

TABLE DES MATIERES

Table des figures.....	14
Table des tableaux.....	16
Liste des abréviations	17
Introduction	19
1. Le cancer.....	21
1.1. Historique.....	21
1.2. Épidémiologie.....	22
1.2.1. Monde ⁶	22
1.2.2. France ⁸	24
2. Oncogenèse	25
2.1. Les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs.....	26
2.2. Les mécanismes de l'oncogenèse	26
2.2.1. Indépendance des signaux de prolifération.....	27
2.2.2. Échappement aux signaux antiprolifératifs	28
2.2.3. Résistance à la mort cellulaire	29
2.2.4. Prolifération illimitée	30
2.2.5. Capacité d'angiogenèse	30
2.2.6. Capacité d'invasion et de métastases.....	31
2.2.7. Instabilité du génome et mutations.....	32
a) Mutations <i>drivers</i>	32
b) Mutations <i>passengers</i>	33
2.2.8. Inflammation.....	33
2.2.9. Changement des métabolismes énergétiques	33
2.2.10. Échappement au système immunitaire	34
3. Traitements médicamenteux des cancers : de la chimiothérapie aux thérapies ciblées.....	36

3.1.	Chimiothérapie anticancéreuse	36
3.1.1.	Principes.....	36
3.1.2.	Principales découvertes	36
3.1.3.	Inconvénients.....	38
3.2.	Thérapies ciblées.....	39
3.2.1.	Évolution et croissance	40
3.2.2.	Mécanismes d'actions.....	42
a)	Bloquer les ligands.....	42
b)	Bloquer les récepteurs membranaires	43
c)	Bloquer les récepteurs à activité tyrosine kinase.....	43
3.2.3.	Effets secondaires	44
4.	Hétérogénéité tumorale - Concepts	46
4.1.	Hétérogénéité intra-tumorale : l'arbre qui cache la forêt	47
4.2.	Théories d'hétérogénéité tumorale	48
4.2.1.	Cellules souches tumorales.....	49
a)	Formation et rôle.....	49
b)	Mise en évidence des cellules souches cancéreuses	53
c)	Limites et controverse	54
4.2.2.	Évolution clonale.....	55
4.2.3.	Évolution clonale <i>versus</i> cellules souches cancéreuses ?	57
4.3.	Hétérogénéité du microenvironnement	58
4.3.1.	Fibroblastes associés au cancer	59
4.3.2.	Vascularisation	60
4.3.3.	Cellules immunitaires.....	61
4.4.	Plasticité des cellules cancéreuses.....	62
4.5.	Types d'hétérogénéité	63
4.5.1.	Hétérogénéité spatiale ou intra-tumorale.....	65
4.5.2.	Hétérogénéité temporelle ou intra-patient.....	66

5. Résistances aux thérapies ciblées dues à l'hétérogénéité tumorale.....	68
5.1. Spatiale.....	69
5.1.1. Résistances à EGFR.....	70
5.1.2. Résistances à BRAF.....	72
5.1.3. Résistances à HER2	74
5.2. Temporelle	75
5.3. Résistances aux thérapies dues aux cellules souches cancéreuses	77
5.4. Résistances aux thérapies dues au microenvironnement	77
5.4.1. Résistances dues aux fibroblastes.....	78
5.4.2. Résistances dues au réseau vasculaire	79
5.4.3. Résistances dues au système immunitaire.....	80
6. Hétérogénéité tumorale : perspectives d'évolution de la prise en charge en oncologie.....	81
6.1. Changement du design des essais cliniques	81
6.1.1. Design des essais prenant en compte l'hétérogénéité inter-patients.....	84
a) Design basé sur l'histologie et cohorte longitudinale avec plusieurs essais	85
b) Design basé sur les anomalies génomiques indépendamment de l'histologie	87
c) Design d'essai clinique « N-of-1 ».....	88
6.1.2. Design des essais prenant en compte l'hétérogénéité intratumorale	88
6.1.3. Implications des cellules souches dans les essais cliniques	89
6.2. Évolution des méthodes diagnostiques	90
6.2.1. Séquençage complet du génome tumoral.....	90
6.2.2. Biopsies métastatiques	92
6.2.3. Biopsies liquides.....	93
a) Cellules tumorales circulantes.....	94
Rôles biologiques	94
Potentiels et challenges	95
b) ADN tumoral circulant	96
Mécanismes	96

Intérêts	96
Limites	97
6.3. Contourner l'hétérogénéité tumorale	98
6.3.1. Éradiquer les cellules souches cancéreuses : nouvelle stratégie thérapeutique curative ?	99
a) Voie HGF/MET	99
b) Cibler les voies d'auto-renouvellement	100
6.3.2. Cibler le microenvironnement	102
a) Cibler le système immunitaire : échecs des vaccins curatifs aux premiers immunomodulateurs	102
Vaccination thérapeutique.....	102
Cibler les checkpoints immunitaires	104
b) La néo-angiogenèse : cible du microenvironnement la plus avancée	106
Efficacité	107
Limites d'efficacité	107
6.3.3. Thérapies ciblant l'épigénétique.....	109
a) Épigénétique.....	109
Méthylation de l'ADN.....	110
Modification des histones	110
ARN non codants.....	110
b) Les épidroques : de la théorie à la pratique.....	111
Méthylation de l'ADN.....	111
Désacétylation des histones.....	111
En monothérapie	112
En association	113
Bilan	114
ARN non codants.....	114
6.4. Prendre en compte l'hétérogénéité.....	115

6.4.1.	Cibler une altération génétique indépendamment de l'organe concerné	115
6.4.2.	Stratégies de combinaison de thérapies.....	116
a)	Principes	116
b)	Exemples de combinaisons	118
6.4.3.	Changer les schémas d'administration	119
a)	Poursuivre un traitement... ..	119
b)	... ou en schéma discontinu ?	119
7.	Discussion : demain quelles seront les modes de prises en charge en oncologie ?	121
7.1.	Diagnostic.....	121
7.2.	Traitements	122
7.3.	Évolution des autorités de santé.....	125
7.4.	Évolution des industriels du médicament.....	126
7.5.	Évolutions économiques	127
7.5.1.	Limites des systèmes de santé actuels	128
7.5.2.	Evolutions envisagées	129
7.5.3.	Conclusion.....	130
	Conclusion	132
	Bibliographie	134
	Annexes.....	144
	Annexe 1	144
	Annexe 2	148
	Annexe 3	150
	Annexe 4	154

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 - INCIDENCE ET MORTALITE DU CANCER DANS LE MONDE. DONNEES OMS-IARC 2012 ⁶	23
FIGURE 2 - PRINCIPAUX CANCERS EN FONCTION DE L'INDEX DE DEVELOPPEMENT HUMAIN ⁶	23
FIGURE 3 - FACTEURS D'AUGMENTATION DE L'INCIDENCE DES CANCERS EN FRANCE DE 1980 A 2012 ⁸	24
FIGURE 4 - MECANISMES DE L'ONCOGENESE SELON HANAHAN ET WEINBERG ¹¹	27
FIGURE 5 - ANGIOGENESE SOUS L'INFLUENCE DES FACTEURS PRO-ANGIOGENIQUES DES CELLULES TUMORALES ¹²	31
FIGURE 6 - EVOLUTION DU NOMBRE DE NOUVELLES MOLECULES MISES SUR LE MARCHÉ FRANÇAIS DEPUIS 2004 EN CANCEROLOGIE ³²	40
FIGURE 7 - POPULATION CIBLE DES ANTICANCEREUX AYANT OBTENU UNE AMM OU UNE EXTENSION D'INDICATION EN 2012 ³²	42
FIGURE 8 - BLOCAGE D'UN LIGAND DE SON RECEPTEUR TRANSMEMBRANAIRE ³³	43
FIGURE 9 - BLOCAGE DES RECEPTEURS MEMBRANAIRES ³⁴	43
FIGURE 10 – VOIES PRINCIPALES DE SIGNALISATION CELLULAIRE DEPENDANTES DE TYROSINES KINASES ³⁵	44
FIGURE 11 - MODELE ARBORESCENT D'HETEROGENEITE INTRA-TUMORALE ³⁹	48
FIGURE 12 - HIERARCHIE DES CELLULES SOUCHES ⁴²	50
FIGURE 13 - FORMATION D'UNE CELLULE SOUCHE LEUCEMIQUE A PARTIR D'UNE CELLULE SOUCHE HEMATOPOÏETIQUE ⁴⁴	50
FIGURE 14 - HIERARCHIE DES CELLULES TUMORALES ⁴⁵	51
FIGURE 15 - MODALITES D'APPARITION D'UNE CELLULE SOUCHE CANCEREUSE ⁴⁴	52
FIGURE 16 - MODELES <i>IN VITRO</i> DE CELLULES SOUCHES PULMONAIRES ⁴⁷	53
FIGURE 17 - SCHEMAS D'EVOLUTION TUMORAL MONOCLONAL (A) OU MULTICLONAL (B) ⁴¹	56
FIGURE 18 - ROLE DE L'EVOLUTION CLONALE ET DES CELLULES SOUCHES CANCEREUSES DANS L'HETEROGENEITE TUMORALE ⁴⁵	57
FIGURE 19 - ORIGINE DE L'HETEROGENEITE DU MICROENVIRONNEMENT ⁵⁴	59
FIGURE 20 - TYPE D'HETEROGENEITE TUMORALE, EXEMPLE D'UNE TUMEUR PANCREATIQUE AVEC METASTASES HEPATIQUES ¹⁸	63
FIGURE 21 - HETEROGENEITE TUMORALE LORS DU DIAGNOSTIC ⁵⁹	65

FIGURE 22 - EXEMPLES DE NIVEAU DE DISCORDANCE TUMEUR PRIMITIVE/METASTASE RAPPORTES DANS LA LITTÉRATURE ⁶⁵	67
FIGURE 23 - CELLULES SOUCHES CANCEREUSES ET RESISTANCE AUX THERAPIES ⁴⁵	70
FIGURE 24 - SITES METASTATIQUES SOUS-CUTANES D'UN PATIENT ATTEINT D'UN MELANOME AVANT TRAITEMENT PAR VEMURAFENIB (A), APRES TRAITEMENT (B) ET APRES RECHUTE (C) ⁷³	73
FIGURE 25 - VOIES DE SIGNALISATION DE L'ACTIVATION DE LA PROTEINE HER2 ⁷⁵	74
FIGURE 26 - RELATIONS PHYLOGENETIQUES ENTRE DIFFERENTES REGIONS DE LA TUMEUR ET DES METASTASES D'UN PATIENT ATTEINT D'UN CARCINOME RENAL A CELLULES CLAIRES ³⁷	76
FIGURE 27 - EVOLUTION DE LA PUISSANCE D'UN TEST LOG-RANK SOUS TROIS SCENARII EN FONCTION DE LA PROPORTION DU SOUS-TYPE GENETIQUE 1 DANS LA POPULATION DE L'ETUDE ⁸⁵	82
FIGURE 28 - DESIGN D'ESSAIS CLINIQUES PRENANT EN COMPTE L'HETEROGENEITE INTER-PATIENTS ⁶⁴	84
FIGURE 29 - SCHEMA D'UN ESSAI CLINIQUE LONGITUDINAL AVEC PLUSIEURS ESSAIS COMBINES ⁸⁷	85
FIGURE 30 - BIOPSIES LIQUIDES POSSIBLES ⁹⁸	93
FIGURE 31 - ANALYSE KAPLAN-MEIER SUR LA SURVIE SANS PROGRESSION (A) ET SUR LA SURVIE GLOBALE (B) BASEE SUR LES TAUX DE CTC ¹⁰¹	95
FIGURE 32 - ADN TUMORAL CIRCULANT DANS LES CANCERS LOCALISES ET METASTATIQUES ¹⁰⁶	97
FIGURE 33 - TAUX D'ADNTc (A) ET QUANTIFICATION D'ADNTc (B) EN FONCTION DU TYPE DE CANCER ¹⁰⁶	98
FIGURE 34 - CASCADE DE SIGNALISATION HGF/MET ET ACTIVITES BIOLOGIQUES.....	99
FIGURE 35 - CIBLAGE DES VOIES DE SIGNALISATION DES CELLULES SOUCHES DU CANCER DU SEIN ⁹¹	100
FIGURE 36 - INTERACTION DE LA CELLULE T AVEC LA CELLULE TUMORALE PAR L'INTERMEDIAIRE DE PD-L1 ¹¹⁴	104
FIGURE 37 - DIFFERENTS TYPES DE REGULATIONS EPIGENETIQUES ¹³⁰	109
FIGURE 38 - BENEFICE MEDICAL POTENTIEL DE L'ASSOCIATION THERAPIES CIBLEES ET IMMUNOTHERAPIE ¹⁴⁶	117
FIGURE 39 - EVOLUTION DU CYCLE DE VIE DU MEDICAMENT ¹⁵⁸	126

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 - COMPARAISON DES TAUX DE MORTALITE PAR CANCER STANDARDISE SUR LA POPULATION EUROPEENNE (DECES POUR 100.000) ⁸	25
TABLEAU 2 - LISTE DES MEDICAMENTS ANTINEOPLASIQUES DE LA CLASSE ATC L01	37
TABLEAU 3 - LISTE DES THERAPIES CIBLEES	40
TABLEAU 4 - THERAPIES CIBLEES DONT L'UTILISATION EST CONDITIONNEE PAR UN BIOMARQUEUR ³²	41
TABLEAU 5 - MARQUEURS DE SURFACE DES CELLULES SOUCHES CANCEREUSES ⁴⁶	53
TABLEAU 6 - ALGORITHME DE TRAITEMENT D'UN ESSAI BASE SUR LE PROFIL MOLECULAIRE - ETUDE SHIVA ⁹⁰	87
TABLEAU 7 - INHIBITEURS DE TYROSINES KINASES ANTIANGIOGENIQUES ET LEURS CIBLES ¹²⁰	107

LISTE DES ABREVIATIONS

5-FU	5-Fluoro-Uracile
AcSé	Accès Sécurisé à des thérapies ciblées innovantes
ADCC	Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ADNct	ADN circulant tumoral
ADNcf	ADN <i>circulating free</i>
ALK	<i>Anaplastic Lymphoma Kinase</i>
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARNmi	micro Acide RiboNucléique
ARNsi	<i>Small interferent</i> Acide RiboNucléique
ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ATC	Anatomique, Thérapeutique et Chimique
BCL	<i>B-Cell Lymphoma</i>
BCL-x _L	<i>B-Cell Lymphoma extra-Large</i>
BRAF	<i>Rapidely Accelerated Fibrosarcoma B</i>
BRCA	<i>BReast CAncer</i>
CAF	<i>Cancer Associated Fibroblast</i>
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CMH	Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CPNPC	Carcinome Pulmonaire Non à Petites Cellules
CSC	Cellule Souche Cancéreuse
CSH	Cellule Souche Hématopoïétique
CSL	Cellule Souche Leucémique
CTC	Cellule Tumorale Circulante
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated protein 4</i>
DTC	<i>Disseminated Tumor Cell</i>
EGFR	<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EML4	<i>Echinoderm Microtubule associated protein Like 4</i>
ER	<i>Estrogen Receptor</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
FDA	<i>Food Drug Administration</i>
FGF	<i>Fibroblast Growth Factor</i>
GIST	<i>Gastro Intestinale Stromal Tumor</i>
GM-CSF	<i>Granulocyte Macrophage – Colony Stimulating Factor</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
HER2	<i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i>
HDAC	Histones DésACétylases
HGF	<i>Hepatocyte Growth Factor</i>
IDH	Index de Développement Humain
IGR	Institut Gustave Roussy
INCA	Institut National du Cancer
IRP	<i>International Reference Pricing</i>
ITK	Inhibiteur de Tyrosine Kinase
MAGE-A3	<i>Melanoma associated antigen-A3</i>
MAPK	<i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPECST	Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques
PARP	<i>Poly (ADP-ribose) polymerase</i>
PD-1	<i>Programmed cell Death - 1</i>
PDGF	<i>Platelet-Derivated Growth Factor</i>
PD-L1	<i>Programmed cell Death Ligand - 1</i>
PGP	Glycoprotéine P
PI3K	Phosphatidyl-Inositol-4,5-bisphosphate 3-Kinase
PIK3CA	Phosphatidyl-Inositol-4,5-bisphosphate 3-Kinase, Catalytic subunit Alpha
PR	<i>Progesterone Receptor</i>
PTEN	<i>Phosphatase and TENsin homolog</i>
RAS	<i>RAt Sarcoma</i>
RB	RétinoBlastome
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RpC	Réponse pathologique Complète
SFES	Société Française en Économie de la Santé
SG	Survie Globale
SSP	Survie Sans Progression
TEM	Transition Épithelio-Mésenchymateuse
TGF- β	<i>Tumor Growth Factor - β</i>
TIL	<i>Tumor Infiltrating Lymphocyte</i>
TME	Transition Mésenchymo-Épithéliale
TP53	<i>Tumor Protein 53</i>
TSP-1	<i>ThromboSPondin-1</i>
UE	Union Européenne
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>

INTRODUCTION

Les cancers sont des types de pathologies regroupés sous un même nom générique mais qui recouvre des réalités physiopathologiques et biologiques différentes. Longtemps, cette maladie a été qualifiée d'incurable mais aujourd'hui certains cancers peuvent être guéris. Malheureusement les disparités de guérison existent et la symbolique néfaste des cancers reste toujours présente auprès des patients.

Dans la lutte contre le cancer, l'un des principaux moyens d'agir au niveau du grand public est tout d'abord la prévention. Les principaux facteurs de risque du cancer sont connus et dépendent pour la plupart du mode de vie : alcool, tabagisme, surpoids, sédentarité, exposition aux rayonnements UV. Les autorités de santé et l'État ont mis en place des mesures de prévention pour limiter la consommation d'alcool, de tabac et pour inciter à une activité physique régulière et à une alimentation équilibrée.

Le deuxième volet de prévention, dite secondaire, est le dépistage. Ce dépistage est essentiel et permet de diagnostiquer le plus précocement possible un cancer, car s'il est pris en charge rapidement, cette maladie a un pronostic meilleur comme dans l'exemple du cancer du sein. Les campagnes de dépistage à large échelle concernent aujourd'hui en France, le cancer du sein, le cancer colorectal, le cancer du col de l'utérus et les cancers de la peau.

Vient ensuite après le diagnostic d'un cancer, l'étape du traitement. Il est différent en fonction de la localisation. Plusieurs stratégies existent et peuvent faire appel à de la chirurgie, de la radiothérapie et/ou à des traitements médicamenteux. Depuis une quinzaine d'années, ce traitement tend vers l'individualisation depuis l'émergence des thérapies dites ciblées.

La prise en charge en oncologie a évolué d'une manière singulière et notamment depuis 10 ans et le lancement du premier Plan cancer pour la période 2003-2007. Celui-ci a posé les bases de

l'organisation de l'offre de soins, de l'amélioration de la prévention et du soutien de la recherche par l'État. Le deuxième Plan cancer, 2009-2013, s'est focalisé sur le renforcement de la qualité de vie des patients et sur la lutte des inégalités face au dépistage et à la prise en charge.

Le dernier Plan, lancé en février 2014 pour cinq nouvelles années, est focalisé autour de quatre grands axes :

- Guérir plus de personnes malades ;
- Préserver la continuité et la qualité de vie des patients ;
- Investir dans la prévention et la recherche ;
- Optimiser le pilotage et les organisations.

Ce plan comprend ainsi des mesures pour permettre un accès large au diagnostic individualisé mais aussi pour valider et déployer les nouvelles techniques d'analyses des tumeurs¹. Ainsi la problématique affichée des nouvelles prises en charge en oncologie est de prendre en compte la tumeur dans son ensemble, depuis que celle-ci apparaît comme une entité dynamique et complexe.

C'est à travers cette problématique d'évolution de la connaissance des tumeurs et de l'évolution de la prise en charge que nous commencerons par aborder de manière générale le cancer, l'épidémiologie et les mécanismes de la formation d'une tumeur : l'oncogenèse. Ensuite, nous envisagerons les traitements médicamenteux anti-cancéreux. Nous expliquerons par la suite les différents concepts de l'hétérogénéité d'une tumeur, puis son impact sur la résistance aux thérapies ciblées. Cet exposé se conclura enfin par les perspectives d'évolution de prise en charge en oncologie dues à cette connaissance de l'hétérogénéité des tumeurs aussi bien d'un point de vue des essais cliniques, du diagnostic que des stratégies thérapeutiques médicamenteuses.

1. LE CANCER

Le cancer est défini dans le dictionnaire Larousse comme « *la maladie résultant d'un ensemble de cellules indifférenciées qui, échappant au contrôle de l'organisme, se multiplient indéfiniment, envahissent les tissus voisins en les détruisant et se répandent dans l'organisme en métastases* ».

1.1. Historique

Décrit dès l'antiquité égyptienne, des tumeurs et des ulcères du sein étaient soignés par cautérisation. C'est Hippocrate, médecin grec du VI^e siècle qui décrit la différence entre des cellules malignes et bénignes. Le terme de cancer apparaît avec Hippocrate ou tout du moins le mot *karkinos* qui signifie crabe. Cette analogie avec l'animal est due à la ressemblance de la tumeur d'un sein, visible au niveau de la peau.

"Maintes fois, nous avons vu aux mamelles une tumeur exactement semblable à un crabe. En effet, de même que chez cet animal il existe des pattes des deux côtés du corps, de même, dans cette affection, les veines étendues sur cette tumeur contre nature présentent une forme semblable à celle d'un crabe" ².

Ce sont ensuite les chirurgiens au Moyen-âge qui permettent une meilleure compréhension du cancer. Il faudra attendre les XVI^e et XVII^e siècles pour que les autopsies ne soient plus interdites par l'Église. Cette autorisation a permis l'essor de l'anatomie et par conséquent la connaissance anatomique des cancers.

La recherche expérimentale commence au cours du XVIII^e siècle. Les traitements débutent quant à eux leur apparition après Pasteur. Grâce à l'antisepsie et à l'émergence des anesthésiques,

les traitements permettent d'éviter les infections post-opératoires et les actes chirurgicaux des cancers commencent à montrer leur intérêt³.

La découverte des rayons X en 1895 a été une révolution dans le domaine médical. Moins d'un an après cette découverte, les rayons X ont été utilisés à des fins diagnostiques et ont par la suite permis le développement des premières thérapies à bases de rayons X : la radiothérapie⁴.

L'avancée dans les traitements s'est poursuivie avec la découverte de la chimiothérapie qui pourrait être qualifiée de fortuite. En effet, après un bombardement en 1943 d'un navire américain dans la baie de Naples contenant de l'ypérite, gaz moutarde utilisé pendant la première guerre mondiale et de l'azote, les marins américains chargés de récolter les barils endommagés ont rapidement développé des insuffisances de la moelle osseuse⁵. Partant de la constatation que ce composé empêchait la prolifération de cellules, des essais thérapeutiques ont débuté avec une molécule ayant une structure proche du gaz moutarde : la méchloréthamine dans le traitement de lymphomes.

1.2. Épidémiologie

1.2.1. Monde⁶

Le cancer est aujourd'hui la principale cause de maladie dans le monde. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à environ 14,1 millions le nombre de nouveaux cas de cancer en 2012. Les principaux cancers avec plus de 40% des nouveaux cas diagnostiqués dans le monde sont : les cancers broncho-pulmonaires, les cancers du sein, colorectaux et de l'estomac (Figure 1).

Le cancer reste la principale cause de mortalité dans le monde avec 8,2 millions de décès en 2012. Plus de la moitié de ces décès sont dus aux cancers du poumon, du sein, de l'estomac, du foie et colorectal (Figure 1).

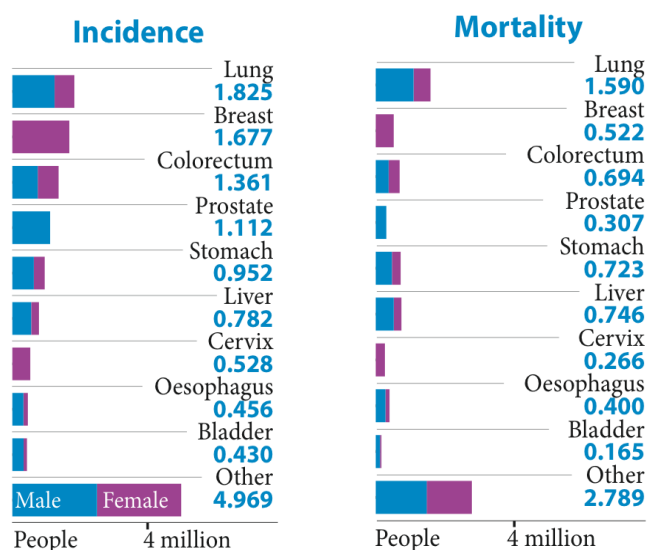


Figure 1 - Incidence et mortalité du cancer dans le monde. Données OMS-IARC 2012⁶

En distinguant plusieurs zones géographiques mondiales grâce à un index de développement humain (IDH), l'OMS a mis en évidence une répartition différente des types de cancers en fonction du développement du pays (Figure 2). Cet index est basé à la fois sur l'espérance de vie, le niveau d'éducation et les revenus.

