



Hôpitaux de Lyon



# *Médecine personnalisée Du fondamental aux applications thérapeutiques, les challenges*

Pr Charles Dumontet



**Inserm**



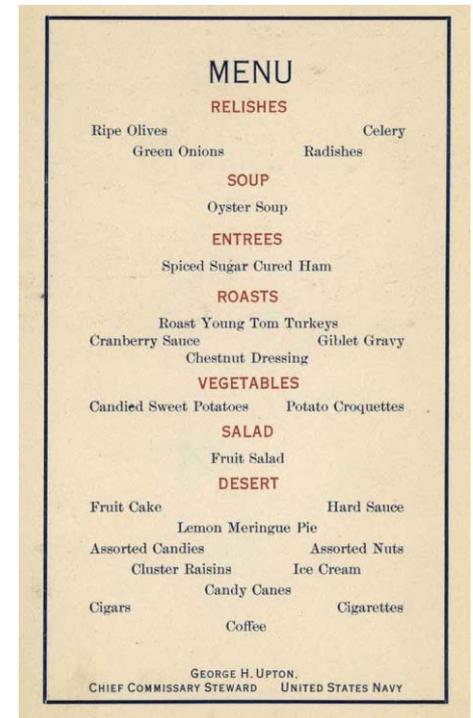
# Médecine « personnalisée » : définition

Traitement prenant en compte :  
Caractéristiques de la tumeur  
Caractéristiques du patient

Egalement appelée « médecine de précision »

A ne pas confondre avec un traitement différent pour chaque patient ou « à façon »

Plutôt « médecine à la carte »



# Médecine « personnalisée » : historique

La notion de traitement « adapté » est ancienne.

## *Stadification*

TNM : tumor, lymph node, metastasis

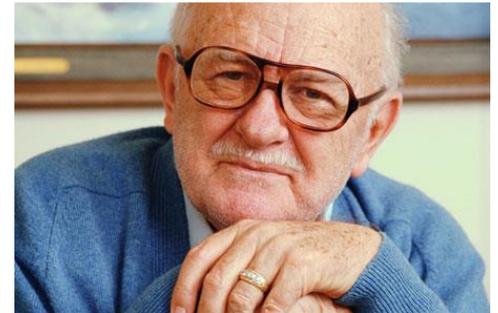
## *Facteurs et index pronostiques*

Exemple de l'IPI dans le lymphome : ECOG, stade, LDH, âge

## *Impact de l'âge*

Problèmes de tolérance

A traitement équivalent les personnes âgées ont habituellement le même pronostic que les sujets plus jeunes



# Médecine « personnalisée » : historique

Plusieurs paramètres peuvent être adaptés :

## ***Dose***

exemple du LNH : CHOP, miniCHOP, ACVBP

## ***Rythme d'administration***

Cures toutes les 2, 3, 4 semaines

## ***Selon le terrain***

Insuffisance rénale : remplacement du cisplatine par du carboplatine

Fragilité cardiaque : cardioprotecteurs, choix des agents

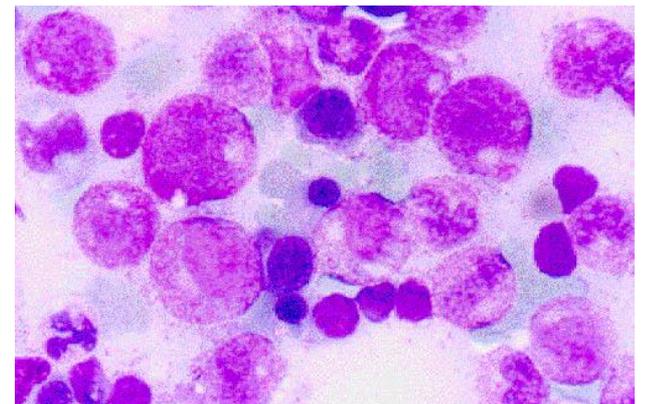
# Médecine « personnalisée » : de nos jours

Introduction de traitements prenant en compte une **particularité biologique de la tumeur**

Traitement hormonaux du cancer du sein en fonction de l'expression des récepteurs à estrogène ou progestérone.



Thérapeutiques différenciantes  
succès de l'ATRA dans la  
leucémie aigue  
promyélocytaire



# Médecine « personnalisée » : les espoirs

## Thérapeutiques « ciblées »

notion de cible préférentielle exprimée par les cellules cancéreuses mais non par les cellules normales

Accessible à une « petite molécule » (inhibiteur de kinase) ou une biomolécule (anticorps ou autre)

# Thérapeutiques nouvelles

## Thérapeutiques ciblées

Plusieurs nouveaux agents ne sont pas si ciblés que cela :

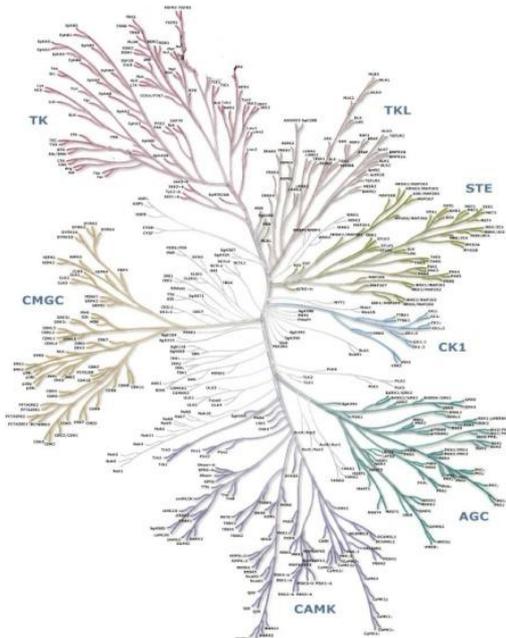
inhibiteurs de protéasome et myélome

inhibiteurs de HDAC et lymphome cutané

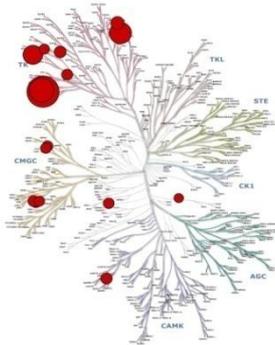
agents déméthylants et SMD

Les thérapeutiques ciblées ont une spécificité, une efficacité et un profil de tolérance très variables.

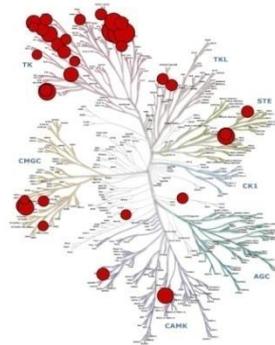
# Des thérapeutiques "ciblées" ?



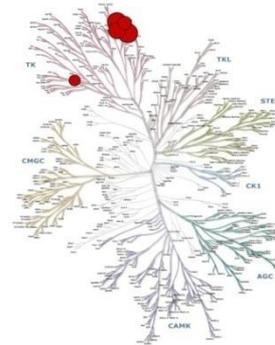
Il existe plusieurs centaines de kinases chez l'homme : le **kinome**



