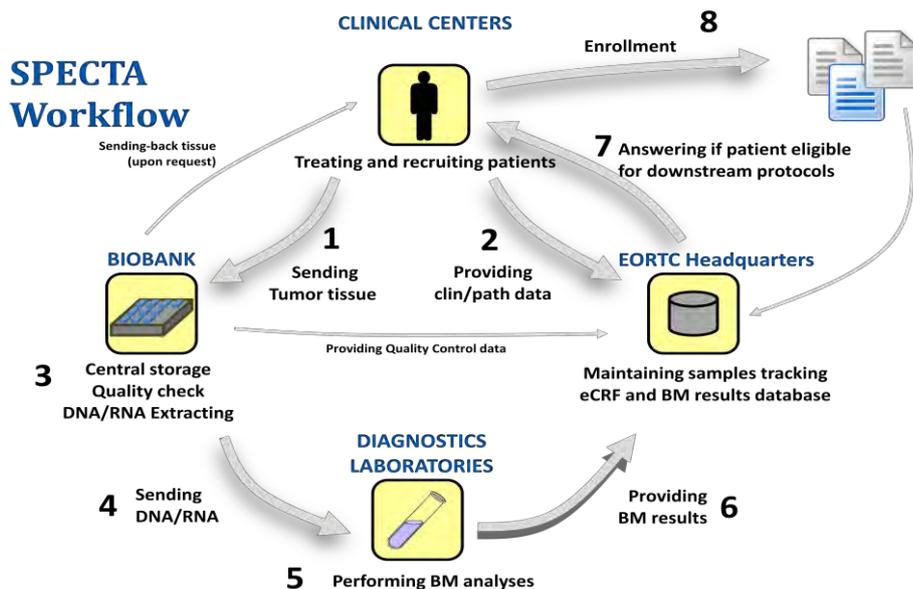


Figure 37: Etapes des études SPECTA

L'étude SPECTAcolor est menée en partenariat avec Alliance Boots Group dans 29 centres d'investigations cliniques répartis dans 10 pays européens. L'étude a démarré au mois de septembre 2013. Un an après, plus de 400 patients atteints de cancers colorectaux à un stade avancé ont été enrôlés et la faisabilité logistique de l'infrastructure a été démontrée. Il est prévu d'ouvrir des centres en dehors de l'Europe pour la suite de l'étude. L'étude doit durer jusqu'en février 2017 et inclure 2600 patients (52).

Les autres études du programme ne recrutent pas encore de patients ou commencent à peine. Le tableau ci-joint résume les principales informations à propos de ces études.

Nom de l'étude	Tumeurs étudiées	Nombre de patients à inclure	Durée de l'étude	Date de début	Partenariats
SPECTAlung	cancer du poumon, thymome, carcinome thymique, mésothéliome pleural malin	3500	4 ans	Janvier 2015	ETOP (European Thoracic Oncology Platform)
SPECTAbrain	glioblastomes de grade II à IV, méningiomes, tumeurs rares du SNC	300	4 ans	Mars 2015	/
SPECTAamel	Informations pas encore disponibles				
SPECTApros	Informations pas encore disponibles				

❖ ICGC

Depuis 2009, la France participe au programme ICGC (International Cancer Genome Consortium) qui vise à séquencer le génome des tumeurs de plusieurs milliers de patients afin d'établir une description complète des altérations génomiques, transcriptomiques et épigénomiques de 50 types et/ou sous-types de cancers considérés comme les plus préoccupants. Ce programme doit permettre de comprendre le rôle des altérations génomiques dans les mécanismes de la cancérogénèse. Il a été initié en 2008 dans 14 pays et constitue un des programmes globaux de recherche biomédicale les plus ambitieux depuis le Projet Génome Humain. 25000 génomes de cancer doivent être séquencés et analysés. Les résultats sont ajoutés à une base de données accessible aux chercheurs du monde entier (12 000 génomes déjà séquencés). Cette base de données permettra le développement de recherches sur les mécanismes de la cancérogénèse conduisant ainsi à de nouvelles stratégies de prévention, de diagnostic et de traitement. Elle est déjà accessible en ligne au lien suivant : [ICGC Data Portal](#). Tous les participants se sont engagés à ne pas déposer de brevets, ni à revendiquer une quelconque propriété intellectuelle basée sur les données brutes issues des projets de l'ICGC (53).

L'Institut National du Cancer (INCa) coordonne la participation de la France à l'ICGC avec des financements INCa-Inserm d'une hauteur de 5 millions d'euros par an. La contribution française porte sur 6 types de tumeurs : le cancer du sein HER2+, le cancer de la prostate de haut grade, le sarcome d'Ewing, le cancer du foie pour les formes liées à l'alcool, le rétinoblastome et les carcinomes rénaux.

1. **Le programme sein** doit permettre le séquençage complet de 75 tumeurs HER2+. Quatorze centres français se sont engagés à fournir des échantillons pour ce programme. Les 44 tumeurs déjà analysées ont été récupérées rétrospectivement, les 31 prochaines seront récupérées prospectivement.
2. **Le programme prostate** a pour but d'identifier des événements génomiques impliqués dans la carcinogénèse du cancer de la prostate. En effet, les événements moléculaires menant à l'agressivité semblent être présents très précocement. Ce programme doit inclure 100 prélèvements de tumeurs pour le séquençage complet de leur génome. Il permettra aussi de comparer les populations françaises européennes et les populations françaises caribéennes pour lesquelles l'incidence est 1.5 fois plus importante.
3. **Le programme sarcome d'Ewing** prévoit de séquencer 100 génomes complets, à partir d'une collection de 1 200 prélèvements de sarcomes d'Ewing dans le but d'identifier les événements génomiques les plus pertinents impliqués dans son initiation et son développement en comparant les données de tumeurs localisées et métastatiques. Ce sarcome est la seconde tumeur osseuse la plus fréquente chez les enfants et les adolescents après l'ostéosarcome. Il fait partie des tumeurs rares.
4. **Le programme cancer du foie** porte essentiellement sur les carcinomes hépatocellulaires. Les travaux menés par l'équipe de Jessica Zucman-Rossi (Unité Inserm 674 « Génomique fonctionnelle des tumeurs solides ») ont révélé quatre gènes n'ayant jamais été décrits dans les tumeurs du foie et qui présentent pourtant des altérations fréquentes. Ces gènes, nommés ARID1A, RPS6KA3, IRF2 et NFE2L2, sont impliqués dans des processus importants qui conduisent à la genèse de tumeurs au niveau du foie.

5. **Le programme rétinoblastome** a montré que deux types cellulaires distincts pourraient être à l'origine de la maladie et que la progression tumorale dans les 2 sous-groupes correspondants serait différente. L'objectif de cette étude est d'établir une caractérisation génomique des deux sous-groupes en effectuant un séquençage des exomes sur une première série de tumeurs. Le rétinoblastome est la tumeur maligne oculaire la plus fréquente de l'enfant.
6. **Le programme de séquençage des carcinomes rénaux** est un programme européen auquel participe la France. Les analyses des échantillons tumoraux sont effectuées en France et en Russie. Ce programme compte actuellement 122 donneurs.

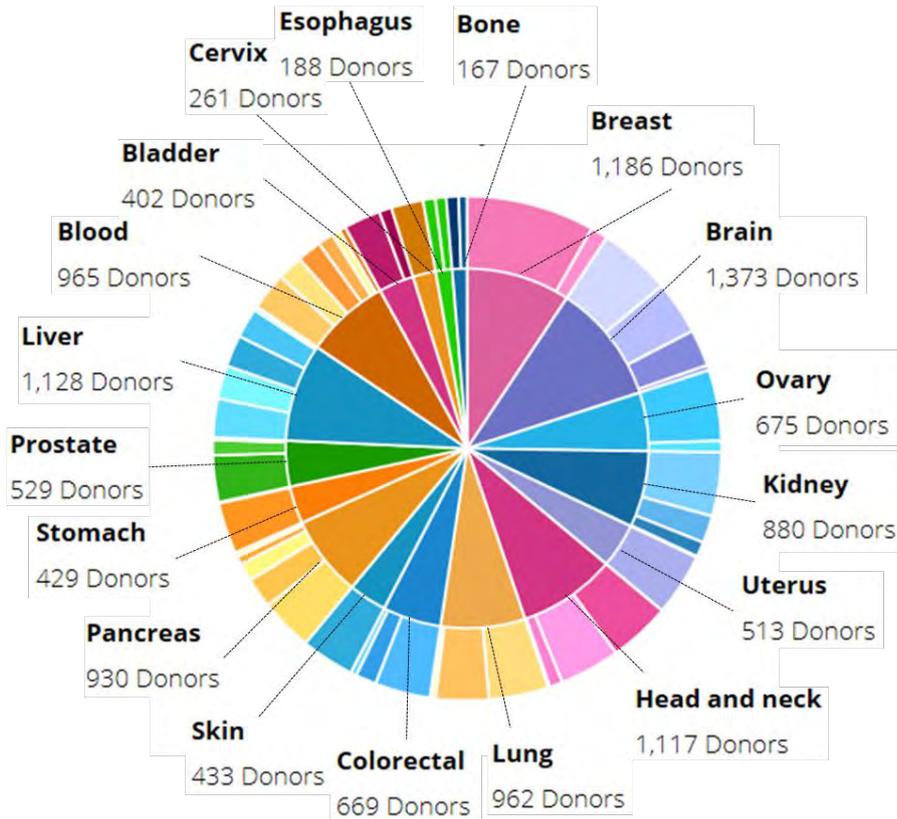


Figure 38: Nombre de donneurs dans le monde par localisation tumorale au 11 février 2015

2.4.3. Essais « Umbrella » : essais de médecine personnalisée

❖ WINTHER

L'essai WINTHER est le premier essai clinique dit de médecine personnalisée c'est à dire évaluant l'apport des outils bioinformatiques décisionnels dans le choix thérapeutique. Cet essai, ayant débuté en avril 2013 pour une durée de 2 ans, prévoit d'inclure 200 patients atteints de tous types de tumeurs solides métastatiques et résistantes à la dernière ligne de traitement. L'étude est menée dans 4 établissements dans le monde : M.D. Anderson Cancer Center (Houston, Texas, USA), Vall d'Hebron Hospital (Espagne), The Chaim Sheba Medical Center (Israël) et l'Institut Gustave Roussy (Villejuif, France) qui en est également le promoteur.

Afin d'intégrer cet essai, chaque patient doit réaliser une biopsie de sa tumeur et une biopsie de tissu sain correspondant. Les échantillons biologiques sont analysés avec plusieurs techniques : NGS, CGH et analyse du transcriptome (produits de l'expression des gènes). En fonction des résultats, les patients sont répartis en deux groupes. Les patients du bras A sont ceux pour lesquels une mutation connue a été mise en évidence (30% des patients) et qui peuvent bénéficier d'une thérapie ciblée. Dans le bras B, aucune mutation connue n'a été identifiée mais le choix du traitement le plus adapté est fait grâce à un algorithme basé sur le différentiel d'expression des gènes d'intérêt entre tumeur et tissu sain. Cet algorithme permet de prédire la réponse aux traitements existants grâce à un système de score prédictif d'efficacité tenant compte des données connues sur les biomarqueurs, sur les anomalies moléculaires et sur les traitements. Il s'agit donc du premier essai clinique avec un choix thérapeutique guidé par la biologie pour l'ensemble des patients inclus dans l'étude.

Pour chacun des deux bras, la survie sans progression de la maladie avec un traitement guidé par la génomique sera comparée à la survie sans progression de la maladie avec le dernier traitement standard prescrit (54).

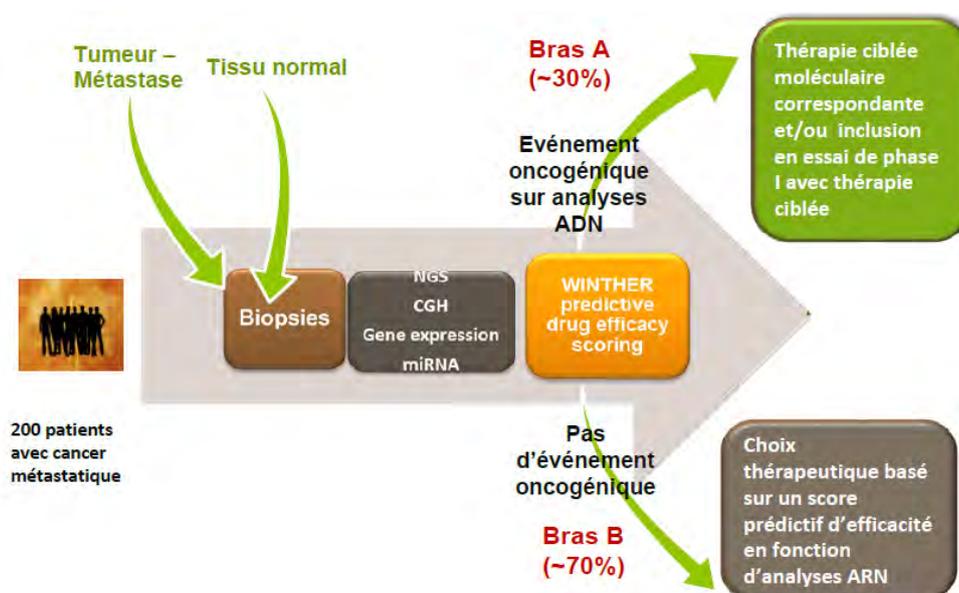


Figure 39: Essai WINTHER

❖ SHIVA

L'étude SHIVA, menée par l'Institut Curie, est le premier essai de preuve de concept de médecine personnalisée dans un cadre randomisé. C'est un essai de phase II, randomisé, comparant une thérapie basée sur le profil moléculaire versus une thérapie conventionnelle chez des patients ayant une tumeur solide avancée réfractaire. L'essai a démarré en octobre 2012 et doit durer 3 ans.

Dans un premier temps, les patients réalisent une biopsie afin de déterminer le profil moléculaire de leur cancer. L'analyse moléculaire comprend le séquençage de 46 gènes d'intérêt en NGS, la recherche d'amplification ou de perte génomique par CGH-array et l'évaluation de l'expression protéique par IHC. Si une anomalie moléculaire est détectée et qu'il existe une thérapie ciblée associée enregistrée (même si uniquement approuvée pour le traitement d'autres cancers), les patients sont invités à participer à la deuxième étape de l'étude. Ils sont alors randomisés entre la thérapie ciblée et une chimiothérapie conventionnelle laissée au choix du médecin. Un cross-over est possible dans les deux bras en cas de progression de la maladie. Les différentes thérapies ciblées utilisées dans le cadre de cette étude sont retrouvées dans le tableau ci-dessous (55).

Anomalies génétiques	Médicaments
KIT, ABL, RET	Imatinib
AKT, mTORC1/2, PTEN, PI3K	Everolimus
BRAF	Vemurafenib
PDGFRA/B, FLT-3	Sorafenib
EGFR	Erlotinib
HER-2	Lapatinib + Trastuzumab
SRC, EPHA2, LCK, YES	Dasatinib
ER, PR	Tamoxifen (ou letrozole si contre-indication)
AR	Abiraterone

Les 100 premiers patients de l'étude ont permis de démontrer la faisabilité de cette approche dans la prise en charge clinique. Une biopsie a été réalisée chez 95% d'entre eux, un profil moléculaire complet (analyse en IHC pour l'expression des récepteurs hormonaux, analyse du nombre de copie de gènes et analyse des mutations) a été obtenu chez 61% des patients et une thérapie ciblée a été administrée dans 40% des cas. Trente-deux pour cent des analyses génomiques n'ont pas pu être réalisées car les prélèvements contenaient moins de 50% de cellules tumorales. En excluant les thérapies basées sur des anomalies des récepteurs hormonaux, seulement 16% des 95 patients ayant eu une biopsie ont reçu une thérapie ciblée. Le délai entre la biopsie et la décision thérapeutique est de 26 jours en moyenne ce qui est un délai acceptable en routine. Néanmoins, des efforts doivent être faits pour faire diminuer ce délai, notamment pour les patients dont les cancers évoluent rapidement (56).

Il reste encore à démontrer que cette stratégie est bénéfique pour les patients par rapport au schéma thérapeutique classique. Le critère de jugement principal est la PFS. Environ 700 patients ont déjà été recrutés et 1000 seront recrutés au total afin d'en traiter au moins 200.

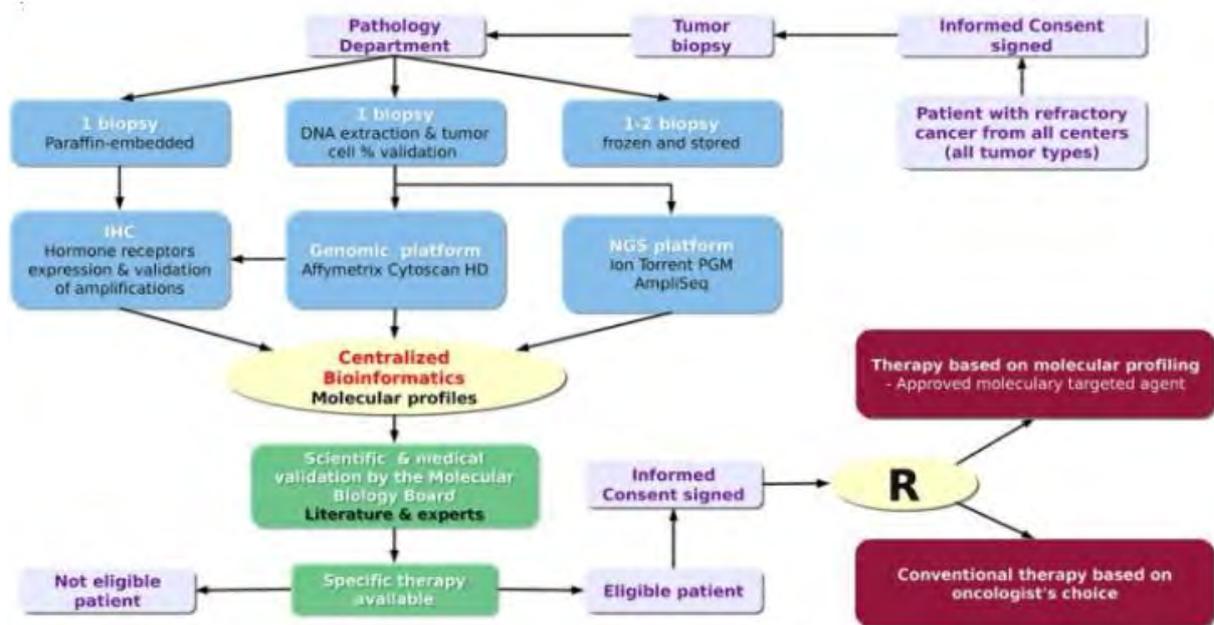


Figure 40: Design de l'essai SHIVA

❖ SAFIR02 Breast/Lung

Deux essais de médecine personnalisée sont actuellement en cours de recrutement et évaluent l'intérêt des algorithmes bioinformatiques permettant d'identifier les cibles thérapeutiques par rapport à une prise en charge conventionnelle.

L'étude SAFIR02-BREAST a démarré en mai 2014 dans les cancers du sein métastatiques HER2-négatifs. L'objectif de cette étude est d'évaluer si un traitement de maintenance ciblé sur une altération moléculaire améliore la survie sans progression comparé à une chimiothérapie standard d'entretien. Au total, 8 thérapies ciblées sont disponibles.