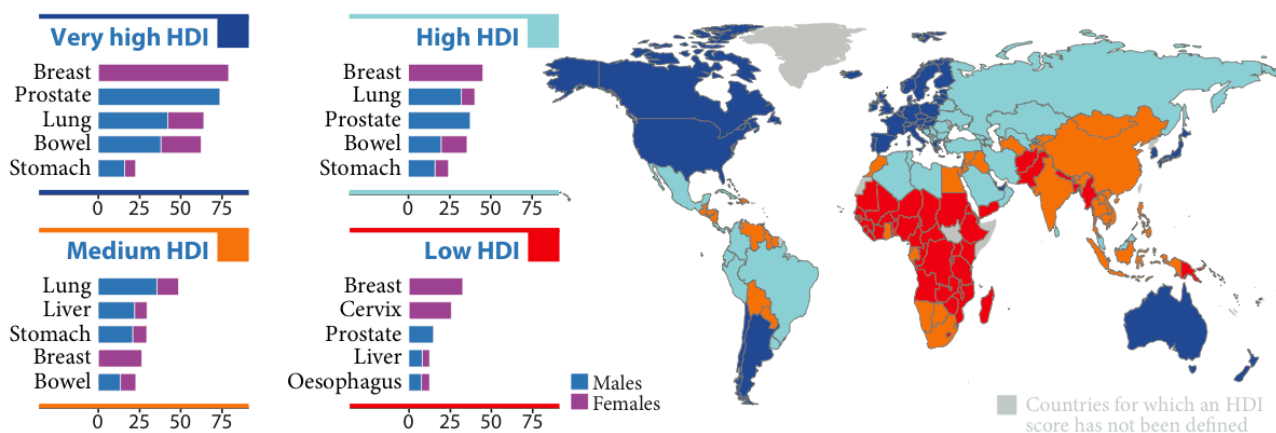


Figure 2 - Principaux cancers en fonction de l'Index de Développement Humain⁶

Les pays présentant un faible IDH ont une tendance à une évolution sociétale et économique plus rapide que les pays avec un fort IDH. Le profil d'incidence des cancers a ainsi tendance également à suivre cette évolution : les cancers utérins et de l'estomac diminuent tandis que les cancers du sein, de la prostate et colorectaux augmentent. Cet effet est dû à la réduction des cancers induits par des infections et à l'augmentation des cancers dus aux facteurs de risques hormonaux, alimentaires et reproductifs.

Les estimations de l'OMS en 2030 de l'incidence du cancer dans le monde sont de l'ordre de 23,6 millions de nouveaux cas, représentant ainsi une augmentation de 68% par rapport aux données de 2012, si les tendances d'évolution d'incidence continue à évoluer de la même façon⁷.

1.2.2. France⁸

Le nombre de nouveaux cas estimés de cancer en 2012 est de 355 354 (200 350 hommes et 155 004 femmes). L'âge moyen de diagnostic d'un cancer est de 67 ans chez l'homme et 66 ans chez la femme.

La mortalité du cancer en France en 2012 est de 148 378 cas à un âge moyen de 72 ans chez l'homme et 74 ans chez la femme.

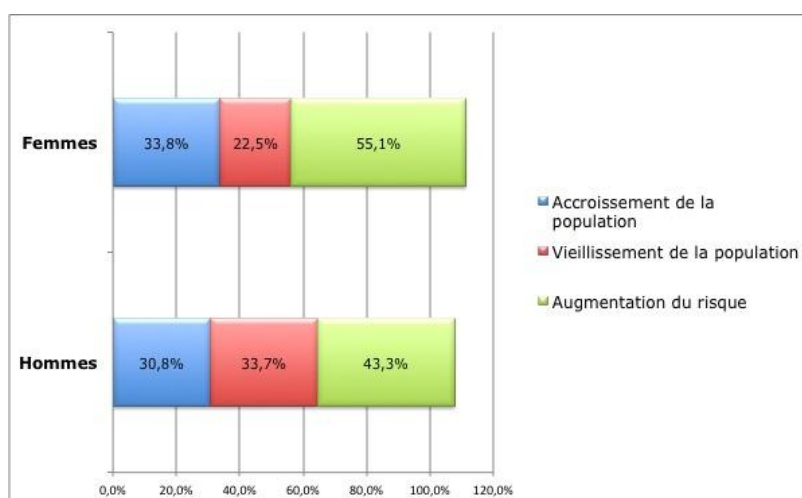


Figure 3 - Facteurs d'augmentation de l'incidence des cancers en France de 1980 à 2012⁸

Depuis 1980, le nombre de nouveaux cas de cancers en France a augmenté de 109%. Cette augmentation s'explique par l'augmentation de la population, par son vieillissement et par l'augmentation du risque de cancer lui-même (Figure 3).

La mortalité par cancer a également augmenté depuis trois décennies. Chez l'homme, elle est de +11% et chez la femme de +20%. Cependant ce chiffre est à nuancer car le risque de décès par cancer a diminué de 48,7% chez l'homme et de 33,5% chez la femme. L'augmentation de la mortalité est effectivement principalement due à l'augmentation de la population.

Les données de mortalité par cancer en France sont comparables au pays de l'Union Européenne (UE) des 27 et inférieures aux données de l'Europe totale (Tableau 1).

	France	Europe	Union européenne des 27
Hommes	218,3	222,5	211,8
Femmes	118,1	128,8	128,4

Tableau 1 - Comparaison des taux de mortalité par cancer standardisé sur la population européenne (décès pour 100.000)⁸

2. ONCOGENESE

Le cancer est qualifié de maladie des gènes, non au sens de maladie génétique dont le risque est transmissible, mais de maladie portant des anomalies chromosomiques, génétiques ou épigénétiques. Une seule altération n'est pas en cause, mais un ensemble d'altérations progressives aboutit à la formation d'une tumeur.

2.1. Les oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs

Les oncogènes sont définis par tous les gènes dont la régulation positive participe au processus oncogénique. Les protéines synthétisées dérivant de ces gènes sont nommées oncoprotéines.

A contrario, il existe des gènes suppresseurs de tumeurs qui ont un rôle dans l'oncogenèse quand ils perdent leurs fonctions. Contrairement à ce qui pourrait être compris dans la nomination de ces gènes, cela n'implique donc pas que leur activation induise une suppression des tumeurs⁹.

Ces gènes suppresseurs de tumeurs peuvent être qualifiés de :

- *gatekeepers* ou gènes cerbères si leur perte de fonction est primordiale à l'oncogenèse ;
- *caretakers* ou gènes aides-soignants qui favorisent l'oncogenèse sans l'induire ;
- *landscapers* ou gènes paysagistes qui ont un rôle de protection dans la mise en place tumorale. Ces gènes sont surtout présents dans les cellules du stroma tumoral, c'est à dire les structures tissulaires ou types cellulaires faisant parties de la tumeur mais n'étant pas les cellules cancéreuses (tissus conjonctif, vaisseaux, matrice extracellulaire, cellules sanguines, etc.)

2.2. Les mécanismes de l'oncogenèse

Les mécanismes fondamentaux de l'oncogenèse ont d'abord été décrits au nombre de six par Hanahan et Weinberg en 2000¹⁰, et sont actuellement dix après une remise à jour en 2011 (Figure 4)¹¹.

Les six premiers mécanismes fondamentaux décrits sont ceux permettant la survie, la prolifération et la dissémination des cellules cancéreuses :

- indépendance vis-à-vis des signaux de prolifération ;

- insensibilité aux signaux antiprolifératifs ;
- résistance à l'apoptose ;
- prolifération illimitée ;
- capacité d'angiogenèse ;
- capacité d'invasion et de diffusion métastatique.

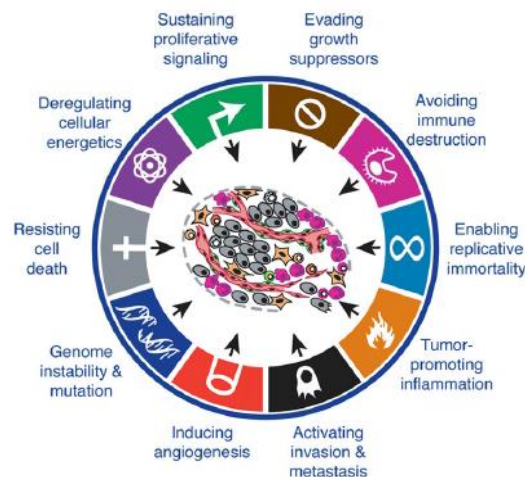


Figure 4 - Mécanismes de l'oncogénèse selon Hanahan et Weinberg¹¹

Ces six mécanismes sont possibles grâce à deux caractéristiques importantes :

- l'instabilité du génome et les mutations au niveau des cellules cancéreuses ;
- les phénomènes d'inflammation qui promeut la progression tumorale.

Enfin, deux derniers mécanismes ont émergés des données de la recherche :

- l'échappement au système immunitaire ;
- la reprogrammation du métabolisme énergétique.

2.2.1. Indépendance des signaux de prolifération

La principale caractéristique d'une tumeur est sa capacité à maintenir des signaux de prolifération (*sustaining proliferative signaling*). Contrairement aux tissus normaux qui arrivent à

maintenir une homéostasie de ses signaux, les cellules cancéreuses deviennent maitresses de leur progression par dérégulation de ses signaux.

Les cellules cancéreuses peuvent acquérir cette faculté à maintenir des signaux de prolifération important par différents mécanismes. Elles peuvent tout d’abord produire elles-mêmes des facteurs de croissance et se stimuler par des communications autocrines. Ces mêmes cellules peuvent également stimuler les cellules normales présentes au sein du stroma associé à la tumeur pour que celles-ci libèrent des facteurs de croissance. Un autre mécanisme possible est l’augmentation du nombre de récepteurs aux facteurs prolifératifs à la surface de la cellule cancéreuse, rendant ainsi la cellule hypersensible.

En fonction des cancers, il existe des mutations somatiques qui stimulent les circuits de signalisation activés normalement par les facteurs de croissance. Par exemple, environ 40% des mélanomes portent des mutations au niveau du gène BRAF (*Rapidely Accelerated Fibrosarcoma B*), impactant la voie de signalisation MAP-kinase (*Mitogen Activated Protein*).

Les mécanismes de régulation par autocontrôle négatif sont ainsi annulés et permettent d’augmenter les signaux de prolifération.

2.2.2. Échappement aux signaux antiprolifératifs

En plus de l’action positive des facteurs de croissance, les cellules cancéreuses font également échouer les systèmes de régulation négative de prolifération (*evading growth suppressors*). Beaucoup de ces mécanismes de régulation négative dépendent des gènes suppresseurs de tumeurs.

Les deux principales protéines impliquées comme inhibitrices de prolifération cellulaire sont la protéine RB, associée au rétinoblastome, et la protéine TP53 (*Tumour Protein 53*). Ce sont deux protéines clés intervenant dans deux voies de régulation complémentaire, dans les phénomènes de prolifération, de senescence et d’apoptose.

Beaucoup de cancers ont perdu cette voie de signalisation RB ou TP53, augmentant *de facto* leur capacité proliférative.

D'autre part, les phénomènes d'échappement à l'inhibition de contact ont été décrits pour caractériser les cellules cancéreuses. En effet, ce type de cellule en culture ne cesse de se diviser sans reconnaître les signaux d'arrêt. Cette particularité est due également à l'échappement aux inhibiteurs de croissance.

2.2.3. Résistance à la mort cellulaire

La mort cellulaire programmée appelée apoptose sert de barrière à la formation de cellules cancéreuses. Ces cellules mettent en place un ensemble de stratégies afin d'échapper et de résister à la mort cellulaire programmée (*resisting cell death*).

La perte de TP53 est impliquée dans cet échappement. Les cellules cancéreuses peuvent augmenter l'expression des régulateurs anti-apoptotiques (ex : Bcl-2, Bcl-x_L) ou en inhibant des facteurs pro- apoptotiques (ex : Bax, Bim, Puma). La diversité des mécanismes d'échappement à l'apoptose reflète la diversité des signaux d'apoptose que les cellules tumorales doivent rencontrer durant leur progression.

Le phénomène d'autophagie est également impliqué et dérégulé au sein d'une cellule cancéreuse. De plus, les mécanismes de nécroses semblent pouvoir augmenter le nombre de cellules immunitaires, qui vont activer la croissance tumorale.

2.2.4. Prolifération illimitée

Les cellules cancéreuses possèdent un potentiel réplicatif illimité (*enabling replicative immortality*), ce qui leur permet de former une tumeur.

La protection des télomères, qui sont la partie terminale des chromosomes, a une forte implication dans cette immortalité. La télomérase, enzyme qui ajoute des segments d'ADN au niveau des télomères, est présente dans environ 90% des cellules immortelles dont les cellules cancéreuses, mais est pratiquement absente dans les cellules normales. Cela confère donc à ces cellules une potentielle immortalité.

2.2.5. Capacité d'angiogenèse

La tumeur a également la capacité de créer de nouveaux vaisseaux nécessaires à sa progression afin d'apporter des nutriments et de l'oxygène et de pouvoir relarguer ses métabolites et son dioxyde de carbone. Ce phénomène s'appelle l'induction de l'angiogenèse (*inducing angiogenesis*).

Le gène VEGF-A (*Vascular Endothelial Growth Factor A*) code pour des protéines impliquées dans la formation vasculaire durant le développement embryonnaire et post-natal et ayant par la suite, durant l'âge adulte un rôle dans l'homéostasie des cellules endothéliales. La voie de signalisation de VEGF intervient par trois récepteurs : VEGFR-1, 2 ou 3. D'autres facteurs pro-angiogéniques existent également, comme le PDGF (*Platelet-Derivated Growth Factor*) et la famille FGF (*Fibroblast Growth Factor*) (Figure 5)¹².

L'angiogenèse active ainsi la prolifération des cellules endothéliales et des péricytes. Ce phénomène est rendu possible par la forte expression des facteurs pro-angiogéniques provenant de l'hypoxie des tumeurs, de l'activation des oncogènes, de l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs¹³.

TSP-1 (*ThromboSPondin-1*) est quant à lui, un facteur inhibiteur de l'angiogenèse.

L'angiogenèse est un phénomène qui intervient très tôt dans le développement tumoral : dès la phase de pré-malignité. Il intervient aussi à des phases tardives.

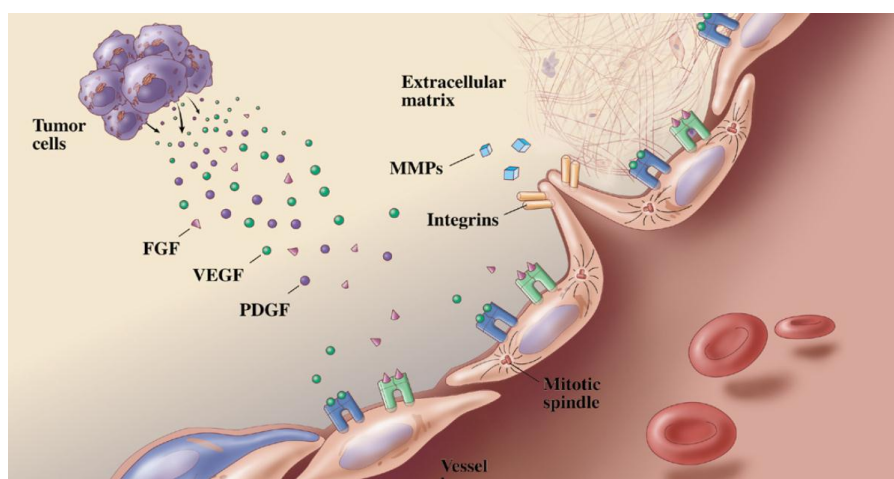


Figure 5 - Angiogenèse sous l'influence des facteurs pro-angiogéniques des cellules tumorales¹²

2.2.6. Capacité d'invasion et de métastases

Le processus d'invasion et de formation des métastases est une succession d'étapes se terminant par la formation d'une métastase.

Cela commence par l'invasion locale avec une intravasation de cellules cancéreuses dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques. Les cellules transitent alors dans la circulation sanguine et lymphatique avant d'effectuer le phénomène inverse d'extravasation qui permet à ces cellules de passer au travers de la lumina des vaisseaux et de former ainsi des premiers amas de cellules cancéreuses formant des micro-métastases. Ces lésions vont ensuite aboutir à des métastases macroscopiques finalisant le processus de la colonisation.

La transition épithélio-mésenchymateuse (TEM) est un phénomène important et qui décrit la transformation des cellules épithéliales en cellules mésenchymateuses, permettant les possibilités d'invasion et de dissémination. Ce switch est possible grâce à des facteurs de transcription clés, comme SNAIL ou ZEB, avec des régulations au niveau transcriptionnel, traductionnel et post-traductionnel¹⁴.

Enfin, l'échappement au système immunitaire lors du transit des cellules cancéreuses est un processus qui est de mieux en mieux compris. Les cellules cancéreuses se lient avec des plaquettes permettant ainsi d'échapper au système immunitaire inné par masquage des complexes majeurs d'histocompatibilité (CMH) de classe I¹⁵. La perte d'antigènes membranaires est également un des mécanismes d'échappement des cellules cancéreuses¹⁶ et le système immunitaire tend à sélectionner les mutants ayant perdu leurs antigènes¹⁷.

2.2.7. Instabilité du génome et mutations

La majorité des mécanismes de l'oncogenèse décrits ci-dessus, résultent de l'accumulation d'altérations génomiques au niveau des cellules cancéreuses.

Les cellules normales possèdent un système de réparation de l'ADN très efficace qui aboutit à des taux de mutations spontanées très faibles. Les cellules cancéreuses quant à elles ont un taux beaucoup plus élevé. Ces mutations sont possibles à cause d'altérations des processus de maintenance du génome et des systèmes de surveillance.

Certains génotypes confèrent un avantage sélectif à un clone de cellules cancéreuses. Seule une minorité des mutations est donc sélective et est appelée mutation *driver*, a contrario des mutations dites *passengers* dont la présence ne confère pas d'avantage sélectif.

a) Mutations *drivers*

Les études de séquençage de génome sont nombreuses et aujourd'hui 140 gènes altérés par des mutations intragéniques peuvent initier ou développer une tumeur. Une tumeur « typique » contient deux à huit mutations *drivers*¹⁸.

Il a été estimé que chaque mutation *driver* conférait un avantage sélectif à la cellule en terme de croissance, de l'ordre seulement de 0,4% entre la naissance et la mort de la cellule.

Cependant, il existe une différence fondamentale entre un gène *driver* et une mutation *driver*. Un gène *driver* peut en effet contenir des mutations *drivers* mais peut aussi des mutations *passengers*.

Aujourd'hui, malgré des efforts intensifs, les modifications génétiques impliquées dans l'invasivité et la formation de métastases qui permettraient de distinguer des cancers qui métastasent de cancers qui n'ont pas encore métastasé restent encore à identifier.

b) Mutations *passengers*

Les mutations *passengers* n'ont aucun effet sur le processus néoplasique.

À noter qu'un cancer colorectal chez un patient de 90 ans présente environ deux fois plus de mutations qu'un cancer colorectal morphologiquement identique chez un patient de 45 ans¹⁸.

2.2.8. Inflammation

Les anatomopathologistes ont remarqué depuis de nombreuses années la présence de cellules immunitaires infiltrées dans la tumeur¹⁹. Ces cellules immunitaires, majoritairement de l'immunité innée ont des effets positifs sur la progression tumorale. L'inflammation engendrée participe à toutes les caractéristiques de l'oncogenèse par la production de molécules actives dans le microenvironnement : facteurs de croissance, de survie, de proangiogenèse, d'invasion et de TEM¹¹.

De plus, les cellules inflammatoires peuvent relâcher des substances, comme des radicaux oxygénés, qui sont extrêmement mutagènes pour les cellules, accélérant l'agressivité des tumeurs²⁰.

2.2.9. Changement des métabolismes énergétiques

Sous des conditions aérobies, les cellules normales utilisent le glucose par la glycolyse aboutissant à du pyruvate dans le cytosol et ensuite à du dioxyde de carbone dans la mitochondrie.

Dans des conditions anaérobies, peu de pyruvate est utilisé au niveau de chaîne respiratoire mitochondriale.

Cette caractéristique analogue du métabolisme énergétique a été décrite dans la cellule cancéreuse²¹ : même en présence d'oxygène, elle peut reprogrammer son métabolisme du glucose et sa production d'énergie en limitant son métabolisme énergétique en grande partie à la glycolyse. Cela semble contre-productif, car la glycolyse seule aboutit à moins d'équivalent ATP que la chaîne respiratoire mitochondriale. Les cellules cancéreuses, en contrepartie, ont une augmentation du nombre de récepteurs au glucose, notamment GLUT1.

De plus, la glycolyse est intéressante pour la cellule cancéreuse car elle apporte des molécules intermédiaires qui facilitent la biosynthèse de macromolécules nécessaires.

Enfin, des tumeurs ont montré deux types de sous-populations, une utilisant la glycolyse comme source d'énergie et générant du lactate, et l'autre utilisant le lactate des cellules voisines et utilisant de cycle de Krebs pour de la production d'énergie. Ces deux sous-populations fonctionnent de façon symbiotique²².

2.2.10. Échappement au système immunitaire

Le système immunitaire est une barrière importante de la formation et la progression tumorale. Chez les souris immunodéficientes, les tumeurs apparaissent plus fréquemment et progressent plus rapidement. Les principales cellules immunitaires impliquées sont les lymphocytes T cytotoxiques CD8⁺, les lymphocytes T *helper* Th₁ CD4⁺ et les lymphocytes NK (*Natural Killer*). Cela montre donc l'implication du système immunitaire inné et acquis²³.

Les cellules cancéreuses échappent à ce système immunitaire en désactivant les molécules produites par les cellules immunitaires afin de les détruire. Par exemple, elles bloquent l'infiltration de cellules NK et des lymphocytes T cytotoxiques en sécrétant du TGF- β ou autre facteur inhibiteur.

Une partie de cet échappement au système immunitaire est portée par les cellules myéloïdes suppressives (*myeloid-derived-suppressor cells*) qui regroupe une population de cellules hétérogènes comprenant des progéniteurs de cellules myéloïdes et des précurseurs de granulocytes, macrophages et cellules dendritiques. Les points communs de ces cellules sont d'avoir pour origine la moelle osseuse, d'être des cellules immatures et d'avoir une forte capacité à supprimer les réponses des cellules T²⁴.

L'inhibition de l'activité des cellules T est rendue possible grâce à la déplétion en arginine dans le microenvironnement réalisées par les cellules myéloïdes suppressives mais également grâce à la production de radicaux oxygénés libres et de peroxynitrite²⁵.

Ces cellules myéloïdes suppressives possèdent également des rôles non-immunologiques dans l'angiogenèse, dans l'invasion tumorale et dans la formation de métastases²⁵.

3. TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DES CANCERS : DE LA CHIMIOTHERAPIE AUX THERAPIES CIBLEES.

3.1. Chimiothérapie anticancéreuse

3.1.1. Principes

Le terme de chimiothérapie est extrapolé de l'utilisation faite dans les maladies infectieuses. C'est une méthode de traitement des maladies par des substances chimiques²⁶.

Plus particulièrement la chimiothérapie anticancéreuse a pour but l'élimination des cellules cancéreuses dans l'ensemble des tissus²⁷.

Chaque molécule de chimiothérapie est différente et n'est pas active sur tous les types de tumeurs. Ces médicaments peuvent être administrés seul ou plus souvent en polychimiothérapie. Ils sont donnés dans le cadre de protocole de chimiothérapie. Chaque protocole définit les molécules associées, les posologies, les fréquences d'administration et le nombre de cycles. Ces molécules sont principalement administrées par voie parentérale.

3.1.2. Principales découvertes

Les découvertes de molécules de chimiothérapie se sont d'abord faites grâce au criblage de masse, qui a permis de mettre en évidence les propriétés anticancéreuses de plusieurs molécules naturelles et synthétiques. La conception de molécules à partir de cibles probables a été un des moyens de découvrir le 5-fluorouracile (5-FU). Cette technique constitue les prémices de la

conception des thérapies ciblées. Enfin dans les années 1980 et 1990, les analogues se sont développés élargissant le panel d'agents thérapeutiques disponibles mais sans remplacer les molécules originales (exemple : épirubicine, daunorubicine *versus* doxorubicine ; carboplatine et oxaliplatine *versus* cisplatine).

Selon la classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique), les molécules de chimiothérapie anticancéreuse peuvent être classées en quatre grands mécanismes d'action (Tableau 2) :

- les agents alkylants, formant des ponts covalents avec l'ADN ;
- les anti-métabolites, inhibant la synthèse des constituants de l'ADN ;
- les alcaloïdes végétaux, qui sont des poisons du fuseau mitotique ;
- les antibiotiques antinéoplasiques et apparentés.