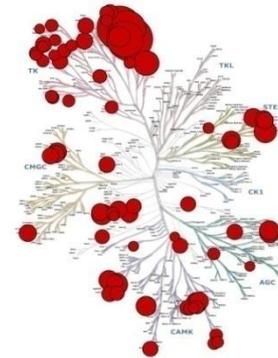
Imatinib



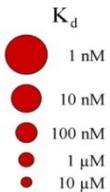
Sorafenib



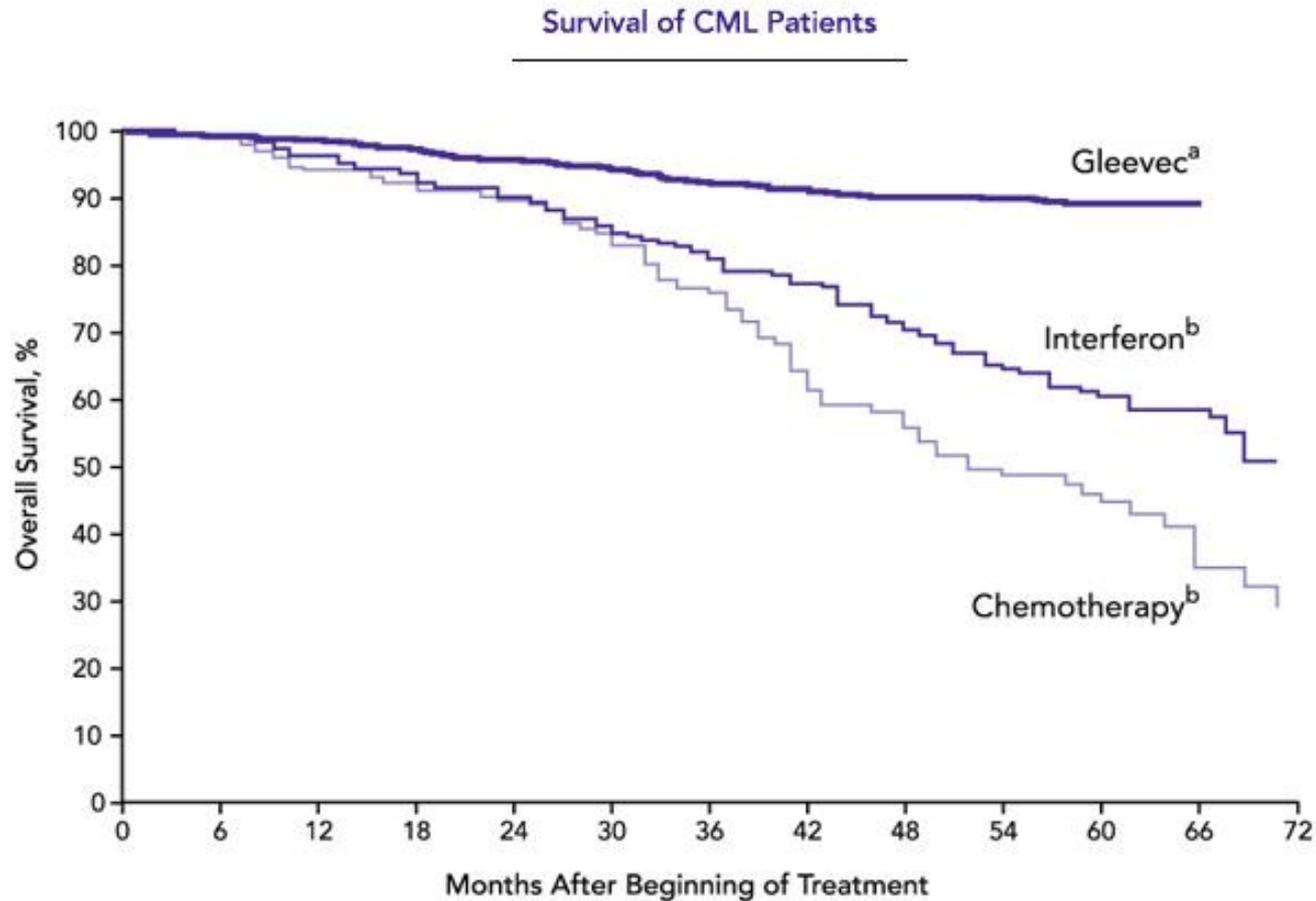
Valatinib



Sunitinib



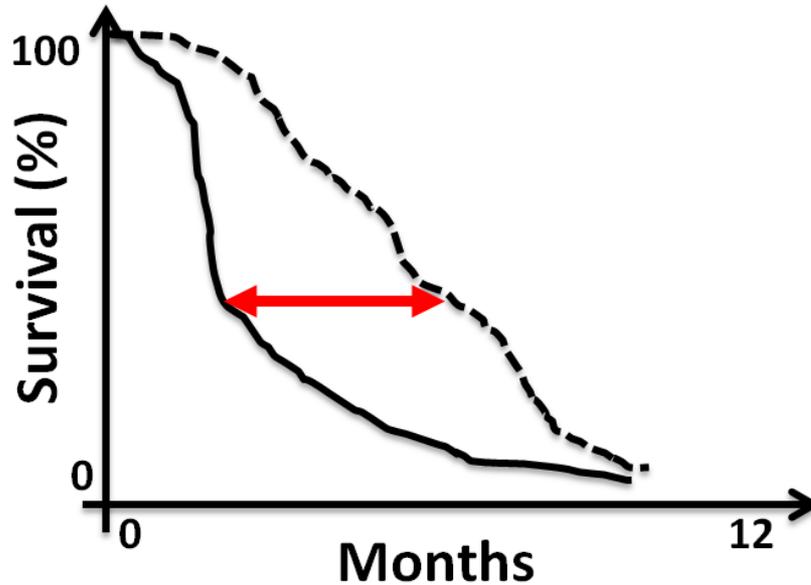
# Imatinib et LMC



<sup>a</sup> From Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG et al. *N Engl J Med.* (2006) **355**:2408-2417.

<sup>b</sup> From The Italian Cooperative Study Group On Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* (1994) **330**:820-825.

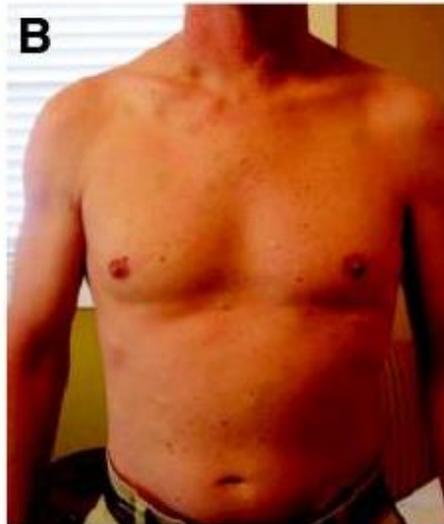
# Vémurafenib et mélanome



Adapted from Chapman PB, et al.  
N Engl J Med. 2011  
Jun 30;364(26):2507-16.



**Before BRAFi**



**After 15 weeks  
of BRAFi**

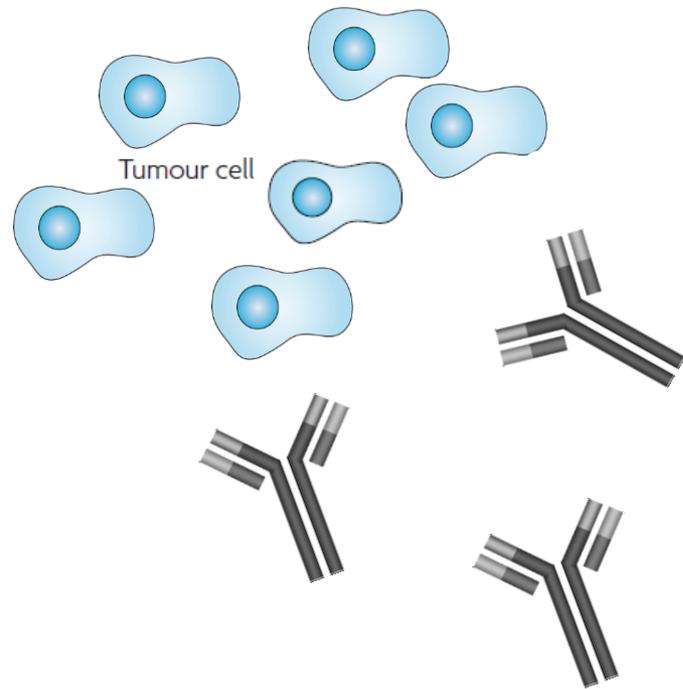


**After 23 weeks  
of BRAFi**

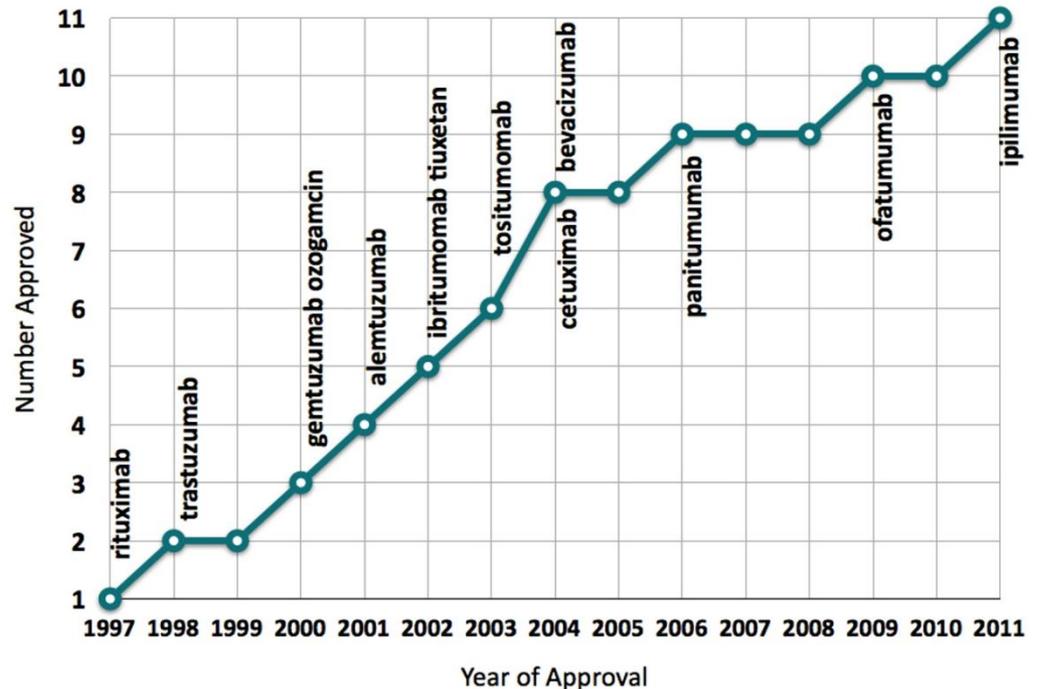
Wagle N, et al.  
JCO. 2011  
Aug 1;29(22):3085-96