L'essai se déroule en deux parties :

- **Phase de screening** : Une biopsie métastatique est réalisée chez des patientes atteintes de cancers du sein métastatiques HER2-négatifs. Ces patientes sont éligibles ou en cours de chimiothérapie de 1^{ère} ou 2^{ème} ligne métastatique. La présence ou l'absence d'anomalies moléculaires d'intérêt est évaluée par CGH array (amplifications et délétions) et par NGS (mutations). Les patientes sont ensuite traitées par chimiothérapie standard pendant 6 à 8 séances.

- **Phase randomisée** : Seules les patientes présentant une anomalie d'intérêt et étant stables ou en réponse après la chimiothérapie peuvent participer à cette phase. Les patientes sont randomisées entre le bras A et le bras B selon un ratio 2 :1 en faveur du bras A. Dans le bras A, une des 8 thérapies ciblées à l'étude est attribuée aux patientes en fonction leurs altérations. Dans le bras B, les patientes reçoivent une chimiothérapie standard de maintenance.

Pour la phase de screening, 400 patientes sont prévues et environ 200 patientes devraient être randomisées pour la seconde partie de l'étude. Cette étude va également permettre d'évaluer la sécurité et l'efficacité des thérapies ciblées administrées ainsi que la corrélation entre les mécanismes moléculaires et les paramètres d'efficacité (43).

Une étude identique a également été lancée en avril 2014 dans les cancers bronchiques non à petites cellules en 1^{ère} ligne de traitement métastatique : SAFIR02-LUNG. Dans cet essai, six différentes thérapies ciblées sont proposées. Le design de l'étude est identique à celui de SAFIR01-BREAST.

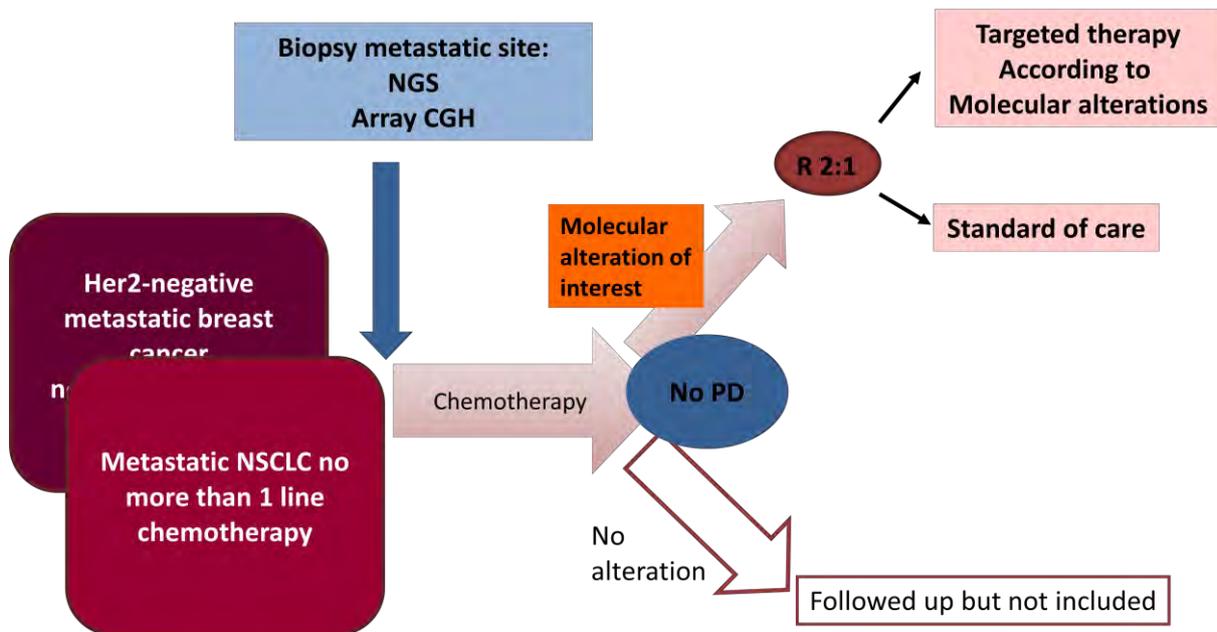


Figure 41: Design de l'étude SAFIR-02 (Breast/Lung)

❖ MOST

L'essai clinique MOST (My Own Specific Treatment) est un essai de phase II randomisé visant à évaluer si un traitement de 3 mois par une thérapie ciblée spécifique d'une anomalie moléculaire détectée au niveau de la tumeur du patient permet de contrôler l'évolution du cancer ou si un traitement plus long est nécessaire. L'essai inclut des patients adultes, atteints de tumeurs solides à un stade avancé et en progression après échec d'un premier traitement, et chez qui une anomalie moléculaire ciblée par l'une des 5 thérapies disponibles dans l'essai a été détectée. Les 5 thérapies disponibles sont les suivantes : nilotinib, everolimus, sorafenib, lapatinib, pazopanib.

En fonction de l'évolution de la maladie à l'issue des 12 semaines de traitement (amélioration, stabilisation ou progression), le traitement ciblé est poursuivi ou non. Les patients dont la maladie continue à progresser sont orientés vers des traitements standards. Les patients pour lesquels la maladie s'est améliorée, continuent la thérapie ciblée. Les patients pour lesquels la maladie s'est stabilisée sont répartis aléatoirement en 2 groupes comparatifs afin d'évaluer l'impact d'un traitement ciblé de plus longue durée : le groupe A continue le traitement par thérapie ciblée et le groupe B l'arrête et est traité par un traitement standard (avec possibilité de rebasculer vers la thérapie ciblée en cas de progression de la maladie). La PFS de ces deux groupes sera comparée.

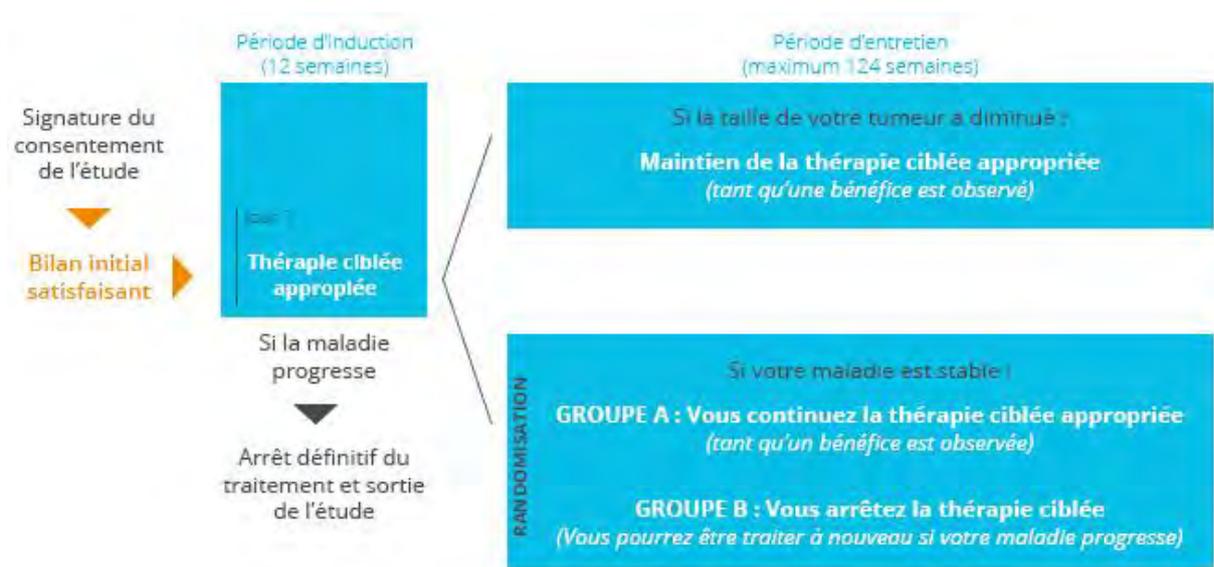


Figure 42: Design de l'étude MOST (57)

Cet essai clinique, mené par le Centre Léon Bérard (Lyon), a débuté en Février 2014 et prévoit d'inclure 560 patients. Il se déroule dans quatre centres français.

Conclusion

Les essais de screening moléculaire permettent d'enrichir les essais cliniques de médecine stratifiée, de phase I et II, avec des patients présentant les aberrations moléculaires étudiées. Ceci facilite l'évaluation de l'efficacité des médicaments dans une sous-population définie par un biomarqueur. Ces essais doivent donc être réalisés en collaboration avec les industries pharmaceutiques afin d'avoir accès aux médicaments en développement. La médecine stratifiée est une étape intermédiaire importante entre l'approche standard des essais cliniques par pathologies et la médecine personnalisée.

Les essais de médecine personnalisée considèrent que chaque patient a un profil moléculaire unique et qu'il n'est donc pas possible de constituer des populations homogènes pour le développement de thérapies. Les essais de médecine personnalisée évaluent le concept même de chercher les aberrations moléculaires des tumeurs afin de les cibler ainsi que les algorithmes permettant de déterminer les thérapies adaptées. Ces essais sont en train de démarrer et testent la première génération d'algorithmes génomiques.

Des recherches doivent être poursuivies afin de mettre au point des algorithmes permettant de déterminer pour chaque patient les mutations « drivers » de leur tumeur.

PARTIE 3 :
**LES CONSEQUENCES DE LA MEDECINE
PERSONNALISEE SUR LA CONCEPTION ET LA
REALISATION DES ESSAIS**

3. Les conséquences de la médecine personnalisée sur la conception et la réalisation des essais

Le concept de médecine personnalisée bouscule les schémas habituels des essais et de nouveaux enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques doivent être pris en compte. Ces différents enjeux ont des impacts sur la conception et la réalisation des essais cliniques en oncologie.

De l'intégration des méthodes d'analyse des aberrations moléculaires à la recherche de biomarqueurs des thérapies ciblées en passant par l'adaptation des designs des essais et la prise en compte des enjeux éthiques, cette nouvelle vision de la médecine est responsable de nombreux changements dans les essais cliniques menés jusqu'ici en oncologie.

3.1. Bousculement de l'environnement technique et humain des essais cliniques

3.1.1. Enjeux et impacts techniques de la médecine personnalisée

La médecine personnalisée se base principalement sur le profil génétique des tumeurs des individus pour guider les décisions concernant le pronostic, le diagnostic et le traitement des cancers, ce qui implique le développement de technique d'identification des aberrations moléculaires et leur intégration dans les essais cliniques.

❖ Techniques à disposition de la médecine personnalisée

Dans les années 90, il a fallu 13 ans et plusieurs milliards de dollars pour réaliser le séquençage du premier génome humain dans le cadre du projet « Génome Humain » (Human Genome Project). Aujourd'hui, le séquençage d'un génome humain coûte quelques milliers d'euros et prends quelques jours.

Il y a une quinzaine d'année, l'arrivée des techniques de séquençage à haut débit CGH (Comparative Genomic Hybridization : différence d'hybridation due à la présence de nucléotides variants) a permis pour la première fois une caractérisation moléculaire approfondie et globale des tumeurs. Il s'agit d'un séquençage massif de 2^{ième} génération. Cette technique fait suite à la méthode de Sanger qui avait permis un séquençage du génome humain grâce aux puces à ADN.

Le nombre de biomarqueurs évalués en pratique clinique augmente rapidement avec le nombre de thérapies ciblant des aberrations moléculaires. L'évaluation de plusieurs types de biomarqueurs sur un échantillon unique, et souvent de petite taille, amène de nouvelles difficultés techniques et la nécessité de développer des tests « all-in-one » pour évaluer l'expression des gènes, le nombre de copies et les mutations en une seule fois.

Les techniques NGS (Next Generation Sequencing) permettent d'évaluer différents types d'aberrations moléculaires sur une quantité limitée de tissu mais également de détecter des anomalies plus rares car le séquençage est plus sensible. L'analyse de plusieurs types d'altérations génétiques est possible en une seule analyse (substitutions, délétions, amplifications, variations du nombre de copies, mutations, fusions...). Les techniques NGS permettent de diminuer, par rapport au séquençage à haut débit CGH, le nombre d'échecs d'analyses dus à un trop faible pourcentage de cellules tumorales dans les échantillons de tumeurs (23% en CGH dans l'essai SAFIR01 contre 15% en NGS dans l'essai MOSCATO) (58).

Ces techniques, une fois validées, sont financièrement plus rentables et réduisent le temps d'analyse par rapport à la réalisation de plusieurs tests non-NGS. Les centres cliniques s'y tournent de plus en plus. Des recommandations sur la validation de ces techniques ont été faites par le groupe de travail Nex-StoCT (Next-generation Sequencing Standardization of Clinical Testing). Certaines exigences réglementaires doivent donc être remplies.

Il existe trois types de NGS : séquençage de l'ensemble de l'exome (WES : Whole Exome Sequencing), séquençage de l'ensemble du génome (WGS : Whole Genome Sequencing) ou séquençage d'un panel restreint de gènes (Target Exome Sequencing). Les WES et WGS permettent, par rapport au séquençage d'un panel restreint de gènes, d'identifier plusieurs aberrations potentiellement utiles à la décision thérapeutique. Cependant, le séquençage du génome complet (ou de l'exome) complexifie la classification des aberrations en « drivers » mutations ou en « passagers » mutations. De plus, ces séquençages complets augmentent le risque de détecter des mutations non connues ou pour lesquelles aucune thérapie ciblée n'est disponible.

Les tests Ion Torrent (Life Technologies, Guilford, USA) et MiSeq (Illumina, San Diego, USA) sont des exemples de tests NGS disponibles sur le marché, restreints à un panel de gènes (une centaine) connus des cancers. Ils peuvent délivrer des données interprétables en une semaine grâce à une automatisation nécessitant peu d'intervention humaine. Ces tests peuvent donc facilement être intégrés à la pratique clinique. Une utilisation privée des tests, directement par les patients, pourrait être envisagée mais le prix des tests reste relativement élevé. De plus, l'utilisation de ce type de test a peu d'intérêt en dehors d'un programme plus large permettant l'accès à un traitement approuvé ou à un essai clinique.

Afin de faciliter la distinction entre les aberrations tumorales et les aberrations germinales, un prélèvement d'ADN germinale peut être réalisé pour lister les mutations déjà présentes chez le patient (et n'étant donc pas forcément à l'origine de la tumeur) ainsi que le nombre de copies de chaque gène présent initialement. Cependant ce prélèvement augmente le coût et la complexité du test et fait naître le risque de trouver des aberrations de prédisposition aux cancers, ce qui peut avoir un impact sur le patient mais aussi sur sa famille (59) (60).

❖ Tests compagnons et validité de ces tests

Dans la pratique clinique, il existe beaucoup de méthodes différentes pour évaluer chaque biomarqueur : IHC au niveau protéique, FISH (Fluorescence In Situ Hybridization) et ddPCR (digital droplet Polymerase Chain Reaction) au niveau génique, RT-PCR (Reverse Transcriptase-PCR) au niveau de l'ARN. Les techniques les plus adaptées pour chaque biomarqueur ne sont pas encore déterminées et évoluent au fil du temps. Par exemple, pour l'évaluation du statut HER2 dans le cancer du sein, alors que le trastuzumab est approuvé depuis plus de 10 ans, les recommandations (cut-off, pourcentage de cellules tumorales...) sont régulièrement modifiées et affinées. Il existe un manque de standardisation entre les différents tests qui peuvent être réalisés (protéines, ADN, ARN) mais également quant aux mutations à chercher tant elles peuvent être nombreuses. L'augmentation du nombre d'essais cliniques basés sur la génomique va pousser à la standardisation de ces tests et des méthodes associées.

Il existe aujourd'hui de nombreux tests permettant d'analyser des aberrations moléculaires sur un certain nombre de gènes prédéterminés. Ces tests peuvent être mis au point pour un type de cancer ou pour une thérapie ciblée spécifique. Lorsqu'un test est mis au point pour une thérapie ciblée spécifique, on parle alors de « test compagnon ». Ces tests compagnons permettent d'identifier la population cible pour la thérapie ciblée en question, c'est-à-dire la population pour laquelle le traitement a le plus de chance d'être efficace. La fiabilité de ces tests est primordiale pour éviter d'exposer à tort des patients à un traitement. Elle permet également de garantir une utilisation correcte du test ainsi que des résultats standardisés. Le co-développement d'une thérapie avec son test compagnon est une stratégie recommandée pour l'accès sur le marché et le remboursement. Un tel co-développement nécessite que l'hypothèse de sélection par le biomarqueur soit robuste et définie très en amont du développement comme le montre la figure ci-dessous. Les réglementations concernant ces co-développements ne sont pas les mêmes en fonction des pays, certains s'étant adaptés plus rapidement que d'autres. Une harmonisation internationale des réglementations est aujourd'hui indispensable (61).

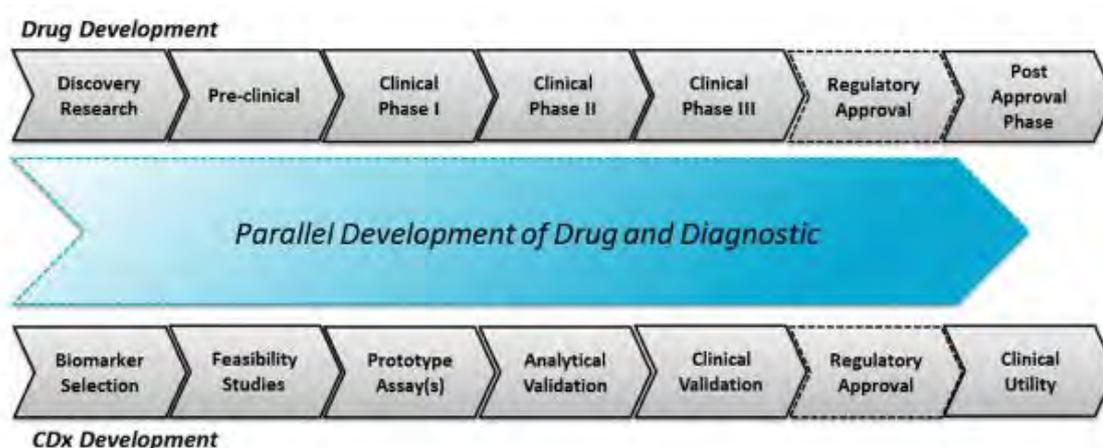


Figure 43: Co-développement d'une thérapie ciblée et de son test compagnon (FDA) (62)

L'ANSM souhaiterait que les thérapies ciblées soient rendues disponibles en même temps que leurs « tests compagnons » et selon le même niveau d'exigence en terme d'évaluation, comme c'est déjà le cas aux Etats-Unis (par exemple, crizotinib avec le test Vysis ALK Break-Apart FISH Probe Kit ou vemurafenib avec le test 4800 BRAF V600E Mutation). En Europe, une thérapie ciblée et son test compagnon dépendent aujourd'hui de deux réglementations différentes, la demande de mise sur le marché, les processus d'évaluation technique, médicale et économique sont aux mains d'acteurs différents. La réglementation sur les tests en Europe est moins stricte qu'aux Etats-Unis (31). Aux Etats-Unis, les tests compagnons sont considérés comme des dispositifs médicaux à haut risque et sont soumis à des exigences d'efficacité et de sécurité importantes. Plusieurs aspects doivent être contrôlés avant d'obtenir une autorisation de commercialisation : validité analytique (sensitivité, spécificité, reproductibilité...), validité clinique et utilité clinique. Ces tests sont également sujets à une surveillance post-commercialisation.