Classe ATC L01 : antinéoplasiques			
L01A	AGENTS ALKYLANTS	BENDAMUSTINE	FOTEMUSTINE
		BUSULFAN	IFOSFAMIDE
		CARMUSTINE	LOMUSTINE
		CHLORAMBUCIL	MELPHALAN
		CHLORMETHINE	PIPOBROMAN
		CYCLOPHOSPHAMIDE	STREPTOZOCINE
		DACARBAZINE	TEMOZOLOMIDE
		DACARBAZINE	THIOTEPA
L01B	ANTIMÉTABOLITES	AZACITIDINE	GEMCITABINE
		CAPECITABINE	MERCAPTOPYRINE
		CLADRIBINE	METHOTREXATE
		CLOFARABINE	NELARABINE
		CYTARABINE	PEMETREXED
		DECITABINE	RALTITREXED
		FLUDARABINE	TEGAFUR
		FLUOROURACILE	TIOGUANINE
L01C	ALCALOIDES VÉGÉTAUX ET AUTRES MÉDICAMENTS D'ORIGINE NATURELLE	CABAZITAXEL	TRABECTEDINE
		DOCETAXEL	VINBLASTINE
		ETOPOSIDE	VINCRISTINE
		ETOPOSIDE PHOSPHATE	VINDESINE
		PACLITAXEL	VINFLUNINE
		PACLITAXEL ALBUMINE	VINORELBINE
L01D	ANTIBIOTIQUES CYTOTOXIQUES ET APPARENTÉS	BLEOMYCINE	IDARUBICINE
		DACTINOMYCINE	IXABEPILONE
		DAUNORUBICINE	MITOMYCINE
		DOXORUBICINE	MITOXANTRONE
		EPIRUBICINE	PIRABICINE

Tableau 2 - Liste des médicaments antinéoplasiques de la classe ATC L01

3.1.3. Inconvénients

Ces médicaments s'attaquant aux cycles cellulaires et engendrent donc des effets secondaires importants sur les cellules normales ayant un fort taux de réplication : les cellules sanguines, les cellules de la peau, des cheveux...

Par ce mécanisme, les patients traités par chimiothérapie peuvent subir des neutropénies, thrombopénies, anémies, alopecies, nausées, vomissements et fatigue. Ces effets secondaires sont des effets limitant l'utilisation de la chimiothérapie chez certains patients soit pour l'instauration soit pour la poursuite d'un traitement.

En terme d'efficacité et avant l'arrivée de l'eribuline en 2012, aucune chimiothérapie ni thérapie endocrinienne développée depuis 10 ans n'a permis une augmentation importante de la Survie Globale (SG) dans le cancer du sein métastatique²⁸.

Ce manque d'efficacité des dernières molécules de chimiothérapie peut être imputé aux mécanismes de résistance découverts dans les années 80-90. Plusieurs protéines d'efflux ont été mises à jour, comme les glycoprotéines P (PGP) et plus particulièrement la GP180, qui peuvent éjecter de la cellule les médicaments anticancéreux ou les isoler de leur cible. Un autre type de résistance décrit est la variation d'expression ou de l'affinité du médicament pour sa cible comme la diminution d'expression de la topo-isomérase I après traitement par anthracycline.

En exemple, l'une des réussites de contournement de la résistance aux chimiothérapies est l'association d'acide folinique au 5-FU qui est devenu le standard de traitement des cancers du côlon métastatique. Cette réussite est cependant à pondérer car cela n'a pas permis une augmentation de la SG chez ces patients. Il faudra attendre l'arrivée de l'irinotécan et de l'oxaliplatine associés aux 5-FU/acide folinique pour augmenter les taux de réponses²⁹.

3.2. Thérapies ciblées

Depuis la découverte en 1975 du premier oncogène, la connaissance des mécanismes moléculaires de l'oncogenèse a progressé. L'utilisation en thérapeutique de ces connaissances a dû attendre le début du XXI^e siècle. En effet, les thérapies géniques s'opposant à l'activation d'oncogènes ou palliant à la perte de gènes suppresseurs n'ont pas été probantes. Les anticorps ciblant des oncoprotéines sont en revanche entrés dans la pratique clinique.

L'émergence des thérapies ciblées, à la fin des années 90, est le commencement de ce qui a été longtemps annoncé comme la « médecine personnalisée ». Ce qualificatif est peut-être encore extrême car la prise en charge est loin de l'individualisation du traitement. Les termes de « médecine de précision » ou « médecine stratifiée » sont plus adaptés aux thérapies actuellement sur le marché.

La médecine stratifiée est qualifiée par la Haute Autorité de Santé (HAS), comme une approche thérapeutique où l'objectif est de sélectionner les patients auxquels un traitement en fonction d'un marqueur prédictif est administré, afin de ne traiter que la sous-population susceptible de recevoir un bénéfice du traitement³⁰.

On appelle thérapie ciblée un traitement n'apportant de bénéfices que chez certains patients identifiés par un marqueur prédictif déterminé par un test compagnon³⁰.

Concernant le mécanisme d'action, les thérapies ciblées désignent une classe de médicaments qui bloque la croissance et l'invasion en agissant sur des molécules particulières, critiques dans la progression tumorale comme par exemple les tyrosines kinases³¹. Ces médicaments ont donc théoriquement moins d'effets sur les cellules saines car les tyrosines kinases ont un rôle moins critique dans la survie de ces cellules. Ainsi, les inhibiteurs de tyrosines kinases (ITK) engendrent en principe moins d'effets indésirables que les chimiothérapies antitumorales classiques.

Les thérapies ciblées sont soit des petites molécules soit des anticorps monoclonaux.

3.2.1. Évolution et croissance

En 2003, quatre molécules de thérapies ciblées avaient une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) : trois anticorps monoclonaux, rituximab, trastuzumab et alemtuzumab et un ITK l'imatinib. En mai 2014, 33 thérapies ciblées ont une AMM dont 20 ITK et apparentés ainsi que 13 anticorps monoclonaux (Tableau 3, Annexe 1).

Inhibiteurs de tyrosine kinase et apparentés			Anticorps monoclonaux		
DCI	Spécialités	Années d'AMM	DCI	Spécialités	Années d'AMM
Imatinib	GLIVEC	2001	Rituximab	MABTHERA	1998
Erlotinib	TARCEVA	2005	Trastuzumab	HERCEPTIN	2000
Sorafenib	NEXAVAR	2006	Alemtuzumab	MABCAMPATH	2001 abrogé en 2012
Sunitinib	SUTENT	2006	Cetuximab	ERBITUX	2004
Dasatinib	SPRYCEL	2006	Ibrutumomab tiutexan	ZEVALIN	2004
Nilotinib	TASIGNA	2007	Bevacizumab	AVASTIN	2005
Temsirolimus	TORISEL	2007	Panitumumab	VECTIBIX	2007
Lapatinib	TYVERB	2008	Catumaxomab	REMOVAB	2009
Gefitinib	IRESSA	2009	Ofatumumab	ARZERRA	2010
Everolimus	AFINITOR	2009	Ipilimumab	YERVOY	2011
Pazopanib	VOTRIENT	2010	Brentuximab vedotin	ADCETRIS	2012
Vandétanib	CAPRELSA	2012	Pertuzumab	PERJETA	2013
Vemurafenib	ZELBORAF	2012	Ado-trastuzumab	KADCYLA	2013
Axitinib	INLYTA	2012			
Crizotinib	XALKORI	2012			
Bosutinib	BOSULIF	2013			
Ponatinib	ICLUSIG	2013			
Regorafenib	STIVARGA	2013			
Dabrafenib	TAFINLAR	2013			
Afatinib	GIOTRIF	2013			

Tableau 3 - Liste des thérapies ciblées

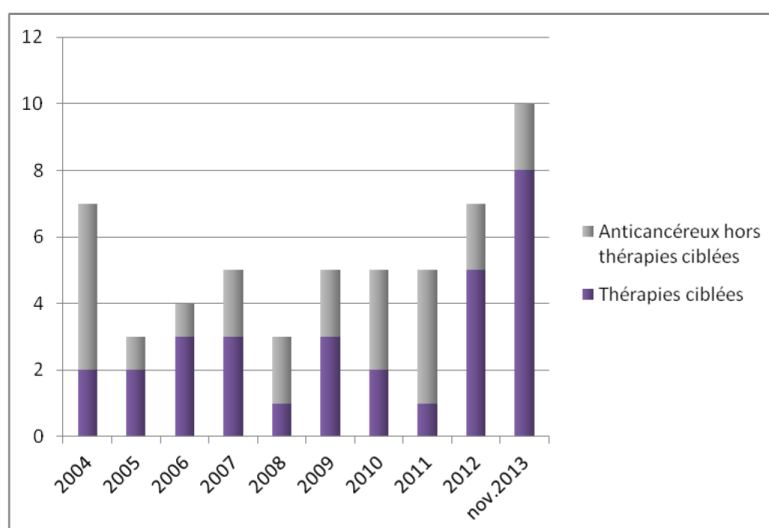


Figure 6 - Evolution du nombre de nouvelles molécules mises sur le marché français depuis 2004 en cancérologie³²

Plus de la moitié des nouvelles molécules mises sur le marché en l'oncologie entre 2004 et 2013 appartiennent à la classe des « thérapies ciblées », soit 30 molécules (Figure 6)³².

Les thérapies ciblées arrivent en 2014 en nombre important, mais les biomarqueurs nécessaires à l'initiation d'un traitement par thérapie ciblée restent faibles. Seules 17 sur 33 thérapies ciblées soit 52% des thérapies ciblées ont leurs utilisations conditionnées par un biomarqueur déterminé par un test compagnon (Tableau 4).

Par la suite de cet exposé, les phénomènes de résistances et d'évolutions thérapeutiques se concentreront sur ces thérapies nécessitant un biomarqueur, car nous aborderons l'hétérogénéité de ces biomarqueurs et l'impact sur l'utilisation et la résistance de ces thérapies ciblées.

Localisation tumorale	Anomalie génétique ciblée	Thérapie ciblée
Leucémie Myéloïde Chronique Leucémie Aiguë Lymphoblastique	Translocation BCR-ABL	Imatinib, Dasitinib, Nilotinib, Bosutinib, Ponatinib
Tumeur stromale gastro-intestinale	Mutation de <i>c-kit</i>	Imatinib
Sein	Amplification HER2	Trastuzumab, Lapatinib, Pertuzumab, Ado-trastuzumab
Poumon	Mutation EGFR Translocation ALK	Erlotinib, Gefitinib, Afatinib Crizotinib
Mélanome	Mutation BRAF-V600E	Vemurafenib, Dabrafenib
Cancer colorectal	Gene RAS de type sauvage	Cetuximab, Panitumumab

Tableau 4 - Thérapies ciblées dont l'utilisation est conditionnée par un biomarqueur³²

Les thérapies ciblées divisent ainsi les patients atteints d'un type de cancer en deux : ceux qui expriment le biomarqueur concerné et ceux qui ne l'expriment pas. Ainsi la population cible de ces thérapies est plus faible que celle des chimiothérapies, pour un même type de cancer. Afin d'illustrer cette réduction des patients traitables par ces nouvelles thérapies, prenons l'exemple des indications nouvellement autorisées en 2012 en oncologie (extension d'AMM ou AMM initiale). Les populations

cibles sont très hétérogènes, allant de 55 à 7500 nouveaux patients par an en France. Les thérapies ciblées sont associées aux populations cibles les plus faibles et au total 5710 patients peuvent recevoir une thérapie ciblée dans les nouvelles indications octroyées en 2012 (Figure 7)³².

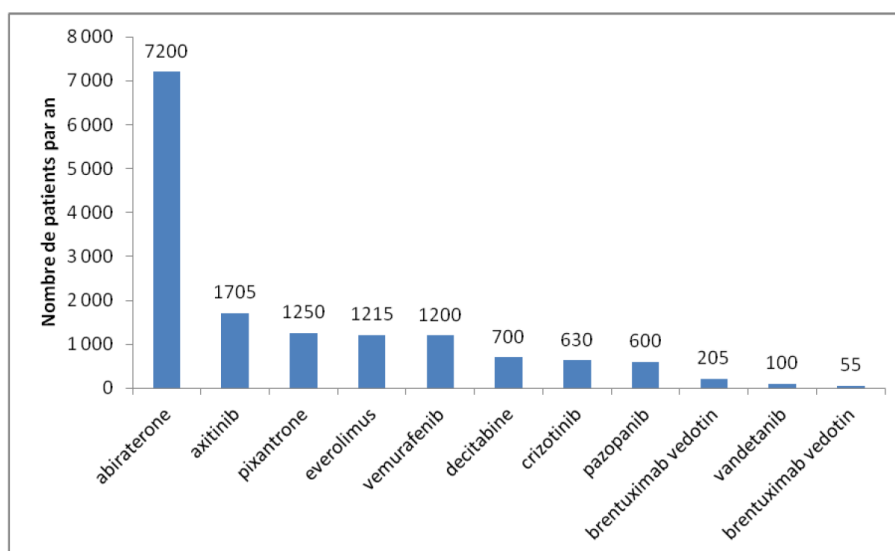


Figure 7 - Population cible des anticancéreux ayant obtenu une AMM ou une extension d'indication en 2012³²

3.2.2. Mécanismes d'actions

Au niveau cellulaire, la fixation d'un ligand sur son récepteur transmembranaire entraîne une cascade de signalisation de différentes protéines par l'intermédiaire de phosphorylations et permettant ainsi la transcription de gènes. Les thérapies ciblées interviennent à différentes étapes de cette cascade par différentes stratégies.

a) Bloquer les ligands

En ciblant un ligand par un anticorps monoclonal par exemple, celui-ci ne peut plus se fixer sur son récepteur. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal ciblant le ligand VEGF, lui empêchant de se fixer sur son récepteur VEGFR (Figure 8)³³. C'est une des possibilités pour bloquer l'angiogenèse tumorale.

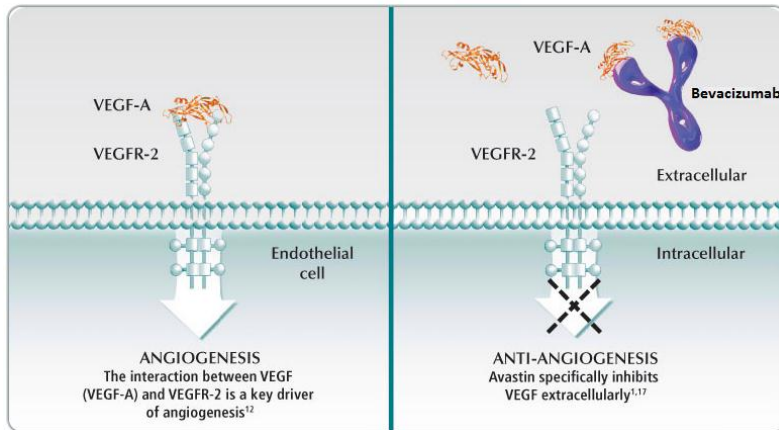


Figure 8 - Blocage d'un ligand de son récepteur transmembranaire³³

b) Bloquer les récepteurs membranaires

Une autre stratégie est de bloquer les récepteurs. C'est le cas du trastuzumab qui se fixe sur le récepteur HER2. Le signal de prolifération induit par les récepteurs HER2 est ainsi inhibé. Cependant, cette action n'empêche pas la dimérisation du récepteur mais empêche uniquement l'activation de la voie de signalisation (Figure 9)³⁴.

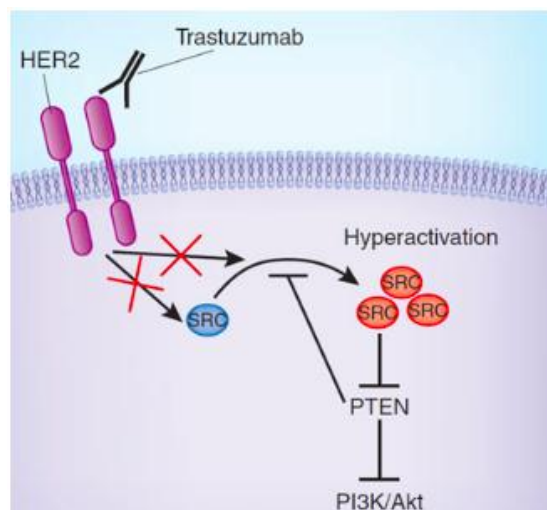


Figure 9 - Blocage des récepteurs membranaires³⁴

c) Bloquer les récepteurs à activité tyrosine kinase

La dernière option utilisée par des plus petites molécules que les anticorps monoclonaux, est de bloquer les récepteurs à activité tyrosine kinase présents tout au long de la cascade de

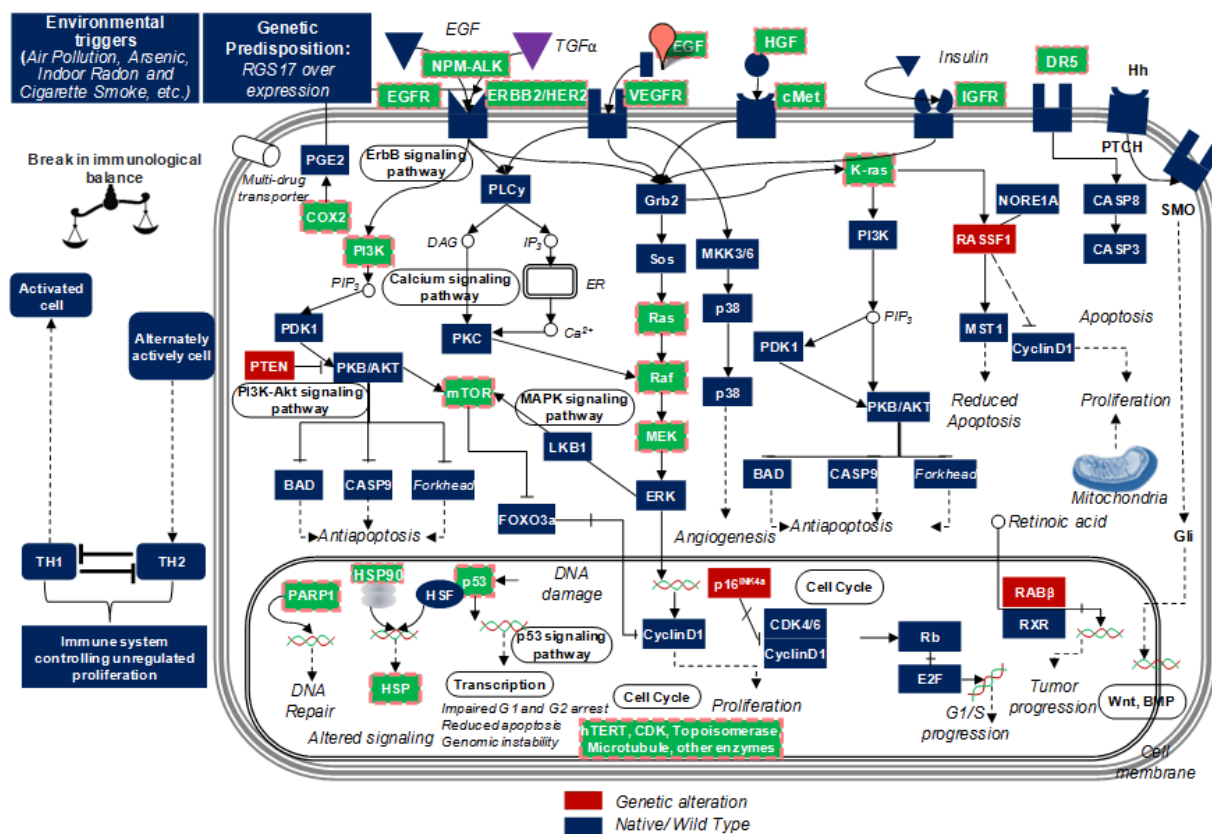
tyrosines kinases et utilisées comme cibles thérapeutiques³⁵.

Figure 10 – Voies principales de signalisation cellulaire dépendantes de tyrosines kinases³⁵

3.2.3. Effets secondaires

Les principales manifestations cliniques des thérapies ciblées sont des manifestations systémiques (fièvre, arthralgies, etc.), atteinte rénale, toxicités musculaire et cutanée et des effets secondaires digestifs. L'ensemble de ces manifestations et celles survenant de façon moins commune ne sont pas uniquement associées aux thérapies mais peuvent être reliées au cancer et à ses comorbidités associées.

Cependant toutes les thérapies ciblées sont associées à un large spectre d'évènements indésirables qui sont ni très fréquents ni sévères mais qui peuvent impacter très fortement la qualité de vie des patients.

Bien évidemment, chaque classe de thérapies ciblées possède des profils de tolérance propres.

En effet, l'hypertension artérielle et la néphrotoxicité sont associées aux antiangiogéniques et aux molécules ayant un impact sur le VEGF.

Les thérapies ciblant EGFR sont souvent associées à des rashes d'acné et d'autres manifestations dermatologiques comme l'eczéma, l'hyperpigmentation, les télangiectasies. Ces effets sont rarement sévères et ont tendance à régresser au bout d'une à deux semaines.

D'autres types d'effets secondaires ont été reportés en fonction des molécules : syndrome d'encéphalopathie, problèmes ophtalmiques, thromboses, ostéonécroses, manifestations auto-immunes et infections (Annexe 2)³⁶.

4. HETEROGENEITE TUMORALE - CONCEPTS

Les tumeurs ne sont pas des entités statiques. Elles débutent leur évolution par une cellule sans anomalie génétique et aboutissent à des milliards de cellules ayant accumulées un grand nombre de mutations.

La majorité des mutations spontanées est neutre ou délétère. Pour les rares mutations qui confèrent un avantage à la tumeur, le processus de dominance d'un clone prend un temps important.

L'hétérogénéité au sein d'une tumeur est observée depuis longtemps notamment par les anatomo-pathologistes qui observent une morphologie diversifiée au sein d'une même tumeur.

Ce concept a subi un renouveau grâce à une publication récente de Gerlinger parue en 2012 dans le New England of Medecine³⁷. Portant sur quatre tumeurs rénales, cette étude a mis en évidence une architecture clonale évolutive générant une population de cellules malignes occupant des régions distinctes de la même tumeur, dont une est à l'origine de métastases. L'objectif premier de cette étude était de tester si une seule biopsie suffisait à connaître l'ensemble des altérations génétiques d'une tumeur. Ayant mis en évidence 128 mutations, 66 à 69% de ces altérations n'auraient pas été retrouvées si un seul échantillon avait été effectué.

Grâce à ces données, ils ont pu effectuer un arbre phylogénétique de ces tumeurs et montrer qu'une tumeur ne progresse pas de manière linéaire avec une même cellule accumulant des mutations génétiques successives³⁸.

4.1. Hétérogénéité intra-tumorale : l'arbre qui cache la forêt

Dans les principales tumeurs solides, comme le cancer du côlon, du sein, du cerveau ou du pancréas, environ 33 à 66 gènes en moyenne arborent des mutations somatiques pouvant altérer les protéines qui en découlent. Il existe une grande variabilité entre les tumeurs mais aussi entre les patients présentant un même type de cancer¹⁸.

Le développement de l'hétérogénéité tumorale peut être comparé à la forme d'un arbre³⁹. Le tronc contient les mutations *drivers* présentes dans tous les sous-clones de cellules de la tumeur. Les branches représentent les différentes régions géographiques d'une tumeur où les sous-clones de cellules arborent des mutations différentes et non présentes dans toutes les cellules de la tumeur.

Les événements génétiques présents dans toutes les cellules, ici au niveau du tronc, doivent être des cibles de thérapies potentielles ou des biomarqueurs intéressants, contrairement aux autres événements présents uniquement dans certains clones. On peut décrire trois niveaux de complexité (Figure 11 –A) :

- Niveau 1 : le tronc porte des mutations *drivers* précoces présentes dans tous les sous-clones et toutes les régions de la tumeur ;
- Niveau 2 : le tronc porte des mutations *drivers* précoces et les branches représentent des événements *drivers* de l'hétérogénéité de l'instabilité génomique ;
- Niveau 3 : regroupe les deux premiers niveaux auxquels s'ajoutent des mutations neutres au niveau des branches qui pourront devenir *drivers* sous la pression sélective.

Pour le premier niveau de complexité, l'utilisation d'un seul biomarqueur peut suffire à cibler une seule cible. En revanche, dans les niveaux 2 et 3, un seul biomarqueur ne suffit pas et les risques de résistance thérapeutique augmentent avec les niveaux.