# Anticorps Monoclonaux Therapeutiques

**TUMOR**



## FDA Approved mAbs for Cancer Therapy



*Adapted from Colombo MP, et al Nat Rev Cancer. 2007 Nov;7(11):880-7.*

# Anticorps monoclonaux : les nouveautés

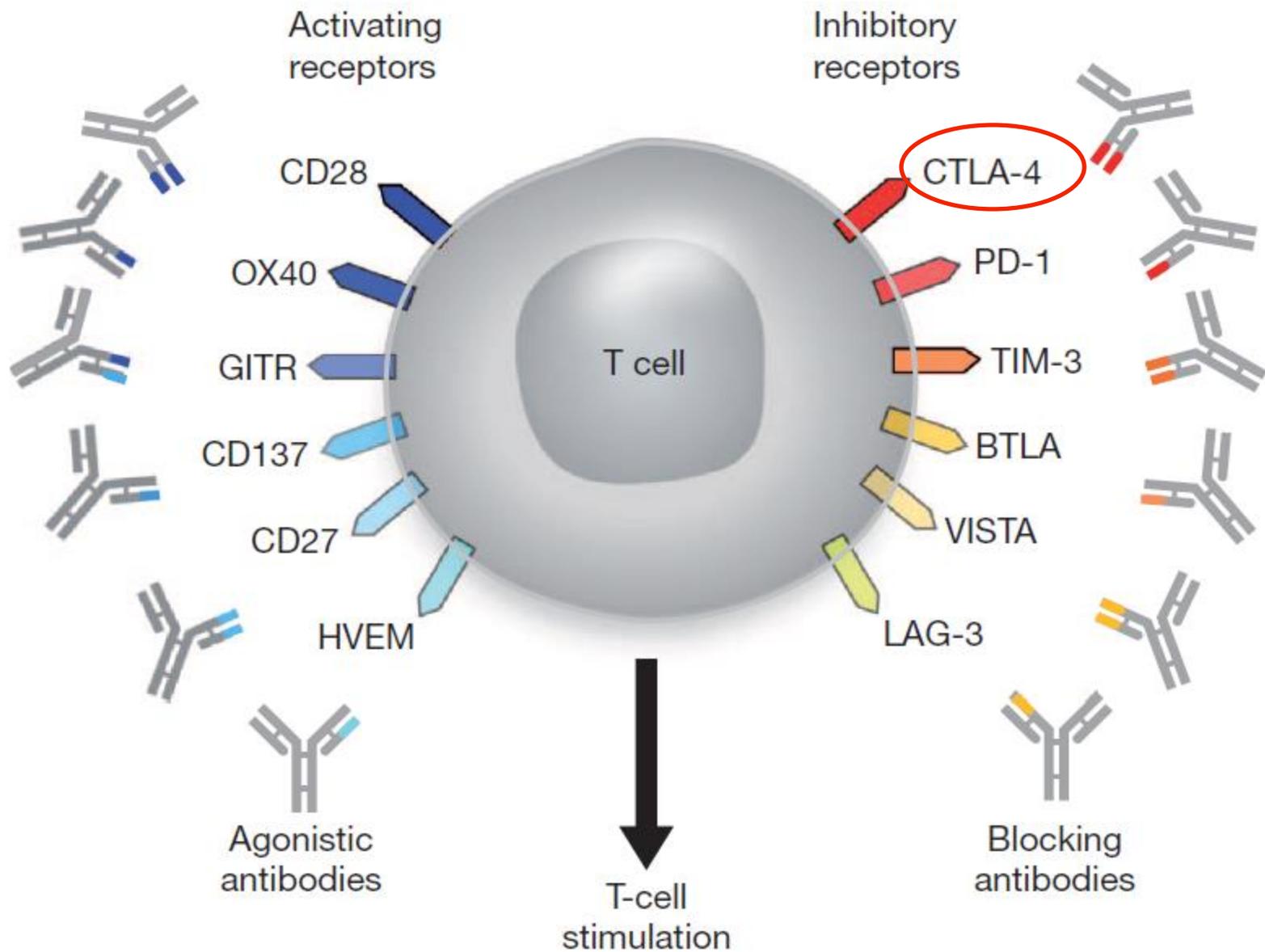
1<sup>ère</sup> génération : anticorps spécifiques de cible exprimée par la cellule cancéreuse : CD20 et LNH, Her 2 et sein ou de la néoangiogénèse voie VEGF

*Jamais totalement spécifique de la cellule tumorale +++*

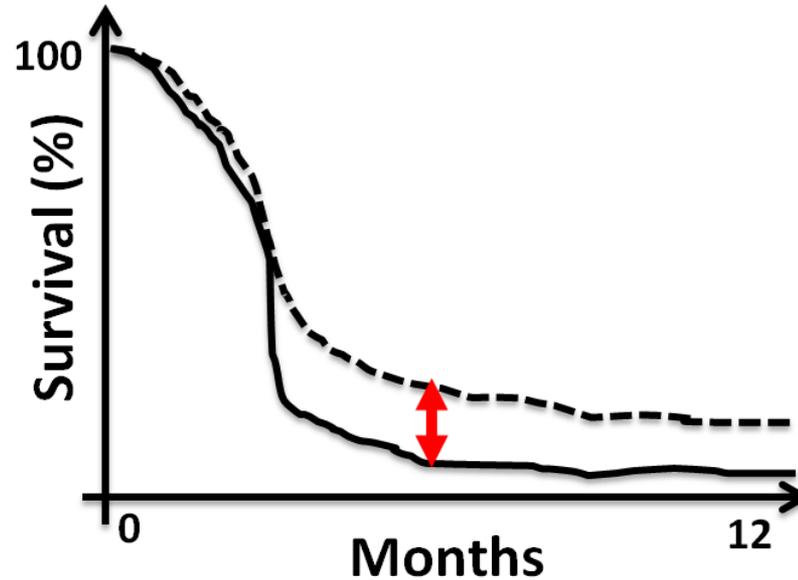
Plus récents :

Immunoconjugués, glycomodifiés, bispécifiques, ...

Anti-population immunosuppressives +++



# Ipilimumab et mélanome

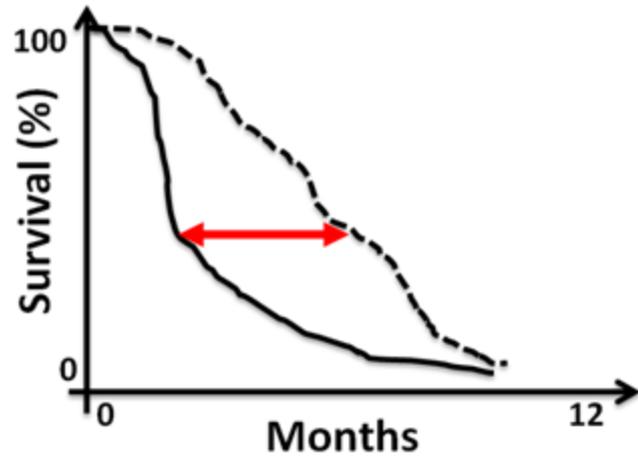


Adapted from Hodi FS, et al.  
N Engl J Med. 2010  
Aug 19;363(8):711-23.