En Europe et en France, la Directive européenne 98/79/EC encadre les dispositifs médicaux dont les dispositifs servant au diagnostic. Ces derniers ne sont pas tous considérés comme à haut risque et la notion de tests compagnons ne figure pas dans la directive. Les fabricants peuvent auto-certifier leurs tests CE-IVD (*In Vitro* Diagnostic). Ce marquage CE assure le respect des obligations de la Directive en matière de santé (performance du test) et de sécurité (qualité du test). Une évolution réglementaire oblige maintenant les industries à être certifiées ISO 15189 (International Organization for Standardization) d'ici 2016 à 2020, assurant ainsi la qualité des produits. L'ANSM aide à cette certification. Cette certification concerne également les laboratoires réalisant ces tests génétiques. La qualité d'un laboratoire se base sur la précision, la fiabilité et le temps de mise à disposition des résultats mais également sur la formation et l'expérience du personnel, l'équipement et les produits utilisés, l'organisation des opérations et les contrôles internes de qualité. Le niveau d'exigence concernant les laboratoires a nettement augmenté mais leur certification ISO permet de garantir une meilleure qualité des manipulations et des résultats ainsi qu'une meilleure harmonisation (38).

Parfois, le co-développement d'une thérapie et de son test compagnon peut retarder le développement de la thérapie et donc sa mise à disposition aux patients notamment aux Etats-Unis où la réglementation est plus stricte. En effet, la disponibilité d'une thérapie devient dépendante de la validation par la FDA du test compagnon. De plus, si de nouvelles technologies plus performantes sont disponibles, la validation d'un nouveau test demande un nouvel investissement de la compagnie (données analytiques, essais cliniques...). Cependant, l'impact des tests compagnons sur la prise en charge des patients et leur sécurité nécessite les mêmes exigences d'évaluation que celles imposées aux thérapies auxquelles ils sont associés. La réglementation européenne tend vers une harmonisation avec le système américain : un nouveau Règlement européen a été publié par la Commission Européenne et devrait rentrer en application directe en 2017. Cependant, ce règlement ne prévoit pas de procédures de co-développement et de co-autorisation des tests compagnons et de leurs thérapies ciblées (62).

Toutefois, les tests compagnons permettent seulement de tester les aberrations moléculaires ciblées par la molécule à laquelle ils sont associés. Deux limitations majeures à ces tests apparaissent donc :

- Pour une même cible thérapeutique, plusieurs thérapies ayant le même mécanisme d'action peuvent nécessiter de réaliser plusieurs tests différents avec des techniques différentes et des seuils de positivité différents. Leur utilisation dans la pratique courante peut donc s'avérer difficile.
- Ces tests ne permettent pas de détecter de potentielles autres aberrations qui auraient un impact sur la décision thérapeutique. Il serait préférable d'obtenir le « portrait moléculaire » de l'ensemble de la tumeur (cartographie tumorale) via des tests plus larges.

Une nouvelle génération de tests compagnons reposant sur la détection de plusieurs biomarqueurs est en train de se développer. Les nouvelles techniques de séquençage (NGS) seraient particulièrement adaptées à ce type de test. Un seul test pourrait alors être utilisé pour plusieurs thérapies, ce qui amène un challenge quant à la collaboration des laboratoires pharmaceutiques (63).

Le principe des tests permettant d'analyser des aberrations moléculaires soulève la question complexe mais cruciale de la brevetabilité du vivant et notamment de celle des gènes. D'un côté les brevets permettent un retour sur investissement pour les laboratoires ainsi qu'une incitation à la recherche et au développement de nouveaux tests mais de l'autre ils entravent le développement de la recherche pour améliorer les techniques et les méthodes diagnostiques actuellement disponibles (64).

❖ **Analyse et interprétation des résultats générés**

La nouvelle génération de séquençage à haut débit (NGS) amène un challenge d'ampleur: la gestion, l'interprétation et le stockage des résultats qui seront générés. Le volume d'information délivré et sa complexité requièrent le développement d'outils d'analyses bioinformatiques dédiés. Ces outils doivent permettre une analyse et une interprétation automatique des informations récupérées. Il n'y a pas de logiciels informatiques, ni d'algorithmes d'analyse imposés, cependant ils doivent permettre une analyse rapide et sûre des données tout en assurant la sécurité de stockage de ces données. De plus, les informations délivrées doivent être facilement interprétables par le corps médical. Cette gestion des données nécessite également le développement et l'implication de nouveaux métiers dans la recherche clinique tels que des bio-informaticiens, des bio-ingénieurs ou encore des biomathématiciens.

Afin de faciliter l'interprétation de ces données, le choix des aberrations d'intérêt doit être fait en fonction de leur utilité clinique. Pour évaluer l'utilité clinique d'une aberration, il faut savoir si elle est impliquée dans la dérégulation d'une voie de signalisation (impact fonctionnel) et si cette dérégulation a un impact clinique. Afin de faciliter l'évaluation de l'utilité clinique des aberrations, il existe des bases de données (ex. My Cancer Genome) ainsi que des algorithmes reliant aberration moléculaire et fonction protéique ou directement aberration moléculaire et efficacité thérapeutique. Ces bases de données et ces algorithmes prennent également en compte des données déjà disponibles notamment via les essais cliniques (65).

Les cliniciens ont alors un important travail d'analyse des données pour prendre une décision thérapeutique ou orienter le patient vers un essai clinique pour lequel il serait éligible. Afin d'aider les cliniciens à ce que les décisions prises ne soient pas des décisions individuelles, des réunions multidisciplinaires sont organisées entre des experts de génomique des cancers, de bioinformatique, des pathologies cancéreuses, de génétique clinique, d'oncologie clinique et des traitements expérimentaux.

Le partage de ces données génétiques nécessite leur numérisation et donc le développement de standards comme c'est déjà le cas aux Etats-Unis avec l'EMR (Electronic Medical Record) qui se met progressivement en place dans tous les hôpitaux américains. Les informaticiens pourraient alors « faire parler » ces gigantesques bases de données afin d'améliorer la prise en charge des patients et d'aider au développement de nouvelles thérapies ciblées. L'avenir de la médecine personnalisée implique un partage publique de larges collections de données et donc de résoudre le défi de la gestion de ces énormes banques de données et du risque de leur mésusage.

La gestion et l'utilisation des données génétiques font parties d'une problématique plus large de gestion des méga données de santé (aussi appelé Big Data). On y retrouve des données médico-administratives (consultations, prescriptions, hospitalisations...), des données médico-sociales (remboursements) mais aussi des échanges sur les réseaux sociaux qui constituent une aide pour les épidémiologistes. L'utilisation de ces données est aujourd'hui limitée en France par la loi informatique et libertés : déclaration à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés), finalité définie, personnes concernées consentantes, données anonymisées et non réutilisation des données pour un nouvel objet de recherche. Cependant des évolutions sont à prévoir avec le nouveau projet de loi relatif à la santé (article 47) qui prévoit un accès ouvert aux données anonymes détenues par la CNAM (Caisse National d'Assurance Maladie) et un accès aux autres données sur autorisation de la CNIL. La création d'un Institut National des Données de Santé est également prévue (66).

❖ Impact économique de la médecine personnalisée

En théorie, la médecine personnalisée devrait permettre de faire baisser les coûts engagés dans la prise en charge des malades car seuls les patients pouvant tirer bénéfice d'un traitement le recevront, évitant ainsi les traitements inutiles et des effets toxiques chez les autres patients. Par exemple, en France en 2010, 16 834 patients atteints de cancer du poumon non à petites cellules ont bénéficié du screening sur EGFR. 15 000 de ces tests se sont avérés négatifs, 15 000 patients n'ont donc pas reçu de gefitinib (molécule ciblant les aberrations d'EGFR). Sachant que la survie sans progression chez les patients EGFR-négatifs est d'environ 1 mois et demi et que 8 semaines de traitement par gefitinib coûte 4 600€ par patient, l'évaluation des anomalies moléculaires sur EGFR a permis d'économiser 69 millions d'euros (67 millions en enlevant le coût de 16834 tests).

Cependant, la mise en place des avancées diagnostiques et thérapeutiques nécessaires à la médecine personnalisée demande des financements importants, notamment dans le contexte socioéconomique actuellement tendu. Bien que le coût de séquençage du génome diminue, il faut également considérer les coûts liés à l'éducation et à la formation de tous les acteurs (professionnels de santé, patients, chercheurs, laboratoires pharmaceutiques et biotechnologiques...), aux infrastructures et à l'implémentation des nouveaux traitements. Il apparaît également que l'analyse des données issues du séquençage est plus coûteuse que le séquençage lui-même (32).

Conclusion

L'ensemble des problématiques liées aux techniques d'analyses disponibles, aux tests compagnons et à la gestion des données génétiques générées font partie intégrantes du développement des nouvelles thérapies ciblées dans le cadre de la médecine personnalisée et doivent être prises en compte lors de la réalisation des essais cliniques. Le but est de mettre rapidement à disposition des médecins un profil génomique fiable et exploitable de la tumeur de leur patient afin qu'ils puissent l'intégrer dans leur décision thérapeutique.

Les techniques ne cessant d'évoluer en termes de nombre d'aberrations évaluées et de délai d'analyse, les prochaines étapes limitantes seront la gestion et l'interprétation des résultats, la mise en place des infrastructures nécessaires à ces analyses ainsi que l'adaptation des réglementations relatives aux tests.

En France, les plateformes de génétique moléculaire assurent sur l'ensemble du territoire un accès gratuit à tous, mais le pays manque de personnel qualifié, d'outils informatiques, d'outils d'analyse, de capacités de calcul et de stockage. Des efforts d'investissement majeurs pour rester compétitifs sont nécessaires.

3.1.2. Enjeux et impacts sociaux et éthiques de la médecine personnalisée

Le nombre de choix thérapeutiques et d'essais cliniques reposant sur l'analyse génomique va devenir de plus en plus important dans les prochaines années. Les conséquences éthiques de cette nouvelle médecine ainsi que ses impacts sur notre société doivent être pris en compte et anticipés autant que possible lors du développement de nouvelles thérapies.

❖ Redéfinition du colloque singulier patient-médecin ?

Par médecine personnalisée, la plupart des patients comprennent qu'il s'agit d'une médecine sur mesure mettant à leur disposition un médicament spécialement conçu pour eux. Le médecin a alors un rôle majeur d'information auprès du patient que ce soit dans le cadre d'essais cliniques ou non. Le patient doit avoir conscience que les résultats obtenus lors du séquençage pourront avoir un impact potentiel sur ses futurs traitements mais peuvent également ne pas être exploitables. En effet, il est possible que les aberrations moléculaires retrouvées chez un patient ne disposent pas de thérapie spécifique associée. L'accompagnement de ces patients non éligibles à une thérapie ciblée doit être anticipé. La possibilité de réaliser un deuxième test dans un délai de temps raisonnable doit être envisagée car de nouvelles aberrations vont apparaître au cours de l'oncogenèse de la tumeur (67).

La relation médecin-patient doit être préservée pour orienter et guider le patient. Derrière le concept de médecine personnalisée qui implique une individualisation des traitements, se profile le risque de dépersonnalisation de la médecine. L'intervention d'un tiers scientifique dans le colloque singulier médecin-malade est très fréquente dans le cadre des analyses génétiques. De plus, de nouvelles technologies occupent une place de plus en plus importante dans le diagnostic des cancers et dans le choix des thérapies, « au détriment » de l'action des médecins. Les autres aspects de la médecine (évaluation clinique, historique médical...) ne doivent pas être mis de côté afin que la relation médecin-patient perdure et que le patient soit considéré dans sa globalité et non réduit aux résultats d'un test. Ces problématiques apparaissent également dans le contexte plus large des kits de tests génétiques en vente libre sur Internet. Ces kits permettent à n'importe quelle personne de connaître ses prédispositions pour des maladies telles que Parkinson, Alzheimer ou le cancer, sans encadrement médical. La FDA vient, par exemple, d'approuver le test « 23andMe » qui va être commercialisé par Google.

❖ Conséquences des résultats d'analyses génomiques

Les analyses génomiques permettent de mettre en évidence des prédispositions à des cancers mais également des prédispositions à d'autres maladies. Le patient doit avoir conscience de l'impact potentiel de ces résultats. Un cadre éthique et légal doit être mis en place afin d'anticiper ces problèmes et des recommandations quant à l'annonce des résultats des analyses génétiques aux patients doivent être élaborées (32). Le patient a le droit, avant tout séquençage, de formuler son désir d'être informé ou non des données qui seront découvertes et pouvant avoir un impact sur lui et/ou sa famille. Des consultations d'oncogénétique peuvent être proposées au patient afin de lui expliquer les techniques utilisées ainsi que les potentielles conséquences des découvertes. En effet, dans le cas où une anomalie pourrait avoir un impact sur sa famille, le patient a l'obligation de l'en informer. Plusieurs options sont alors possibles : tout analyser et ne pas tout dire (lecture totale mais communication sélective et adaptée), ne pas tout analyser pour ne pas avoir à tout dire (lecture sélective de séquences d'ADN).

Les résultats des analyses génétiques peuvent poser plusieurs types de problèmes. Les plus évidents sont les problèmes éthiques de confidentialité et de respect de la vie privée et des données. La question de la sécurité de stockage et d'utilisation de ces données au sein de banque de données se pose à nouveau, comme vu en partie 3.1.1. L'utilisation de données génétiques peut également mener à de la « discrimination génétique » par les assurances, les banques, les mutuelles ou les employeurs en fonction du risque de développer un cancer ou du risque de rechute d'un individu. L'impact de ces résultats peut aussi être perçu sur le comportement des individus comme par exemple sur le désir de procréation si le risque identifié est transmissible génétiquement. De par son identification, le risque peut devenir lui-même une maladie (67).

Cependant une partie de la population voit également un intérêt positif à ces résultats génétiques. Ils permettent aux patients d'être informés sur leurs risques et de pouvoir ainsi gérer leurs propres vies en toute connaissance de cause. Par exemple, l'identification de mutation de BRCA1/2 afin d'estimer le risque de développer un cancer du sein ou des ovaires permet de réaliser des chirurgies préventives et d'instaurer une surveillance rapprochée. Une étude menée par Blanchette et ses collaborateurs a montré que les patients ayant des cancers à un stade avancé étaient intéressés et comprenaient l'importance des tests génétiques dans le cancer mais avaient besoin de plus d'information sur le sujet afin de prendre des décisions éclairées (68). La notion de vie privée aurait également tendance à changer, les individus communiqueraient plus facilement sur leurs données personnelles, compte tenu des bénéfices sociaux susceptibles d'être obtenus grâce au large partage des données.

La réalisation de tests génétiques dans le cadre de la médecine personnalisée implique une responsabilisation individuelle de la part du patient. Cette responsabilisation nécessite la formation des patients sur l'intérêt de l'utilisation des données génétiques en cancérologie, sur la signification réelle des résultats des tests génétiques et sur leurs potentiels impacts.

❖ **L'éthique dans les essais cliniques de médecine stratifiée ou personnalisée**

Des interrogations éthiques peuvent également se poser sur la conduite des essais cliniques. En effet, le postulat de la médecine personnalisée est qu'une thérapie ciblée a plus de chance d'être efficace chez des patients exprimant la cible de la thérapie. La question suivante se pose donc ; est-il éthique de donner un placebo ou un traitement standard à des patients présentant l'aberration moléculaire ciblée par la molécule à l'essai ? De plus, la médecine personnalisée permet de stratifier les patients en fonction de leurs anomalies moléculaires. Certaines strates pourraient être jugées trop petites par les compagnies pharmaceutiques pour engager un développement de médicament adapté, comme par exemple en onco-pédiatrie. Des inégalités entre les strates de patient pourraient donc s'accroître. Enfin, dans le cadre des essais cliniques de médecine personnalisée, les activités de soin et de recherche ont tendance à s'entremêler. L'investigateur a un rôle majeur d'information et d'éducation du patient lors de la signature du consentement afin de bien distinguer ces deux activités. Le patient doit être informé de tous les échantillons biologiques qui seront collectés, de ce qui sera analysé sur chaque échantillon, de ce à quoi serviront les résultats ainsi que du devenir et du stockage des échantillons. Afin d'améliorer la qualité des consentements et des informations à destination des patients, la Ligue Nationale Contre le Cancer (LNCC) propose gratuitement aux promoteurs d'essais cliniques en oncologie de faire relire leurs consentements par le Comité de Patients pour la Recherche Clinique (CPRC). Cette proposition rentre dans le cadre de la mesure 5.4 du Plan Cancer 2014-2019 qui a pour but d'impliquer les patients dans l'élaboration des essais cliniques et leur permettre un accès plus important aux résultats de la recherche clinique (42).

❖ **Mise à disposition équitable**

La question de l'égalité d'accès aux tests et aux thérapies ciblées est également un enjeu éthique majeur de santé publique. Certains pays dont la France mettent en place des programmes visant à garantir un accès équitable pour tous aux tests moléculaires des cancers. Cependant, ce n'est pas le cas partout. De plus en plus de tests sont accessibles via des compagnies privées ou sur internet à des prix devenant abordables mais seulement pour une partie de la population. Concernant l'accès aux thérapies ciblées via le remboursement, il existe de grandes inégalités en fonction des pays. Certaines autorités refusent le remboursement des thérapies trop coûteuses. Au Royaume-Uni, l'autorité compétente NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) a fixé à £15,000 la somme que l'Etat peut fournir à un citoyen pour sauver 6 mois de sa vie. Les thérapies ciblées étant coûteuses (traitement pour 6 mois bien supérieur aux £15,000), même si des patients présentent les aberrations moléculaires correspondant à une thérapie spécifique, ce traitement ne lui sera pas accessible s'il n'a pas les moyens de le payer par lui-même. Aux Etats-Unis, l'accès à certains tests non remboursés n'est garanti qu'aux patients pouvant souscrire à une assurance privée. Dans ces pays, le cadre des essais cliniques est alors propice à favoriser l'accès aux thérapies ciblées et à leurs tests compagnons (69).

❖ **Adaptation de la formation du personnel encadrant la recherche**

Le développement de la médecine personnalisée implique l'augmentation de l'investissement humain afin de suivre les avancées scientifiques et technologiques. L'impact de ces avancées oblige à une rénovation de la formation du personnel de santé, à une diversification des parcours et des métiers (nouveaux cursus et décloisonnement des disciplines). Les enseignements doivent s'adapter à l'interprétation de nouvelles données très variées sur le patient, ce qui exige une grande spécialisation et une forte transdisciplinarité.

La médecine personnalisée multiplie les données sur le patient et l'usage de technologies complexes qui exigent l'implication d'experts capables de les interpréter. Un travail en équipe interdisciplinaire est donc nécessaire et les compétences de mathématiciens, de physiciens et d'informaticiens spécialisés dans la mise au point de base de données et d'algorithmes et dans le transfert et la gestion de données doivent s'allier. Les résultats rendus doivent être compréhensibles et interprétables pour les médecins. Le développement de la médecine personnalisée implique également la formation des pathologistes aux nouvelles technologies de biologie moléculaire.