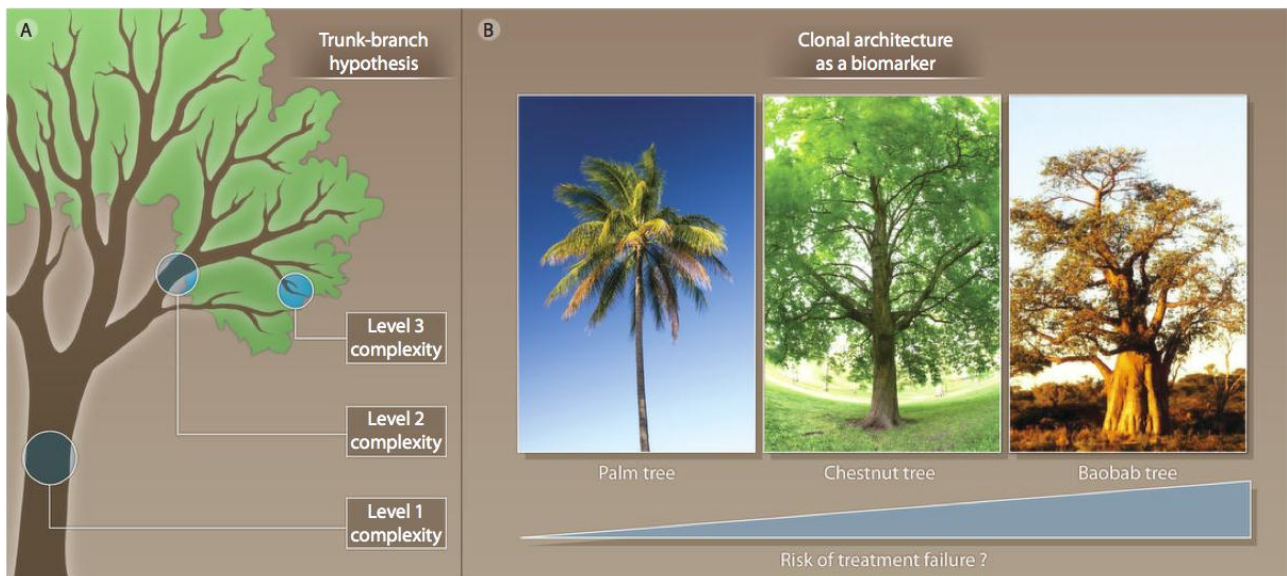


Figure 11 - Modèle arborescent d'hétérogénéité intra-tumorale³⁹

La longueur du tronc et la taille des branches peuvent être ainsi corrélées au ratio entre le nombre d'évènements génétiques ubiquitaires d'une part et hétérogènes d'autre part. Une tumeur type « palmier » présenterait donc plus de mutations génétiques ubiquitaires que hétérogènes contrairement à une tumeur type « marronnier » ou « baobab » (Figure 11 - B). Ce dernier type présente vraisemblablement plus de résistance aux thérapies et un pronostic plus péjoratif que le premier.

4.2. Théories d'hétérogénéité tumorale

L'hétérogénéité au sein d'une tumeur peut être expliquée à travers deux phénomènes : l'existence de Cellules Souches Cancéreuses (CSC) et l'évolution clonale sur un principe de sélection naturelle de Darwin.

4.2.1. Cellules souches tumorales

a) Formation et rôle

En 2012 ont été publiées trois études indépendantes sur des modèles murins de tumeurs cérébrales, intestinales et de peau qui ont mis en évidence l'existence des CSC et leurs apparitions *de novo* pendant la formation tumorale dans des organes sains⁴⁰.

Selon ce concept de CSC, seule une partie des cellules cancéreuses, les CSC, est responsable de la progression de la tumeur. Cette population de cellules bien définie a des propriétés semblables aux cellules souches, à savoir la capacité d'auto-renouvellement et de différenciation⁴¹. Ces cellules sont douées également de quiescence pouvant expliquer les rechutes tardives.

L'auto-renouvellement est défini comme la capacité d'effectuer un nombre illimité de cycles cellulaires tout en maintenant un état indifférencié. De part ces propriétés de cellule souche, la CSC peut ainsi se diviser :

- de manière symétrique : cette division permet d'augmenter le nombre de CSC en générant deux CSC ;
- de manière asymétrique : cette division permet de générer d'un côté un progéniteur, cellule plus différenciée et non cellule souche et de l'autre côté une CSC.

Ainsi l'auto-renouvellement assure la tumorigénèse et la différenciation permet l'hétérogénéité de la tumeur.

Les termes de CSC et de cellules initiatrices de tumeurs sont souvent confondus et utilisés de manière interchangeable. La cellule initiatrice de tumeur indique un type de cellule mature dans la hiérarchie de cellules progénitrices dont est issu un cancer (Figure 12)⁴². Une cellule souche cancéreuse est quant à elle une cellule capable de faire progresser la tumeur, qui contribue à l'hétérogénéité, résiste aux traitements et capable de réinitier une tumeur⁴³.

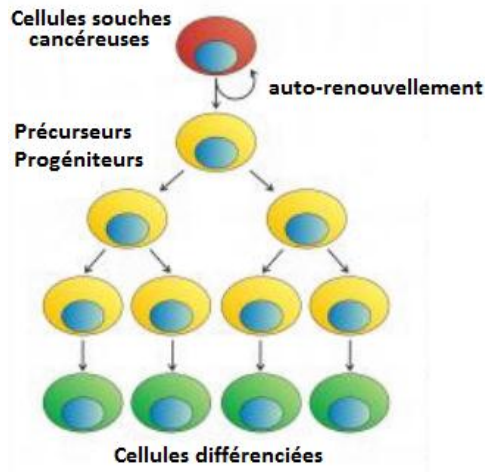


Figure 12 - Hiérarchie des cellules souches⁴²

Le concept de CSC est issu à l'origine des hémopathies, dont la hiérarchie des cellules normales hématopoïétiques est clairement définie. Afin d'illustrer la différence entre une CSC et une cellule initiatrice de tumeur, prenons comme exemple la formation d'une pathologie leucémique. Une Cellule Souche Leucémique (CSL) apparaît à la suite de mutations survenant dans la Cellule Souche Hématopoïétique (CSH). Ces cellules souches leucémiques gardent un potentiel de différenciation tout en donnant des cellules initiatrices de tumeurs que sont les progéniteurs leucémiques et des blastes leucémiques (Figure 13)⁴⁴.

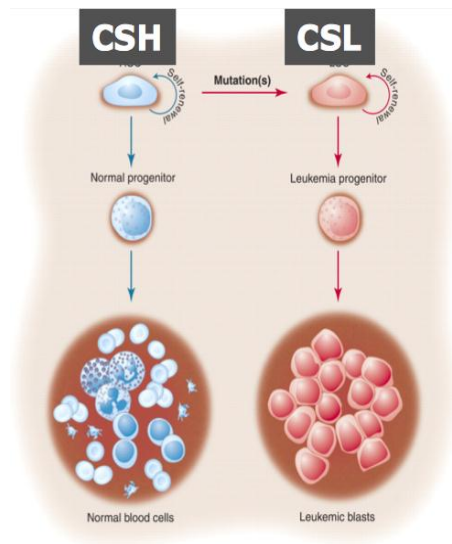


Figure 13 - Formation d'une cellule souche leucémique à partir d'une cellule souche hématopoïétique⁴⁴

Il existerait un nombre variable de CSC en fonction du cancer.

Cette notion d'une sous-population cellulaire particulière ayant des propriétés de cellules initiatrices de tumeurs, telles que les CSC permettrait d'expliquer une partie de l'hétérogénéité de la tumeur qui contiendrait des cellules initiatrices et non-initiatrices de tumeurs. Une partie de la hiérarchie observée dans certains modèles trouverait une explication dans l'existence de CSC.

Plusieurs types de hiérarchies peuvent exister (Figure 14)⁴⁵ :

- hiérarchie abrupte : les cellules initiatrices de tumeurs sont rares mais peuvent générer un grand nombre de cellules non-tumorigènes (a) ;
- hiérarchie superficielle : les cellules initiatrices de tumeurs sont courantes mais engendrent peu de cellules non-tumorigènes (b) ;
- des cancers peuvent avoir peu de hiérarchie avec quelques rares cellules non-tumorigènes (c).

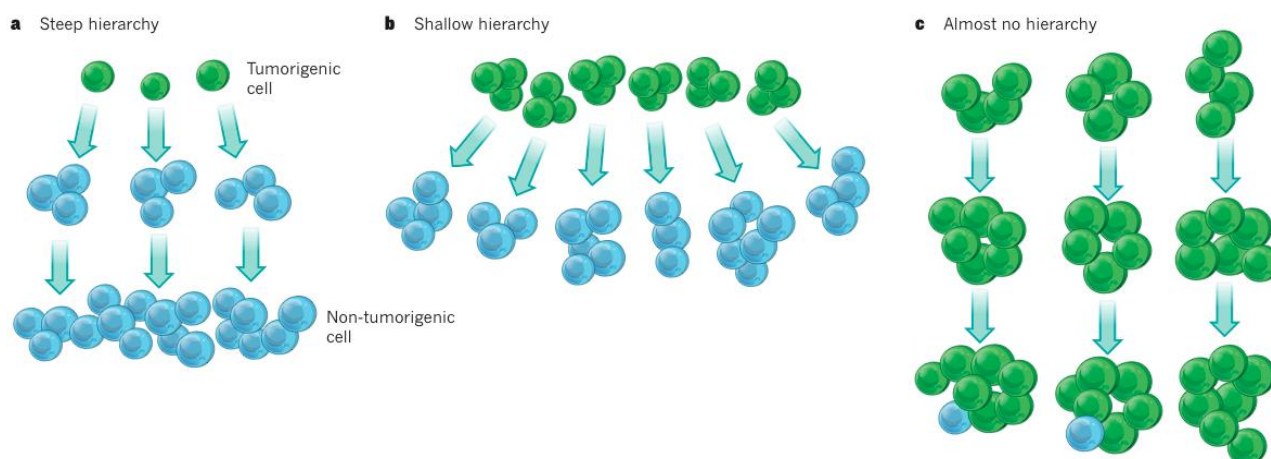


Figure 14 - Hiérarchie des cellules tumorales⁴⁵

Moins la hiérarchie est importante plus la possibilité est faible de distinguer une différence entre les cellules initiatrices de tumeurs et les non-initiatrices.

Des études *in-vitro* récentes ont montré que des cellules normales non cellules souches de cancer du sein se sont transformées en cellules souches. *In vivo*, des mutations *drivers* doivent accélérer ce changement et contribuer à la tumorigénèse⁴³.

Cependant, une mutation génétique mineure dans une cellule souche normale peut être suffisante pour une transformation et une progression rapide d'un cancer, tandis qu'elle risque d'être insuffisante pour transformer une cellule mature.

La CSC n'est donc pas obligatoirement la cellule initiale d'un cancer. Les mutations génétiques peuvent survenir sur une cellule différenciée qui ensuite acquerra des capacités d'auto-renouvellement et de prolifération. C'est ainsi qu'une CSC prend naissance à partir d'une cellule souche d'un tissu donné, d'un progéniteur ou d'une cellule différenciée (Figure 15).

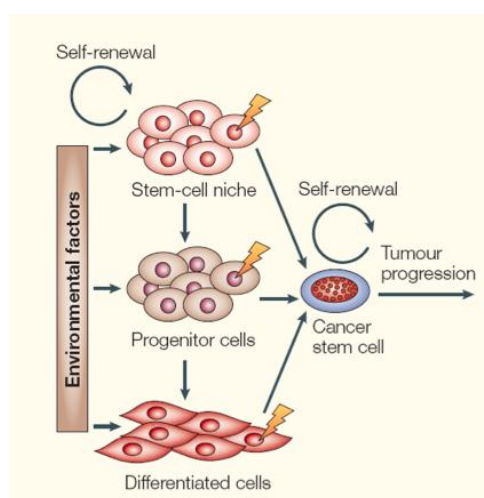


Figure 15 - Modalités d'apparition d'une cellule souche cancéreuse⁴⁴

Combien de types existent-ils et comment identifier ces CSC ? La complexité et la variabilité des phénomènes d'évolution, aidés par le microenvironnement et les mutations *drivers* ont une part de responsabilité dans la diversité des CSC.

Ce modèle de CSC permet de donner une explication à l'hétérogénéité fonctionnelle et phénotypique d'une tumeur. Les CSC auraient pour rôles la croissance et la progression de la maladie, voire même la formation de métastases et la résistance aux traitements⁴⁵. En particulier un reliquat tumoral présent après traitement qui correspond à la notion de maladie résiduelle, à partir duquel se fait la récurrence, pourrait expliquer cette résistance.

b) Mise en évidence des cellules souches cancéreuses

Le concept des CSC provenant des hémopathies, les premiers marqueurs de CSC ont d'abord été décrits dans les lignées de cellules leucémiques puis observés dans des tumeurs solides. Malgré des désaccords sur l'utilité et la reproductibilité de certains marqueurs, quelques-uns permettent l'identification des CSC (Tableau 5)⁴⁶.

Marker	Expression in healthy tissue	Marks cancer stem cells in
CD19	Broadly on B lymphocytes	B cell malignancies
CD20	Broadly on B lymphocytes	Melanoma
CD24	Broadly on B cells; neuroblasts	Pancreas/lung cancer, negative on breast cancer
CD34	Hematopoietic and endothelial progenitors	Hematopoietic malignancies
CD38	Multiple stages of B and T cells	Negative on AML
CD44	Broadly on many tissues	Breast/liver/head and neck/pancreas cancer
CD90	T cells, neurons	Liver cancer
CD133	Proliferative cells in multiple organs	Brain/colorectal/lung/liver cancer
EpCAM/ESA	Panepithelial marker	Colorectal cancer, pancreatic cancer
ABC5	Keratinocyte progenitors	Melanoma

ABC5, ATP-binding cassette transporter B5; EpCAM, epithelial cell adhesion molecule; ESA, epithelial-specific antigen.

Tableau 5 - Marqueurs de surface des cellules souches cancéreuses⁴⁶

Afin d'illustrer leur mode de mise en évidence, prenons l'exemple des CSC établies à partir de lignées cancéreuses pulmonaires. La différenciation des cellules cancéreuses pulmonaires est basée sur le phénotype par un tri cellulaire par cytométrie en flux en fonction de marqueurs connus de CSC ou sur les caractéristiques fonctionnelles en effectuant un traitement par chimiothérapie. Ensuite la population récupérée doit vérifier les propriétés de cellules souches⁴⁷ (Figure 16).

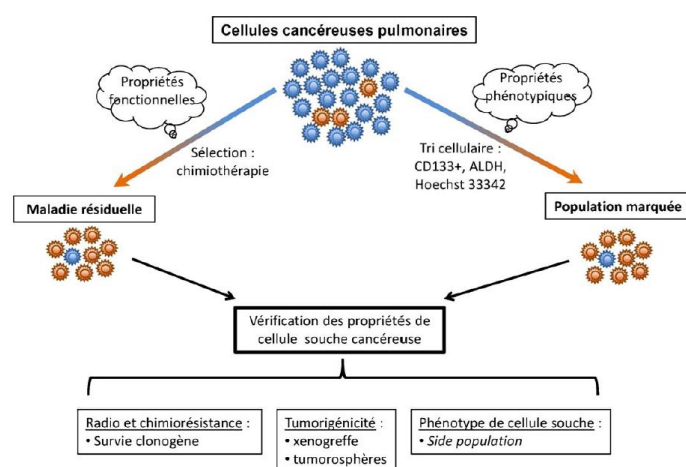


Figure 16 - Modèles *in vitro* de cellules souches pulmonaires⁴⁷

Grâce à cette mise en évidence en fonction des tumeurs, le phénotype des CSC n'est pas uniforme entre types tumoraux et au sein d'un même type tumoral.

c) Limites et controverse

La limite de cette théorie est qu'elle repose uniquement sur les expérimentations animales. La difficulté de réplication des marqueurs de CSC, la variabilité inter-patients et les différences de résultats entre les modèles animaux font qu'il est difficile de décrire les cancers qui suivent ce modèle et dans quelle proportion.

Actuellement aucune des techniques pour identifier les cellules souches n'est capable de distinguer une cellule souche normale ou une CSC^{43,48}. En effet, les CSC expriment des récepteurs de surface spécifiques de tissus comme le CD23 ou le CD44. Cependant, aucun de ses marqueurs n'est spécifique des CSC : le CD34 est présent sur les cellules endothéliales et hématologiques normales et le CD44 sur les cellules endothéliales et mésenchymateuses. La présence de marqueurs qui donneraient la possibilité de distinguer des cellules tumorigènes des non-tumorigènes est la base pour établir les cancers suivant un modèle de CSC et/ou pour connaître la proportion de CSC impliquée dans chaque cancer.

Cette théorie ne fait pas l'unanimité et certains estiment que si la différence de sensibilité aux traitements existe, elle peut être expliquée par la différence génétique entre ces cellules et non par la présence de CSC. La résistance pourrait être uniquement expliquée par des différences génétiques et épigénétiques parmi les cellules cancéreuses tumorigènes⁴⁹.

Le point central de la controverse sur le concept de CSC est le manque d'essai « fonctionnel », de marqueurs de surface cellulaire et la présence de la plasticité entre les cellules (cf. 4.4). Le terme de CSC pourrait également être mal utilisé : ces cellules dériveraient alors simplement des cellules souches des différents tissus correspondants⁵⁰.

Dans tous les cas, pour les cancers qui ne suivraient pas un modèle de CSC, il est important de le démontrer rapidement afin de ne pas se concentrer sur une sous-population qui n'a pas plus de

capacité de faire progresser une tumeur ou d'induire des résistances aux thérapies que les autres cellules.

Cependant le champ d'évolution de la compréhension de ces CSC est encore vaste et la recherche active sur ce sujet. Le terme de « cellule souche cancéreuse » dans les titres de publications sur *pub Med* est présent dans plus de 800 articles, dont 194 publiées en 2013 et 138 entre le 1^{er} janvier et le 31 août 2014.

4.2.2. Évolution clonale

En 1976, Peter Nowell propose un modèle d'évolution clonale pour le cancer et applique un modèle évolutif pour expliquer la croissance tumorale, les progressions sous traitement et le phénomène d'accroissement de l'agressivité qui se produit dans les tumeurs solides⁵¹. Quelques années plus tard, Nowell apporte des précisions à sa théorie en ajoutant que les tumeurs dérivent d'une cellule unique mutée et dont la progression biologique et clinique résulte d'altérations additionnelles successives aboutissant à des sous-populations plus agressives que le clone original.

Ainsi l'évolution tumorale a été et est souvent expliquée par une succession d'expansion de clones de cellules cancéreuses, dans lesquels chaque nouveau clone apparaît par l'acquisition de nouvelles mutations conférant un avantage sélectif.

La réalité semble légèrement différente. L'acquisition de nouvelles mutations suit un phénomène dû au hasard ou stochastique selon lequel des mutations aléatoires sont constamment produites, résultat d'une grande instabilité génomique, pour subir ensuite un phénomène de sélection naturelle de Darwin (Figure 17). Seule une minorité de ces mutations confère un avantage sélectif⁴¹. La taille et les caractéristiques de ces clones changent avec l'évolution de la tumeur aboutissant ainsi à la coexistence de différents clones à des temps différents.

Trois variables sont importantes dans le modèle d'évolution darwinien : la taille de la population, le taux de mutations et la pression de sélection⁵².

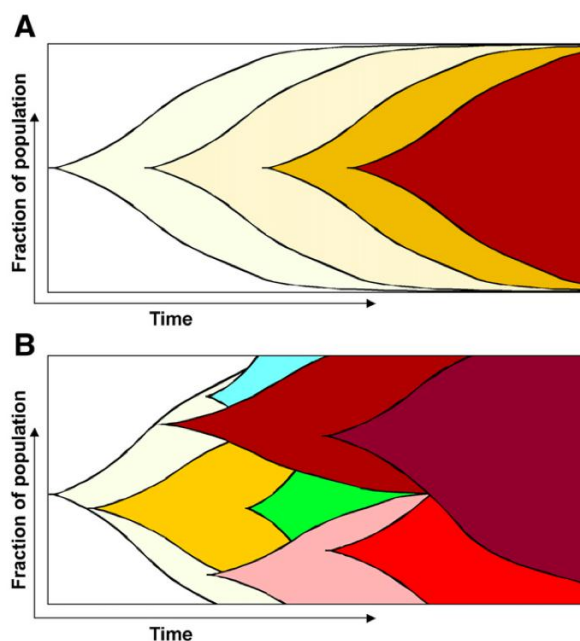


Figure 17 - Schémas d'évolution tumorale monoclonale (A) ou multiclonale (B)⁴¹

Dépendant du niveau d'instabilité génétique, on peut distinguer différents types de clonalité⁵² :

- les cancers clonaux simples : l'hétérogénéité génétique de ces cancers est rare et la détection de sous-clones génétiquement distincts est difficile ;
- les cancers clonaux complexes : les cellules cancéreuses ont les mêmes mutations *drivers* mais comportent des mutations neutres, ne conférant pas de pression de sélection mais pouvant avoir un potentiel *driver* de résistance aux thérapies ciblées ;
- les cancers mosaïques : ces cancers possèdent des sous-clones avec différentes mutations *drivers*.

Selon ces théories, les cancers clonaux simples avec des taux faibles d'instabilité génétique possèdent un taux de réponse plus important aux thérapies ciblées que les cancers clonaux complexes ainsi que les cancers mosaïques. Par exemple, les cancers du sein positifs aux récepteurs aux œstrogènes (ER+) qui ont un taux d'instabilité génétique faible ont une durée de réponse aux traitements plus longues que les cancers ER- instables et les cancers triples négatifs⁵³.

Pourtant pour un même type de cancer, les taux d'instabilité génétique peuvent varier très fortement entre les individus.

Cette théorie ne permet pas par exemple d'expliquer pourquoi toutes les cellules cancéreuses ne sont pas à même de reformer une tumeur. Faut-il envisager les deux approches d'hétérogénéité tumorale de manière différente ?

4.2.3. Évolution clonale *versus* cellules souches cancéreuses ?

Bien que ces deux concepts aient été présentés comme des explications exclusives de l'hétérogénéité tumorale, ils peuvent être conciliés.

Seule la notion de CSC induit une hiérarchie dans la tumeur, comme seule une sous-population cellulaire permet l'initiation et la maintenance d'un clone malin. Cette hiérarchie est tout à fait transposable aux cellules des tissus normaux et à leurs cellules souches.

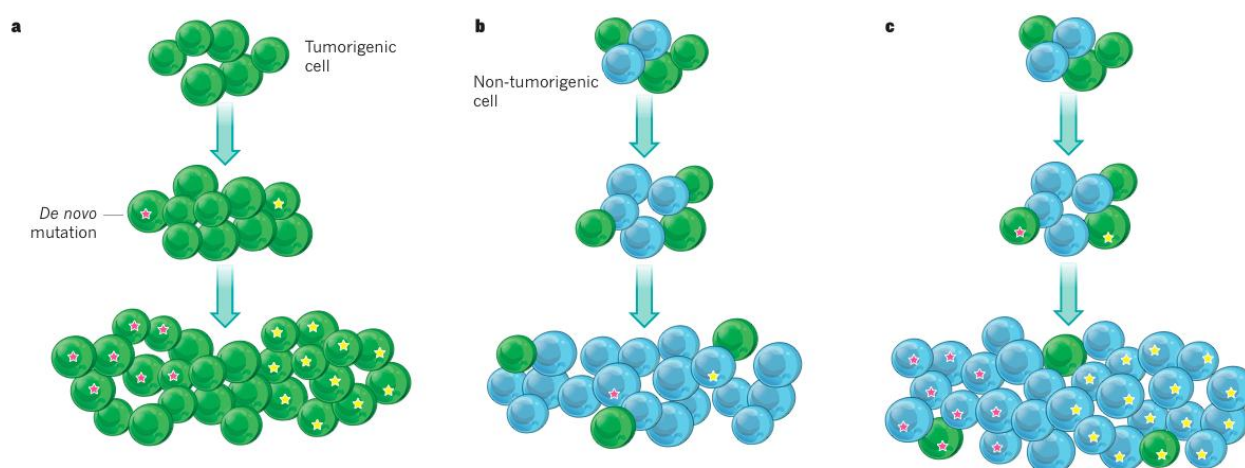


Figure 18 - Rôle de l'évolution clonale et des cellules souches cancéreuses dans l'hétérogénéité tumorale⁴⁵

L'évolution clonale et les CSC peuvent indépendamment ou conjointement contribuer à l'hétérogénéité tumorale (Figure 18). De nouvelles mutations peuvent augmenter l'hétérogénéité au sein d'une tumeur si celle-ci influence le phénotype ou les fonctions des cellules tumorales (a). La différenciation en tant que telle, entre cellule initiatrice de tumeur et cellule non-initiatrice de

tumeur créée de l'hétérogénéité. Les nouvelles mutations pouvant se présenter dans les cellules non-initiatrices de tumeur ne pourront se retrouver dans la descendance à moins que celle-ci n'affecte le potentiel tumorigène de la cellule (b). Si des mutations ont lieu dans les cellules tumorigènes, alors les deux phénomènes d'évolution clonale et de différenciation en cellules non-tumorigènes contribuent à l'hétérogénéité de la tumeur. C'est probablement ce qui se déroule dans les cancers suivants le modèle de CSC (c).

Un modèle alternatif pour expliquer la possibilité qu'une sous-population de cellules cancéreuses puisse initier la progression tumorale et participe à son hétérogénéité est la plasticité cellulaire (cf. 4.4).

4.3. Hétérogénéité du microenvironnement

Le tissu cancéreux des tumeurs solides peut être scindé en deux entités : les cellules cancéreuses et le stroma. Le stroma est un tissu non tumoral ayant pour rôle le soutien et les apports nutritifs. Il correspond à l'ensemble de trois constituants suivants : les fibroblastes du tissu conjonctif et la matrice extracellulaire, les vaisseaux sanguins issus de l'angiogenèse tumorale et les cellules inflammatoires et immunitaires (Figure 19).

La présence de cellules tumorales transformées peut initier des changements importants dans un environnement initialement non-tumoral. Ce dernier peut supporter la progression tumorale en recrutant des fibroblastes, en permettant la migration de cellules immunes, remodelant la matrice extracellulaire et éventuellement le réseau vasculaire⁵⁴.