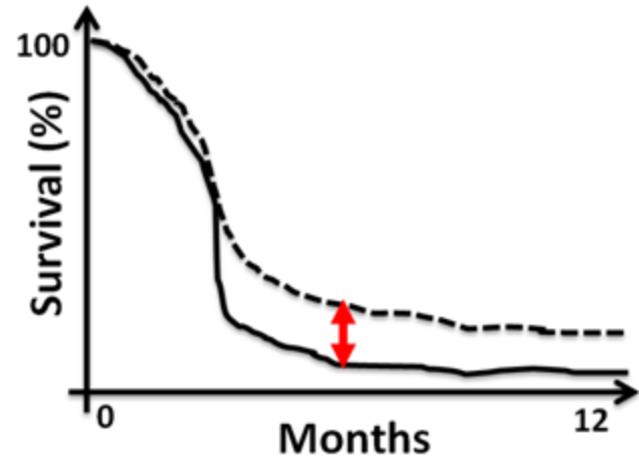


Hodi et al.  
Abstract #3008  
ASCO 2008

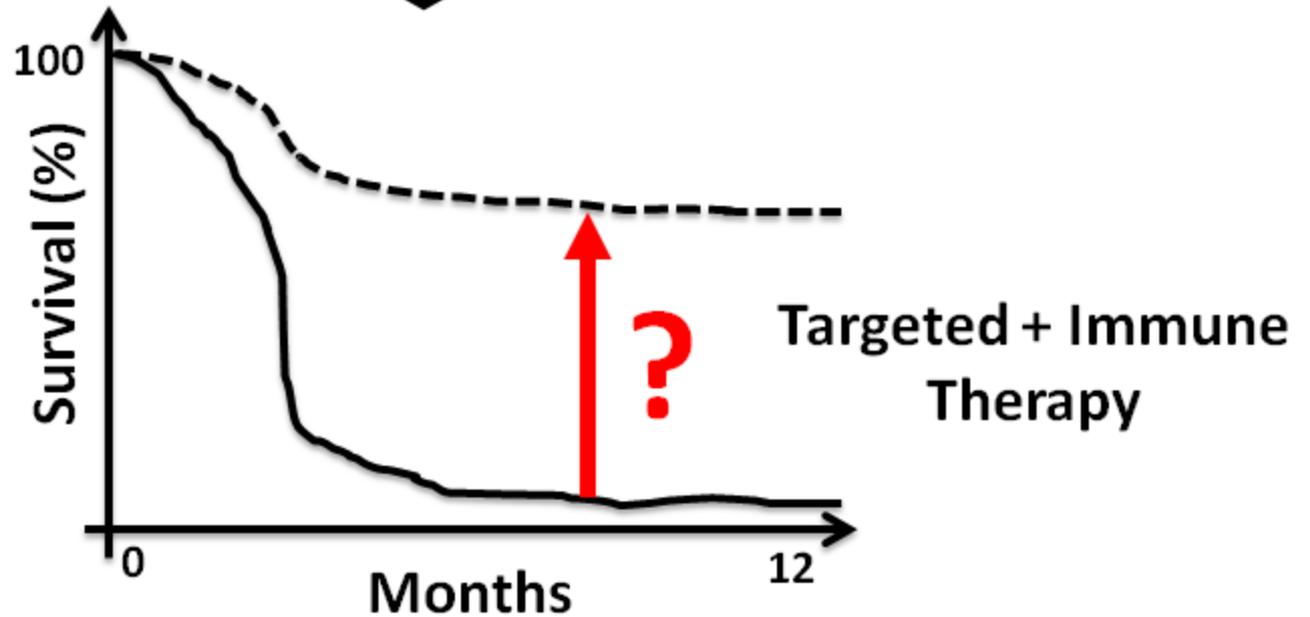
## Targeted Therapy



## Immune Therapy

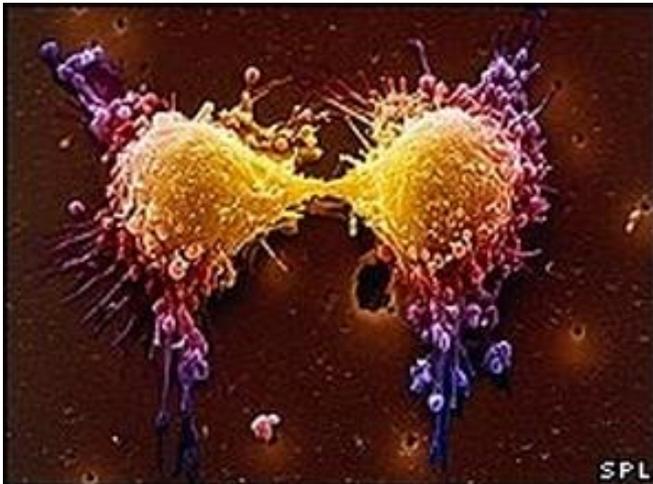


+



# Un changement de paradigme ?

Les décisions thérapeutiques sont modifiées par les progrès importants en connaissance fondamentale et en moyens technologiques qui rendent la classification beaucoup plus fine et la connaissance de l'hôte plus riche et utile.

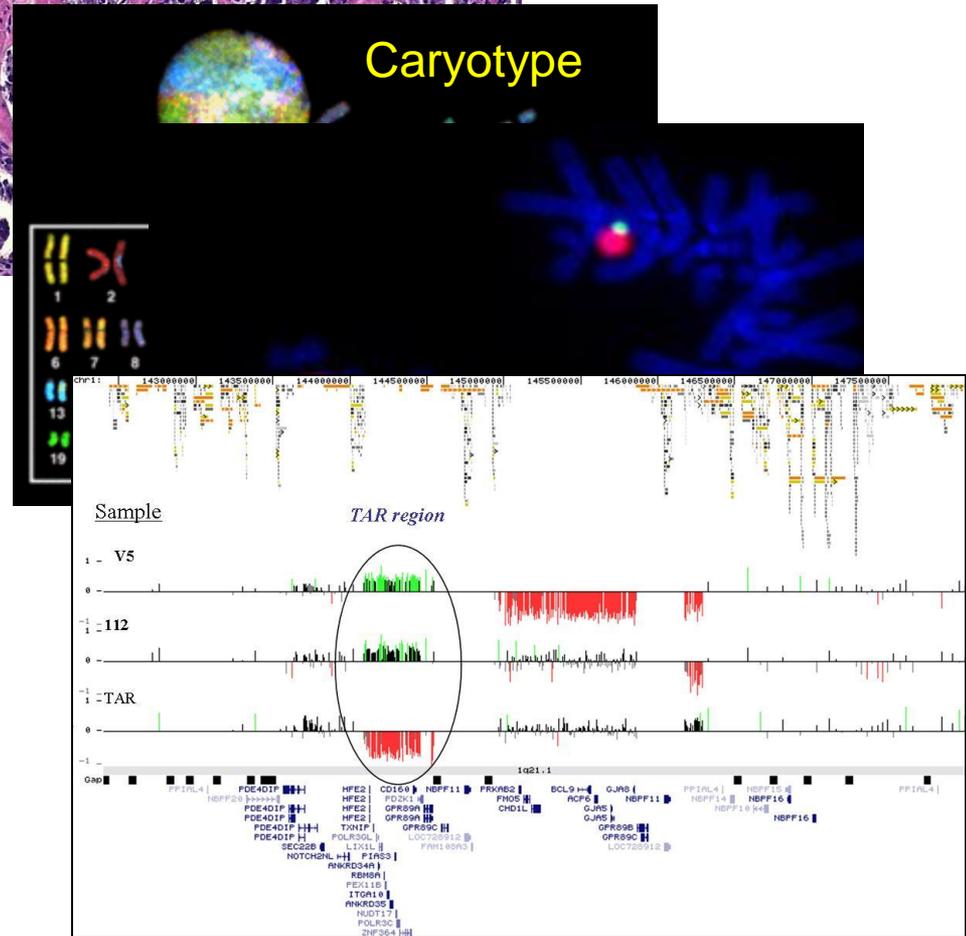
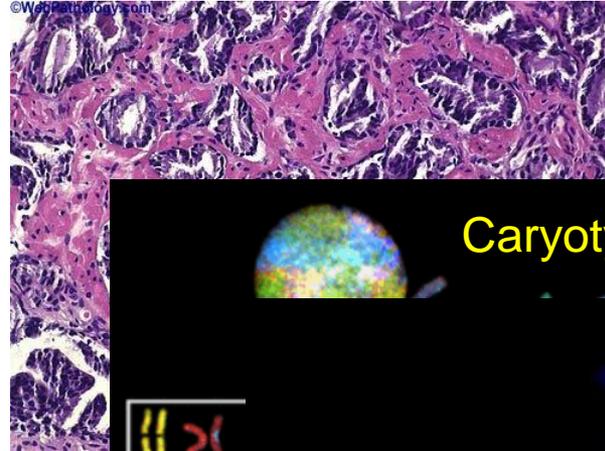