Afin de préserver le colloque singulier patient-médecin malgré l'intervention de ces tiers scientifiques, il est essentiel que le médecin reste le référent du malade pour l'orienter et le guider, ce qui implique qu'il soit suffisamment formé aux nouvelles technologies et qu'il suive une formation continue. Le médecin doit être capable de gérer des patients disposant de beaucoup d'informations (comme les résultats de test génétique obtenus par internet) voir d'informations erronées mais également des patients exerçant leur droit « de ne pas savoir ». Il doit également savoir gérer l'annonce de résultats génomiques et apporter un soutien et des conseils aux patients suite à cette annonce. Plusieurs possibilités peuvent être envisagées pour la formation continue des professionnels de santé à la médecine personnalisée. Elle peut se faire via des re-certifications de connaissance, par le suivi et la validation de nouvelles spécialisations ou encore via la mise en place de plateformes de formation à distance (e-learning). De nombreuses guidelines et recommandations sont également disponibles et mises à jour régulièrement (32).

La formation continue des professionnels de santé doit s'accompagner par la modification et l'adaptation de la formation initiale. Il apparaît nécessaire de décloisonner les disciplines scientifiques entre elles et de favoriser les passerelles afin de favoriser un exercice de la médecine en équipe. La mise en place de la première année commune aux études de santé (PACES) en France en 2009 devait offrir aux étudiants un nombre élargi de débouchés et permettre de décloisonner les études de santé en instaurant une culture scientifique commune aux professions médicales et pharmaceutiques. Malheureusement cette réforme n'a pas obtenu les résultats attendus. Une solution envisagée serait de repousser le concours d'accès aux études de santé de la fin de première année à la fin de la troisième année afin de faciliter l'enseignement pluridisciplinaire. Une nouvelle loi sur la recherche et l'enseignement supérieur est en cours d'élaboration (64). Au-delà du décloisonnement des disciplines, de nouveaux enseignements doivent être mis en place (informatique, sciences humaines et sociales, médecine génomique) et de nouveaux cursus doivent se développer (ingénieurs biomédicaux, pharmaciens-ingénieurs, bio-informaticiens, biomathématiciens...).

❖ De l'interdisciplinarité à l'apparition de nouvelles collaborations.

La complexité croissante des différents domaines d'expertise nécessaires au développement de thérapies innovantes induit un mouvement de collaboration public-privé, privé-privé, en réseau, à l'échelle nationale, européenne et internationale. De plus en plus de partenariats se développent entre les différents types de structure de la santé : industries pharmaceutiques, organismes académiques, sociétés de biotechnologie, industries du diagnostic et des dispositifs médicaux, groupes coopérateurs. Chaque type de collaboration suit un objectif différent (46).

Actuellement, les industriels du médicament estiment nécessaire de comprendre plus tôt la maladie chez l'homme afin mieux identifier les aberrations moléculaires à l'origine des tumeurs. Cette meilleure compréhension de l'oncogenèse permet le développement de nouvelles molécules, leur mise à disposition ainsi que l'identification de nouveaux biomarqueurs. Les partenariats avec le monde académique et hospitalo-universitaire sont essentiels pour cette évolution.

Afin de développer les technologies nécessaires à l'identification des aberrations moléculaires et de mettre en place des tests compagnons de thérapies ciblées, les laboratoires pharmaceutiques coopèrent avec les industries du diagnostic et des dispositifs médicaux. Comme vu en partie 3.1.1, en France, les processus d'évaluation technique, médicale et économique des thérapies ciblées et de leurs tests compagnons dépendent de réglementations différentes et leur synchronisation s'avère difficilement réalisable. La bonne conduite des partenariats entre les laboratoires pharmaceutiques et les industries de dispositifs médicaux est donc primordiale pour mener à bien le développement clinique d'une thérapie ciblée et de son test compagnon. En 2014, le groupe pharmaceutique AstraZeneca a signé un accord de partenariat avec la société QIAGEN pour le développement d'un test diagnostic, compagnon de leur inhibiteur de tyrosine kinase anti-EGFR le géfitinib (IRESSA) utilisé dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules localement avancé ou métastatique avec mutations activatrices de l'EGFR-TK. Ce test diagnostic aura la particularité d'être un test non-invasif permettant de détecter l'ADN tumoral circulant dans le sang (70). Le test utilisé actuellement nécessite une biopsie.

La médecine personnalisée, ou plus exactement la médecine stratifiée, implique une subdivision de la population générale en sous-groupes de plus en plus réduits afin de choisir les traitements les plus adaptés à chaque sous-groupe. Cette réduction de la population cible d'un médicament donné peut être limitante pour le taux d'inclusion dans les essais cliniques. Des partenariats avec des groupes coopérateurs internationaux sont de plus en plus d'actualité afin de faciliter et privilégier l'inclusion des patients dans les essais tout en assurant une bonne coordination et implication des professionnels de santé du domaine d'investigation. Il existe par exemple, dans la recherche clinique contre le cancer du sein, un groupe coopérateur, le BIG (Breast International Group), basé à Bruxelles en Belgique. Un partenariat avec cet organisme permet un accès rapide à un grand réseau de centres d'investigation clinique, d'hôpitaux, de laboratoires et d'investigateurs spécialisés dans le cancer du sein.

On voit donc que la mise en place de la médecine personnalisée nécessite un changement d'organisation entre les différentes structures dédiées à la recherche. Cependant, ces modifications devront s'accompagner d'adaptation des méthodes de développement ainsi que des dispositifs d'évaluation qui se doivent de suivre les importantes évolutions en marche.

3.2. Design des essais cliniques et dispositifs d'évaluation des médicaments

La demande des autorités de santé d'essais à large échelle avec un médicament précis dans une indication précise est en contradiction avec la volonté de trouver une thérapie spécifique pour chaque patient. Les centres d'investigation, les oncologues et les industries pharmaceutiques sont habitués à organiser des essais cliniques en fonction de l'histologie du cancer et à ensuite identifier un potentiel biomarqueur prédictif de façon rétrospective. Cette stratégie est inappropriée car elle ne permet pas de prendre en compte les aberrations moléculaires dans la prise en charge des patients. Par exemple, un patient avec un cancer colorectal avec une mutation X ne pourra pas être inclus dans un essai testant un inhibiteur de cette mutation X dans le cancer du poumon.

Des modifications dans les designs de développement et dans les méthodes d'évaluation des nouvelles molécules sont donc nécessaires pour prendre en compte cette nouvelle segmentation en fonction des aberrations moléculaires.

3.2.1. Evolution des dispositifs d'évaluation des médicaments

En France, l'évolution des dispositifs d'évaluation des médicaments fait partie des objectifs du Plan cancer 2014-2019. L'objectif n°5 est d'accélérer l'émergence de l'innovation pour le bénéfice des patients. L'arrivée de la génomique tumorale, l'utilisation de nouveaux biomarqueurs et l'accompagnement des traitements par des dispositifs médicaux vont nécessiter une réorganisation rigoureuse et rapide de l'évaluation des nouveaux médicaments afin qu'ils puissent être déployés de façon rapide au bénéfice du plus grand nombre. Plusieurs propositions sont donc faites.

Actuellement, les critères d'évaluation des essais classiques randomisés sont relativement exigeants et impliquent de longues durées de développement principalement dues à l'évaluation de la survie globale. Une réévaluation des critères exigés par les autorités compétentes pourrait permettre de réduire les durées de développement et donc de mettre plus rapidement les thérapies à disposition des patients. Etant donné le nombre grandissant de lignes de thérapie que peut recevoir un patient après progression, l'utilisation de la survie globale en critère primaire est remise en question en faveur de la survie sans progression accompagnée de l'évaluation de la qualité de vie du patient. D'autres critères de substitution peuvent également être mis en place à condition qu'ils soient précis, fiables, reproductibles et corrélés aux résultats cliniques. Les critères d'évaluation ne doivent pas être moins stricts mais plus adaptés à l'évaluation de thérapies ciblées bénéficiant à des sous-groupes de patients.

Toujours afin de réduire les développements longs et coûteux, les AMM conditionnelles (« adaptative licencing ») pourraient être favorisées permettant ainsi un accès sur le marché plus rapide. Un suivi strict est assuré tout au long de la vie du médicament avec obligation de fournir des éléments complémentaires. L'intérêt des AMM conditionnelles en termes de négociation des prix doit également être évalué.

Parfois, des oncologues prescrivent des thérapies « hors indication » lorsque celles-ci ont prouvé leur efficacité sur un type d'aberration moléculaire spécifique retrouvée dans d'autres types histologiques de cancer que celui pour lequel l'AMM a été accordée. Des efforts sont faits pour essayer de collecter de manière centralisée les données de ces utilisations « hors indication ». Il est nécessaire d'adapter et d'étendre les dispositifs de mise à disposition précoce des médicaments innovants afin de faciliter la collection des données et de faire de la France un pays pilote en termes d'accès précoce à l'innovation.

Il existe plusieurs types d'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation) :

- **ATU de cohorte** : L'autorisation est délivrée par l'ANSM à la demande du laboratoire. Le laboratoire doit avoir déposé une demande d'AMM ou doit s'être engagé à le faire dans un délai fixé. Une ATU de cohorte s'adresse à un groupe de patients qui seront traités et surveillés suivant un protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil d'information (PUT).
- **ATU nominatives** : L'autorisation est délivrée par l'ANSM à la demande du médecin prescripteur pour un seul patient qui ne peut participer à un essai clinique en cours.

Une ATU est délivrée pour une durée maximale de 1 an et la demande peut être renouvelée jusqu'à l'obtention de l'AMM.

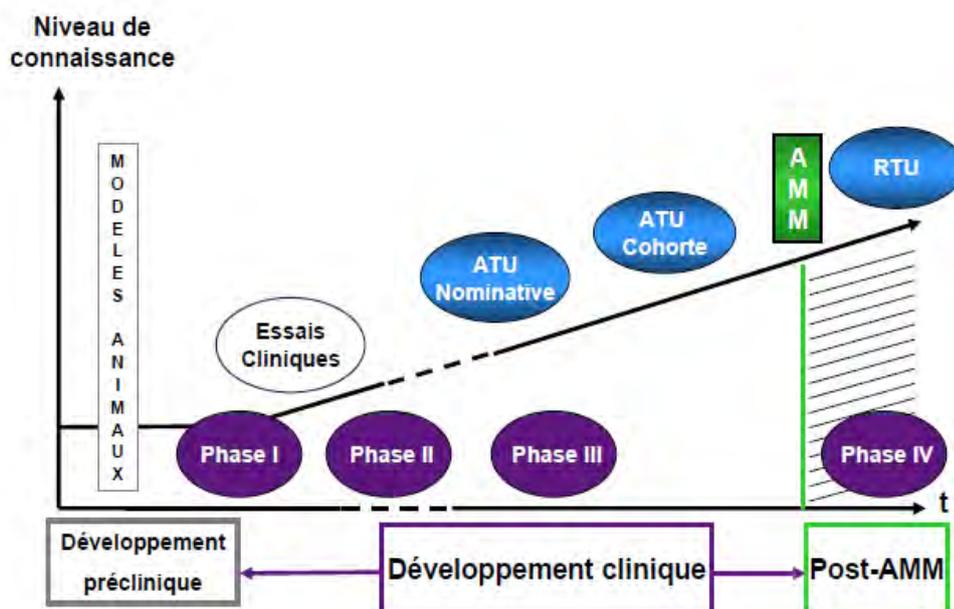


Figure 44: Mise à disposition précoce d'un médicament en développement

Les RTU sont des Recommandations Temporaires d'Utilisation d'un médicament pour une prescription non conforme à l'AMM, délivrées pour une durée de 3 ans renouvelable.

Toutes ces adaptations des dispositifs d'évaluation des médicaments doivent être en cohérence avec les stratégies médicaux-économiques. Le retour sur investissement des coûts de développement pour un nombre réduit de patients risque d'être limité, les laboratoires risquent donc de réclamer des prix plus élevés voir d'hésiter à entreprendre ce type de développement. Des modalités d'incitation au développement doivent donc être mises en place comme l'allongement de la protection par les brevets ou la prise en compte des spécificités de ces développements dans la fixation du prix. Le rythme effréné des innovations thérapeutiques engendre des modifications fréquentes des stratégies thérapeutiques en oncologie. Le prix des médicaments anticancéreux onéreux devra donc être réévaluer chaque année afin de rester en cohérence avec la pratique clinique (42).

Compte tenu du caractère novateur et des incertitudes concernant les essais thérapeutiques dictés par la génomique, l'ANSM recommande la mise en place d'un comité de surveillance indépendant qui évaluera les données de l'essai périodiquement afin de permettre une meilleure réactivité et une vigilance plus serrée dans le cas où l'essai devrait être arrêté (43). L'ANSM propose également une procédure de pré-soumission avant le dépôt officiel de la demande d'autorisation d'essai clinique. Cette procédure de pré-soumission n'est pas obligatoire, elle est basée sur le volontariat des promoteurs. Cependant, l'ANSM conseille fortement cette procédure dans certaines situations comme lors d'essais portant sur des thérapies ciblées et impliquant l'évaluation d'un biomarqueur prédictif par un dispositif médical de diagnostic.

Comme vu en partie 3.1.1, les dispositifs d'évaluation des thérapies ciblées et de leurs tests compagnons ne sont pas liés en France, ce qui peut être problématique dans le cadre de co-développement. Deux évaluations conjointes doivent être effectuées : celle du médicament par la Commission de transparence et celle du test compagnon par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS). Bien que la réglementation européenne soit en train d'évoluer, il n'est pas prévu de procédures de co-développement et de co-autorisation des tests compagnons et de leurs thérapies ciblées.

Depuis quelques années, les autorités de santé de différents pays mettent à la disposition des industriels des guidelines pour le développement des thérapies ciblées associées à des biomarqueurs prédictifs. Ces guidelines recommandent la validation parallèle de la thérapie et du biomarqueur afin de faciliter l'accès à l'AMM, au remboursement et à la fixation du prix. (61)

3.2.2. Adaptation des designs des essais cliniques

La mesure 5.6 du plan Cancer 2014-2019 met en avant l'importance « d'adapter les essais cliniques aux évolutions conceptuelles induites par l'arrivée des thérapies ciblées ». Le design le plus classique dit « one size fits all » est peu à peu abandonné au profit des essais cliniques guidés par la génomique. Cette sélection initiale sur un biomarqueur va déboucher sur des effectifs plus réduits (pour qui le traitement est potentiellement plus efficace) et par conséquent des essais cliniques plus rapides et moins coûteux. Le challenge est alors d'identifier des différences d'activité significatives sur des petits groupes de patients sélectionnés en fonction de leurs aberrations moléculaires.

Cependant, une étude de phase I pour un type de mutation précis dans un cancer précis n'est pas envisageable en clinique. Les investigateurs recrutent les patients parmi un panel large de cancers (incluant des cancers rares) présentant la ou les aberrations moléculaires d'intérêt. L'évaluation de l'efficacité dès les phases I en oncologie conduit au choix de l'indication pour la suite du développement de la molécule. Néanmoins, les essais de phase I étant des escalades de dose, il peut être délicat de statuer à une absence de réponse lorsque le niveau de dose est trop faible pour être efficace (65).

Lors du développement de thérapies ciblant des aberrations moléculaires, l'intérêt des biomarqueurs doit être démontré tout au long du développement. En effet, la théorie et les données précliniques ne suffisent pas à justifier l'utilisation d'un biomarqueur en amont de la prescription d'un traitement commercialisé. Plusieurs questions doivent d'abord être résolues : est-ce que le biomarqueur est mesurable dans le tissu d'intérêt, est-il lié à la clinique, est-ce qu'il sera analysé de la même manière par les différents laboratoires et pathologistes, existe-t-il des variations temporelles et spatiales... ?

Les nouveaux modèles des essais doivent permettre de mettre en évidence des concepts de pharmacogénomique et la prise en compte de nouveaux risques comme le risque de recommander inutilement la réalisation d'un test à tous les patients ou bien encore le risque de ne pas utiliser à tort un traitement chez une certaine partie de la population. Pour cela, la relation entre la présence du biomarqueur d'intérêt et l'effet du traitement, l'efficacité du traitement chez les patients ayant ce biomarqueur ainsi que l'inefficacité du traitement chez les patients ne l'ayant pas (ou *vice-versa*) doivent être mises en évidence (61).

Les designs incluant des randomisations avec des bras contrôles et ayant des objectifs prédéfinis sont les plus robustes pour valider parallèlement une thérapie et son biomarqueur prédictif associé. Il est possible de comparer le nouveau traitement au traitement de référence, le nouveau traitement au placebo (s'il n'y a pas de traitement de référence) ou bien l'association du nouveau traitement et du traitement de référence au traitement de référence seul. Dans la description des différents designs ci-dessous, afin de simplifier, seule la comparaison du nouveau traitement au traitement de référence sera mentionnée mais les autres cas sont également applicables.

❖ Essais de phase II

Les essais de phase II doivent permettre d'apporter suffisamment de données pour prendre une décision sur le passage en phase III et sur le design de la phase III. Freidlin et ses collaborateurs ont proposé un design d'étude associé à un algorithme de décision permettant, après l'analyse des résultats de la phase II, de choisir parmi quatre options pour la suite du développement. Les patients sont randomisés entre le traitement à l'essai et le traitement standard. Le statut du biomarqueur d'intérêt est testé pour chaque patient et sert de facteur de stratification. A la fin de l'essai, l'efficacité du nouveau traitement et l'efficacité du traitement standard sont comparées chez les patients ayant le biomarqueur: (71)

- Si l'efficacité est identique pour les deux traitements, l'efficacité des deux traitements va être comparée sur l'ensemble des patients :
 - Si l'efficacité est à nouveau identique, l'algorithme recommande d'arrêter le développement.
 - Si l'efficacité est plus importante pour le nouveau traitement, l'algorithme recommande de réaliser un essai clinique randomisé standard de phase III. Le biomarqueur ne semble pas avoir d'utilité clinique.
- Si l'efficacité est plus importante pour le nouveau traitement, l'efficacité du nouveau traitement va être évaluée pour les patients n'ayant pas le biomarqueur :
 - Si l'efficacité est faible pour ce groupe de patient, l'algorithme recommande de réaliser une phase III dite « d'enrichissement ».
 - Si l'efficacité dans ce groupe de patient est importante, l'algorithme recommande de réaliser un essai clinique randomisé standard de phase III. Le biomarqueur ne semble avoir d'utilité clinique.
 - Si l'efficacité est moyenne, l'algorithme recommande de réaliser une phase III dite « d'interaction biomarqueur/traitement ».

Parfois, une phase II randomisée n'est pas nécessaire car les données obtenues lors des phases précoces apportent d'ores et déjà une forte corrélation entre le statut du biomarqueur et l'efficacité du traitement. Un design de phase III de type « enrichissement » pourra alors être directement mis en place.

❖ Analyses rétrospectives

Les biomarqueurs sont parfois analysés de façon rétrospective. Ces analyses doivent être réalisées sur des données issues d'essais cliniques contrôlés et randomisés afin d'assurer la comparabilité entre les patients ayant reçu le traitement à l'essai et ayant reçu le traitement standard. Ce fut par exemple le cas du Cetuximab, un anti-corps anti-EGFR utilisé dans le cancer colorectal, pour lequel seule une partie de la population répondait pendant les essais cliniques de phase II et III. En analysant rétrospectivement les tumeurs, il s'est avéré que seuls les patients n'ayant pas de mutations sur KRAS répondaient au Cetuximab. Suite à cette analyse rétrospective, la FDA a recommandé l'utilisation de test sur KRAS pour l'initiation d'un traitement par Cetuximab (37).