Les interactions des cellules cancéreuses avec leur microenvironnement ne sont pas uniformes dans la tumeur. Par exemple, certaines zones d'une tumeur sont moins bien oxygénées,

conduisant ainsi à des modifications du métabolisme énergétique³⁸. Cette hypoxie peut aussi conduire à l'induction de certaines molécules comme la galectine-1 responsable de la prolifération tumorale et à l'origine de la résistance des glioblastomes au temozolomide⁵⁵.

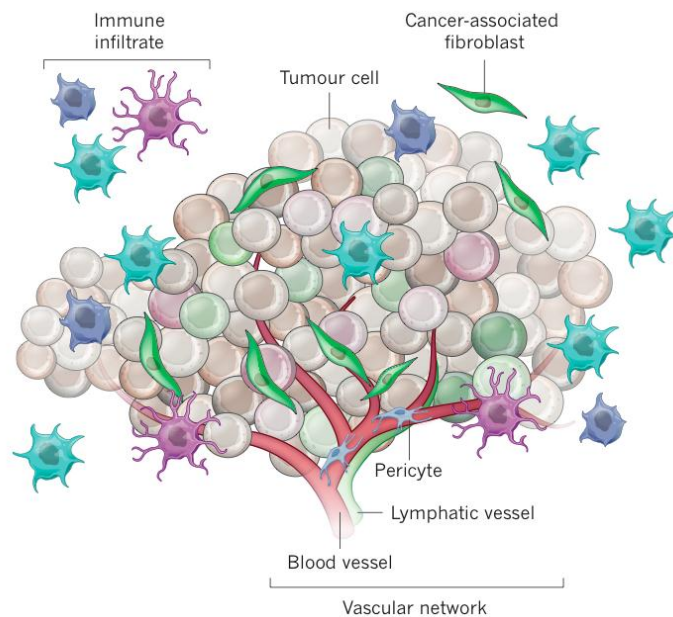


Figure 19 - Origine de l'hétérogénéité du microenvironnement⁵⁴

D'autre part, dans les tumeurs avancées, le microenvironnement en particulier inflammatoire peut permettre une dédifférenciation de cellules cancéreuses différenciées en CSC afin de remplacer celles éliminées par une thérapie. Par exemple, des expérimentations sur le mélanome ont montré qu'il existait un équilibre dynamique entre les sous-populations différenciées et dédifférenciées qui respectivement expriment ou non les marqueurs de signature d'un mélanocyte⁴⁸.

4.3.1. Fibroblastes associés au cancer

Les fibroblastes sont le type cellulaire le plus présent dans la matrice extracellulaire et ont de multiples fonctions, comme la synthèse et la sécrétion de matrice extracellulaire, l'expression d'enzymes dégradant la matrice comme les métalloprotéinases et la régulation de la différenciation des cellules épithéliales⁵⁶.

Les fibroblastes normaux ont la capacité d'inhibition de formation tumorale, contrairement aux fibroblastes associés au cancer (CAF ou *Cancer Associated Fibroblasts*) qui peuvent la promouvoir. Ce type de fibroblaste est capable d'induire la prolifération, la production de matrice extracellulaire et la sécrétion d'une seule cytokine (ex : VEGF ou PDGF)⁵⁴.

Ce terme de CAF peut recouvrir au moins deux types de fibroblastes :

- des cellules similaires aux fibroblastes ayant un rôle de structure des tissus ;
- les myofibroblastes avec des rôles biologiques et des propriétés différentes des fibroblastes normaux¹¹.

L'hétérogénéité de comportement et de réaction des fibroblastes induit un remodelage tissulaire dû à l'augmentation de protéines protéolytiques, au dépôt de matrice extracellulaire et à la libération de facteurs proangiogéniques. La plasticité des cellules peut également expliquer une certaine hétérogénéité.

Il semble avéré que d'autres types de cellules, comme les pericytes ou les adipocytes, ont montré un rôle également dans la croissance et la progression tumorale⁵⁶.

4.3.2. Vascularisation

La capacité d'une tumeur à former de nouveaux vaisseaux afin d'amener à elle une circulation sanguine nécessaire à sa croissance est un phénomène dynamique. L'hétérogénéité parmi et au sein des tumeurs est due d'une part à ce phénomène dynamique et d'autre part à la modification des vaisseaux existants au sein du tissu sain et à la différenciation des précurseurs endothéliaux.

La densité en micro-vaisseaux est un facteur de mauvais pronostic important dans les cancers pulmonaires non à petites cellules, les cancers du sein et les cancers colorectaux⁵⁷.

4.3.3. Cellules immunitaires

Le système immunitaire inné et adaptatif participe à la protection des infections et des dommages subis par les tissus. Ces systèmes peuvent avoir une réponse anti-tumorale mais les mécanismes de suppression immunitaires peuvent contrer cette réponse.

L'hétérogénéité de l'immunité anti-tumorale dépend de plusieurs facteurs : les sécrétions des fibroblastes associés au cancer, l'étendue et la perméabilité du réseau vasculaire et les cellules tumorales.

Même au sein d'une tumeur, l'infiltration des cellules immunitaires n'est pas uniforme. La zone d'infiltration immunitaire a montré sa signification pronostique en fonction de sa localisation au niveau de la tumeur⁵⁸.

L'activation des cellules T du système immunitaire implique des signaux de point de contrôle ou « checkpoint » qui peuvent être inhibiteur ou activateur pour réguler et éviter les dommages excessifs et l'auto-immunité. Un moyen direct de supplanter l'activation des cellules T est d'inhiber les récepteurs présents sur les cellules T, comme CTLA-4 (*Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4*) ou PD1 (*Programmed Death 1*) par régulation positive de leur ligand. Un moyen indirect de prévenir les réponses anti-tumorales des cellules T est de créer un environnement immunosuppresseur.

Indépendamment des cellules T, les cellules B ont la capacité de favoriser la prolifération tumorale en renforçant l'inflammation pro-tumorale. Le nombre de cellules immunitaires recrutées et certains types de macrophages ont également montré leur implication dans la croissance tumorale.

4.4. Plasticité des cellules cancéreuses

L'impact de la plasticité cellulaire est important dans l'hétérogénéité phénotypique et fonctionnelle d'une tumeur par l'intermédiaire de la TEM. Cette transition est un processus du développement précoce, qui se déroule normalement lors de la gastrulation et de la formation de la crête neurale. Durant la progression tumorale, cette TEM est réinitialisée et conduit à des changements fonctionnels, morphologiques et phénotypiques et initie l'invasivité et la mobilité cellulaire par la réémergence des caractéristiques de cellules souches⁴⁸.

Les rôles des signaux et des processus d'invasions (cf. 2.2.6), via la TEM impliquent une possibilité de réversibilité des cellules. Les cellules disséminées à partir d'une tumeur primitive ne bénéficient plus des signaux d'invasion, de TEM et du stroma de la tumeur. En l'absence de ces signaux, les cellules carcinomateuses semblent perdre leur statut invasif dans leur localisation secondaire. C'est ainsi que les cellules ayant subi le phénomène de TEM, passent dans un processus inverse de Transition Mésenchymo-Épithéliale (TME). Cette plasticité aboutit à la formation de cellules au niveau des métastases qui ont les mêmes caractéristiques histopathologiques que les cellules de la tumeur primitive¹¹.

Cette notion de cycle complet de la TEM à la TME est peut-être théorique et certaines cellules cancéreuses peuvent parfois entrer partiellement dans un cycle où elles peuvent acquérir des propriétés de cellules mésenchymateuses tout en gardant des caractéristiques de cellules épithéliales.

Le système immunitaire peut permettre la dédifférenciation de cellules tumorales différenciées en CSC, permettant de repeupler le pool de cellules éliminées par une thérapie. La résistance aux traitements est donc aussi issue de la plasticité de certaines cellules cancéreuses.

C'est pourquoi, des études ont montré que les cellules néoplasiques pouvaient repasser à un stade « cellule souche », indiquant une certaine plasticité entre les populations de CSC et de non-CSC. En théorie, la plasticité des CSC représente une part de la plasticité des cellules cancéreuses

mais l'ensemble de la plasticité des cellules cancéreuses ne se limite pas à la plasticité des CSC. À partir de ce principe, la majorité des cellules tumorales peut être vue comme des cellules souches avec des degrés de caractère souche variable, où ce caractère est influencé par l'environnement⁴¹.

Les mises en évidence de transitions réversibles entre cellules tumorigènes ou non, viennent uniquement d'études de cultures cellulaires : il reste aujourd'hui une part d'incertitude dans la transposabilité des résultats *in vivo*.

4.5. Types d'hétérogénéité

En conséquence de l'ensemble de ces phénomènes dynamiques aboutissant à une hétérogénéité, on peut distinguer quatre types d'hétérogénéités génétiques¹⁸ :

- l'hétérogénéité intra-tumorale ;
- l'hétérogénéité inter-métastase ;
- l'hétérogénéité intra-métastase ;
- l'hétérogénéité inter-patient.

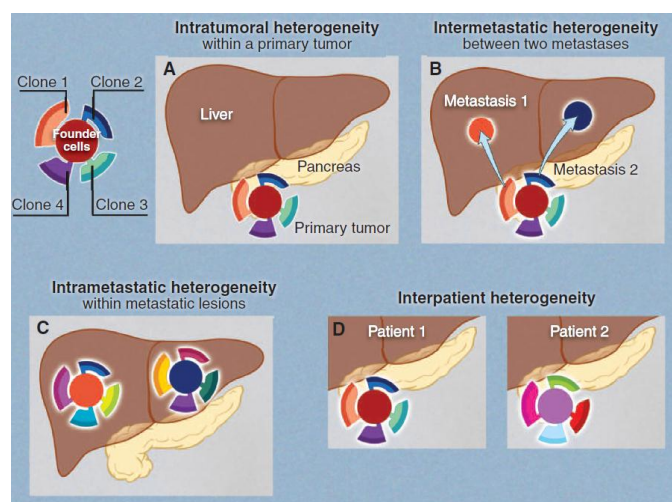


Figure 20 - Type d'hétérogénéité tumorale, exemple d'une tumeur pancréatique avec métastases hépatiques¹⁸

L'hétérogénéité intra-tumorale représente les différences au sein des cellules de la même tumeur (Figure 20 - A). En effet, chaque cellule formée après chaque division cellulaire peut acquérir de nouvelles mutations différentes d'une autre cellule. D'autre part, des cellules à l'opposé géographiquement sont très distinctes car elles présentent des fonctions différentes. L'analogie peut être faite avec l'image de l'hétérogénéité sous forme d'arbre (cf. 4.1), qui illustre les différences d'hétérogénéité possible au sein d'une tumeur.

L'hétérogénéité inter-métastase représente les différences entre plusieurs sites métastatiques (Figure 20 - B). Cette hétérogénéité est d'autant plus importante que les patients présentant une seule métastase au moment d'un diagnostic est rare. Une différence importante entre les métastases lors d'un traitement pose un problème de succès thérapeutique. Une lésion métastatique présente environ 20 altérations génétiques clonales non partagées par les autres sites métastatiques chez un même patient. Ce nombre important est cependant à pondérer avec le fait que la plupart de ces mutations sont *passengers*.

L'hétérogénéité intra-métastase représente les différences au sein d'une seule métastase (Figure 20 - C). Chaque métastase se forme à partir d'une cellule ou d'un petit groupe de cellules. Lors de sa progression, une métastase acquiert de nouvelles mutations. Contrairement à la tumeur primaire, les métastases ne peuvent pas être retirées par chirurgie, le traitement se fait par voie systémique et de plus en plus par thérapie ciblée.

L'hétérogénéité inter-patient représente les différences entre les tumeurs de plusieurs patients (Figure 20 - D). Deux patients présentant un même type de cancer ne vont pas présenter des résultats cliniques identiques. Ces variations sont dues aux mutations mais aussi à des facteurs non génétiques spécifiques à l'hôte. L'individualisation des traitements est largement basée sur cette connaissance des génomes des tumeurs des patients.

4.5.1. Hétérogénéité spatiale ou intra-tumorale

Le principe d'une tumeur non homogène pose un problème essentiel : celui du diagnostic. En effet, la médecine stratifiée impose la présence d'un type de biomarqueur dans la tumeur afin de pouvoir administrer la thérapie ciblée correspondante. La biopsie est l'examen de référence pour la recherche de biomarqueur. Or la biopsie ne peut donner un reflet exact de l'ensemble d'une tumeur hétérogène (Figure 21)⁵⁹.

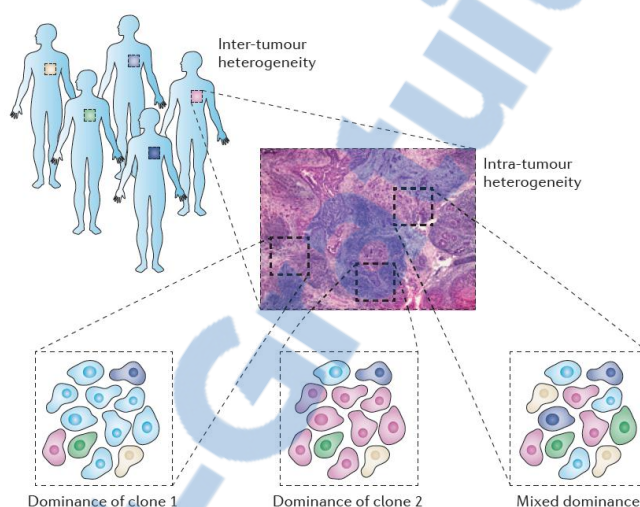


Figure 21 - Hétérogénéité tumorale lors du diagnostic⁵⁹

Une étude menée par Parinyanitikul a évalué le changement de statut des récepteurs aux estrogènes (ER), à la progestérone (PR) et à HER2 entre la tumeur primitive et la maladie résiduelle après une chimiothérapie néo-adjuvante⁶⁰. Parmi les 398 patientes étudiées, 40,7% ont subi un changement d'au moins un biomarqueur. La modification d'un récepteur hormonal s'est effectuée dans les deux sens : à savoir la disparition comme l'apparition.

En revanche, 40% des tumeurs HER2 positives ont vu disparaître l'expression de ce récepteur et 16 des 35 patientes traitées par trastuzumab (Herceptin, Roche) ont perdu leur statut HER2.

Aucune différence n'a été mise en évidence quant à la SG sur ces changements de statut, mais le changement de statut d'un biomarqueur a été associé avec un taux de survie sans rechute significativement plus important.

4.5.2. Hétérogénéité temporelle ou intra-patient

En considérant l'hétérogénéité clonale des tumeurs, deux questions clés sont importantes :

- quelles sont les relations clonales entre la tumeur primitive et les métastases ? Sont-elles des cellules tumorales directement descendantes des clones présents précocement dans les tumeurs primitives ou ont-elles divergées à un stade précoce d'évolution ?
- quel est le degré d'hétérogénéité des métastases ? Sont-elles moins ou plus hétérogènes que les tumeurs primitives?⁴¹

Généralement, le développement métastatique est décrit comme l'étape finale de la progression tumorale. Cela implique donc que la métastase est génétiquement similaire à la tumeur primitive. Il existe évidemment ce lien et cette similitude génétique entre les deux entités mais beaucoup d'études ont montré les divergences d'évolution clonale entre la tumeur primitive et les métastases⁴¹.

Une étude menée par Shah *et al* a décrit le génome d'une tumeur d'un cancer du sein lobulaire métastatique avec 19 mutations non silencieuses présentes dans la métastase qui n'étaient pas présentes dans la tumeur primitive neuf années auparavant, illustrant ainsi l'hétérogénéité temporelle d'un cancer⁶¹. Ce n'est pas la seule étude à avoir permis la mise en évidence de cette hétérogénéité. Des mutations PIK3CA dans le cancer du sein peuvent être discordantes entre la tumeur primitive et les métastases⁶², la mutation TP53 a été reportée dans 8% des adénocarcinomes colorectaux contre 53% dans leurs métastases²⁸ et un taux de discordance de 13.9% concernant l'EGFR entre différents échantillons d'adénocarcinomes pulmonaires⁶³.

Ces derniers ne sont que des exemples et parmi les biomarqueurs principalement utilisés dans les décisions thérapeutiques, la fréquence de discordance entre la tumeur primitive et les métastases a été reportée dans tous les cas mais à des fréquences variables⁶⁴. Afin d'illustrer ces discordances, la Figure 22 reprend les discordances rapportées dans la littérature (le diamètre de chaque cercle représente le nombre de patients dans chaque étude)⁶⁵.



Figure 22 - Exemples de niveau de discordance tumeur primitive/métastase rapportés dans la littérature⁶⁵

Ces variations sont importantes mais on remarque que les discordances au niveau de KRAS sont plus stables que pour HER2 ou EGFR. Certaines de ces variations sont imputables à la technique⁶⁵.

Il reste néanmoins à démontrer l'impact clinique de ces discordances.

5. RESISTANCES AUX THERAPIES CIBLEES DUES A L'HETEROGENEITE TUMORALE

La majorité des patients atteints d'un cancer vont mourir de leur pathologie ayant évolué au stade métastatique, par résistance de leur tumeur aux stratégies thérapeutiques mises en places qui ne sont pas capables de cibler tous les types de cellules différentes phénotypiquement ou génétiquement.

Chez les patients atteints d'une tumeur dans laquelle il existe une mutation conduisant la progression tumorale, les thérapies ciblées en monothérapie sont efficaces mais rarement curatives dans les tumeurs solides. Plusieurs exemples existent : les tumeurs stromales gastro-intestinales avec mutations c-kit, les cancers pulmonaires non à petites cellules avec mutations EGFR et les cancers du sein avec amplification HER2.

On peut distinguer deux types de résistance : la résistance intrinsèque qui rend la tumeur naturellement résistante à une thérapie ciblée et la résistance acquise. La croissance clonale permet l'expression de forme clinique de résistance acquise à travers différents mécanismes⁵² :

- sélection de cellules cancéreuses portant des mutations secondaires sur les gènes codant pour la protéine cible de l'inhibiteur (exemple : résistance de certaines tumeurs stromales gastro-intestinales à l'imatinib par sélection de clones secondairement mutés c-kit) ;
- mutations sur les gènes activant soit la même cascade de signalisation en aval de la cible thérapeutique ou d'une cascade de signalisation complémentaire (exemple : mutation MEK1 dans les résistances des mélanomes aux inhibiteurs de BRAF) ;
- échappement de la cible létale des gènes suppresseurs de tumeurs (exemple : incapacité des cellules tumorales BRCA1 ou BRCA2 de réparer les erreurs d'ADN donc sensibilité aux inhibiteurs de PARP).

En se focalisant sur les résistances acquises, on peut envisager d’aborder ces résistances en distinguant les mécanismes de résistance qui ont lieu au sein de la tumeur (spatiale), les résistances dues aux discordances entre la tumeur et ses métastases (temporelle) et enfin les résistances dues au microenvironnement.

5.1. Spatiale

L’identification d’une mutation résistante dans un sous-clone de la tumeur primitive n’implique pas forcément que ce clone va croître sous une pression de sélection. Plusieurs mécanismes expliquent cela⁵² :

- plusieurs sous-clones présents dans la tumeur primitive sont des clones en fin d’évolution et qui n’ont plus la capacité de peupler la tumeur ou de former une métastase ;
- la croissance d’un sous-clone résistant peut être sous la dépendance d’un clone sensible au traitement par l’intermédiaire de signaux paracrines ;
- d’autres sous-clones dominent le sous-clone résistant de part une plus grande prévalence ou pour des raisons stochastiques.

Dans certaines circonstances, des modifications génétiques permettent une résistance aux thérapies. Dans certains cancers, des clones en minorité sont devenus dominants après traitement (Figure 23– a).

Quand un clone de cellules cancéreuses domine avant et après une thérapie, alors ce clone a acquis des mutations *de novo* entre temps. Des mutations spécifiques peuvent conférer une résistance aux thérapies (**plasticity**).

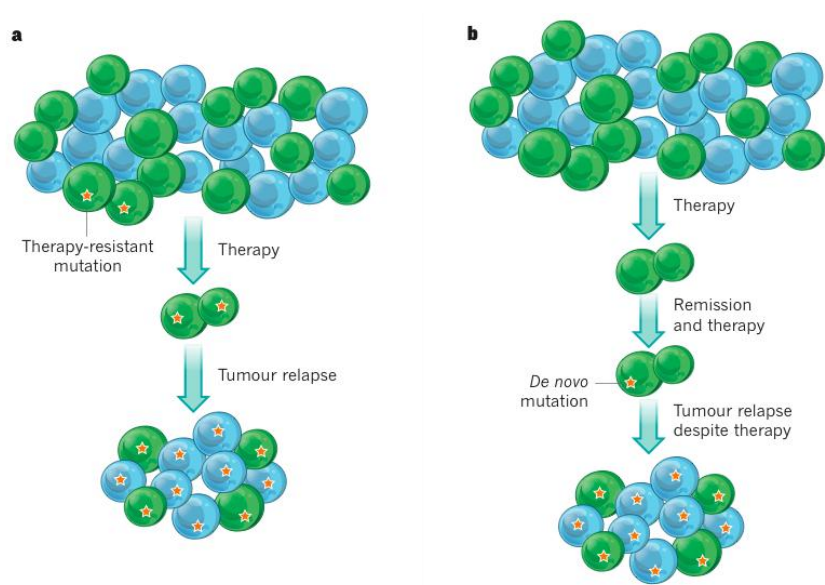


Figure 23 - Cellules souches cancéreuses et résistance aux thérapies⁴⁵

Ainsi des cellules résistantes comme les CSC persistent chez le patient après traitement même si celui-ci est en rémission complète. Le traitement peut permettre d'éliminer les cellules différenciées, mais des CSC subsistent, prêtent à faire progresser la maladie. La thérapie permet ainsi de garder des patients en voie de guérison jusqu'à l'apparition d'une mutation sur un gène conférant une résistance à la thérapie ciblée. C'est ainsi que la résistance naturelle des cellules souches permet à la maladie d'être sous-jacente lors de la rémission du patient mais lorsqu'une mutation apparaît, la pathologie devient plus robuste et la maladie progresse (Figure 23 - b)⁴⁵.

5.1.1. Résistances à EGFR

L'*Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) est un récepteur présent à la surface cellulaire. La liaison de cette protéine à son ligand, l'EGF, provoque une dimérisation du récepteur et la phosphorylation des tyrosines induisant une prolifération cellulaire. Des mutations sur le gène de ce

récepteur sont associées en particulier à un certain nombre de cancers bronchiques non à petites cellules.

Les résistances des thérapies ciblant l'EGFR dans les cancers pulmonaires non à petites cellules sont les plus décrites dans la littérature. Plusieurs mécanismes ont été détaillés dont les plus communs sont la mutation T790M et l'amplification de MET. Ainsi la pression sélective des ITKs permet aux clones contenant T790M ou une amplification de MET d'émerger comme clone dominant et permet à la tumeur de devenir résistante. Ce type de mécanisme de résistance arrive *de novo* durant le traitement également. La mutation T790M a été reportée dans environ 50% des cas résistants aux ITKs et l'amplification de MET dans 5 à 20%⁶⁶.

Un des mécanismes d'échappement aux traitements anti-EGFR est l'activation et l'inhibition de certaines protéines qui peuvent être réversibles sous l'effet de l'inhibition de MET. De plus, il a été montré que certaines populations MET amplifiées sont déjà présentes avant le traitement anti-EGFR, ce qui implique une sélection de clones naturellement résistants à une thérapie ciblée.

L'implication de MET dans la résistance aux inhibiteurs de EGFR a été associée également aux cancers colorectaux et aux traitements cetuximab et panitumumab, mais aussi dans les cancers gastriques avec l'inhibiteur de EGFR/HER2 lapatinib⁶⁷.

Afin d'illustrer cette résistance due à l'hétérogénéité, des cas de patients sont quelques fois publiés. Dernièrement, un cas a été rapporté dans le *Journal of Clinical Oncology*⁶⁸ d'une patiente présentant un adénocarcinome pulmonaire traité notamment par gefinitib, erlotinib, puis afatinib, trois inhibiteurs d'EGFR après une première biopsie réalisée au moment du diagnostic. Une deuxième biopsie a été effectuée après progression. Celle-ci a confirmé l'histologie mais a révélé un profil moléculaire différent avec apparition d'une translocation EML4/ALK (*Echinoderm Microtubule associated protein Like 4 / Anaplastic Lymphoma Kinase*) dont la sonde n'était pas informative dans la première biopsie.

Ce cas laisse penser que la tumeur présentait plusieurs clones avec une mutation EGFR et/ou une translocation ALK. Le ou les clone(s) avec mutation ALK présent(s) dès le début du traitement a/ont été sélectionné(s) par le traitement aux inhibiteurs d'EGFR.

De même, plusieurs mécanismes de résistance peuvent être révélés au sein d'une même biopsie. Après résistance à un ITK ciblant EGFR, l'étude de Yu *et al* a montré un patient EGFR muté avec une mutation T790M dans un échantillon de tumeur et une amplification HER2 dans un autre⁶⁹. Ce type de résultat montre une fois encore l'hétérogénéité d'une tumeur et sa dynamique à pouvoir échapper aux traitements.