Défi #1 : la maladie

# Le diagnostic et la classification



Microscopie  
Anatomo-pathologiste



# Conséquences des technologies « haut débit »

Affymetrix



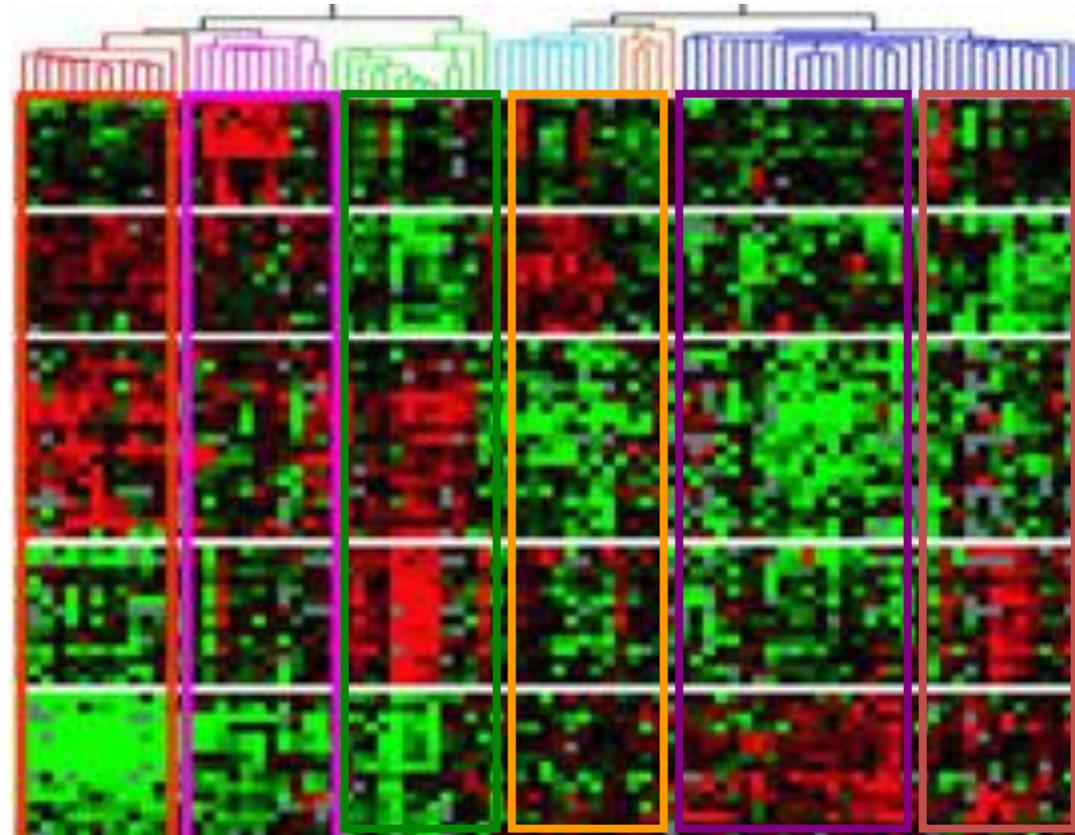
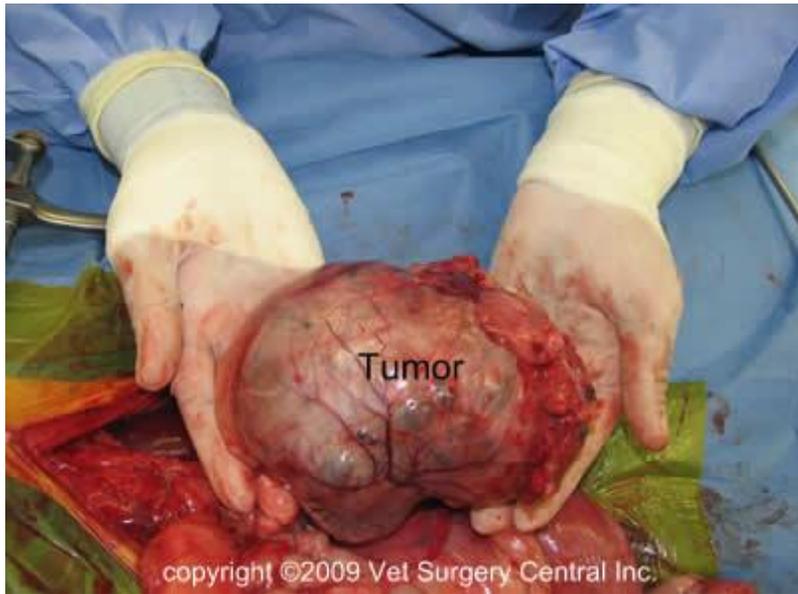
$10^4$  informations  
profils d'expression

Next Generation Sequencing



$>10^7$  informations  
pangénome

# Classification plus détaillée : prise en charge plus complexe ?



A

B

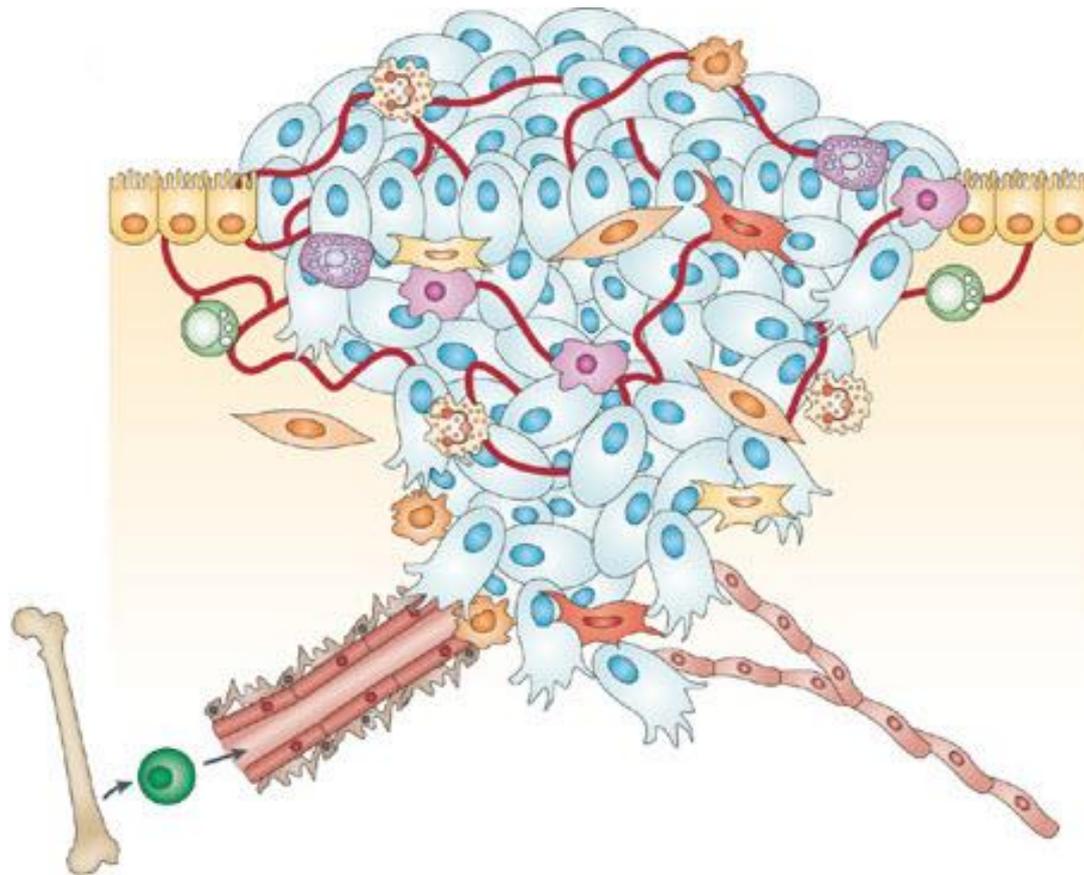
C

D

E

F

# Le microenvironnement tumoral



La nouvelle frontière ?

Défi #2 : le patient

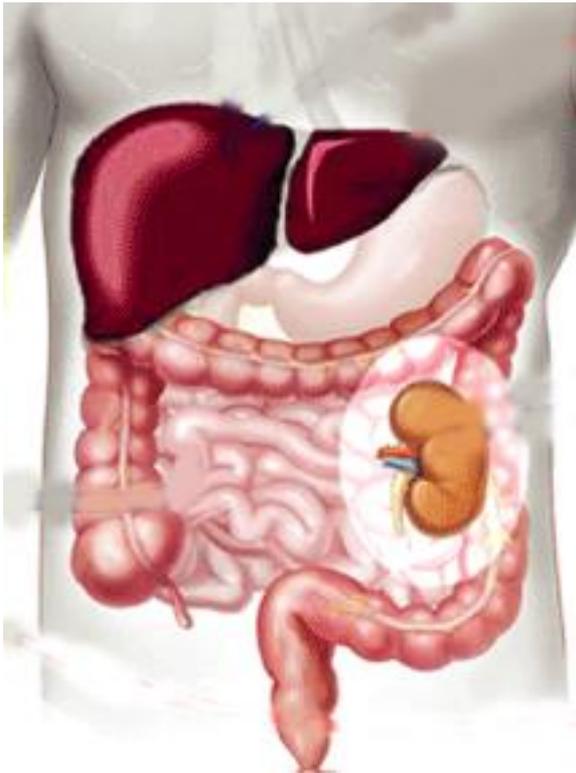
La différence de toxicité des effets secondaires est en partie due à des différences dans notre patrimoine génétique

ou « **polymorphismes** » (SNPs)