En France, cette analyse rétrospective permet d'obtenir des résultats considérés comme exploratoires et nécessitant la réalisation d'une étude prospective de confirmation de l'intérêt du biomarqueur et du test compagnon. Cependant, dans le cas où l'identification et la validation du biomarqueur n'est entreprise que postérieurement au développement de la thérapie (après sa commercialisation), la réalisation d'un nouvel essai randomisé et contrôlé n'apparaît pas plausible pour des raisons de délais et d'éthique car cela repousserait la mise à disposition d'un médicament déjà validé à la population et impliquerait une randomisation avec le traitement de référence alors que le traitement à l'essai a déjà démontré sa supériorité. Les analyses rétrospectives des échantillons prélevés prospectivement durant l'essai de validation de la molécule pourront alors être prises en compte (38).

Les analyses rétrospectives sont également envisageables dans le cadre d'essais dits « all-comers » qui prévoient l'inclusion de tous les patients indépendamment de la présence du biomarqueur à l'étude. Les biomarqueurs seront analysés rétrospectivement mais le plan d'analyse et l'hypothèse scientifique sont définis prospectivement. Ces designs peuvent être utilisés lorsque la prévalence de l'aberration dans la population est comprise entre 30% et 70%. Il n'apparaît donc pas nécessaire de sélectionner les patients sur la présence du biomarqueur sauf dans le but d'équilibrer leur répartition entre les différents bras des études. Ces designs sont plutôt utilisés en phase II quand l'analyse du biomarqueur est un objectif secondaire. Cette méthode peut permettre le repérage de biomarqueurs d'intérêt et la génération d'hypothèses qui devront être validées par des études confirmatoires. Bien que cette stratégie évite les contraintes de temps et de coûts liées à la mise en place de tests prospectifs, elle ne permet pas de prendre en compte les aberrations moléculaires pour les inclusions dans les essais cliniques et expose donc des patients à une thérapie ne leur étant peut-être pas profitable. De plus tous les patients ne fournissant pas forcément d'échantillons biologiques et tous les échantillons fournis n'étant pas forcément analysables, la puissance statistique de l'étude risque d'être réduite. De nouveaux designs d'essais de phase III incluant une démarche hypothético-déductive sont donc nécessaires (72).

❖ Schéma d'interaction biomarqueur/traitement

(ou design avec stratification en fonction du biomarqueur)

Ces essais sont menés chez l'ensemble des patients, ayant le biomarqueur ou pas. Le biomarqueur sert à stratifier les patients en deux groupes. Chaque patient dans chaque groupe est ensuite randomisé entre le traitement à l'essai et le traitement de référence. Il s'agit d'une double randomisation. La réalisation du test n'affecte pas le recrutement jusqu'à ce que le bras « biomarqueur négatif » soit plein. Les analyses qui seront réalisées et les critères de positivité qui seront appliqués doivent être définis avant le début de l'étude. Ce design est d'intérêt dans le cas de biomarqueurs ayant une faible prévalence (<30%) dans la population. Le test prospectif permet d'augmenter la prévalence de patients positifs dans l'essai afin d'atteindre une puissance statistique suffisante.

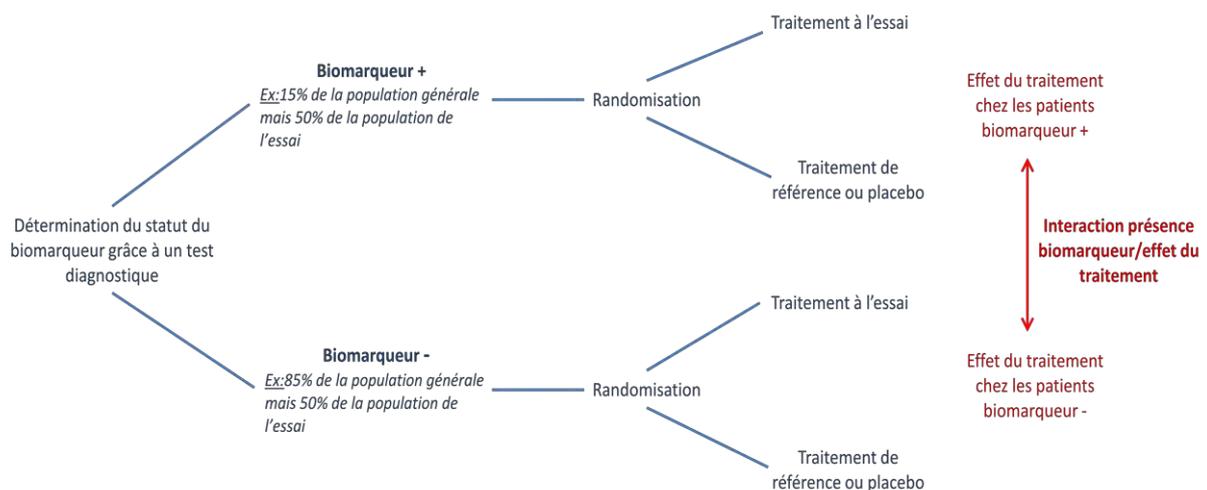


Figure 45: Essai de recherche d'interaction

Ce schéma d'étude est le seul à évaluer à la fois l'effet du traitement chez les patients exprimant le biomarqueur et chez ceux ne l'exprimant pas, ainsi que la relation entre la présence du biomarqueur et l'effet du traitement. La comparaison de l'effet du traitement entre les deux groupes permet de mettre en évidence une différence statistiquement significative, preuve du lien entre le biomarqueur et l'efficacité. Ce design permet donc la démonstration de la validation clinique et de l'utilité clinique du biomarqueur prédictif d'efficacité et du test compagnon. C'est un schéma de référence. Il peut être utilisé avant toute démonstration de l'intérêt du traitement ou pour confirmer des hypothèses obtenues par des analyses rétrospectives antérieures (61).

❖ Design d'enrichissement (ou design ciblé)

Ce design est utilisé lorsqu'il existe un fort rationnel biologique de non-efficacité chez les patients ne présentant pas le biomarqueur (données précliniques) ou lorsqu'il a été prouvé lors des précédentes études cliniques (phase I et II) que le traitement à l'essai n'apportait pas de bénéfice aux patients n'ayant pas le biomarqueur ou un faible bénéfice et une toxicité associée importante. La détermination du statut est réalisée chez tous les patients mais seuls les patients présentant le biomarqueur sont inclus dans l'essai et randomisés entre le traitement à l'essai et le traitement standard. C'est le design le plus fréquemment utilisé dans le cadre de co-développement d'une molécule et de son test compagnon. Ces études sont rapides et peu coûteuses car elles nécessitent moins de patients.

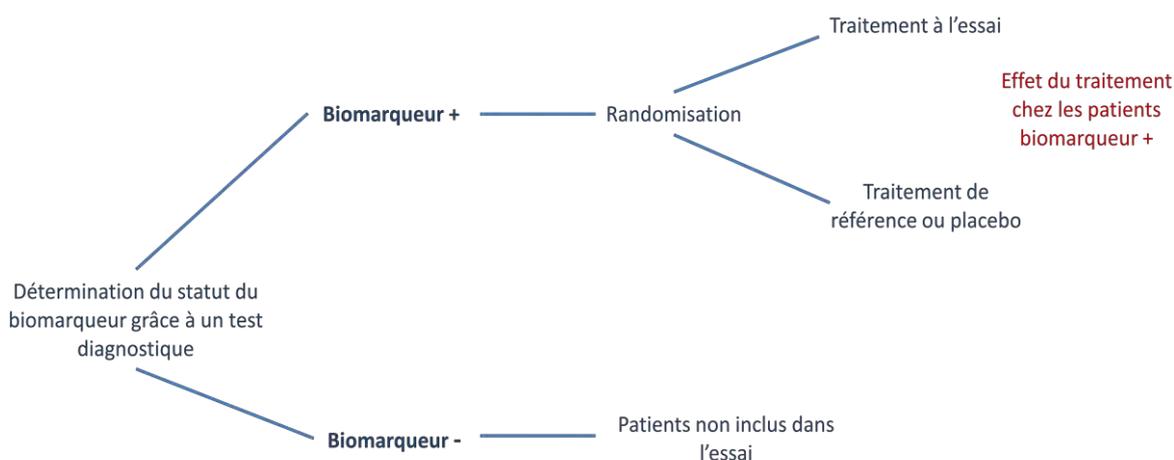


Figure 46: Design d'enrichissement

Ce schéma permet donc de mettre en évidence l'efficacité d'un traitement ciblé dans une sous-population de patients présentant un biomarqueur d'intérêt. Cependant, aucune donnée n'est générée quant à l'utilité clinique du test dans la sélection de la population car l'absence d'efficacité chez les patients ne présentant pas le biomarqueur n'est pas évaluée. L'AMM, si elle est accordée, sera donc restreinte aux seuls patients présentant le biomarqueur. Tous les patients devront réaliser le test afin de savoir s'ils peuvent recevoir le traitement ou non. Le risque de ce design est de priver une partie de la population d'un traitement potentiellement efficace. Il est donc recommandé d'avoir les accords préalables des autorités compétentes sur la validité des données permettant d'exclure les patients ne présentant pas le biomarqueur (61) (72).

Pour ces deux designs de médecine stratifiée, schéma d'interaction biomarqueur/traitement et schéma d'enrichissement, l'inclusion ou la répartition des patients dépend de la réalisation du test diagnostique. Un effort doit être fait sur la logistique des échantillons, l'analyse du ou des biomarqueurs et la communication des résultats. Il faudra ouvrir un nombre de sites reflétant le nombre d'évaluations nécessaires en lien avec la prévalence du biomarqueur d'intérêt. La difficulté de la médecine stratifiée est le nombre important d'évaluations nécessaires pour atteindre un nombre de patients à inclure suffisant. Ces études peuvent s'associer à des programmes type « Umbrella » de screening moléculaire comme SAFIR01 ou MOSCATO permettant d'augmenter leur capacité de screening.

❖ Design hybride

Il s'agit d'un design intermédiaire entre le schéma d'interaction marqueur/traitement et le design d'enrichissement. Les patients porteurs du biomarqueur d'intérêt sont randomisés entre le traitement à l'essai et le traitement standard alors que ceux non porteurs reçoivent un traitement standard identique ou différent de celui utilisé dans l'autre groupe. Ce design est choisi s'il existe déjà une preuve que l'efficacité du traitement dépend de la présence du biomarqueur et lorsque, pour le groupe de patient ne présentant pas de biomarqueur, l'efficacité d'un traitement donné (autre que le traitement à l'essai) est avérée et qu'il ne serait donc pas éthique de randomiser ces patients. Par exemple, dans l'essai ECOG 5202 mené sur des patients atteints de cancer du côlon au stade II, la détermination de deux biomarqueurs permet de distinguer les patients à haut risque de rechute suite à la chirurgie de ceux à faible risque. Seuls les patients à haut risque sont donc randomisés (oxaliplatine, leucovorin calcium et fluorouracil avec ou sans bevacizumab). Pour les patients à faible risque, le standard de prise en charge est de ne pas traiter, il ne serait donc pas éthique de les randomiser. Les biomarqueurs évalués permettent de distinguer cette sous-population à faible risque mais peuvent également avoir une valeur prédictive quant à la réponse au traitement à l'essai (73).

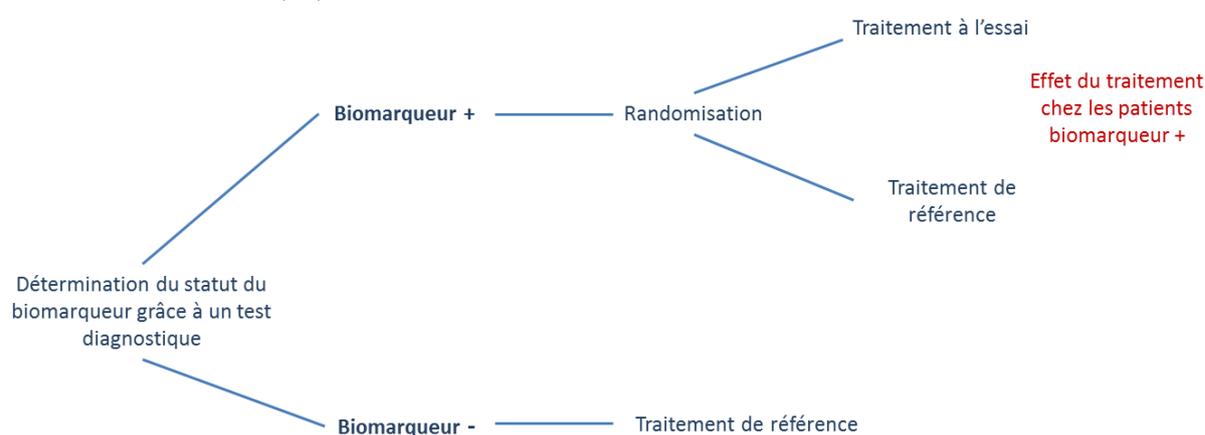


Figure 47: Design hybride

❖ Design adaptatif

Les designs adaptatifs permettent de planifier prospectivement des modifications sur un ou plusieurs aspects de l'étude suite à une analyse intermédiaire réalisée en cours d'étude. Le but est de pouvoir tester plusieurs hypothèses au sein d'une même étude. Le temps de développement est raccourci mais ces études sont chronophages dans leur mise en place notamment d'un point de vue statistique et gestion des données.

Les modifications peuvent porter sur plusieurs aspects tels que les bras de traitement, les types de patients inclus, les doses, les tailles d'échantillons. Dans le cas de phase III portant sur des thérapies ciblant des aberrations moléculaires, les designs adaptatifs sont d'intérêt lorsque plusieurs biomarqueurs sont potentiellement encore sélectionnables, lorsque plusieurs tests diagnostiques sont encore à l'essai ou bien encore lorsque les valeurs de positivité du biomarqueur ne sont pas encore précisément définies. Le design permettra alors de répondre aux questions en suspens tout en validant le traitement à l'essai dans la population cible. Le détail des différents types de designs adaptatifs possibles ne sera pas développé dans le cadre de cette thèse (74).

❖ Essais de comparaison de stratégies

Il existe un dernier design qui consiste à comparer directement deux stratégies différentes : la stratégie standard où le traitement de référence est administré à tous les patients et la stratégie où l'administration du nouveau traitement dépend de l'évaluation du biomarqueur. Les patients porteurs du biomarqueur d'intérêt reçoivent le nouveau traitement, ceux non porteurs reçoivent le traitement standard.

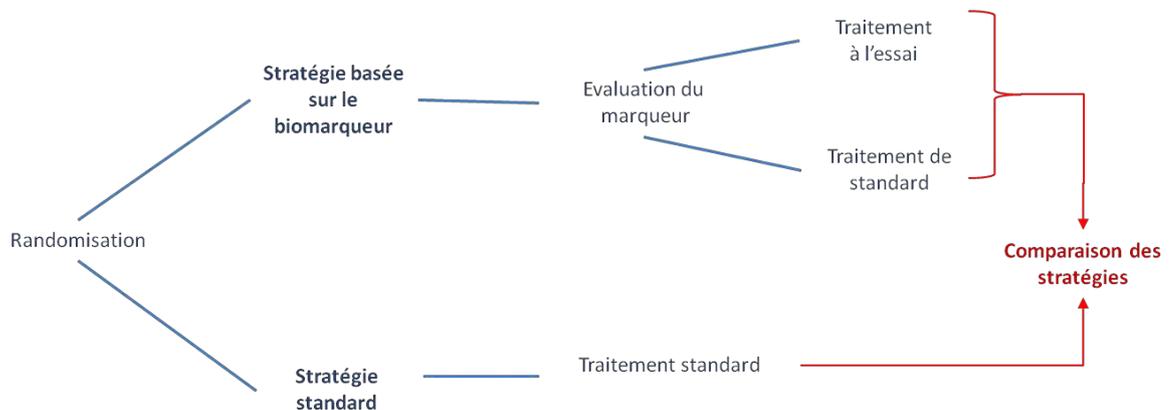


Figure 48: Etude de comparaison de stratégies (61)

Ce schéma ne permet pas de démontrer l'utilité clinique de la stratégie basée sur les biomarqueurs mais seulement sa supériorité par rapport à la stratégie standard. La comparaison porte donc sur l'ensemble des résultats obtenus avec la stratégie basée sur les biomarqueurs (traitement de référence et nouveau traitement) et sur l'ensemble des résultats obtenus avec la stratégie standard.

Conclusion

Beaucoup de designs d'essais cliniques sont donc envisageables dans le cadre de la médecine stratifiée. Le choix du design pour une thérapie ciblée spécifique repose sur des données cliniques, statistiques, éthiques mais également, en grande partie, sur des données scientifiques. Dorénavant, afin de développer des thérapies ciblant une population identifiable grâce à un biomarqueur d'intérêt, la place occupée par la recherche dite translationnelle au sein du développement clinique doit être reconsidérée.

3.3. Développement de la recherche translationnelle

Jusqu'ici les connaissances sur le mode d'action des molécules reposaient en grande partie sur les modèles animaux et on arrivait parfois en phase III sans qu'il ne soit vraiment maîtrisé. Les industriels du médicament estiment aujourd'hui nécessaire de comprendre plus tôt comment les molécules fonctionnent chez l'homme et comment elles agissent contre les tumeurs. La recherche sur les thérapies ciblées s'est accélérée ces dernières années, notamment grâce à une collaboration de plus en plus étroite entre la recherche fondamentale et la recherche clinique dans la compréhension des mécanismes d'action.

La recherche translationnelle, ou « de transfert », se situe entre ces deux domaines, elle permet un aller-retour incessant entre eux. La recherche translationnelle et la recherche clinique concrétisent les découvertes issues de la recherche fondamentale en trouvant leur application au lit du malade. Il s'agit d'un processus allant du patient au laboratoire et *vice-versa*.

L'action 5.1 du plan cancer 2014-2019 prévoit une meilleure intégration entre la recherche, l'innovation, la médecine et les soins au bénéfice du patient et de la société. La recherche translationnelle occupe donc une place de plus en plus importante au sein des essais cliniques en oncologie.

3.3.1. Recherche de biomarqueurs

La recherche de biomarqueurs commence dès la recherche fondamentale et se poursuit tout au long du développement des molécules. Plus un biomarqueur est développé tôt plus il a de chance d'être validé au cours des essais cliniques et de pouvoir accompagner une thérapie sur le marché. Dans le contexte de la cancérologie et plus particulièrement de la médecine de précision, une importance de plus en plus conséquente est donnée à la détection et au développement des biomarqueurs. Les biomarqueurs jouent un rôle crucial dans la sélection des patients qui sont les plus à même de bénéficier d'une thérapie ciblée donnée.

Selon la définition proposée par le National Institute of Health, un biomarqueur est un paramètre qui est objectivement mesuré et évalué comme un indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique. Un biomarqueur doit être fiable et précis. Il peut d'agir de mesures moléculaires (ADN, ARN et/ou protéines), de mesures cellulaires dans les fluides biologiques (sérum, plasma, sang, urines) ou dans les tissus (biopsies) ou encore de mesures radiologiques morphologiques ou fonctionnelles (scanner, IRM...) (9).