L'expression de mutant d'EGFR participe également aux phénomènes de résistances aux thérapies ciblées. En particulier le variant III d'EGFR (EGFRvIII) a démontré son rôle dans la prolifération tumorale, dans l'hétérogénéité tumorale et dans le métabolisme des cellules cancéreuses⁷⁰.

EGFRvIII possède la particularité de pouvoir s'auto-activer en s'auto-phosphorylant. Son rôle a particulièrement été observé dans les glioblastomes dans lesquels il contribue à l'hétérogénéité en agissant indirectement sur les cellules voisines n'exprimant pas EGFRvIII par l'intermédiaire de cytokines⁷¹.

En dehors des glioblastomes, EGFRvIII augmente également la tumorigénicité des cellules de cancers du sein, des poumons ou des ovaires⁷⁰.

5.1.2. Résistances à BRAF

BRAF est une protéine kinase appartenant à la famille RAF et a un rôle dans la division et la différenciation cellulaire. Elle intervient dans la cascade de signalisation de l'EGFR, après l'activation de ce récepteur et la phosphorylation des protéines RAS. Les mélanomes sont un des types de cancers présentant le plus fort taux de mutations de ce gène : environ 40%. Les mutations interviennent principalement au niveau de codon 600 (90% des cas) et la mutation V600E est présente dans 35% des mélanomes⁷². Le vemurafenib est une thérapie ciblant cette mutation V600E dans les mélanomes métastatiques.

La principale résistance à BRAF a été mise en évidence rapidement après traitement par vemurafenib chez un patient de 38 ans atteint de mélanome muté BRAF. L'efficacité et la résistance se sont vues d'un point de vue clinique à travers les sites métastatiques sous-cutanés. Ces derniers présents à l'initiation du traitement (Figure 24 - A) ont disparu après 15 semaines de traitement (Figure 24 - B) et sont réapparus au moment de la rechute après 23 semaines de traitement (Figure 24 - C).

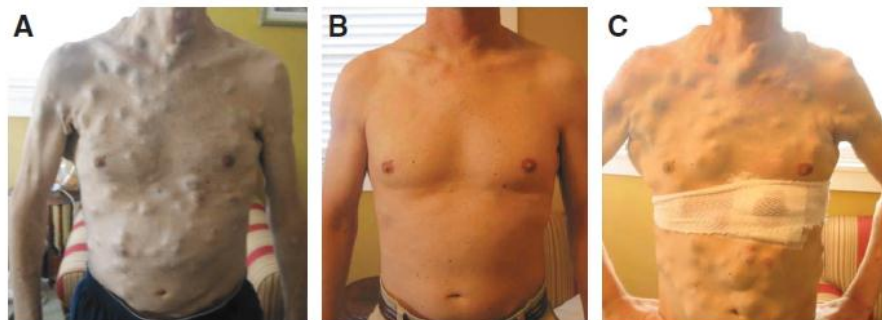


Figure 24 - Sites métastatiques sous-cutanés d'un patient atteint d'un mélanome avant traitement par vemurafenib (A), après traitement (B) et après rechute (C)⁷³

Après analyse par séquençage de l'ADN et par spectrométrie de masse, deux mutations ont été mises en évidence. La première est une mutation RET^{K710N} dont aucune fonction n'a été mise en évidence. La seconde est la mutation $MEK1^{C121S}$, qui code pour une kinase intervenant juste après BRAF dans la cascade de signalisation de MAPK. Cette mutation n'a pas été détectée dans la biopsie prétraitement mais devait être présente dans un clone de cellules tumorales et la pression sélective du traitement a fait émerger ce clone de cellules résistantes⁷³.

EGFR peut également être impliqué dans la résistance à BRAF. Le gène SOX10 est impliqué dans ce mécanisme de résistance et récemment une étude de Sun *et al* ont montré le caractère réversible et adaptatif de la réponse aux inhibiteurs de BRAF⁷⁴. En effet, après arrêt du traitement par inhibiteur de BRAF, ce type de cellules redevient sensible au traitement, type vemurafenib.

5.1.3. Résistances à HER2

HER2 est une protéine exprimée au niveau de la surface cellulaire et est surexprimée dans certains cancers du sein (20-30% des cas). Le gène codant pour cette protéine est HER2/neu et est qualifié de proto-oncogène car est un régulateur positif de la prolifération cellulaire. La présence de cette protéine est un facteur de mauvais pronostic étant donné qu'elle est associée à une plus grande agressivité de la tumeur.

La fixation d'un ligand sur le récepteur HER2 entraîne une homo ou hétéro-dimérisation. Après phosphorylation des tyrosines de la partie intracellulaire, il y a activation de deux voies RAS/MAPK ou PI3K/AKT (Figure 25)⁷⁵, toutes deux impliquées dans la prolifération, la migration, l'adhésion et la différenciation cellulaire, ainsi que dans l'angiogenèse et la résistance à l'apoptose.

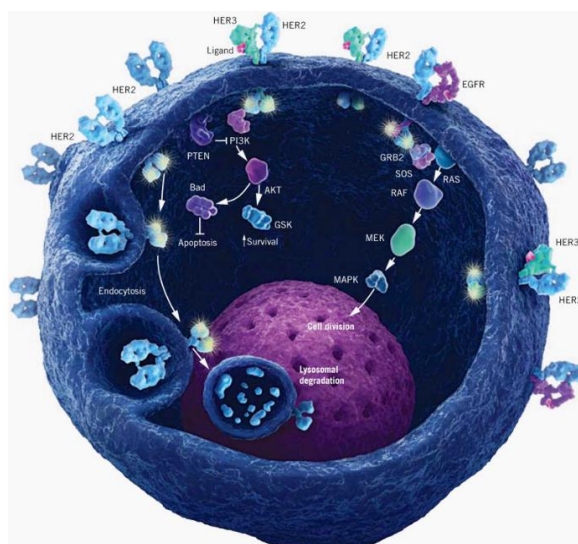


Figure 25 - Voies de signalisation de l'activation de la protéine HER2⁷⁵

Depuis 2000 et l'arrivée du trastuzumab, cette protéine est ciblée par un médicament dans les cancers du sein, mais aussi dans les adénocarcinomes de la jonction gastrique et de l'estomac.

Les résultats de surexpression de HER2 sont décomposés en plusieurs niveaux en fonction du pourcentage de cellules présentant un marquage membranaire complet. L'hétérogénéité régionale de HER2 a été rapportée significativement plus fréquente dans les tumeurs avec un score immunohistochimique de 1+ ou 2+ plutôt que dans les tumeurs HER2 3+. C'est d'ailleurs, dans cette population de patientes atteintes de cancer du sein métastatique HER2+ 2+ qu'il n'a pas été reporté

d'efficacité du trastuzumab⁷⁶. De plus, les patientes présentant une hétérogénéité génétique de HER2 ont une survie sans maladie plus courte que les autres patientes⁷⁷.

Même si l'implication de l'hétérogénéité tumorale de HER2 dans la résistance aux thérapies ciblées a été peu étudiée, la résistance des patientes atteintes de cancers du sein avec une faible amplification de HER2 semble due à la sélection de clones n'exprimant pas HER2⁷⁷.

Ainsi les différents mécanismes de résistances décrits (perte de PTEN, augmentation de l'activité PI3K/AKT, surexpression de VEGF, coexpression de c-Met...) peuvent intervenir comme résistances secondaires ou par sélection de clones présentant ces mutations et ces résistances⁷⁸.

5.2. Temporelle

L'hétérogénéité entre la tumeur et les métastases impliquent un certain nombre de problématiques de prises en charge, notamment par le problème de se baser sur les biomarqueurs de la tumeur primitive pour traiter une pathologie métastatique.

Si l'on considère le cas du cancer du sein et des tumeurs surexprimant HER2, les résultats de surexpression de HER2 sont décomposés en plusieurs niveaux en fonction du pourcentage de cellules présentant un marquage membranaire complet. Une tumeur a un statut HER2 3+ quand 30% des cellules au moins surexpriment HER2. Il n'est pas incohérent de se dire que jusqu'à 70% des cellules à potentiel métastatique peuvent présenter un phénotype discordant avec la tumeur primitive⁷⁹.

En outre, l'exemple des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) est probant dans la mise en évidence de cette hétérogénéité temporelle au sein des tumeurs solides. L'imatinib possède une indication dans les GIST porteuses de mutation *c-kit*. L'étude de Liegl *et al* a montré que sur 14

tumeurs analysées de patients ayant progressé après traitement avec l’imatinib, non seulement 83% avaient des mutations secondaires résistantes à *c-kit* mais 6 patients possédaient deux à cinq mutations différentes dans des métastases différentes⁸⁰. Cette étude montre le challenge du traitement des patients ayant rechuté après l’emploi d’une thérapie ciblée en monothérapie. Cette résistance est tellement hétérogène qu’une seule ligne stratégique ne paraît pas suffisante.

L’hétérogénéité temporelle de la résistance aux thérapies ciblées est également illustrée par la description d’arbres phylogénétiques dans les tumeurs rénales de l’étude de Gerlinger *et al.* En effet, un patient traité par everolimus a montré des mutations présentes de manière ubiquitaire, des mutations présentes dans la tumeur primitive ou dans les métastases uniquement et des mutations spécifiques de chaque localisation des prélèvements (R : localisation rénale ; M : métastase) (Figure 26)³⁷.

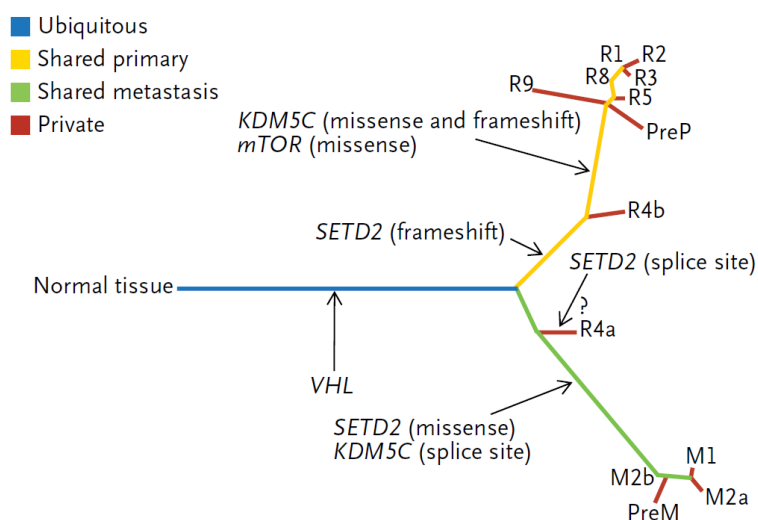


Figure 26 - Relations phylogénétiques entre différentes régions de la tumeur et des métastases d'un patient atteint d'un carcinome rénal à cellules claires³⁷

Cependant, d'autres processus impliqués dans l'hétérogénéité tumorale peuvent expliquer la résistance aux thérapies ciblées.

5.3. Résistances aux thérapies dues aux cellules souches cancéreuses

La résistance des CSC aux traitements est évoquée depuis longtemps par les propriétés de protection analogues avec celles des cellules souches. Ces défenses sont par exemple la capacité de quiescence, d'expression de protéines d'efflux, de résistance aux altérations de l'ADN et d'augmentation de l'expression de protéines anti-apoptotiques.

Ce principe de résistance innée des CSC ne peut être généralisé car les études diffèrent. Certaines études montrent que des cellules ayant des marqueurs de CSC sont résistantes comme dans le cancer du sein. Cependant, les cellules non différenciées dans les cancers des testicules sont plus sensibles aux traitements que les cellules différenciées⁴⁶.

L'avancée de la connaissance de l'implication des CSC dans la résistance aux thérapies ciblées reste limitée. Récemment une étude de Seguin *et al* a identifié un marqueur de résistance aux ITKs type erlotinib, aussi bien dans des études *in vitro*, que dans un modèle murin et chez des patients atteints d'un cancer pulmonaire et résistant à l'erlotinib. Ce marqueur, un complexe intégrine $\beta 3$ –KRAS–RabA a été identifié également comme un conducteur de l'acquisition des caractéristiques des cellules souches⁸¹.

5.4. Résistances aux thérapies dues au microenvironnement

La compréhension de la résistance aux thérapies est restée longtemps focalisée sur les mécanismes d'échappement de la cellule tumorale uniquement. Avec l'émergence de la connaissance du microenvironnement et ses rôles dans la croissance et la progression tumorale, son

implication dans la résistance aux traitements et plus particulièrement aux thérapies ciblées est de plus en plus mise en avant.

De nombreuses études montrent que le microenvironnement est une niche protectrice des chimiothérapies qui permet à une minorité de cellules clonales d'échapper aux traitements. Ces études qui se sont faites avant l'avènement des thérapies ciblées se sont focalisées sur les chimiothérapies. Nous n'évoquerons dans cette partie que les résistances applicables aux thérapies ciblées.

5.4.1. Résistances dues aux fibroblastes

Les signaux envoyés par les CAF ont montré leur impact dans la possibilité donnée à des clones de cellules en proportion mineure d'échapper au traitement.

Dans certaines tumeurs, comme les cancers du pancréas ou de la prostate, le microenvironnement occupe la majorité de la masse tumorale et le taux d'infiltration des fibroblastes dans le stroma est très important et constitue la population cellulaire la plus importante⁸². Ce taux important de matrice extracellulaire représente une barrière au traitement importante par l'effet de compression de la tumeur au niveau des vaisseaux sanguins et limitant l'accès des thérapies⁵⁶.

Concernant les thérapies ciblées, l'activation par leurs ligands des récepteurs à tyrosines kinases peut induire des résistances. Par exemple, l'*Hepatocyte Growth Factor* (HGF) dérivé du stroma peut rendre les cellules tumorales, possédant une mutation BRAF (V600E), résistantes à l'inhibition de BRAF par augmentation de la phosphorylation de son récepteur, c-MET. D'autre part, plus l'expression de HGF est forte, plus la réponse au traitement est faible. Il reste à démontrer pour cet exemple, que l'association d'une molécule ciblant HGF ou c-MET avec un inhibiteur de BRAF abouti à des réponses plus durables chez les patients présentant une mutation BRAF (V600E)⁵⁴.

D'autres études pointent le rôle des facteurs de croissance dérivés du stroma dans les phénomènes d'échappement thérapeutique. L'un des principaux facteurs exprimés par les fibroblastes est le TGF- β . La surexpression de TGF- β est associée à la résistance de plusieurs inhibiteurs de tyrosines kinases : le crizotinib, inhibiteur de ALK ; le selumetinib, inhibiteur de MEK ; le vemurafenib, inhibiteur de BRAF. Le TGF- β semble avoir un rôle d'inhibiteur de croissance tumorale dans certains cancers avec des effets inversés en présence de thérapies ciblées⁵⁶.

5.4.2. Résistances dues au réseau vasculaire

La faible organisation des réseaux vasculaires résultants de l'angiogenèse tumorale aboutit à des zones d'hypoxie et d'apports nutritifs limités dans certaines zones des tumeurs. La distance d'une cellule tumorale au lit vasculaire crée un gradient de concentration qui est important pour la distribution des médicaments au sein de l'ensemble des cellules de la tumeur^{54,57}.

En effet, la prolifération des cellules tumorales étant plus rapide que les cellules formant les capillaires sanguins, il en résulte qu'une population plus importante de cellules est distante du réseau sanguin contrairement aux cellules normales. Ce processus est exacerbé par une faible organisation du réseau vasculaire, un débit sanguin irrégulier et par une compression des vaisseaux sanguins et lymphatiques par les cellules cancéreuses⁸³.

Cette architecture vasculaire hétérogène entraîne des défauts de pénétration et de diffusion des médicaments au sein de toutes les cellules des tumeurs solides. Ces inconvénients ont particulièrement été mis en avant avec des molécules de chimiothérapies telles la gemcitabine ou la doxorubicine. C'est ainsi que les cellules distantes des vaisseaux sanguins prolifèrent de nouveau plus vite après traitement que les cellules proches de ces vaisseaux⁸⁴.

A l'heure actuelle, les données sur la diffusion des thérapies ciblées et son impact dans la résistance des tumeurs sont limitées.

De plus, les signaux paracrines des cellules endothéliales au sein de la niche tumorale permettent l'augmentation de la résistance aux thérapies en induisant un phénotype de type cellules souches dans des cellules tumorales colorectales.

5.4.3. Résistances dues au système immunitaire

Tout d'abord, des mécanismes de résistance peuvent être dus à l'impact du réseau vasculaire et du système immunitaire. Dans le cas d'une thérapie par un médicament antiangiogénique, les tumeurs peuvent devenir réfractaires en compensant l'inhibition de VEGF par la sécrétion de facteurs stimulant l'angiogenèse par des cellules immatures ou des macrophages.

Ensuite, dans des biopsies réalisées chez des patients atteints d'un mélanome traités soit par un inhibiteur de BRAF seul ou en association avec un inhibiteur de MET, il a été mis en évidence une augmentation de l'expression des antigènes tumoraux corrélée avec une infiltration plus importante de cellules CD8+. Cela suggère donc une implication des cellules T cytotoxiques dans l'effet thérapeutique. Lorsque ces mêmes patients ont été biopsiés une nouvelle fois lors de la progression de la maladie, une diminution de l'infiltration de cellules CD8+ a été observée. Cet exemple montre ainsi un rôle du système immunitaire dans l'efficacité mais aussi dans la résistance aux traitements.

6. HETEROGENEITE TUMORALE : PERSPECTIVES D'EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE EN ONCOLOGIE

Dans la prochaine décennie, trois avancées majeures permettront d'améliorer le traitement des cancers : les méthodologies de séquençage complet et ciblé permettant la détection de mutations rares, un listing des mécanismes de résistance potentiels (génétiques et épigénétiques) et le développement d'un panel d'agents thérapeutiques ciblant les mécanismes d'échappement.

C'est à travers ces trois avancées que l'on abordera le changement du design des essais cliniques dans le développement de nouvelles molécules en oncologie. Puis nous envisagerons les avancées diagnostiques avant de décrire les différentes stratégies thérapeutiques face à l'hétérogénéité tumorale.

6.1. Changement du design des essais cliniques

L'hétérogénéité tumorale implique l'existence et la nécessité de ciblage d'altérations génomiques rares. Afin de sélectionner ces patients présentant ce type d'altérations, il faut screener beaucoup de patients afin de pouvoir faire bénéficier d'une thérapie ciblée à ceux qui en ont besoin.

L'hétérogénéité tumorale non connue, quand celle-ci induit des risques différents en fonction des patients, peut diminuer la puissance d'un essai randomisé pour détecter un bénéfice thérapeutique réel.

On peut envisager schématiquement trois cas d'hétérogénéité impactant la puissance d'un essai :

- scénario 1 : l'efficacité thérapeutique est indépendante des différents sous-types d'une tumeur ;
- scénario 2 : la thérapie est efficace dans le sous-type 1 mais pas dans le sous-type 2 ;
- scénario 3 : la thérapie a un effet délétère sur le sous-type 2.

Dans l'hypothèse d'une étude de phase III avec 286 patients inclus, la puissance du test est satisfaisante seulement si l'effet du traitement est indépendant du sous-type (scénario 1) et si les patients inclus sont porteurs du sous-type 2 à plus de 80% (Figure 27). Dans toutes les autres situations, l'étude n'est pas assez puissante. C'est ainsi que des essais randomisés faussement négatifs peuvent être dus à une surestimation du bénéfice thérapeutique utilisé pour le design d'une phase III à partir de données de phase II chez un sous-type sensible au traitement, à une dilution du bénéfice des patients répondeurs par un trop grand nombre de patients non-répondeurs ou à l'annulation de l'effet bénéfique chez les répondeurs par un effet négatif chez les non-répondeurs⁸⁵.

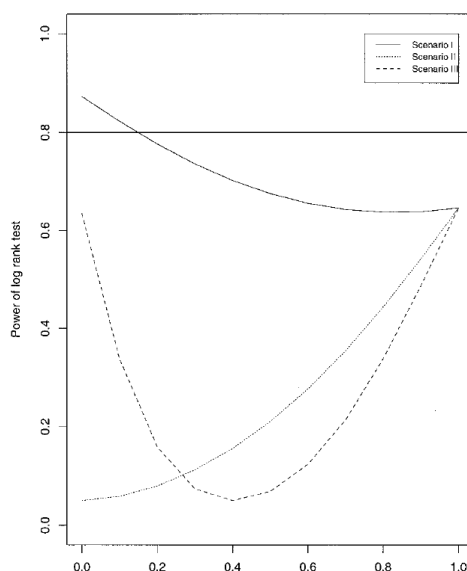


Figure 27 - Evolution de la puissance d'un test log-rank sous trois scénarii en fonction de la proportion du sous-type génétique 1 dans la population de l'étude⁸⁵

Cette problématique de l'hétérogénéité tumorale s'est posée au moment de l'arrivée des thérapies ciblées. Alors que la caractérisation des tumeurs ne s'effectuait qu'en fonction de l'histologie, l'émergence de marqueurs a permis de sélectionner certains sous-types répondant le

mieux au traitement. Cependant, l'hétérogénéité subsiste car la sélection des sous-types ne se fait que sur une partie de la tumeur : la problématique de la prise en compte de l'hétérogénéité dans les essais cliniques reste entière.

Afin d'évaluer au plus tôt l'efficacité ou l'inefficacité d'un traitement lors d'un essai clinique, de plus en plus d'essais adaptatifs se mettent en place. Un essai adaptatif permet de modifier un plan d'étude et de changer les paramètres statistiques en cours d'essai sans affecter sa validité et son intégrité. Ainsi, à partir d'analyses intermédiaires, la taille de l'échantillon et la randomisation peuvent être adaptées, ou encore rendre l'essai basé sur la sélection du gagnant⁸⁶.

L'exemple du crizotinib, un antagoniste sélectif du récepteur à activité tyrosine kinase ALK et de ses variants oncogéniques, montre ce changement dans les essais cliniques habituels. Le conventionnel design essai clinique randomisé en double aveugle, a laissé place à une approche dite « à un seul bras adaptatif ». L'étude 1001 a originellement été conçue comme une étude de phase I d'escalade de doses chez des patients présentant n'importe quel type de tumeur ALK+ (à l'exception de la leucémie) pour la détermination de la dose maximale tolérée pour la phase II. L'efficacité du crizotinib, ayant été observée chez deux patients qui présentaient un cancer pulmonaire non à petites cellules (CPNPC) ALK+ traités pendant la période d'escalade de dose, il a été décidé de recruter davantage de patients CPNPC ALK+.

La stratégie d'essais à un bras a permis une accélération du développement clinique du crizotinib, qui n'a duré que 4 ans avant l'approbation par la *Food and Drug Administration* (FDA), ce qui en fait l'enregistrement le plus rapide³¹.

Les essais adaptatifs peuvent représenter des biais et les autorités de santé les encadrent avec des directives pour les études en vue de l'autorisation du médicament⁸⁶.

Les designs d'essais cliniques en oncologie sont basés sur certains principes. Tout d'abord, les aberrations génétiques existent au sein des différents cancers et en fréquences variables. Les aberrations avec une importance fonctionnelle dans l'initiation, la croissance ou la formation de

métastases sont la cible de beaucoup d'essais cliniques car ces anomalies peuvent être utilisées pour le diagnostic, le pronostic et la réponse prédictive au traitement.

Ensuite, il existe des interventions et des médicaments qui ont un effet sur ces cibles.

Enfin, l'hétérogénéité tumorale et l'évolution clonale sont des phénomènes qui peuvent être quantifiés dans les essais cliniques.

Même si actuellement, la plupart des thérapies ciblées sur le marché et les essais cliniques sont focalisés sur l'hétérogénéité entre les patients : la prise en compte de l'hétérogénéité intra-tumorale va devenir de plus en plus importante.

6.1.1. Design des essais prenant en compte l'hétérogénéité inter-patients

Les designs d'essais cliniques peuvent prendre des formes différentes en fonction de la prise en compte de l'histologie et des anomalies moléculaires exprimées par les tumeurs (Figure 28).

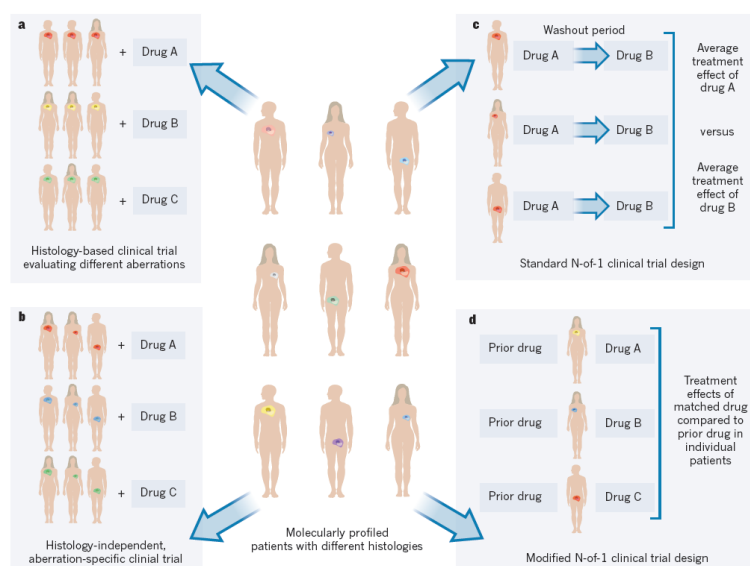


Figure 28 - Design d'essais cliniques prenant en compte l'hétérogénéité inter-patients⁶⁴

Les différents types d'essais sont détaillés dans les parties suivantes a), b) et c).

a) Design basé sur l'histologie et cohorte longitudinale avec plusieurs essais

Depuis les premières thérapies ciblées, il existe un fort engouement à la caractérisation moléculaire des tumeurs. Beaucoup d'essais cliniques limitent l'inclusion de patients à ceux présentant l'anomalie génétique correspondante à la thérapie ciblée. Cependant, cette activité n'est pas toujours confirmée et la combinaison d'une stratégie de caractérisation moléculaire avec un programme de développement est largement utilisée⁶⁴.