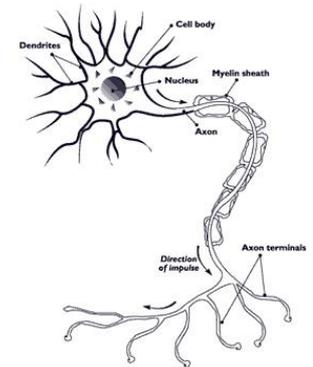
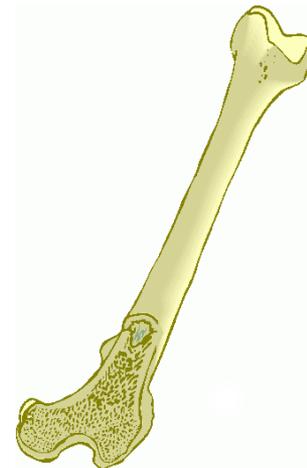


# Peut-on prédire la toxicité d'un médicament anticancéreux ?

Organes d'élimination

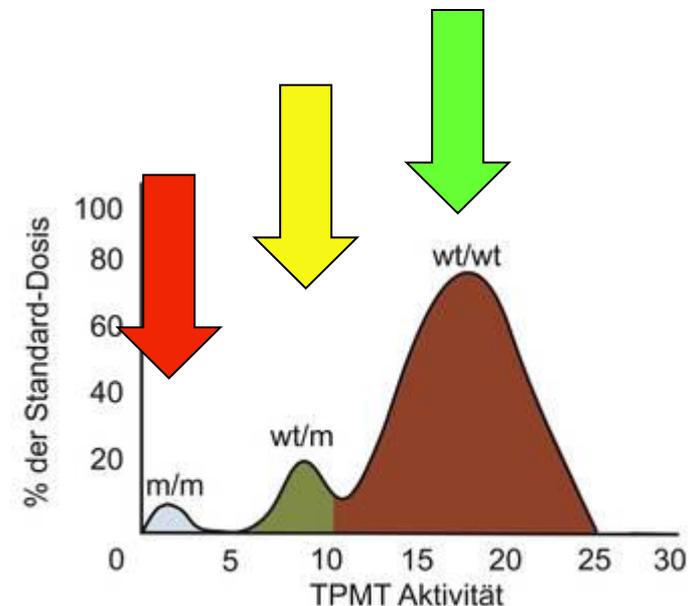


Tissus fragiles



# Emergence de la pharmacogénétique

- Enfants atteints de leucémie aigue  
Traitement par 6-mercaptopurine
- Médicament métabolisé par l'enzyme thiopurine méthyl transférase (TPMT)
- Faible niveau d'enzyme : accumulation du médicament et forte toxicité



# Gestion de l'information



## Quantité massive d'information

40 000 gènes

5 millions de polymorphismes

3 milliards de bases



## Nombreux médicaments disponibles

# Problèmes d'effectifs et de technos de routine !

Validation nécessitant des effectifs de plus en plus importants

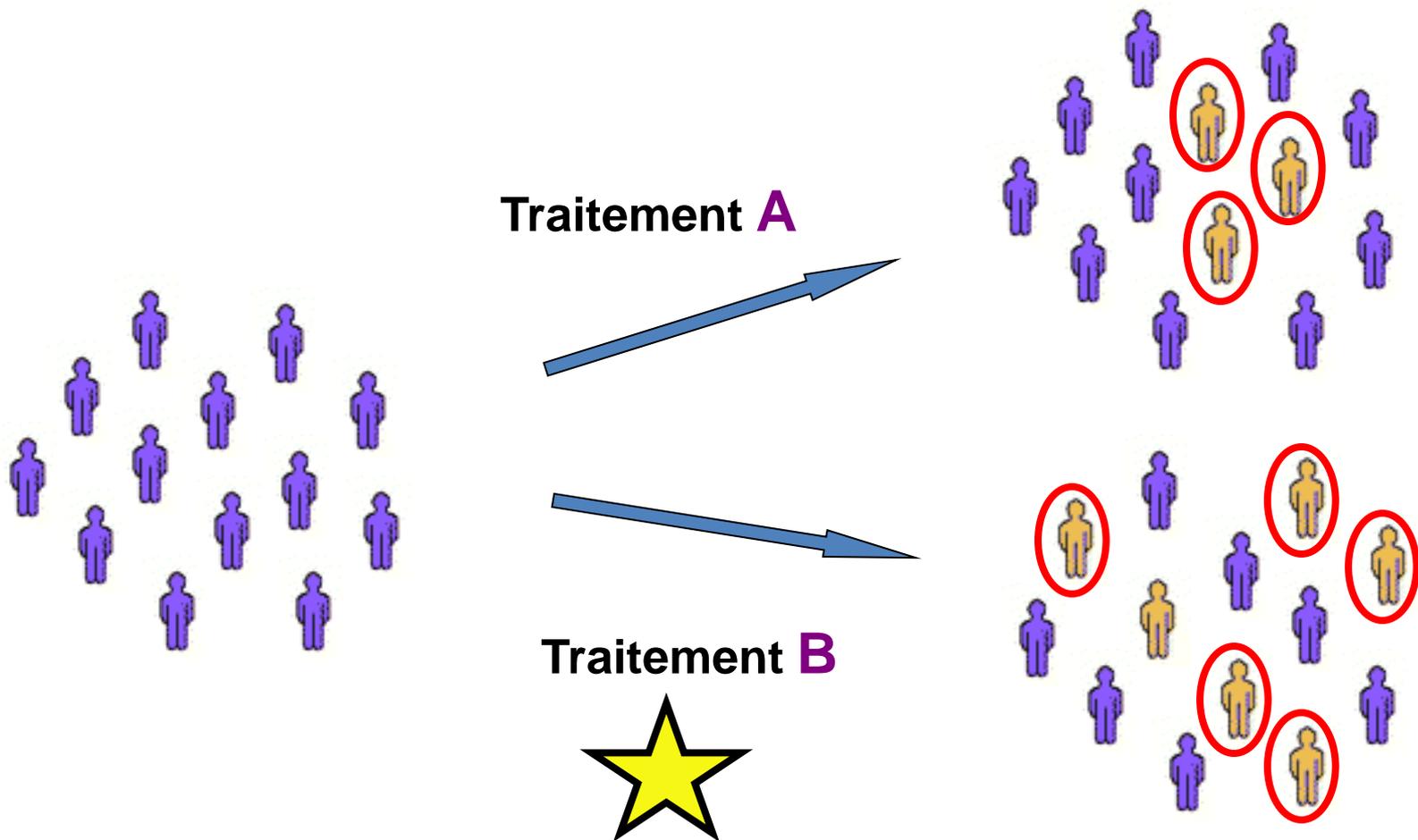
Rareté relative des sous-types moléculaires