Il existe différents types de biomarqueurs :

- **De prédisposition** : Ils mettent en évidence un risque pour une personne de développer un cancer. Ils permettent la mise en place de dépistages renforcés voir de thérapies préventives.
- **Pronostiques** : Ils permettent d'évaluer le pronostic de la maladie c'est-à-dire de prédire l'évolution naturelle du cancer, bonne ou mauvaise. Cette évaluation est indépendante de toute intervention thérapeutique, elle peut aussi bien être réalisée sur des patients non traités que sur des patients ayant des traitements hétérogènes. La détermination des

biomarqueurs pronostiques peut avoir des conséquences sur la prise en charge des patients. En effet, la détermination du risque d'évolution de la maladie ou du risque de rechute joue sur la décision de réaliser une chirurgie ou encore de mettre en place un traitement systémique adjuvant.

- **Prédicatifs** : Ils sont utilisés pour prédire la réponse potentielle à une intervention thérapeutique. Ils permettent de déterminer quels patients seraient les plus à même de bénéficier d'un traitement mais également d'exclure des patients qui seraient susceptibles de développer des effets indésirables. Ils sont le plus souvent binaires, c'est à dire qu'ils séparent les patients en deux sous-groupes distincts en fonction de la présence ou pas du biomarqueur d'intérêt. Dans le cadre du développement de nouvelles thérapies ciblées en cancérologie, les biomarqueurs prédictifs sont les plus recherchés et il s'agit souvent d'aberrations génomiques.
- **Pharmacodynamiques** : Ils servent à mesurer l'efficacité du traitement afin de moduler la dose pour obtenir la dose optimale chez un patient donné. Les biomarqueurs pharmacodynamiques sont également une aide dans le processus de validation de la cible.

Nous nous intéressons, dans le cadre de cette thèse, principalement aux biomarqueurs prédictifs. Il faut cependant noter que certains biomarqueurs peuvent avoir plusieurs fonctions, par exemple être à la fois pronostiques et prédictifs. C'est le cas du récepteur tyrosine kinase HER2 dont la surexpression est un facteur pronostic négatif dans le cancer du sein mais également un facteur prédictif de réponse à l'Herceptin® (trastuzumab). De plus, plusieurs biomarqueurs prédictifs peuvent être utilisés (simultanément ou indépendamment) afin de prédire la réponse à une même thérapie (75).

La recherche et la validation de biomarqueurs ayant une vraie valeur médicale ajoutée sont des processus longs et complexes mais aussi risqués car un mauvais biomarqueur peut mener à l'échec du développement d'une molécule. Les biomarqueurs des tumeurs tels que les aberrations génomiques sont utilisés pour le diagnostic, la prévention et les décisions thérapeutiques. Pour pouvoir utiliser un biomarqueur dans la pratique clinique, il faut donc démontrer son bien-fondé. La validation d'un biomarqueur doit commencer bien en amont du développement de la molécule à laquelle il est associé. Le développement d'un biomarqueur est donc intégré au développement des nouvelles thérapies. Cependant, leur aboutissement reste marginal, peu de biomarqueurs utilisés en développement sont mis sur le marché. Par exemple, après 15 ans de recherche sur les biomarqueurs de l'angiogenèse et plus de 2500 références sur PubMed, aucun biomarqueur n'est aujourd'hui approuvé. De plus, certains biomarqueurs peuvent n'être découverts que postérieurement au développement et à la mise sur le marché du médicament.

Le développement d'un biomarqueur prédictif se fait en plusieurs étapes ; il existe quatre points cruciaux : la découverte, la validité analytique du test permettant de mesurer ce biomarqueur et la validité et l'utilité clinique du biomarqueur.

- La **recherche** et la **découverte** des biomarqueurs se font généralement relativement en amont du processus de développement d'une thérapie : en recherche fondamentale lors de la découverte de la molécule, en préclinique ou durant les phases cliniques précoces. A ce stade, les biomarqueurs sont évalués en analysant rétrospectivement des échantillons de

tissu. Plusieurs biomarqueurs potentiels sont analysés pour une même thérapie afin d'identifier un biomarqueur candidat prometteur pour la suite du développement. Il est possible que plusieurs biomarqueurs candidats soient retenus. Leur validation sera alors plus complexe, il faudra valider chaque biomarqueur indépendamment puis valider l'association des biomarqueurs car il peut exister des interactions entre les différents biomarqueurs.

- La **validité analytique** du test doit ensuite être évaluée. Le test doit permettre de mesurer le biomarqueur de manière reproductible, précise et fiable. La reproductibilité du test peut éventuellement être évaluée via plusieurs laboratoires. Le test doit être spécifique et sensible au biomarqueur. Les seuils de positivité et négativité du biomarqueur doivent être définis. Le délai de réalisation de l'analyse doit être compatible avec l'intégration dans la pratique clinique. Cette validation du test concerne l'ensemble des étapes d'analyse allant de la préparation des échantillons à la délivrance du résultat. Cette validation analytique est souvent réalisée durant les phases II afin qu'un test validé soit disponible pour le début des phases III où l'on cherchera à valider le biomarqueur.
- La **validité clinique** d'un biomarqueur permet d'établir que la présence du biomarqueur est corrélée à une réponse clinique spécifique et mesurable. Cette validation doit reposer sur une analyse prospective. L'idéal est d'utiliser un test unique et analytiquement validé ainsi qu'un laboratoire unique afin d'éviter les variations inter-laboratoires. La validité clinique est démontrée lors des essais cliniques de phase III.
- Enfin, l'**utilité clinique** d'un biomarqueur consiste à prouver que le fait de mesurer ce biomarqueur et de l'utiliser dans la décision thérapeutique a un effet bénéfique pour le patient par rapport aux standards de prise en charge. La survie globale ou la survie sans progression sont alors les critères de choix. L'utilité clinique d'un biomarqueur peut être démontrée lors des essais de phase III lorsque les designs le permettent ou lors des phases cliniques post-AMM.

Les deux derniers points, validité et utilité clinique, peuvent être mis en évidence lors des essais cliniques. La validation de ces biomarqueurs nécessite des adaptations des designs classiques des essais cliniques, adaptations décrites dans la partie 3.2.2 de cette thèse (65) (62).

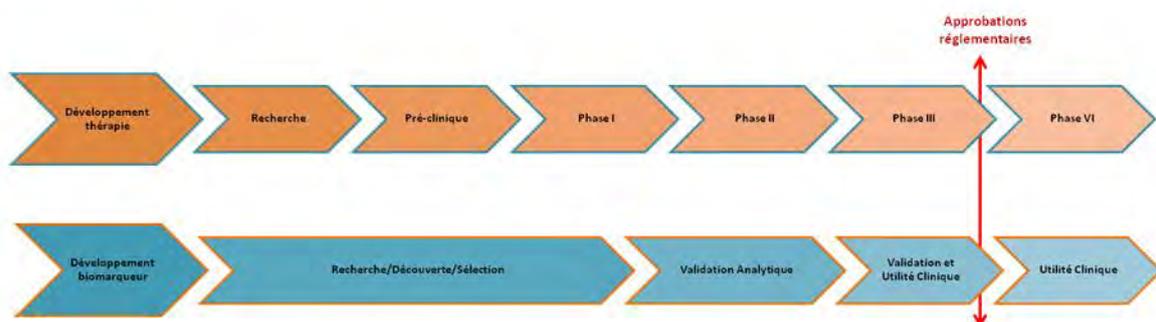


Figure 49: Co-développement d'une thérapie et de son biomarqueur

Les biomarqueurs font partie intégrante du processus de développement des nouvelles thérapies ciblées en oncologie. Afin de permettre l'évaluation des biomarqueurs durant les essais cliniques de phase I, II et III, plus de matériel biologique doit être prélevé aux patients. Le matériel le plus utilisé pour l'analyse des biomarqueurs est la biopsie tumorale.

3.3.2. Matériel biologique et essais cliniques

Le développement de la médecine personnalisée et l'augmentation de l'importance accordée à la recherche de biomarqueurs nécessitent une diversification et une augmentation du matériel biologique prélevé au cours des essais cliniques. Le matériel biologique prélevé permet de réaliser les tests nécessaires à la validation des biomarqueurs mais aussi à la génération d'hypothèses sur de potentiels biomarqueurs. Ces tests sont réalisés sur du tissu tumoral récupéré en réalisant des chirurgies des tumeurs primaires ou des biopsies des sites métastatiques.

La qualité de l'évaluation des aberrations moléculaires dépend d'un certain nombre de facteurs liés au matériel biologique qui est prélevé comme la qualité du tissu, le respect des protocoles de manipulation des échantillons, la taille de l'échantillon ou encore son contenu (65). Une attention toute particulière doit donc être accordée aux études de faisabilité sur le sujet de la collection des échantillons biologiques.

La qualité du tissu est fonction de l'âge du tissu et de la méthode de conservation utilisée. Les tissus frais congelés sont préférés aux tissus fixés au formol et inclus dans la paraffine (FFIP) car ils reflètent mieux l'état de la pathologie lors du prélèvement, notamment après de nombreuses lignes de traitement. Ils garantissent ainsi la comparabilité à de futurs échantillons post-progression. De plus la qualité de l'ADN et de l'ARN est meilleure sur les tissus frais congelés car certaines méthodes de fixation utilisées pour les tissus FFIP peuvent les dégrader et ainsi empêcher certaines analyses. Cependant, de plus en plus de protocoles sont développés afin de pouvoir mieux travailler sur des tissus FFIP. Les techniques et les délais de fixation et de déshydratation sont améliorés.

D'autres facteurs peuvent influencer sur la qualité des prélèvements tumoraux comme la réalisation du prélèvement lui-même, le temps de congélation, la préparation des blocs et des lames, le choix des zones à analyser ainsi que les conditions de transport du matériel. En fonction du type d'analyses réalisées sur les échantillons de tumeur (FISH, ICH...), certains types d'échantillons seront préférés et des protocoles de manipulation peuvent parfois être imposés. Lors des essais cliniques, les procédures de manipulation des échantillons doivent être bien définies et respectées par tous les centres afin d'assurer l'obtention de données statistiquement exploitables. Elles doivent cependant rester compatibles avec la pratique courante afin d'être réalisables une fois le produit sur le marché.

Afin de pouvoir tester les aberrations moléculaires, une certaine quantité de matériel biologique est nécessaire. Une quantité trop faible de tissu ou d'acides nucléiques peut nuire à la sensibilité du séquençage car l'amplification enzymatique devra alors être plus importante risquant ainsi de gêner la détection des aberrations. Certaines tumeurs primaires ou métastases sont petites ce qui limite la taille des biopsies obtenues. De plus, les prélèvements tumoraux peuvent contenir des cellules tumorales mais également des cellules de tissus normaux et des composants du stroma ce qui affectent la sensibilité de détection des aberrations tumorales en créant un bruit de fond. Une microdissection au laser est possible afin de séparer le tissu tumoral du reste mais cette technique est longue et ajoute un risque supplémentaire de dégradation des acides nucléiques.

Lors des visites de mise en place des études, la collection des échantillons biologiques doit être bien expliquée à tous les intervenants du circuit. Chaque intervenant joue un rôle crucial dans le bon déroulement de la recherche translationnelle d'un essai clinique. De plus, les prélèvements réalisés dans le cadre d'essais cliniques de médecine personnalisée conditionnent parfois l'inclusion des patients dans l'étude, cette étape de formation des équipes est donc fondamentale (72).

- L'investigateur a un rôle majeur d'information et d'éducation du patient lors de la signature du consentement. En effet, le patient doit être informé de tous les échantillons biologiques qui seront collectés, de ce qui sera analysé sur chaque échantillon et de ce à quoi serviront les résultats. Le patient doit aussi avoir conscience de l'impact potentiel des résultats sur ses futurs traitements. De plus, l'investigateur doit également être convaincu par l'hypothèse scientifique de médecine personnalisée sur laquelle repose l'essai et de l'intérêt des analyses translationnelles qui seront réalisées sur les échantillons de ses patients.
- Les ARC (Attaché de Recherche Clinique) ont un rôle essentiel dans la gestion des échantillons biologiques prélevés pendant les études cliniques, ils sont à l'interface entre le sponsor et l'équipe clinique du centre. Ils doivent travailler en étroite collaboration avec le pathologiste. Pour cela, ils disposent d'un outil essentiel : le manuel de laboratoire détaillant tous les types de prélèvements qui doivent être faits, les procédures de traitement des échantillons, les conditions de stockage, les modalités d'envoi...
- Le pathologiste est responsable de l'identification des échantillons, des contrôles-qualités, des préparations des échantillons et de l'organisation de l'envoi des échantillons. Le nombre de blocs tumoraux doit être bien réfléchi lors de l'écriture du protocole afin de permettre aux pathologistes de garder une partie des biopsies réalisées en cas de besoin d'analyse une fois le patient sorti d'étude. Dans certains établissements, les règlements intérieurs interdisent tout envoi de biopsies tumorales, seules des sections de ces biopsies peuvent alors être récupérées.

La mise en place d'un laboratoire centralisé permet d'avoir une homogénéité dans les méthodes d'analyse et d'interprétation. C'est également fortement recommandé pour les soumissions. Pour les échantillons conditionnant l'inclusion des patients, le laboratoire central a un rôle clé car les analyses doivent être de qualité et être faites rapidement. Généralement, un délai de 10 jours ouvrés est convenu depuis la réception des échantillons par le laboratoire jusqu'à la communication des résultats aux centres. Pour les autres échantillons, une analyse régulière est tout de même conseillée afin d'anticiper les problèmes d'échantillons non évaluables (morphologie du tissu, nombre de cellules tumorales, méthode de fixation). La puissance statistique de l'étude peut être impactée si un certain nombre d'échantillons ne sont pas évaluables.

Il faut également être attentif aux réglementations des différents pays. En effet, dans certains pays, les réglementations interdisent la sortie du territoire des blocs de tumeur des patients et d'autres rendent obligatoire la restitution du matériel tumoral restant. En Chine par exemple, les blocs de tumeurs ne peuvent pas sortir du territoire, il faut donc prévoir un laboratoire local pour analyser les échantillons. De plus, les comités d'éthique peuvent avoir des avis différents quant à

l'étendue des analyses génomiques réalisées, quant aux conditions de stockage des échantillons ou quant au besoin de faire re-consentir le patient pour la réalisation d'analyses additionnelles.

Le statut des aberrations pouvant changer entre la tumeur primaire et les métastases, l'âge de l'échantillon peut être problématique, notamment dans les études prospectives pour lesquelles la connaissance de l'état actuel de la maladie est essentielle. Une tumeur est constituée d'une mosaïque de clones cellulaires issus de plusieurs cellules anormales. C'est ce qu'on appelle l'hétérogénéité tumorale. Il est possible de trouver une hétérogénéité intra-tumorale dans une même tumeur ou bien une hétérogénéité entre la tumeur primaire et les métastases, ou encore entre les différentes métastases. Cette hétérogénéité résulte d'une évolution indépendante des anomalies génomiques entre les différentes régions tumorales due à des pressions sélectives différentes, naturelles par l'organisme ou thérapeutiques via les différentes lignes de traitement reçues. Cette évolution génomique spatiale et temporelle suit les principes de la théorie de Darwin.

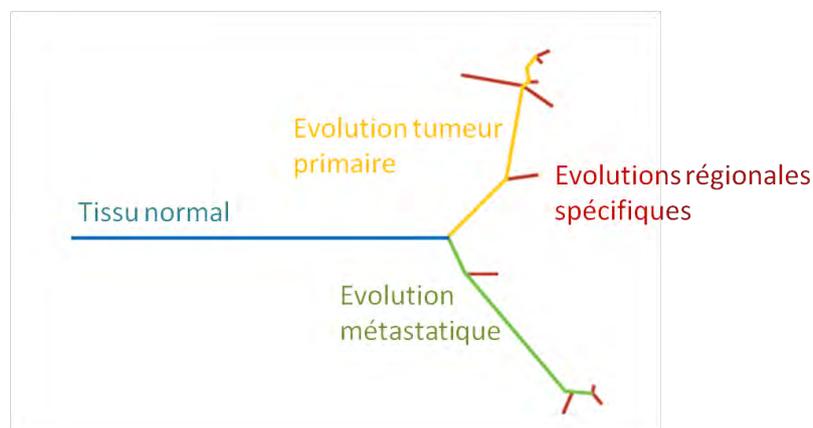


Figure 50: Evolution spatio-temporelle des aberrations génomiques d'une tumeur

Dans le cancer du sein, plusieurs études ont comparé le statut d'expression des récepteurs hormonaux et HER2 entre tumeur primaire et récidives régionales et/ou systémiques et ont mis en évidence des taux de discordance conséquents (10 à 40% en fonction du type de récepteur) et des erreurs de diagnostic, de pronostic et de décision thérapeutique au stade métastatique (33).

Ceci constitue un grand challenge pour la mise en place de la médecine personnalisée car cette hétérogénéité impacte sur la réponse mais également sur la résistance aux traitements. Le plus souvent, le choix de la thérapie ciblée à administrer se base sur la recherche des caractéristiques moléculaires d'une seule biopsie. Avec une tumeur hétérogène, le risque est de proposer une thérapie ciblée uniquement efficace sur une sous-population de cellules cancéreuses. Seule une vue partielle du cancer, une photographie instantanée des mutations propres à une sous-population de cellules cancéreuses est considérée. Plusieurs biopsies doivent donc être réalisées dans le temps et dans l'espace afin de pouvoir déterminer l'aberration dominante du cancer. C'est cette aberration qui va être ciblée lors de la mise en place du traitement. Si une rechute est observée, une biopsie doit être refaite afin de déterminer à nouveau l'aberration dominante. Des approches avec plusieurs produits ou avec un produit ciblant plusieurs voies de signalisation semblent adaptées au vu de la diversité des aberrations qui existent au sein d'un même cancer.

L'étude de ces phénomènes d'hétérogénéité et la compréhension des évolutions moléculaires des tumeurs permettent d'identifier les aberrations moléculaires impliquées dans la progression du cancer et dans les mécanismes de résistance (apparition de mutations de faible fréquence) mais aussi les aberrations à l'origine du développement du cancer (celles présentes sur le « tronc »). Ces aberrations sont censées être présentes dans tous les sous-types et toutes les métastases, leur fréquence est donc généralement plus élevée. Elles peuvent être visées par des thérapies ciblées spécifiques. Cependant, il est possible que des sous-types tumoraux ne soient plus dépendants de ces aberrations fondatrices. En ciblant directement ces aberrations, la médecine personnalisée prend toute son importance dans le traitement des tumeurs primitives (46) (32). Le développement de méthodes permettant de quantifier l'hétérogénéité tumorale et l'instabilité génomique pourrait permettre de mieux estimer le risque de développer des résistances aux thérapies ciblées que ce soit au stade primitif ou au stade métastatique.