Dans ce contexte, les patients présentant une anomalie particulière sont souvent enrôlés dans une étude avec la thérapie ciblée correspondante.

Ce type d'approche pose le problème des mutations faiblement exprimées et qu'il y ait besoin de screener un grand nombre de patients afin de recruter la population de l'étude. Plusieurs études peuvent ainsi être combinées en une afin d'augmenter le taux de patients screenés par rapport aux patients traités.

Par exemple, l'étude FOCUS-4 dans le cancer colorectal avancé ou métastatique permet de comparer les traitements de 1^{ère} ligne en fonction des anomalies génétiques par stratification des patients (Figure 29).

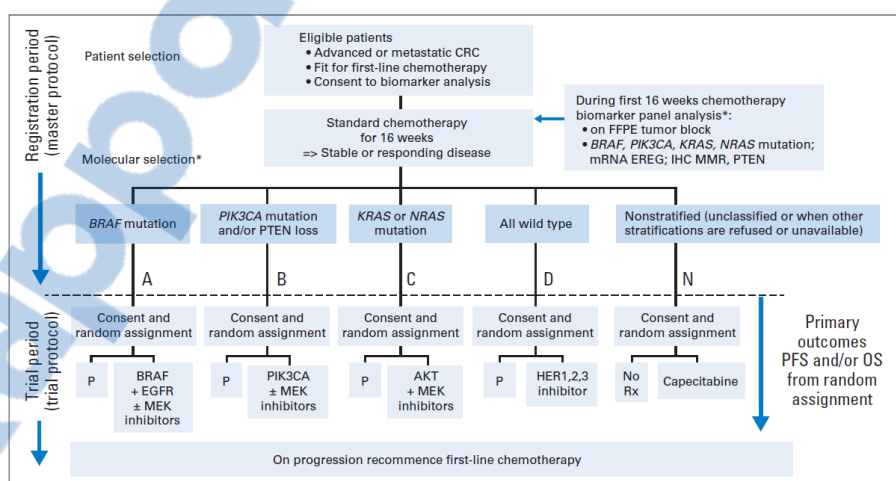


Figure 29 - Schéma d'un essai clinique longitudinal avec plusieurs essais combinés⁸⁷

Les différentes cohortes sont hiérarchiquement classées de la gauche vers la droite, c'est-à-dire qu'un patient présentant deux anomalies sera classé dans le groupe le plus à gauche de ce schéma⁸⁷.

Ce type d'essai présente un avantage sur la rapidité de recrutement étant donné que l'ensemble des patients peuvent en principe être inclus quelle que soit leur altération génétique, à condition de remplir les autres critères d'inclusion.

L'étude SAFIRO1, menée par l'Institut Gustave Roussy (IGR) de Villejuif, est une étude prospective de médecine personnalisée où le traitement est choisi en fonction du statut génomique du tissu métastatique chez des patients atteints de cancer du sein. Les traitements choisis en fonction des profils génomiques sont des thérapies ciblées en développement.

À ce stade, seule la faisabilité de cette technique en routine a été démontrée comme objectif principal (cf. 6.2.1), car la preuve de l'efficacité de cette approche reste à faire. Des résultats préliminaires présentés à l'*American Society for Clinical Oncology* (ASCO) et à l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) en 2012 ont montré qu'avec l'identification de 195 patients présentant une altération génétique pouvant être ciblée par une thérapie, 55 (28%) se sont vu proposer un traitement spécifique. 9% des 43 patients évaluable et ayant effectivement reçu un traitement ont eu une réponse partielle. Ce taux faible de réponse peut s'expliquer par le stade tardif des patients inclus qui étaient en deuxième ligne et plus de traitement. À ce stade, les taux de réponses sont plus faibles. De plus, les traitements testés sont des médicaments en phase précoce de développement dont les réponses ne sont pas connues⁸⁸.

L'étude MOSCATO-01 (MOlecular Screening for CANcer Treatment Optimization) menée également par l'IGR à Villejuif, est basée sur le même principe que l'étude SAFIRO1 chez des patients atteints de cancers solides stade IV localement en rechute ou métastatique.

Des résultats intermédiaires ont été présentés à l'ASCO en 2013. Entre décembre 2011 et août 2012, 129 patients ont été inclus dont 112 ont pu bénéficier d'une biopsie. Une cible thérapeutique a pu être mise en évidence chez 53 patients (47%), dont 33 ont pu recevoir le

traitement ciblé adapté. 7 réponses partielles ont été observées, soit un taux de réponse de 21%. Ce taux de réponse est qualifié de supérieur, par les auteurs, aux taux de réponses habituels de phase I (5 à 10%)⁸⁹.

b) Design basé sur les anomalies génomiques indépendamment de l'histologie

Ce design d'essai regroupe ainsi des patients dont les tumeurs expriment les mêmes aberrations génomiques indépendamment de la localisation de la tumeur (Figure 28 - b).

Ce type d'essai n'est pour l'instant pas utilisé dans les études pivotales permettant des enregistrements de médicaments, mais plutôt dans les phases I pour déterminer les profils de cancers avec ces altérations génétiques qui répondent le mieux à un traitement ciblé.

Toutefois, une étude de phase II a été lancée en octobre 2012 par l'institut Curie, l'étude SHIVA. Celle-ci est la première étude entièrement basée sur le profil moléculaire sans tenir compte de l'organe touché. Cet essai compare une stratégie thérapeutique classique à une stratégie basée sur le profil moléculaire de la tumeur chez des patients atteints d'un cancer en rechute. Cet essai propose des thérapies ciblées déjà autorisées dans des indications avec une localisation du cancer précise (Tableau 6). Le but de cette étude est d'étudier l'hétérogénéité tumorale en apportant une preuve de concept que les thérapies ciblées peuvent être développées en fonction du profil moléculaire plutôt que sur le type de tumeurs⁹⁰.

Molecular abnormalities	Molecularly targeted agents
KIT, ABL, and RET	Imatinib 400 mg qd PO
AKT, mTORC1/2, PTEN, and PI3K	Everolimus 10 mg qd PO
BRAF V600E	Vemurafenib 960 mg bid PO
PDGFRA/B and FLT-3	Sorafenib 400 mg bid PO
EGFR	Erlotinib 150 mg qd PO
HER-2	Lapatinib 1,250 mg qd PO + trastuzumab 8 mg/kg IV followed by 6 mg/kg IV q3w
SRC, EPHA2, LCK, and YES	Dasatinib 70 mg bid PO
ER, PR	Tamoxifen 20 mg qd PO (or letrozole 2.5 mg qd PO if contraindication)
AR	Abiraterone 1,000 mg qd PO

PO orally, qd daily, bid twice a day, q3w every 3 weeks, ER estrogen receptor, PR progesteron receptor, AR androgen receptor

Tableau 6 - Algorithme de traitement d'un essai basé sur le profil moléculaire - étude SHIVA⁹⁰



c) Design d'essai clinique « N-of-1 »

Le design d'essai « N-of-1 » est un design déjà utilisé pour des pathologies autre que l'oncologie, comme par exemple la neuropsychiatrie. C'est un design en cross-over, randomisé, en aveugle avec des périodes de wash-out entre les deux bras (Figure 28- c).

En oncologie, ce design pose un certain nombre de problèmes. Le changement d'un traitement à l'autre s'il est effectué avant qu'il n'ait pu achever son activité antitumorale risque de diminuer l'efficacité du premier traitement et d'augmenter le risque de résistance.

Cependant, un design d'essai « N-of-1 » modifié peut être intéressant (Figure 28 - d). Si l'on compare le temps jusqu'à progression ou la survie sans progression (SSP) d'un nouveau traitement au dernier traitement reçu, cela permet d'utiliser chaque patient comme son propre témoin. Ce type d'essai peut être particulièrement intéressant pour les altérations génomiques rares dont les grands essais randomisés ne sont pas faisables⁶⁴.

L'étude WINTHER est un exemple de ce type de design d'étude. Des patients présentant un cancer métastatique peuvent être inclus dans cette étude. Le critère de jugement principal est le ratio de SSP entre le traitement actuel reçu en fonction du profil génomique de la tumeur versus la SSP du traitement précédent après lequel le patient a progressé (NCT01856296).

À l'heure actuelle, ce type de schéma d'essai clinique n'est pas encore validé.

6.1.2. Design des essais prenant en compte l'hétérogénéité intratumorale

La prise en compte de l'hétérogénéité intratumorale spatiale et temporelle dans les essais cliniques est compliquée à l'heure actuelle. En effet, elle nécessite d'être mesurée régulièrement tout au long de l'étude car l'hétérogénéité est un phénomène dynamique et les changements sont permanents.

6.1.3. Implications des cellules souches dans les essais cliniques

L'efficacité des agents de chimiothérapie et des thérapies ciblées est évaluée sur leur capacité à diminuer le volume tumoral, principalement grâce aux critères RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Les CSC étant rares, la régression tumorale n'implique pas forcément l'éradication de ces cellules. Ceci peut au passage être une explication de l'absence de corrélation entre régression tumorale et allongement de la survie des patients dans beaucoup de tumeurs solides⁹¹.

La meilleure connaissance des marqueurs de cellules souches permettra d'évaluer au plus près les avancées thérapeutiques sur cette population. En effet, la comparaison avant et après traitement permettra de suivre l'éradication des CSC et notamment avec un critère de jugement d'efficacité probant dans cette situation : la réponse pathologique complète (RpC). La RpC est l'examen de la tumeur opérée qui ne montre aucun signe de malignité lors de l'examen anatomopathologique. La RpC peut être un nouveau critère pertinent cliniquement car il est associé à un taux de récurrence inférieur. Celle-ci a déjà été intégrée dans des essais cliniques, dont l'essai Neo-ALTTO qui a montré un taux de réponse pathologique complète associé à de meilleurs résultats à long terme chez des patientes atteintes d'un cancer du sein avec surexpression de HER2 et traitées en situation néoadjuvante avec la combinaison trastuzumab-lapatinib-paclitaxel⁹².

Naturellement, ce changement dans les essais cliniques impose la capacité à isoler et accéder à des marqueurs de cellules souches spécifiques. Cet accès serait d'autant plus faciliter s'il était possible à partir de cellules tumorales circulantes plutôt qu'à partir du tissu cancéreux, difficile d'accès (cf. 6.2.3.a).

6.2. Évolution des méthodes diagnostiques

La prise en charge actuelle en oncologie se dirige de plus en plus vers la prise en compte des caractéristiques des tumeurs. Se baser sur une seule biopsie, comme c'est le cas aujourd'hui, risque d'exposer un patient à une thérapie qui ne cible qu'une sous-population de la tumeur. Cela est un des enseignements qui ressort de l'étude de Gerlinger *et al.*³⁷

D'autre part, les premières thérapies ciblées ont été considérées comme *a priori* spécifique de leur cible or le traitement spécifique s'est révélé actif chez des patients ne portant pas ce marqueur. Cela a été mis en évidence dans plusieurs types de cancers, comme certains cas de cancer du sein HER2 négatifs répondant au trastuzumab ou de cas de cancers colorectaux EGFR négatif répondant au cetuximab³⁰.

C'est dans ce besoin d'amélioration diagnostique que nous allons aborder le séquençage complet du génome, la faisabilité des biopsies métastatiques puis enfin le potentiel des biopsies liquides.

6.2.1. Séquençage complet du génome tumoral

L'hétérogénéité génétique des tumeurs contribue aux difficultés de validation et qualification des biomarqueurs en pratique clinique. En effet, l'évolution des biomarqueurs doit s'appuyer sur la détection des clones présents en faible nombre dans la tumeur⁹³.

Au lieu de se focaliser sur des loci particuliers, le génome entier peut être analysé dans les études d'hétérogénéité clonale.

Le problème des études est la disponibilité et la taille des biopsies représentatives de la tumeur. Quand une biopsie de tumeur est trop importante, la plupart des méthodes va donner une

image moyenne de la tumeur et donc refléter un clone dominant. L'exception de ces méthodes est le séquençage complet du génome qui permet la détection des allèles mutants présents dans une petite fraction de cellules tumorales⁴¹.

Une première étude a été menée à l'IGR, l'étude SAFIR01, concernant la faisabilité en routine du séquençage complet du génome d'une tumeur afin de pouvoir bénéficier d'un essai clinique en phase I ou II proposant une thérapie ciblée. L'objectif de cette étude était d'inclure au moins 30% de patients dans des essais cliniques de thérapies ciblées. Plus de 400 patients ont été inclus dans 18 centres en France et ont subi une biopsie au niveau du site métastatique. Dans cet essai a été démontré que l'hybridation génomique comparative et le séquençage de Sanger étaient faisables pour identifier des altérations génomiques pouvant être ciblées par des molécules²⁸.

D'autre part, en terme de coût de diagnostic, les avancées technologiques permettent aujourd'hui d'avoir des prix de séquençage complet du génome proche des outils courants. En 25 ans, les technologies ont beaucoup évoluées : en 1989 se lançait le premier programme de séquençage de génome humain. Il aura fallu 14 ans, 2,7 milliards de dollars et 16 instituts pour en venir à bout. En 2014, l'entreprise IlluminaTM a annoncé un coût de séquençage complet à 1.000 dollars en 24 heures⁹⁴. Ces moyens permettraient de séquencer 18.000 génomes humains par an. Denis Milan, directeur de la plateforme de séquençage GeT-PlaGe à Toulouse estime qu'« avec ce tarif, qui s'aligne sur le coût de la plupart des examens hospitaliers, le séquençage deviendra bientôt aussi banal qu'une prise de sang ».

Le séquençage haut débit est une option aujourd'hui pour connaître la composition de l'ensemble des populations clonales d'une tumeur. En revanche, cette technique ne permet pas de prendre en compte la réciprocité et la plasticité des cellules.

6.2.2. Biopsies métastatiques

La biopsie est l'examen de référence pour la caractérisation biologique des tumeurs. Cependant, ce test est une procédure invasive comportant des risques de complications importants : douleurs, saignements ou infection au niveau du site de la biopsie. Une revue des biopsies effectuées au Monroe Dunaway Anderson Cancer Center à Houston aux États-Unis a montré un taux d'effets secondaires de 17,1% et de 1,6% pour respectivement les biopsies thoraciques et abdominales/pelviennes⁹⁵.

Dans la perspective de l'hétérogénéité d'une tumeur et de son évolutivité par la pression sélective des thérapies ciblées, il est important de pouvoir connaître l'évolution de la tumeur primitive et des métastases. Or la biopsie n'est pas la solution la plus facile en fonction du site et peut se révéler impossible pour certaines localisations métastatiques.

Dans l'étude SAFIR01, sur les 423 patients enrôlés dans l'essai, 377 (89%) ont pu avoir une biopsie de leurs métastases hépatique, ganglionnaire, cutanée, pulmonaire, osseuse ou autre. Ce résultat montre la faisabilité de ces biopsies. Cependant cette étude ne couvre pas toutes les localisations métastatiques et 42% de ces biopsies étaient hépatiques.

De plus, l'étude AURORA menée par le Breast International Group, a pour but d'évaluer l'amélioration de la prise en charge thérapeutique à partir de biopsies métastatiques des patients atteints de cancer du sein (NCT02102165) dont les premiers résultats sont attendus pour 2017.

La principale limite de cet examen diagnostique est donc la faisabilité. Toutefois, lorsque celle-ci est réalisable, elle peut être un examen rapide à mettre en place dans les procédures de prises en charge de patients métastatiques afin d'évaluer l'hétérogénéité temporelle et de proposer la meilleure thérapeutique pour le traitement de ces métastases.

Dans l'essai DESTINY, évaluant l'impact de la confirmation diagnostique de la progression métastatique chez des patientes atteintes de cancer du sein par une biopsie de la métastase, 89%

des patientes recommanderaient la biopsie métastatique à d'autres patients montrant ainsi la bonne satisfaction de ce type de prise en charge⁹⁶.

Cet examen concernant les métastases commence à rentrer dans les guidelines internationaux. Par exemple, l'ESMO a publié une recommandation pour la biopsie métastatique permettant de caractériser une rechute dans le cancer du sein⁹⁷. Au vue de l'ensemble des publications portant une discordance entre la tumeur primitive et les métastases, l'organisation recommande une biopsie lorsque l'accès à cette dernière est facile, quand le taux de complications est faible et la progression tumorale confirmée radiologiquement.

6.2.3. Biopsies liquides

Il a été observé dans le sang périphérique des cellules tumorales et de l'ADN libre. L'ADN tumoral circulant (ADNtc) est composé de petits fragments d'acides nucléiques non associés à une cellule ou à des fragments de cellules. *A contrario*, les Cellules Tumorales Circulantes (CTC) sont des cellules intactes, souvent viables pouvant être caractérisées par des éléments physico-chimiques ou par des marqueurs cellulaires différents des cellules hématologiques normales.

Ces éléments, dérivés de la tumeur primitive ou des métastases, peuvent très certainement donner un aperçu en temps réel de l'importance et de la progression tumorale chez un patient. Ces deux approches, les CTC et l'ADNtc sont des pistes avancées pour servir de biopsies liquides (Figure 30)⁹⁸.

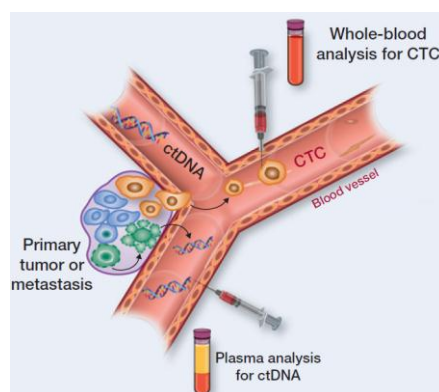


Figure 30 - Biopsies liquides possibles⁹⁸

Les potentielles indications de ces prélèvements sont nombreuses :

- Estimation du risque de rechute ou de progression métastatique ;
- Surveillance en temps réel des thérapies anticancéreuses ;
- Identifications de cibles thérapeutiques et de mécanismes de résistance ;
- Compréhension du développement métastatique.

a) Cellules tumorales circulantes

Rôles biologiques

Après la formation d'une tumeur primaire, des cellules tumorales se décrochent et transitent par le sang ou les vaisseaux lymphatiques. Ces CTC constituent le lien entre la tumeur primitive et les métastases. Ces cellules ne sont pas forcément des cellules métastatiques car seul un faible nombre passe la barrière endothéliale.

Une fois localisées au niveau d'un foyer secondaire, ces cellules tumorales alors qualifiées de disséminées (DTC) forment des micro-métastases qui peuvent entrer dans un état de dormance pendant plusieurs années avant de progresser sous forme de métastase. Ces DTC peuvent une nouvelle fois circuler dans la circulation sanguine, repassant à un état de CTC. Ces cellules peuvent revenir au niveau de la tumeur primitive dans un processus appelé *self-seeding*. Ce phénomène permet de recoloniser la tumeur primitive et pourrait ainsi participer aux rechutes locales⁹⁹.

L'implication des CTC dans les phénomènes de métastases a été démontrée notamment par la corrélation qu'il existe entre CTC et activité métastatique. De plus, des CTC ont été observées plusieurs mois et années après la résection chirurgicale de la tumeur primitive. Étant donné la courte durée de vie des CTC, cela suggère que les DTC et micro-métastases alimentent le pool de CTC pendant une très grande période.

Ainsi l'analyse de ces CTC peut aider pour qualifier la maladie résiduelle des patients.

Potentiels et challenges

Les potentiels d'utilisation des CTC sont larges au vu de leurs rôles dans la dissémination des cancers. Ces cellules peuvent être envisagées comme biomarqueurs, comme critère diagnostique ou comme cible thérapeutique.

La détection des CTC a déjà été validée cliniquement dans le cancer du sein et a été intégrée dans la classification TNM avec un stade intermédiaire cM0(i+) entre les stades M0 et M1 reconnaissant la détection des CTC comme un facteur avant l'apparition de métastases¹⁰⁰.

D'autre part, les CTC ont montré leur impact comme marqueur pronostique en termes de SG et de SSP dans le cancer du sein. En effet, les patientes atteintes d'un cancer du sein ont une SSP médiane supérieure si elles expriment moins de 5 CTC pour 7,5 mL (11,4 mois vs 6,5 mois) (Figure 31 - A) et une SG également supérieure (37,1 mois vs 15,5 mois) (Figure 31 - B)¹⁰¹.

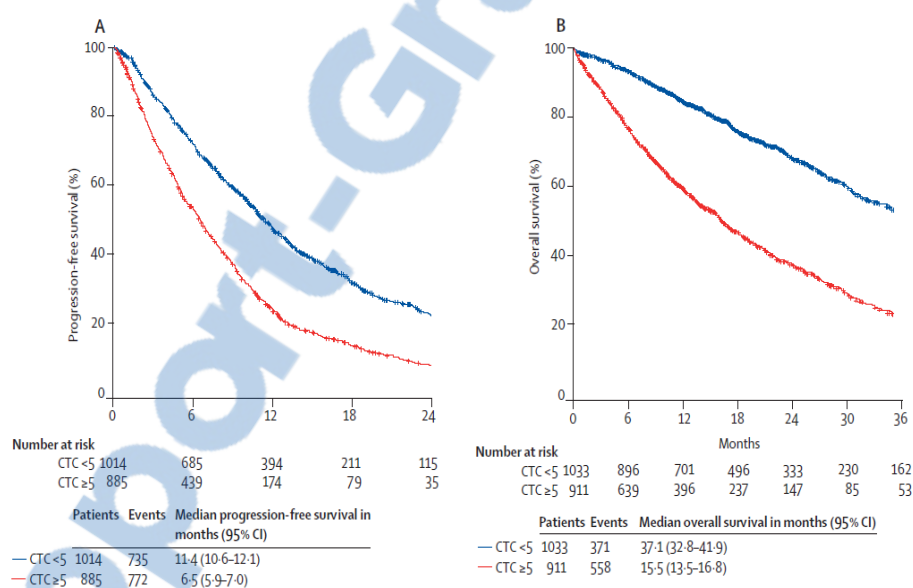


Figure 31 - Analyse Kaplan-Meier sur la survie sans progression (A) et sur la survie globale (B) basée sur les taux de CTC¹⁰¹

Les challenges de caractérisation et d'utilisation en routine des CTC restent importants.

Tout d'abord d'un point de vue technique, la présence de ces cellules en faible concentration dans le sang (3 à 4 dans 10 mL) oblige à mettre au point des techniques très sensibles et à avoir recours à des méthodes d'enrichissement et de purification. De plus, il n'existe encore aucun moyen de savoir si les cellules détectées sont des cellules malignes ou si elles ne font que circuler.

Aujourd'hui les méthodes de détection utilisent trois grandes caractéristiques des CTC :

- les CTC sont plus grosses que les autres cellules du sang : environ 25-30µm ;
- les CTC sont plus denses ;
- les CTC présentent des marqueurs particuliers mais non spécifiques (sélection positive avec EpCAM ou sélection négative avec CD45).

Récemment la presse nationale a vu l'arrivée de la première biopsie liquide en partenariat avec l'IGR, le professeur Yvon Cayre, hématologue à l'université de Pierre et Marie Curie et la société BioCare Cell¹⁰². Cette innovation est un filtre qui sélectionne les CTC par leur taille.

b) ADN tumoral circulant

De l'ADN en dehors de toute cellule (*circulating free DNA*, ADNcf) circule normalement dans le sang. En oncologie, l'ADNtc présente trois principaux défis pour la caractérisation : la différenciation de l'ADN circulant des cellules tumorales *versus* celui des cellules normales, la présence à très faible taux de ADNtc (inférieur à 1% du total de l'ADN circulant) et la quantification exacte des fragments mutés dans un échantillon¹⁰³.

Mécanismes

Les patients atteints d'un cancer présentent des taux d'ADN circulants plus importants qu'un patient en bonne santé car la masse tumorale induit un turnover cellulaire plus important et donc des cellules nécrotiques et apoptotiques en plus grand nombre. Le relargage d'ADNtc dépend de la localisation de la tumeur, de sa taille et de sa vascularisation. Ainsi la part d'ADN circulant provenant de la tumeur varie fortement entre 0,01 à plus de 90% de l'ADN circulant total¹⁰³.