Inclusion dans les études cliniques

Robustesse des biomarqueurs : IHC, PCR

# Choix du traitement qui « marchait le mieux »

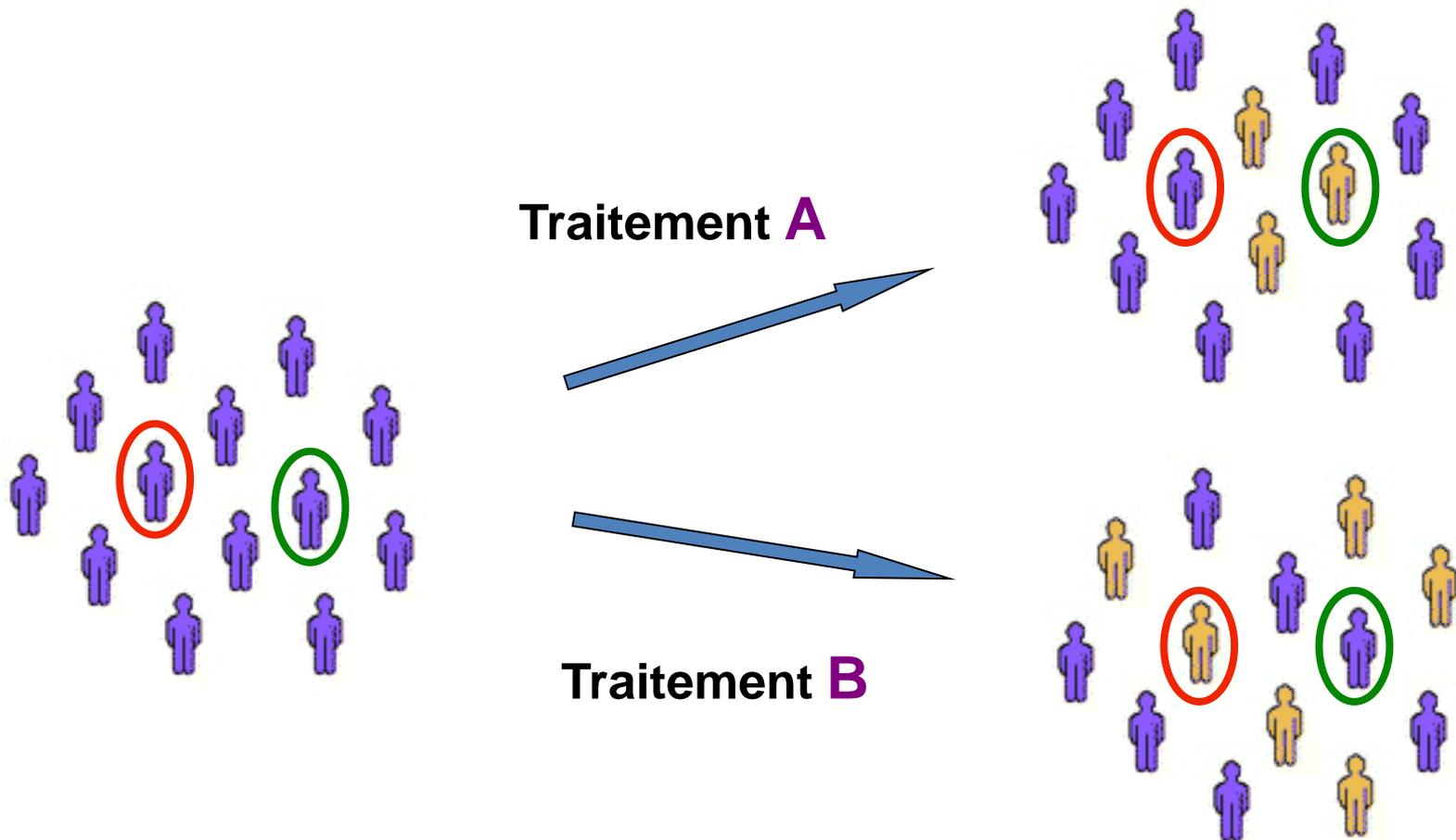
Etudes cliniques ou essais cliniques  
Définition d'un traitement « standard »



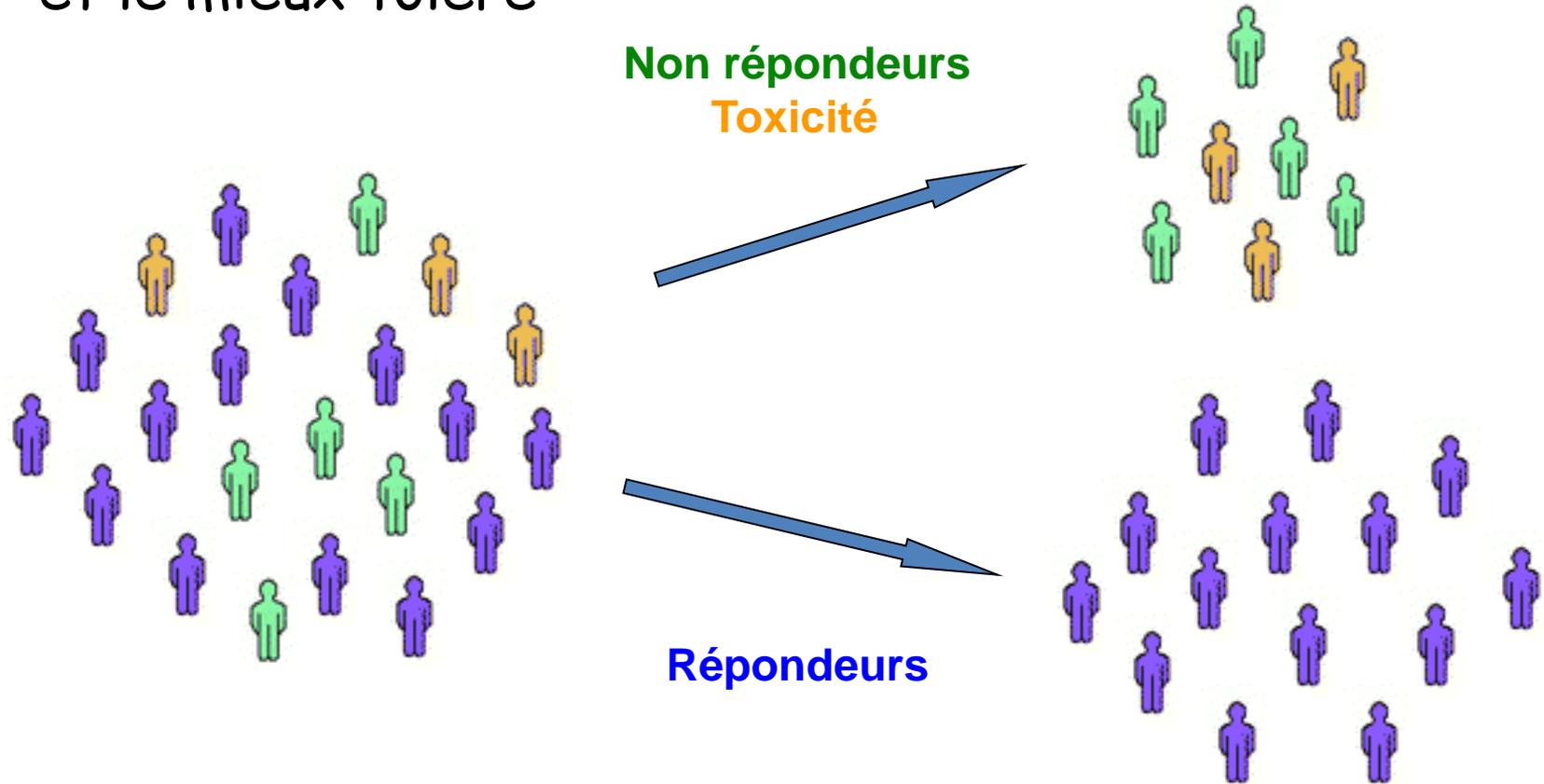
# Choix du traitement qui « marchait le mieux »

Etudes cliniques ou essais cliniques

Définition d'un traitement « standard »



Choix du traitement le plus adapté à chacun  
Etudier à la fois la tumeur et le profil génétique du patient pour choisir le traitement le plus efficace et le mieux toléré

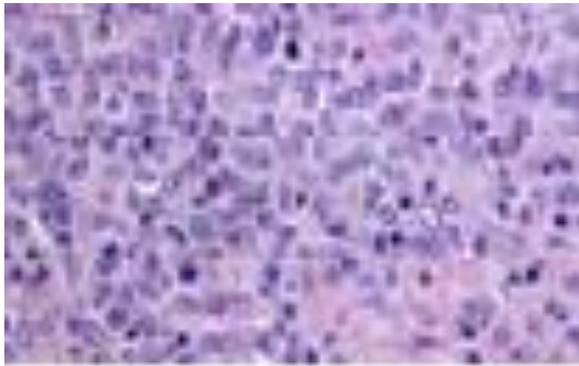


Prévenir les effets secondaires  
Eviter les retards et les pertes de chance

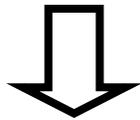
# Biomarqueur pour le choix du traitement

- **Le traitement est-il indiqué ?**

Pour un traitement ciblé cela revient à chercher si la cible est présente dans la tumeur