Idéalement, il faudrait pouvoir disposer des caractéristiques de la totalité des différentes sous-populations de cellules cancéreuses avant de décider du (ou des) traitement(s). De plus en plus de biopsies sont prévues, acceptées et même recommandées dans le cadre des essais cliniques. Elles peuvent être réalisées avant, pendant ou après le traitement. Elles sont considérées comme un outil d'aide au développement de biomarqueurs prédictifs, de compréhension de la biologie des cancers (phénomènes de résistance, d'évolution et d'hétérogénéité), d'adaptation du traitement en temps réel et de vérification de critères d'inclusion dans le cas d'essais cliniques évaluant des thérapies ciblant une aberration moléculaire. Cependant, le nombre de prélèvements d'échantillons tumoraux (tumeurs primaires ou métastases) ne peut être infini. Ces gestes invasifs ne sont pas sans risque pour le patient, notamment lorsqu'il s'agit de sites moins accessibles. Les principaux risques sont liés au geste chirurgical lui-même (infection, hémorragie) ou à ce qui l'entoure, comme l'anesthésie. Il existe également un risque d'ensemencement tumoral et de dégénérescence maligne d'une lésion bénigne.

L'utilisation des cellules tumorales circulantes (CTC) et de l'ADN tumoral circulant dans le sang pourrait être une alternative aux problèmes liés à l'hétérogénéité tumorale.

3.3.3. Biopsies liquides

La caractérisation moléculaire des tumeurs devrait, idéalement, pouvoir être réalisée sur du matériel tumoral récent. Le prélèvement d'échantillons tumoraux ne pouvant être répété à l'infini, de nouveaux types de biomarqueurs sont nécessaires.

❖ Définition

Les tumeurs primaires et les métastases sont des amas de cellules autour desquelles une vascularisation se met en place. Les échanges entre le sang et les tumeurs sont nombreux et bidirectionnels.

Les cellules tumorales circulantes (CTC) et l'ADN tumoral circulant constituent le matériel tumoral circulant ; ils sont relargués dans la circulation sanguine. Au stade métastatique, les CTC circulent en permanence dans le sang, relarguées par la tumeur primaire et/ou par les différentes métastases, afin de coloniser d'autres organes. Leur numération est donc possible. L'ADN tumoral circulant se retrouve quant à lui dans la circulation sanguine par un processus naturel de dégradation des cellules qui est amplifié dans les cellules tumorales (turnover cellulaire plus rapide). Ce processus de relargage peut-être favorisé en cas d'augmentation de l'apoptose ou de la nécrose suite à l'action de thérapies anticancéreuses.

L'ADN tumoral circulant ainsi que l'ADN contenu dans les CTC peut être quantifié et caractérisé afin d'analyser les aberrations moléculaires.

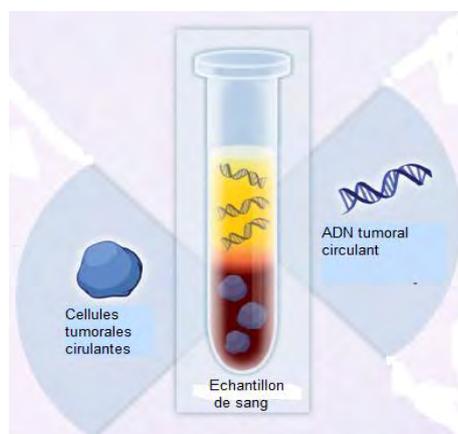


Figure 51: CTC et ADN tumoral circulant

Les CTC et l'ADN tumoral circulant pourraient donc constituer une nouvelle classe prometteuse de biomarqueurs tumoraux dits biomarqueurs liquides. En effet, une simple prise de sang permet de récupérer ces deux éléments et de les analyser, il s'agit de biopsie liquide. Cela permet d'avoir une vision de l'ensemble des mutations génétiques présentes dans l'ensemble des localisations tumorales du patient. L'examen peut être répété régulièrement sans risque pour le patient. C'est un examen non invasif permettant une analyse des aberrations nettement plus rapide que l'analyse via des coupes de prélèvements tumoraux (76).

❖ Fonctions du matériel tumoral circulant

L'analyse moléculaire des CTC et de l'ADN tumoral circulant permet l'identification des patients les plus à même de recevoir une thérapie du fait de la présence de telle ou telle aberration. A la différence des biopsies, cette analyse pourra être répétée plus facilement en amont de chaque nouvelle ligne de traitement ou à la suite de chaque progression afin de comprendre les mécanismes de résistance. De plus, cette méthode permet d'avoir une vision plus globale de la maladie chez le patient et de l'évolution du cancer à travers les mutations successives. L'identification des aberrations les plus importantes (mutations initiatrices du processus tumoral, mutations responsables de résistance) est donc facilitée et des thérapies appropriées pourraient être mises en place. Des associations de thérapies ciblées pourraient être envisagées afin de freiner l'évolution du cancer tout en anticipant les phénomènes de résistance, comme c'est déjà le cas pour les trithérapies contre le VIH (77).

Le risque de rechute est évaluable grâce au taux de matériel tumoral circulant dans le sang. Les rechutes peuvent être repérées de manière plus précoce que via les méthodes conventionnelles de détection. Cette détection précoce permet la mise en place rapide de traitements adaptés afin d'améliorer le pronostic des patients. Plus il y a d'éléments dans le sang, plus le risque de rechute est important. Dans le cancer du sein, un taux de CTC supérieur ou égal à 5/7.5mL de sang durant la période de rémission est un facteur de mauvais pronostic (diminution de la survie globale moyenne) (33). Dans la plupart des cancers, la quantité d'éléments circulants dans le sang est proportionnelle au volume tumoral. Cette méthode pourrait également être utilisée dans le diagnostic initial de la maladie.

Le taux de matériel tumoral circulant permet également d'améliorer le suivi des réponses thérapeutiques. L'efficacité des traitements pourrait être suivie plus régulièrement et de manière plus sensible que via les évaluations radiologiques qui sont généralement réalisées tous les 2 mois. Ce suivi plus régulier est important afin de pouvoir mettre en place un autre traitement aussi vite que possible en cas d'absence de réponse ou de développement de résistance. La valeur seuil de 5 CTC /7.5mL de sang dans le cancer du sein est également prédictive de la réponse à une thérapie. Si, après un cycle de traitement, le taux de CTC est devenu inférieur à 5/7.5mL de sang, la survie sans progression est augmentée d'un facteur 3 (76).

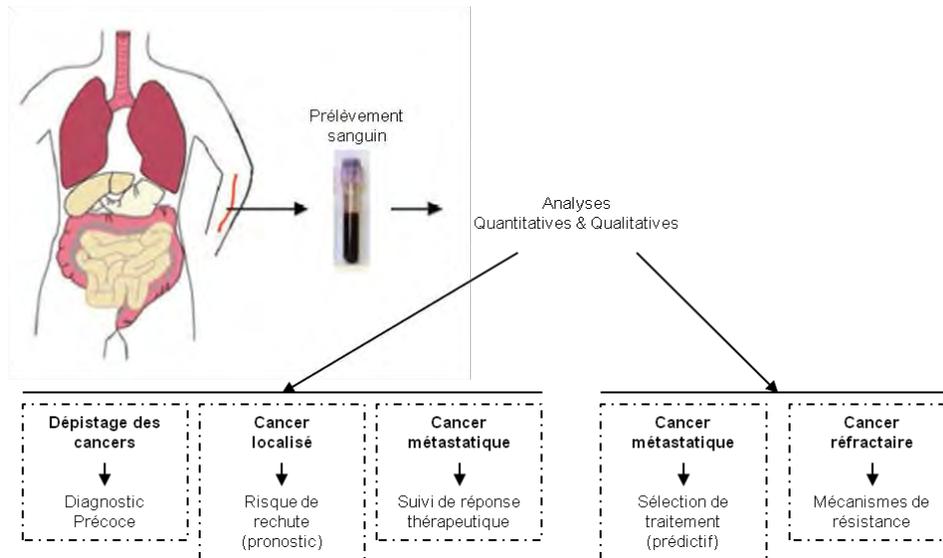


Figure 52: Fonctions du matériel tumoral circulant

Plusieurs autres fonctions peuvent également être envisagées : analyse moléculaire de tumeurs primaires non opérables, screening à plus large échelle aidant au recrutement des essais de médecine personnalisée ou stratifiée, mise au point de thérapies ciblant directement les CTC et bloquant ainsi la dissémination des cancers, découverte de potentielles nouvelles cibles thérapeutiques ...

❖ Etudes

Les techniques de sélection des CTC dans le sang incluent une étape de filtration (les CTC sont plus grosses que les autres cellules du sang) et une étape de reconnaissance par affinité en utilisant par exemple des anti-corps. Un test de détection et de quantification des CTC a été autorisé par la FDA. Il s'agit du test CellSearch[®] mis au point par le laboratoire Veridex. Ce test permet de reconnaître les CTC grâce à des critères morphologiques (présence d'un noyau, marquage positif des cytokératines 8, 18 et 19 et marquage négatif de l'antigène pan-leucocytaire CD45). Cependant, son utilisation en routine n'a pas encore été recommandée dans tous les types de cancer car l'utilité clinique du dosage des CTC n'y a pas encore été démontrée (33).

De nombreuses études sont en cours, notamment dans le cancer du sein, afin de démontrer la pertinence clinique des CTC et de l'ADN tumoral circulant en tant que biomarqueurs pronostiques et prédictifs des cancers.

Des études préliminaires ont été réalisées par le MD Anderson's Institut, 80 à 90% de similarité ont été trouvés entre les aberrations évaluées dans le sang et dans les biopsies tumorales (46). Dans le même esprit, les chercheurs du Centre Georges-François Leclerc (Dijon) ont mis au point un protocole permettant de savoir si les CTC retrouvées chez des patients cancéreux (cancers du sein, du poumon ou du côlon) sont porteuses de caractéristiques biologiques tumorales permettant le choix d'une thérapie ciblée.

Une étude, prévoyant d'inclure 1000 femmes atteintes d'un cancer du sein métastatique hormono-dépendant, a débuté en février 2012 à l'Institut Curie. Cette étude a pour but d'évaluer l'intérêt médico-économique de l'utilisation des CTC comme aide au choix du traitement de première ligne métastatique. Les patientes sont réparties en deux groupes, un groupe recevant de la chimiothérapie ou de l'hormonothérapie en fonction de critères cliniques et un groupe recevant un traitement en fonction du nombre de cellules tumorales détectées (chimiothérapie si $\geq 5/7.5\text{mL}$, hormonothérapie si $< 5/7.5\text{mL}$). C'est donc l'intérêt pronostique des CTC qui est évalué (78).

D'autres études cliniques évaluent également la capacité de suivi des réponses thérapeutiques des CTC et de l'ADN tumoral circulant. Ces études doivent montrer que le dosage précoce de ces éléments est un outil dynamique pour l'adaptation de la thérapie. Pour cela, leurs taux sont surveillés et s'ils restent élevés, les patients sont randomisés entre la poursuite du traitement initié (avec une éventuelle adaptation en fonction de critères cliniques) et une adaptation précoce basée sur le taux de matériel tumoral circulant. Une étude conduite par Dawson et ses collaborateurs a montré que le suivi de l'ADN tumoral circulant s'avérait plus dynamique et présentait une meilleure corrélation aux variations de la masse tumorale que le suivi des CTC (33).

Présenté lors du congrès de l'ASCO 2014 (American Society of Clinical Oncology), un tout premier test a démontré son efficacité dans la détection des mutations des gènes BRAF et KRAS, associées à l'échec des anticorps monoclonaux anti-EGFR dans le traitement du cancer colorectal. Le dispositif, dénommé Intplex, a été testé chez 106 patients, en comparant l'analyse du tissu tumoral à l'analyse de l'ADN tumoral circulant. Il s'agit de la première évaluation clinique prospective en aveugle de ce type. Les résultats de cette étude ont été publiés dans la revue *Nature Medicine* le 23 mars 2014. Ce test est simple, rapide (2 jours en moyenne), de faible coût et peu invasif pour le patient. Il permet également de fournir des données quantitatives pour mesurer le pronostic et le risque de rechute et pour suivre la réponse à un traitement. Il pourrait être adapté à d'autres mutations et à d'autres cancers (79).

Lors du congrès de l'AACR (American Association for Cancer Research) qui s'est déroulé en Avril 2015 à Philadelphie, le Professeur Nicholas Turner a présenté les résultats de l'étude BEECH. Le but de cette étude est la détermination de la dose du AZD5363 (inhibiteur d'AKT 1-3) en association avec le paclitaxel dans les cancers du sein HER2-négatifs, avancés ou métastatiques. Une analyse prospective de la quantité d'ADN tumoral circulant a été incorporée à cette étude pour mettre en évidence la capacité de prédiction de résistance ou de progression de cette méthode. Des échantillons de plasma ont été collectés à l'inclusion, chaque semaine pendant le premier cycle de traitement puis au début de chaque cycle. Ces échantillons ont été analysés par ddPCR. L'analyse des quantités d'ADN tumoral circulant suggère qu'une absence de diminution du taux d'ADN tumoral circulant dans le sang est prédictive d'une progression précoce (80).

❖ **Limites des biopsies liquides**

Quelques points restent à améliorer avant de pouvoir utiliser les CTC et l'ADN tumoral circulant de manière plus systématique. Des nouveaux marqueurs des éléments circulants doivent être développés afin de mettre au point des techniques de détection plus sensibles et plus performantes, tout en maintenant la spécificité. C'est-à-dire qu'il faudrait pouvoir augmenter le nombre d'éléments détectés et le nombre de patient chez qui ces éléments sont détectables, tout en restant sûrs que ce sont bien des éléments tumoraux.

La quantité d'ADN tumoral circulant varie beaucoup en fonction du type de cancer et du stade de la maladie mais également en fonction des individus. Les taux les plus faibles sont observés aux stades précoces et lorsque la maladie est résiduelle. La sensibilité des techniques de détection doit donc être améliorée ainsi que leur capacité à distinguer l'ADN tumoral circulant de la totalité de l'ADN circulant dans le sang.

Actuellement, quelques centaines de CTC par millilitre de sang peuvent être détectées par le test CellSearch[®]. Leur détection repose sur la présence d'un marqueur membranaire de type épithélial (EpCAM). Cependant, seulement 10% des CTC du sang portent ce marqueur. Beaucoup de CTC échangent cette caractéristique épithéliale pour des caractéristiques mésenchymateuses par un processus appelé «transition épithélio-mésenchymateuse». Ces CTC transformées seraient principalement responsables de la formation des métastases. Il est donc primordial d'améliorer les techniques afin de détecter l'ensemble des CTC (76). De plus, la caractérisation des CTC doit être réalisée dans les 96h suivant le prélèvement, ce qui exclut toute possibilité de centralisation de l'analyse et expose donc à une variabilité inter-laboratoire.

De plus, les mêmes types de difficultés que celles qui ont été présentées pour l'analyse des échantillons de tumeurs doivent également être prises en compte : validation et standardisation des méthodes (détection, énumération et caractérisation moléculaire), traitement, analyse et stockage des données collectées, ciblage des anomalies génétiques présentant un intérêt thérapeutique...

❖ **Conclusion**

Le remplacement des biopsies, gestes relativement invasifs, par de simples prises de sang ouvre de nouvelles perspectives dans la prise en charge des cancers. Plus de matériel biologique pourrait être prélevé aux patients dans les essais cliniques facilitant ainsi la recherche de biomarqueurs des cancers et donc le développement de nouvelles thérapies ciblées. Cette révolution clinique pourrait permettre d'aller plus loin dans le concept de la médecine personnalisée.

Les prélèvements sanguins permettent également l'analyse des protéines et des métabolites produits par la tumeur (protéome et métabolome). Cependant, les performances de ces approches (sensibilité, reproductibilité, fiabilité...) sont encore insuffisantes pour identifier et quantifier des marqueurs protéiques quantitativement mineurs dans un fluide biologique complexe comme le sang.

Conclusion

Les essais cliniques en oncologie nécessitent des adaptations méthodologiques par rapport aux autres aires thérapeutiques du fait de la gravité de la maladie et de la toxicité des agents thérapeutiques anticancéreux. Ces changements concernent les méthodes de chaque phase du développement, dont les critères d'évaluation, et doivent s'adapter aux différentes avancées et découvertes scientifiques en oncologie.

La recherche en cancérologie a beaucoup progressé ces dernières années notamment dans la compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans les processus d'oncogenèse et de résistance. Ces avancées ont permis de réactualiser le concept de médecine personnalisée avec l'évaluation des aberrations moléculaires à l'origine des tumeurs. La médecine personnalisée permet une individualisation de la prise en charge des patients depuis le diagnostic jusqu'à la prise en charge thérapeutique en passant par la détermination du pronostic. De nombreux essais cliniques sont menés en France et dans le monde afin de mieux comprendre les aberrations moléculaires des cancers et de démontrer l'intérêt de la médecine personnalisée dans l'amélioration de la prise en charge des patients.

La médecine personnalisée bouscule les schémas habituels des essais cliniques et a donc des conséquences sur leurs conceptions et leurs réalisations. Tout d'abord, des challenges techniques et scientifiques ont dû être relevés tel que le développement, la validation et l'intégration dans les essais cliniques de techniques d'identification des aberrations moléculaires, ou encore le développement de la recherche de biomarqueurs des thérapies ciblées grâce à l'augmentation de la place de la recherche translationnelle dans les essais cliniques. De potentiels impacts éthiques et sociaux doivent également être pris en compte comme les conséquences des résultats d'analyses génomiques ou la nécessité d'adapter la formation des professionnels de santé. Enfin, des adaptations méthodologiques des essais cliniques ont été développées afin de pouvoir répondre aux questions soulevées par le concept de médecine personnalisée : identification de différences significatives sur de petits groupes de patients sélectionnés en fonction de leurs aberrations moléculaires, validation de biomarqueurs prédictifs et accompagnement des traitements par des tests compagnons.

Tout au long de ce manuscrit, l'évaluation des aberrations moléculaires concernait les aberrations liées aux oncogènes inducteurs du processus tumoral (amplifications d'oncogènes, mutations activatrices, gènes de fusion codant pour une protéine activatrice) et aux mécanismes de résistance. Le concept de médecine personnalisée peut également être appliqué à d'autres types d'aberrations moléculaires telles que les aberrations des mécanismes de réparation de l'ADN, du système immunitaire, du métabolisme et des mécanismes d'instabilité génomique (58). Des thérapies ciblant les aberrations moléculaires de ces autres systèmes biologiques peuvent également être développées.

Le concept de médecine personnalisée n'est pas seulement un concept scientifique. Il peut également être vu comme un concept marketing particulièrement attractif pour les industries pharmaceutiques. En effet, la médecine personnalisée fait s'apparenter les thérapies ciblant une aberration moléculaire précise au principe des médicaments orphelins permettant parfois une obtention plus rapide de l'autorisation de mise sur le marché et facilitant les prescriptions par les médecins. Le manque de recul sur ces produits, dû à leur évaluation rapide, nécessite une surveillance renforcée et l'anticipation de toutes éventuelles dérives. Cette utilisation marketing du concept peut également avoir un aspect négatif sur les groupes académiques qui pourraient orienter leurs recherches vers ce domaine au détriment d'autres aires de recherche, afin de s'assurer des financements (38).

De nombreuses améliorations et adaptations sont encore nécessaires à la médecine personnalisée. Des infrastructures permettant l'analyse des aberrations moléculaires doivent être mises en place et les méthodes de gestion et d'interprétation des données génétiques obtenues doivent être améliorées. Les réglementations doivent s'adapter à l'arrivée de la génomique, à l'utilisation de nouveaux biomarqueurs et à l'accompagnement des traitements par des tests compagnons afin de garantir la mise à disposition de ces nouvelles thérapies. Enfin, des méthodes alternatives aux biopsies tumorales doivent être développées et validées afin de faciliter le suivi des patients et de limiter les problèmes liés à l'hétérogénéité tumorale.

La recherche sur les cancers poursuit donc sa progression exponentielle. Si les progrès continuent à la même allure qu'aujourd'hui, la prise en charge d'une personne malade pourrait être relativement différente en 2025 de ce qu'elle est en 2015. On espère tendre vers la chronicisation des cancers, c'est-à-dire vers leur maintien à un stade infra-clinique en suivant l'apparition de nouveaux clones de résistance et en définissant des séquences adéquates de différentes molécules ciblées déjà disponibles.

Références

1. **OMS.** Organisation mondiale de la santé - Centre des médias - Aide mémoire n°297 - Février 2014. [Accès le 24 Mai 2014.] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>.
2. **T. Lebreta, F. Giulianob, JC. Soria, Y. Neuzilleta.** *La vie d'une molécule, des essais à l'enregistrement : spécificité de l'oncologie.* 2010, Elsevier Masson.
3. **Inserm.** Cancer - Enjeux médicaux. [Accès le 25 Mai 2014.] <http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/enjeux/enjeux-medicaux>.
4. **INCa.** Institut National du Cancer - Recherche - Paysage de la recherche. [Accès le 2014 Mai 24.] <http://www.e-cancer.fr/recherche/paysage-de-la-recherche>.
5. **ANSM.** Essais cliniques de médicaments (hors thérapie cellulaire et thérapie génique) - Bilan d'activité 2012. [Accès le 29 Mai 2014.] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/97bed2b5dead60a98f379ecb1350c3cc.pdf.
6. **ANSM.** ATU nominative - LDK378 (cérutinib) 150 mg gélule. Janvier 2014. [Accès le 29 Mai 2014.] http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d525308615eb73665bba753b5097c204.pdf.
7. **Alice T. Shaw, Dong-Wan Kim, Ranee Mehra.** *Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer.* 2014, The New England Journal of Medicine, Vol. 370, pp. 1189-1197.
8. **ICH.** Harmonised tripartite guideline - General considerations for clinical trials - E8. 17 Juillet 1997. [Accès le 30 Mai 2014.] http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E8/Step4/E8_Guideline.pdf.
9. **EMA.** Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 13 Décembre 2012.
10. **Christophe LE TOURNEAU, Sandrine FAIVRE, Eric RAYMOND, Véronique DIÉRAS.** *Méthodologie des essais de phase I en cancérologie.* 11, 2007, Bulletin du cancer, Vol. 94, pp. 943-951.
11. **Christophe Le Tourneau, J. Jack Lee , Lillian L. Siu.** *Dose Escalation Methods in Phase I Cancer Clinical Trials.* 2009, Journal of the National Cancer Institut (JNCI), Vol. 101, pp. 708 – 720.
12. **National Cancer Institut.** *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.03.* June 2014.
13. **André Rogatko, David Schoeneck, William Jonas.** *Translation of Innovative Designs Into Phase I Trials.* 31, 2007, JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, Vol. 25, pp. 4982-4986.

14. **Andrew Kramar, Simone Mathoulin-Pélissier (Société française du cancer).** *Méthodes biostatistiques appliquées à la recherche clinique en cancérologie.* Editions John Libbey Eurotext, 2011.
15. **Nicolas PENEL, Juila SALERON, Amélie LANSIAUX.** *Particularités méthodologiques des études cliniques appliquées à l'évaluation des thérapeutiques ciblées.* 2, 2008, Bulletin du Cancer, Vol. 95, pp. 185-90.
16. **Département Biométrie de Fovea.** *La méthode de Gehan.*
17. **Département Biométrie de Fovea.** *La méthode de Fleming.*
18. **Département Biométrie de Fovea.** *La méthode de Simon.*
19. **Département Biométrie de Fovea.** *Le test triangulaire.*
20. **Loïc BERGOUGNOUX, Sophie GOURGOU, Xavier PAOLETTI, David PEROL.** *Différentes phases des essais cliniques en oncologie.* Neuilly-Sur-Seine : ROCHE, 2009.
21. **Huang X, Biswas S, Oki Y, Issa JP, Berry DA.** *A parallel phase I/II clinical trial design for combination therapies.* 63, 2007, Biometrics., Vol. 2, pp. 429-436.
22. **Loïc BERGOUGNOUX, Sophie GOURGOU, Xavier PAOLETTI, David PEROL.** *Critères d'efficacité en oncologie.* Neuilly-sur-Seine : Roche, 2010.
23. **Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG.** *Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials.* 23, 2005, Journal of Clinical Oncology, Vol. 34, pp. 8664-8670.
24. **Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart MJ.** *Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer.* 26, 2008, Journal of Clinician Oncology, Vol. 12, pp. 1987-1992.
25. **E.A. Eisenhauer, P. Therasse, J. Bogaertsc.** *New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1).* 45, 2009, European Journal of Cancer, pp. 228-247.
26. **Lassau N, Chami L, Chebil M.** *Dynamic contrast-enhanced ultrasonography (DCE-US) and anti-angiogenic treatments.* 56, 2011, Discovery Medicine, Vol. 11, pp. 18-24.
27. **N. Lassau, J. Lacroix, S. Taieb.** *French, multicentric, prospective study of dynamic contrast-enhanced ultrasound (DCE-US) for the evaluation of antiangiogenic treatments in 400 patients.* 28, 2010, Journal of Clinical Oncology (abstr 3036), p. 15.
28. **N. Lassau, S. Koscielny, J. Lacroix.** *Final results of a French multicentric prospective study of dynamic contrast-enhanced ultrasound (DCE-US) for the evaluation of antiangiogenic treatments in 537 patients.* 29, 2011, Journal of Clinical Oncology (abstr e13500).

29. **Lassau N, Chapotot L, Benatsou B.** *Standardization of dynamic contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of antiangiogenic therapies: the French multicenter Support for Innovative and Expensive Techniques Study.* 12, 2012, *Investigative Radiology*, Vol. 47, pp. 711-716.
30. **Hojjat-Farsangi, Mohammad.** *Small-Molecule Inhibitors of the Receptor Tyrosine Kinases: Promising Tools for Targeted Cancer Therapies.* 2014, *International Journal of Molecular Sciences*, Vol. 15, pp. 13768-13801.
31. **ANSM.** Mise à disposition de thérapies ciblées: l'ANSM mobilisée à toutes les étapes. 5 Décembre 2012. [Accès le 16 Juillet 2014.] <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Mise-a-disposition-de-therapies-ciblees-l-ANSM-mobilisee-a-toutes-les-etapes-Point-d-information>.
32. **F. Ciardiello, D. Arnold, P. G. Casali.** *Delivering Precision Medicine in Oncology Today and in Future—The Promise and Challenges of Personalised Cancer Medicine: a position paper by the European Society for Medical Oncology (ESMO).* 9, 2014, *Annals of Oncology*, Vol. 25, pp. 1673-1678.
33. **Anthony Gonçalves, Jessica Moretta, François Eisinger, François Bertucci.** *Médecine personnalisée et cancer du sein: médecine anticipatoire, évaluation pronostique et ciblage thérapeutique.* 12, 2013, *Bulletin du Cancer*, Vol. 100, pp. 1295-1310.
34. **INSERM.** Médecine personnalisée du cancer à portée de mains. Novembre 2012. [Accès le 21 Septembre 2014.] <http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/medecine-personnalisee-du-cancer-a-portee-de-mains>.
35. **INSERM.** Découverte d'une nouvelle méthode pour détecter la virulence des cancers. 22 Mai 2013. [Accès le 2014 Septembre 2014.] <http://presse-inserm.fr/decouverte-dune-nouvelle-methode-pour-detecter-la-virulence-des-cancers/8244/>.
36. **André, Fabrice.** *L'apport des marqueurs moléculaires dans la stratégie thérapeutique.* Paris : s.n., 2014. *Cancer du sein: la révolution biologique.*
37. **Kelly K.Filipski, Leah E.Mechanic, Rochelle Long and Andrew N.Freedman.** *Pharmacogenomics in oncology care.* 2014, *Frontiers in genetics*, Vol. 5.
38. **Pierre Marquet, Pierre-Henry Longerey, Fabrice Barlesi.** *Translational Research: Precision Medicine, Personalized Medicine, Targeted Therapies: Marketing or Science?* 2014, *Thérapie.*
39. **INCa.** Le parcours personnalisé des patients pendant et après le cancer. 22 Mai 2012. [Accès le 26 Septembre 2014.] <http://www.e-cancer.fr/soins/parcours-de-soins/le-parcours-personnalise-des-patients-pendant-et-apres-le-cancer>.
40. **INCa.** Résultats des expérimentations du parcours personnalisé des patients pendant et après le cancer - Synthèse nationale des bilans à une an des 35 sites pilotes. Septembre 2012. [Accès le 26 Septembre 2014.]

41. **Frédérique Nowak, Jean-Charles Soria, Fabien Calvo.** *Tumour molecular profiling for deciding therapy - the French initiative.* 2012, Clinical Oncology.
42. **Ministère de la santé et de la recherche.** *Plan cancer 2014-2019. Guérir et prévenir les cancers: donnons les mêmes chances à tous, partout en France.* 2014.
43. **ANSM.** *Conduite des essais cliniques de médicaments en onco/hématologie ciblés, guidés par la génomique.* Décembre 2014.
44. **INCa.** Lancement du programme AcSé: Accélérer l'accès aux thérapie ciblées. Juin 2013. [Accès le 04 Janvier 2015.] <http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/le-programme-acse>.
45. **INCa.** Présentation du programme « AcSé moléculaire ». Avril 2013. [Accès le 04 Janvier 2015.] http://www.oncobassenormandie.fr/gallery_files/site/1533/1534/1562/8603.pdf.
46. **Gordon Mills, co-director of MD Anderson's Khalifa Institute for Personalised Cancer Therapy.** *Personalised cancer care: where do we stand today?* Juillet-Aôut 2013.
47. **UNICANCER.** Médecine personnalisée-cancer du sein: l'étude SAPHIR01 permet aux patientes d'être orientées vers des thérapies ciblées grâce au diagnostic moléculaire. 04 Juin 2013. [Accès le 20 Juillet 2014.] <http://www.unicancer.fr/en/actualites/groupe/medecine-personnalisee-cancer-sein-etude-safir-01-patientes-therapies-ciblees-diagnostic-moleculaire>.
48. **Fabrice André, Thomas Bachelot, Frederic Commo, Mario Campone.** *Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer:a multicentre, prospective trial (SAFIR01/UNICANCER).* 2014, Lancet Oncology, Vol. 13, pp. 70611-9.
49. **Chrisitophe Massard (Gustave Roussy).** *Enriching phase I trials with molecular alterations: Interim analysis of 708 patients enrolled in the MOSCATO 01.* Paris, France : TAT, Mars 2015.
50. **D. Zardavas, M. Maetens, A. Irrthum.** *The AURORA initiative for metastatic breast cancer.* 341, 2014, British Journal of Cancer, Vol. 111, pp. 1881–1887.
51. **EORTC.** The EORTC SPECTA program (Screening Patients for Efficient Clinical Trial Access). Septembre 2014. [Accès le 3 Janvier 2015.] http://www.winsymposium.org/wp-content/uploads/2013/09/L3.01-LACOMBE_DENIS.pdf.
52. **EORTC.** About SPECTAcolor. Juillet 2014. [Accès le 3 Janvier 2015.] <http://spectacolor.eortc.org/about/>.
53. **ICGC International Cancer Genome Consortium.** Cancer Genome Projects. [Accès le 20 Juillet 2014.] <https://icgc.org/>.
54. **WIN Consortium.** *Présentation de WINTHER, essai clinique, académique et international.* Paris, 2012.

55. **Institut Curie.** A Randomized Phase II Trial Comparing Therapy Based on Tumor Molecular Profiling Versus Conventional Therapy in Patients With Refractory Cancer (SHIVA). [Accès le 17 Juillet 2014.] <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01771458>.
56. **C. Le Tourneau, X. Paoletti, N. Servant.** *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.* 2014, *British Journal of Cancer*, Vol. 211, pp. 1-8.
57. **Lyric: LYon Recherche Intégrée en Cancérologie.** Etudes des anomalies à l'intérieur de la cellule. [Accès le 10 Janvier 2015.] <http://www.cancer-lyric.com/programme/programme-1/>.
58. **Fabrice André, Cecile Vicier and Suzette Delalogue.** *The Horizon of Precision Medicine in Breast Cancer: Fragmentation, Alliance, or Reunification?* 2014, ASCO 2014 Educational Book.
59. **Kelly K.Filipski, Leah E.Mechanic, Rochelle Long and Andrew N.Freedman.** *Pharmacogenomics in oncology care.* 2014, *Frontiers in genetics*, Vol. 5.
60. **Aaron R Hansen, Philippe L Bedard.** *Clinical application of high-throughput genomic technologies for treatment selection in breast cancer.* 2013, *Breast cancer research*, Vol. 15.
61. **HAS.** *Test compagnon associé à une thérapie ciblée: définitions et méthode d'évaluation.* Février 2014.
62. **Dana Olsen, JanTrøst Jørgensen.** *Companion diagnostics for targeted cancer drugs – clinical and regulatory aspects.* 105, 2014, *Frontiers in Oncology*, Vol. 4.
63. **Jørgensen, Jan Trøst.** *Companion diagnostics: the key to personalized medicine.* 2, 2015, *Expert Review of Molecular Diagnostics*, Vol. 15, pp. 153–156.
64. **Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques.** *Les progrès de la génétique: vers une médecine de précision? Les enjeux scientifiques, technologiques, sociaux et éthiques de la médecine personnalisée.* 2014.
65. **Richard Simon, Sameek Roychowdhury.** *Implementing personalized cancer genomics in clinical trials.* 2013, *Nature*, Vol. 12, pp. 358-69.
66. **Segond, Valérie.** Un futur à l'aune de la médecine prédictive. *Le Monde.* 18 Décembre 2014, p. 3.
67. **M. Dion-Labrie, M. C. Fortin, M. J. Hébert.** *Réflexions éthiques sur la médecine personnalisée: l'alliance de la science et de la médecine enfin réalisée?* 2, 2008, *Revista Colombiana de Bioética*, Vol. 3, pp. 33-56.
68. **Phillip S. Blanchette, Anna Spreafico, Fiona A. Miller.** *Genomic testing in cancer: Patient knowledge, attitudes, and expectations.* 9, 2014, *Cancer*, Vol. 120, pp. 3066-73.
69. **Pourtau, Lionel.** *Médecine personnalisée en cancérologie : Sur quelques différences et malentendus entre patients, médecins et chercheurs".* Paris : s.n., 2015. ASSEMBLEE PLENIERE Comité de Patients en Recherche Clinique.

70. **AstraZeneca.** AstraZeneca and QIAGEN enter collaboration to develop diagnostic test for lung cancer patients suitable for treatment with IRESSA. 28 Juillet 2014. [Accès le 20 Mars 2015.] <http://www.astrazeneca.com/Media/Press-releases/Article/28072014--diagnostic-collaboration-cbrs-layout-1>.
71. **B. Freidlin, L.M. McShane, M-Y.C. Polley.** *Randomized Phase II Trial Designs With Biomarkers.* 30, 2012, Journal of Clinical Oncology.
72. **Darren R. Hodgson, Robert Wellings and Christopher Harbron.** *Practical perspectives of personalized healthcare in oncology.* 6, 2012, New Biotechnology, Vol. 29, pp. 656-64.
73. **S.J. Mandreka, D.J. Sargent.** *Clinical Trial Designs for Predictive Biomarker Validation: Theoretical Considerations and Practical Challenges.* 24, 2009, Journal of Clinical Oncology, Vol. 27, pp. 4027-4034.
74. **Jessica Menis, Baktiar Hasan and Benjamin Besse.** *New clinical research strategies in thoracic oncology: clinical trial design, adaptive, basket and umbrella trials, new end-points and new evaluations of response.* 2014, Eur Respir Rev, Vol. 23, pp. 367-378.
75. **EMA.** *Reflection paper on methodological issues associated with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection.* 2011.
76. **Anja van de Stolpe, Jaap M. J. den Toonder.** *Circulating Tumor Cells: What Is in It for the Patient? A Vision towards the Future.* 2014, Cancers, Vol. 6, pp. 1195-1207.
77. **Cassandra L Hodgkinson, Christopher J Morrow, Yaoyong Li.** *Tumorigenicity and genetic profiling of circulating tumor cells in small-cell lung cancer.* 2014, Nature Medicine.
78. **Institut Curie.** *La médecine personnalisée, espoir de lutte contre le cancer.* 2012.
79. **Alain R Thierry, Florent Mouliere, Safia El Messaoudi.** *Clinical validation of the detection of KRAS and BRAF mutations from circulating tumor DNA.* 2014, Nature Medicine , Vol. 20, pp. 430–435.
80. **Nicholas C. Turner, Mafalda Oliveira, Anne Armstrong.** *“BEECH”, a phase I/II study of the AKT inhibitor AZD5363 combined with paclitaxel in patients with advanced or metastatic breast cancer including quantitative assessment of circulating tumor DNA as a surrogate for response/resistance.* 2015, American Association for Cancer Research.

Abstract

TITLE:

Clinical trials in oncology: Development of personalised medicine and consequences on the conception and the realisation of trials

ABSTRACT:

Clinical trials in oncology require methodological adjustments compared to other therapeutic areas because of disease severity and anti-cancer therapeutics toxicities. These methodological changes are constantly evolving with the scientific advances in oncology with better understanding of cancer molecular mechanisms. Personalised medicine consists in evaluating tumours molecular aberrations and therefore allows individualisation of patient care from diagnosis to treatment decisions. The benefit of this new approach has yet to be fully demonstrated, especially through proof of concept clinical trials. Personalised medicine has scientific, methodological, technological and ethical consequences on the conception and the realisation of clinical trials.

**ESSAIS CLINIQUES EN ONCOLOGIE : DEVELOPPEMENT DE LA MEDECINE PERSONNALISEE ET
CONSEQUENCES SUR LA CONCEPTION ET LA REALISATION DES ESSAIS**

RESUME :

Les essais cliniques en oncologie nécessitent de nombreuses adaptations méthodologiques par rapport aux autres aires thérapeutiques du fait de la gravité de la maladie et de la toxicité des agents thérapeutiques anticancéreux. Ces changements de méthodes sont en constante évolution afin de s'adapter aux avancées scientifiques de l'oncologie comme la compréhension des mécanismes moléculaires du cancer. La médecine personnalisée consiste entre autre à évaluer les aberrations moléculaires à l'origine des tumeurs et permet donc une individualisation de la prise en charge des patients depuis le diagnostic jusqu'à la prise en charge thérapeutique. L'intérêt de cette nouvelle approche doit encore être démontré, notamment via des essais cliniques de preuve de concept. La médecine personnalisée a des conséquences scientifiques, méthodologiques, technologiques et éthiques sur la conception et la réalisation des essais cliniques.

TITRE ET RESUME EN ANGLAIS : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : PHARMACIE – ESSAIS CLINIQUES

MOTS-CLES : Essais cliniques, oncologie, médecine personnalisée, médecine stratifiée, biomarqueurs prédictifs, tests compagnons

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

U.F.R. des Sciences Pharmaceutiques

31062 TOULOUSE Cedex 09

DIRECTEUR DE THESE : MME AGRAPART Valérie