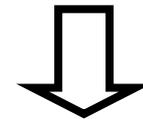
négatif



Traitement contre-indiqué

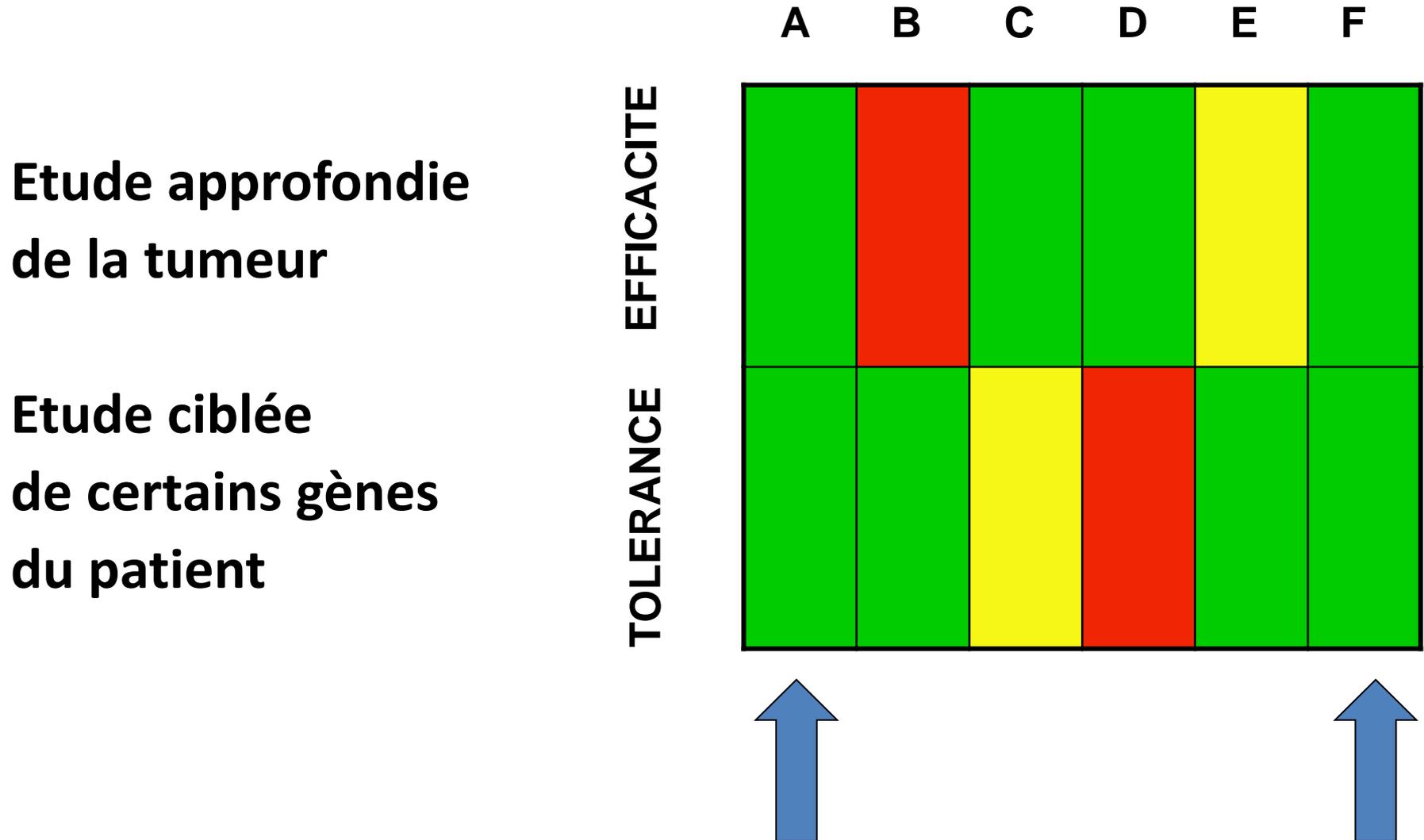


positif



Traitement indiqué

# Comment sera choisi le traitement personnalisé de demain ?



# Où en est-on en pratique ?



Plateformes oncologie moléculaire

# ProfiLER / MOST

**My Own Specific Treatment:  
guiding cancer treatment.**

**Programme 1 de recherche intégrée du LYRIC (WP2)**

**Coordonnateur : Jean-Yves BLAY**

**Centre de coordination et de gestion des données :  
DRCI-UBET**

# PROFILER : OBJECTIFS

- **Principal :**

Générer les profils des altérations génomiques de 2000 tumeurs (sur un panel de gènes cibles pré-identifiés)

- **Secondaires :**

- décrire dans la cohorte générale et pour chaque type histologique des taux d'incidence de chaque anomalie immunologique détectée
- comparer des profils génétiques et immunologiques entre les patients présentant le même type de tumeurs
- décrire les taux de réponse (à l'appréciation de l'investigateur et/ou du radiologue) à chaque traitement reçu par le patient

- **Exploratoires :**

- biomarqueurs des perturbations immunitaires
- évolution des profils avec le temps

## Consentement signé par le/la patient(e)

- Collecte matériel tumoral (d'archive ou biopsie/ponction prescrite si aucun matériel disponible ou en cas de progression)
- Prélèvement échantillons sanguins

dont 1 tube pour immunophénotypage  
(sur sang frais)

## INCLUSION

Collecte données clinique de base

## Etablissement du profil de la tumeur

NGS

aCGH

FISH

IHC

Traitement des données

Rapport des résultats du profil génétique de la tumeur  
(+ immunologique si disponible)

Passage en RCP moléculaire (revue dossier patient)

Recommandation éventuelle d'une thérapie ciblée ou  
immunothérapie (commercialisée ou dans le cadre d'un essai  
clinique en cours de recrutement)

# PROFILER

# PROFILER : MÉTHODES



- **Méthodologie :**

Etude de cohorte, multicentrique, non randomisée, associant une collection d'échantillons biologiques et une collecte rétrospective de données cliniques

- **Analyses moléculaires prévues :**

- statut mutationnel par NGS (*Ion Torrent*) avec un panel de gènes définis (dont les protéines sont de potentielles cibles)
- amplification/délétion par puce SNP6.0-CytoscanHD (*Affymetrix*)
- IHC (pour détecter l'expression de cibles de traitement d'immunothérapie, telles que PD-L1 ou M-CSF/CSF1)

- **2000 tumeurs avec base clinico-biologique**

# MOST



## MY OWN SPECIFIC THERAPY

Adaptation du traitement en fonction des anomalies moléculaires :

### RCP moléculaire

- **Principal :**

- *Période d'induction :*

évaluer le **taux de non progression (PFR) à 12 semaines** suite à un traitement d'induction par une thérapie ciblée adaptée au profil moléculaire de la tumeur

- *Période de maintenance :*

comparer la **survie sans progression (PFS)** entre les bras (maintenance versus interruption de la thérapie ciblée) pour les patients randomisés

# MOST : TRAITEMENTS

Altérations documentées dans les gènes « actionnables » suivants	Thérapie ciblée correspondante	Voie	Dosage initial
Tumeurs avec des mutations, amplifications, translocations de <i>ABL1</i> , <i>KIT*</i> , <i>PDGFRA*</i> , <i>PDGFRB*</i> , <i>DDR1</i> , <i>DDR2</i> , <i>CSF1R</i> , ou de leurs ligands.	<b>Nilotinib</b>	PO	400 mg BID
Tumeurs avec des mutations de <i>PIK3CA</i> , <i>PIK3R1</i> , <i>AKT1</i> , <i>AKT2</i> , <i>mTOR</i> ou perte de <i>TSC1</i> , <i>TSC2</i> ou <i>PTEN</i> .	<b>Everolimus</b>	PO	10 mg QD
Tumeurs avec des mutations, amplifications, translocations de <i>VEGFR1-3*</i> , <i>PDGFRB*</i> , <i>FLT3</i> , <i>BRAF</i> (autres que mutations V600), <i>CRAF</i> , <i>KRAS</i> ou <i>RET</i> , ou de leurs ligands.	<b>Sorafenib</b>	PO	400 mg BID
Tumeurs avec des mutations ou amplifications de <i>HER1</i> ou <i>HER2</i> .	<b>Lapatinib**</b>	PO	1500 mg QD
Tumeurs avec des mutations, amplifications, translocations de <i>VEGFR1-3*</i> , <i>PDGFRA*</i> , <i>PDGFRB*</i> , <i>KIT*</i> ou de leurs ligands.	<b>Pazopanib**</b>	PO	800mg QD
Tumeurs avec des mutations BRAFV600.	<b>Vemurafenib**</b>	PO	960mg BID
Tumeurs avec des mutations ou amplifications de <i>ALK</i> , <i>MET</i> , <i>RON</i> , <i>AXL</i> , <i>TYRO3</i> ou <i>ROS1</i> .	<b>Crizotinib**</b>	PO	250mg BID

Perspectives :  
**MDM2/p53 inhibitor**  
**PDL1 Ab**  
**D816V KIT inhibitor**

\* Si plusieurs traitements peuvent être administrés (thérapies ayant des cibles communes), le choix de la thérapie ciblée à administrer est laissé à l'appréciation du RCP moléculaire ayant revu le profil de la tumeur du patient.

\*\* Discussions en cours pour fourniture du produit par le laboratoire pharmaceutique. Ouverture des groupes de traitement correspondants (par amendement) dès disponibilité du produit dans l'étude.

# Conclusions

La diversité des profils tumoraux et des moyens thérapeutiques rend le choix du traitement plus complexe mais aussi plus adapté.

Des bioinformaticiens et bioanalystes font cruellement défaut.

Parmi les difficultés à venir :

- Caractère multifactoriel de la tumorigénèse
- Coût important des thérapeutiques ciblées
- Égalité d'accès aux soins