Intérêts

Le premier intérêt démontré de l'utilisation d'ADNtc est le monitoring de l'évolution d'un cancer. En effet, dans une étude portant sur 30 femmes atteintes d'un cancer du sein, l'ADNtc était

délectable chez 97% d'entre elles. En comparaison avec les CTC, l'ADNtc a montré une mesure plus précoce de la réponse au traitement dans 53% des cas et une plus grande corrélation avec l'évolution tumorale¹⁰⁴. C'est ainsi que les biopsies liquides peuvent être utilisées pour suivre les patients traités par thérapie ciblée et donner ainsi des informations précoces de progression ou de résistance.

Un deuxième intérêt de l'ADNtc est la corrélation de son taux avec une SG diminuée.

La détection des anomalies génétiques des tumeurs est également possible grâce à l'ADNtc¹⁰⁵. Avec une mise en évidence de la concordance entre ADNtc et la tumeur, la détection des mutations génétiques va pouvoir s'effectuer plus facilement et va pouvoir être suivie de manière plus fine.

Un des intérêts majeurs de cette méthode de détection, est l'espoir de réduire la morbi-mortalité du cancer par une détection précoce du cancer par l'intermédiaire de l'ADNtc. Ce dernier semble détectable dans la plupart des cancers localisés, quand les thérapies et les chances de guérison sont les plus favorables même si les taux d'ADNtc sont plus importants lors de pathologies métastatiques (Figure 32).

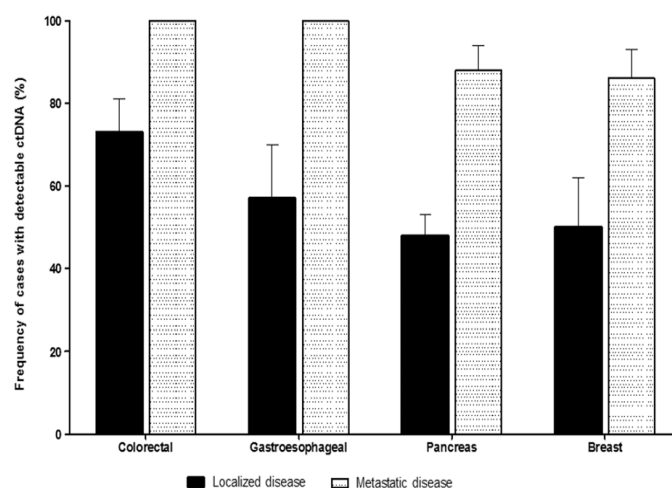


Figure 32 - ADN tumoral circulant dans les cancers localisés et métastatiques¹⁰⁶

Limites

Cependant, même si la détection d'ADNtc semble plus facile que la détection des CTC, le taux d'ADNtc semble varier selon le type de cancer et en fonction des patients (Figure 33)¹⁰⁶.

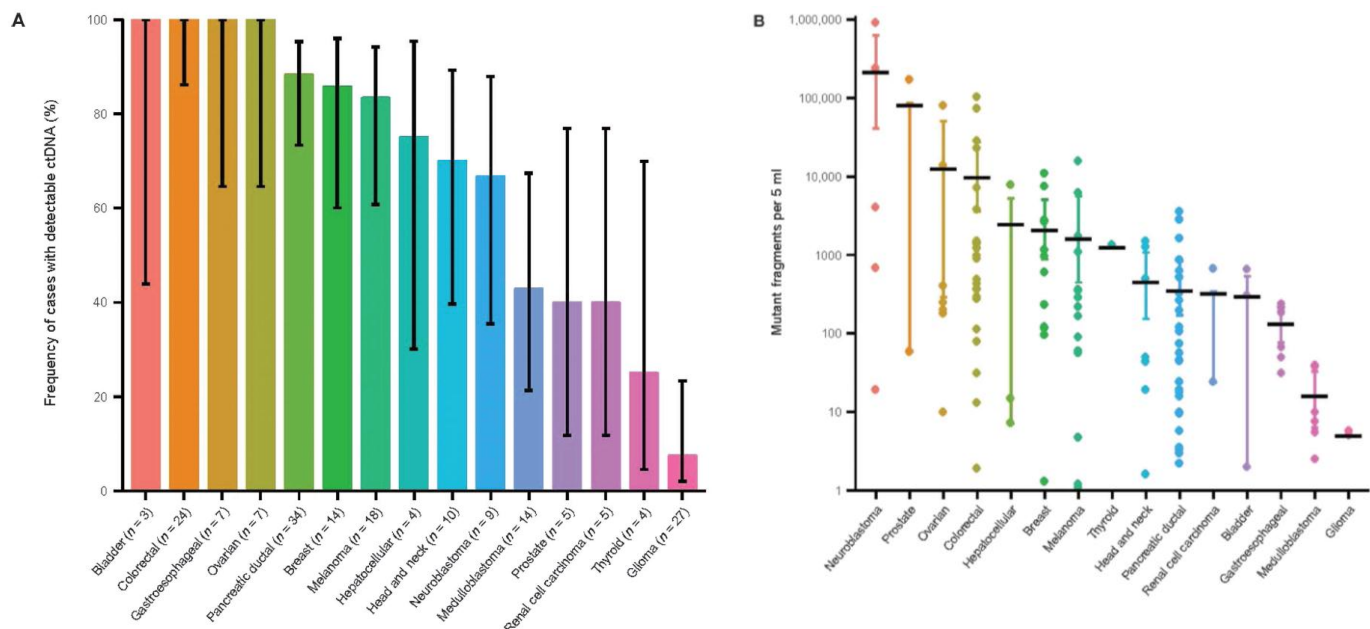


Figure 33 - Taux d'ADNtc (A) et quantification d'ADNtc (B) en fonction du type de cancer¹⁰⁶

Les méthodes d'évaluation de l'ADNtc doivent encore évoluer car sa détection pose encore problème lors de faibles taux d'ADNtc dans le sang. Ces faibles taux sont présents principalement aux stades précoces et lors de maladie résiduelle. Améliorer la sensibilité de ces techniques permettrait de développer cette technique comme un moyen de diagnostic de cancer précoce¹⁰³.

Dans un premier temps, l'utilisation de l'ADNtc pourrait se limiter lorsque la biopsie d'un patient métastatique n'est pas possible et lorsqu'un patient présente une résistance à un traitement et progresse.

6.3. Contourner l'hétérogénéité tumorale

Les altérations mutationnelles ne sont pas les seuls tenants et aboutissants de la formation d'une tumeur et de son hétérogénéité. Cela est maintenant admis que les événements non mutationnels et épigénétiques contribuent à une plasticité cellulaire et ont un impact sur la carcinogénèse.

Grâce à ces mécanismes multiples, les stratégies thérapeutiques peuvent s'orienter vers des cibles non impactées par l'hétérogénéité tumorale comme les CSC ou l'épigénétique, ou s'orienter vers l'hôte et l'environnement tumoral.

6.3.1. Éradiquer les cellules souches cancéreuses : nouvelle stratégie thérapeutique curative ?

a) Voie HGF/MET

Le ciblage des CSC peut également s'envisager comme le ciblage habituel des cellules tumorales. Par exemple, le récepteur à tyrosine kinase MET et son ligand HGF sont connus pour être impliqués dans une cascade de signalisation ayant pour rôle la prolifération, l'invasion, l'angiogénèse et la régulation des CSC (Figure 34).

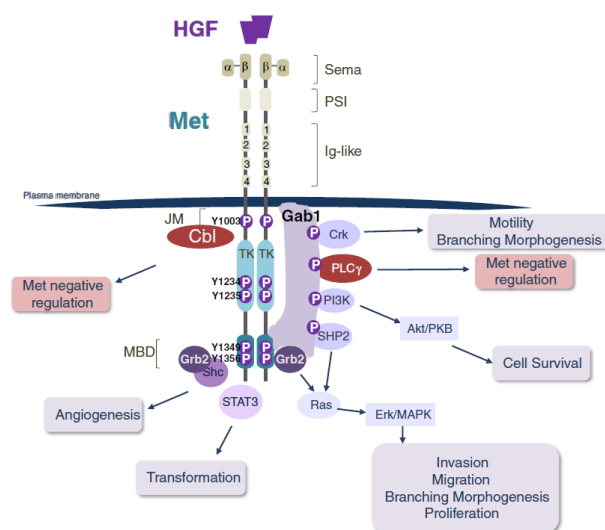


Figure 34 - Cascade de signalisation HGF/Met et activités biologiques

Plusieurs études ont montré l'amplification importante du récepteur MET dans les CSC de plusieurs types de cancer : pancréas, prostate, cancer du sein et glioblastome⁶⁷. Le ciblage d'un tel type de récepteur présent dans les CSC et dans les cellules tumorales permettrait de combiner deux approches thérapeutiques en même temps.

b) Cibler les voies d'auto-renouvellement

L'une des caractéristiques principales des CSC est l'auto-renouvellement. Par analogie avec les cellules souches normales, les voies de signalisation Wnt, Notch et Hedgehog ont montré leur implication dans ce processus mais également des cytokines pro-inflammatoires comme IL-6 et IL-8.

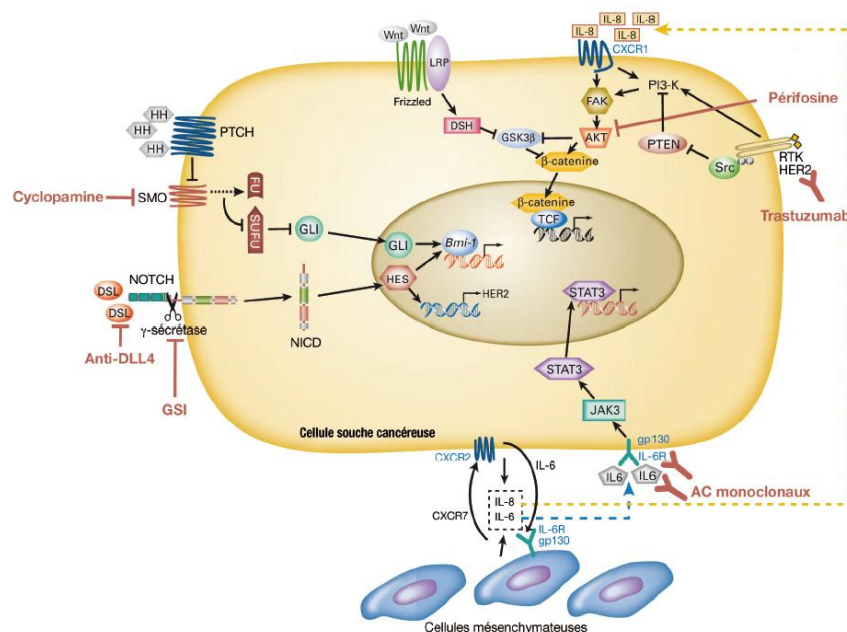


Figure 35 - Ciblage des voies de signalisation des cellules souches du cancer du sein⁹¹

Dans l'exemple du cancer du sein, il existe une dérégulation de ces différentes voies (Figure 35). Plusieurs de ces cibles sont actuellement testées en préclinique ou en phase précoce. Cependant ces voies sont certes associées aux CSC mais ne leur sont pas spécifiques puisque présentes dans d'autres types de cellules. Dans le ciblage de HER2, certaines études semblent indiquer que l'efficacité des thérapies ciblant HER2 serait en partie due à l'action sur les cellules souches du cancer du sein⁹¹.

Etant donné les avancées importantes dans les cancers du sein HER2 grâce aux thérapies ciblées, il est donc intéressant que des mécanismes communs aux CSC et aux cellules tumorales différenciées soient ciblés. Cela nécessite cependant d'attendre les résultats sur les thérapies ciblant les autres voies de signalisation et d'avoir des marqueurs spécifiques des CSC.

Actuellement les voies d'auto-renouvellement sont des pistes dont les premières molécules les ciblant sont à des stades de développement différents :

- voie Wnt : trois molécules en phase I dans les tumeurs solides et hémopathies ;
- voie Hedgehog : une molécule, le vismodegib a obtenu une AMM conditionnelle dans les indications de carcinomes baso-cellulaires métastatiques ou localement avancés. Une deuxième molécule, l'érismodegib est en phase III dans les médulloblastomes. Quatre autres molécules sont en phase II et une en phase I dans les tumeurs solides et également dans les hémopathies ;
- voie Notch : six molécules sont en phase I et trois en phase II. Les indications en essais cliniques sont variées (cancer de l'ovaire, du sein, du pancréas ou du poumon).

Les résultats de ces études sont à surveiller afin de constater l'intérêt de l'éradication des CSC. Le vismodegib est la molécule la plus avancée. Cependant, les carcinomes basocellulaires ne sont pas les carcinomes où les CSC ont été mises en évidence. Il apparaît donc prématuré de juger de l'efficacité de cette stratégie d'éradication des CSC. Il sera également intéressant de confirmer la part d'efficacité spécifique sur les CSC.

Éradiquer les CSC permettrait d'éviter les rechutes. Cependant, ce traitement ne peut être utilisé seul car l'élimination des cellules composant la masse tumorale reste un élément important pour deux raisons. D'une part, dans les tumeurs solides les symptômes sont en grande partie dus à cette masse et la réduire permet d'améliorer la qualité de vie des patients. D'autre part, comme les cellules cancéreuses différenciées peuvent acquérir des caractéristiques des cellules souches par leur plasticité, il reste impératif de cibler ces deux types de populations.

Au vue de la plasticité des cellules cancéreuses et de la capacité de certaines cellules tumorales différenciées d'arborer un profil de cellule souche, une des pistes thérapeutiques est peut-être de limiter le caractère souche ou « stemness » en modifiant par exemple le microenvironnement. Cette stratégie est d'autant plus intéressante que la progression tumorale

semble associée à une augmentation des CSC et à une diminution de la production des cellules tumorales non cellules souches suggérant que l'évolution est due à un enrichissement en CSC¹⁰⁷.

6.3.2. Cibler le microenvironnement

Avec l'ensemble des éléments mis en évidence dans le microenvironnement ayant un impact dans la tumorigenèse et la résistance aux thérapies, il paraît indispensable que les stratégies de thérapies futures ciblent à la fois l'hôte et la tumeur.

a) Cibler le système immunitaire : échecs des vaccins curatifs aux premiers immunomodulateurs

Vaccination thérapeutique

En dehors des vaccinations prophylactiques à l'encontre d'agents pathogènes responsables de la survenue de cancer, il existe un autre type de vaccination dite thérapeutique ou curative qui vise à stimuler les réponses immunitaires afin de traiter des patients déjà atteints d'un cancer.

Malgré les recherches et les essais cliniques, il n'existe à l'heure actuelle qu'un seul traitement répondant à cette définition de vaccin curatif en oncologie : le sipuleucel-T. C'est une immunothérapie cellulaire autologue, c'est-à-dire que les cellules dendritiques du patient sont prélevées, activées par le sipuleucel puis réinjectées au patient. Ce produit est indiqué dans les cancers de la prostate métastatique résistant à la castration et a permis d'allonger la médiane de survie de 4,1 mois contre deux à trois mois pour le taxotère, chimiothérapie de référence¹⁰⁸.

Cependant, ce vaccin est le seul disponible après de multiples échecs d'autres vaccins thérapeutiques. À titre d'exemple, le vaccin GVAX a été arrêté pour perte de chance et augmentation du risque de décès par rapport au bras comparateur¹⁰⁹.

Dernièrement, le très attendu vaccin MAGE-A3 (*Melanoma associated antigen-A3*) a été stoppé dans sa deuxième étude de phase III. MAGE-A3 est un antigène exprimé à la surface de nombreuses cellules cancéreuses. Malgré des résultats prometteurs en phase II, la première étude de phase III, DERMA (NCT00796445) dans le mélanome métastatique n'a pas montré d'amélioration sur la survie sans maladie par rapport au placebo. La deuxième étude de phase III, MAGRIT (NCT00480025), dans les cancers bronchiques non à petites cellules n'a pas montré de SSP supérieure au placebo, ni chez les patients positifs à MAGE-A3, ni chez les patients ne pouvant pas recevoir de chimiothérapie¹¹⁰.

Les études antérieures ont montré que les patients répondaient mieux à la vaccination s'ils avaient déjà été traités par peu de lignes de chimiothérapie et si plus le temps était long entre la vaccination et la dernière chimiothérapie¹¹¹.

Néanmoins, les résultats restent faibles et l'une des raisons de ces succès limités est l'influence négative du microenvironnement et d'autres facteurs immunosuppresseurs¹¹¹.

D'autre part, la façon dont les peptides mutés sont identifiés afin de servir de base au vaccin peut poser problème dans certains cas. En effet, si les mutations les plus puissantes d'un point de vue immunologique ont déjà entraîné la perte de l'antigène afin d'échapper au système immunitaire, alors les mutations identifiées par la suite ne permettront pas de déclencher une réponse immunitaire suffisante. Les vaccins à base de ces mutations peuvent être donc thérapeutiquement faibles. En revanche il semble que chez certains patients les réponses naturelles des cellules T contre la tumeur sont trop faibles pour permettre un échappement au système immunitaire. Par exemple, dans le cancer du pancréas, les cellules T effectrices infiltrées au sein de la tumeur sont rares, même au sein des lésions précoces. En l'absence de pression des cellules T, les cellules cancéreuses expriment des mutations immunogènes par défaut et restent sensible aux cellules T¹¹².

La piste de la vaccination n'est pas la seule pour cibler le système immunitaire. Cette approche peut s'attaquer aux « checkpoints » immunitaires assurant le rôle de frein du système immunitaire.

Cibler les checkpoints immunitaires

Plusieurs membres des récepteurs de la superfamille des immunoglobulines comme CTLA-4 et PD-1 servent de « checkpoint » immunitaire inhibiteur qui prévient les réactions immunologiques non contrôlées. Plusieurs des avancées dans l'immunothérapie des cancers proviennent d'anticorps monoclonaux ciblant ces récepteurs inhibiteurs.

Le premier anticorps est l'ipilimumab, anti-CTLA-4, qui est indiqué dans les mélanomes avancés non résécables ou métastatiques. Une deuxième molécule, le tremelimumab, est en cours de développement en phase II. Ces deux anticorps sont des anticorps monoclonaux humanisés. En inhibant CTLA-4 présent sur les cellules T, ces molécules empêchent l'interaction avec des molécules de co-stimulation présentes sur les cellules présentatrices d'antigènes (B7.1 et B7.2) et lèvent ainsi l'inhibition du système immunitaire.

L'ipilimumab est un des derniers traitements initiateurs qui a permis une évolution dans la prise en charge des mélanomes. En effet, cet anticorps a permis de mettre en évidence une augmentation de la SG médiane dans deux études de phase III différentes. Cependant, cette augmentation de survie n'est pas associée à une augmentation de la SSP. Ce traitement, bien que le premier à apporter des bénéfices cliniques dans le mélanome, apparaît bénéfique uniquement pour une partie des patients et l'identification de biomarqueurs reste important pour son utilisation¹¹³.

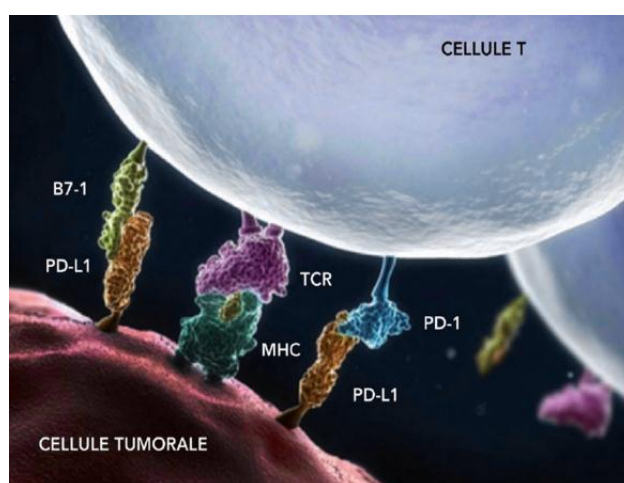


Figure 36 - Interaction de la cellule T avec la cellule tumorale par l'intermédiaire de PD-L1¹¹⁴

PD-1 est également un corécepteur inhibiteur exprimé sur les cellules T activées CD4+ et CD8+. Ce corécepteur a notamment PD-L1 comme ligand (Figure 36)¹¹⁴. L'expression de PD-L1 est associée à un mauvais pronostic dans les mélanomes et les carcinomes hépatocellulaires. Les anticorps ciblant PD-1 et PD-L1, toujours en développement clinique, donnent des résultats prometteurs avec une toxicité moins importante que les inhibiteurs de CTLA-4¹¹⁵.

En termes d'efficacité et de réponse au traitement dans le mélanome, 98% des tumeurs positives à PD-L1 étaient associées à des Lymphocytes Infiltrant la Tumeur (TIL), avec seulement 28% des tumeurs négatives à PD-L1. Trois catégories de mélanomes ont pu ainsi être décrites concernant l'expression de PD-L1¹¹³ :

- les mélanomes PD-L1+/TIL+, qui répondraient le plus au traitement bloquant PD-1 ou PD-L1 ;
- les mélanomes PD-L1-/TIL+, qui ne répondraient pas au blocage de PD-L1 (voire PD-1) mais qui pourraient avoir des bénéfices dans des associations avec des inhibiteurs d'autres voies de co-stimulation comme CTLA-4 ;
- les mélanomes PD-L1-/TIL-, qui ne répondraient pas à ce type de traitements.

Le pembrolizumab et nivolumab sont deux anticorps monoclonaux anti-PD-1 en phase III en cours dans les indications de mélanomes, de cancers pulmonaires non à petites cellules et de cancers rénaux. Deux autres composés ciblant PD-1 sont en phase I et un en phase II.

RG-7446 et MEDI-4736 sont deux anticorps anti-PD-L1 en phase III dans les cancers pulmonaires non à petites cellules. Deux autres molécules sont en phase I.

Parmi les molécules les plus avancées dans le développement clinique, le nivolumab présente une caractéristique commune avec les anti-CTLA-4 : le nombre de réponses complètes durables. Les questions qui restent en suspens sont : comment augmenter le nombre de patients avec un bénéfice clinique à long terme ? Et comment prédire les patients qui vont le mieux répondre¹¹⁶ ?

L'étude CheckMate-066 est une étude de phase III évaluant le nivolumab *versus* dacarbazine chez des patients atteints de mélanomes stade III/IV non résecable et non précédemment traités.

Cette étude vient d'être arrêtée prématurément, le 24 juin 2014, car une analyse intermédiaire a montré une augmentation de la SG dans le bras nivolumab¹¹⁷. Cette efficacité démontrée rapidement renforce le potentiel de ces inhibiteurs de checkpoints immunitaires.

Le congrès de l'ASCO 2014 a vu des résultats intéressants émergés concernant le pembrolizumab dans une étude de phase I la plus conséquente en oncologie : 411 patients atteints de mélanomes métastatiques. La médiane de SSP était de 5,5 mois avec une SG à un an de 69% et estimée à 62% à 18 mois. Les bénéfices majeurs sont également au niveau de la toxicité. En effet, seuls 1 à 2% des patients ont présenté des effets secondaires de grade 3 ou 4 et 4% des patients ont arrêté leur traitement pour cause d'intolérance au traitement.

Ces résultats sont confirmés par un anticorps anti-PD-L1, le MPDL3280A. Dans une étude de phase I chez des patients atteints de cancer métastatique urothéliaux de la vessie, mais également dans une autre étude chez des patients atteints de cancers pulmonaires, des taux de réponses élevés ont été rapportés (43 à 50%). Toujours dans la même lignée que les anti-PD1, la toxicité a été moindre avec une absence d'effet secondaire de grade 4 et aucune toxicité rénale.

b) La néo-angiogenèse : cible du microenvironnement la plus avancée

Le premier médicament antiangiogénique est un anticorps monoclonal anti-VEGF : le bevacizumab. Il a obtenu sa première indication en 2004 dans le cancer colorectal métastatique. Depuis son efficacité a été démontrée dans un certain nombre d'indications : cancer du sein, cancer du poumon non à petites cellules, cancer du rein, cancer de l'ovaire, cancer des trompes de Fallope et cancer péritonéal. Ces différentes indications sont toujours en association et en première ligne métastatique¹¹⁸. Alors que la cible de l'angiogenèse était très attendue, celle-ci a montré son efficacité de manière moins spectaculaire que prévu. En effet, le bevacizumab allonge la SG de 1 à 2 mois en moyenne¹¹⁹.

Depuis, de nouveaux agents antiangiogéniques sont sur le marché. Ce sont des ITKs qui inhibent plusieurs cibles des récepteurs VEGF (VEGF1, 2 ou 3, PDGFR) associés à d'autres voies de

signalisation comme EGFR, c-kit ou Raf : vandetanib, sunitinib, axitinib, sorafenib, pazopanib, nintedanib (BIBF 1120) (Tableau 7)¹²⁰.

Agent	VEGFR-1	VEGFR-2	VEGFR-3	PDGFR	EGFR	Other targets
Vandetanib		●			●	RET
Sunitinib	●	●	●	●		KIT, FLT3, RET
Axitinib	●	●	●			
Sorafenib	●	●	●	●		KIT, RAF, FLT3
Vatalanib	●	●	●	●		KIT
Cediranib	●	●	●	●		KIT
Motesanib	●	●	●	●		KIT, RET
Pazopanib	●	●	●	●		KIT
BIBF 1120		●		●		FGFR

Abbreviations: FGFR, fibroblast-like growth factor receptor; FLT3, FMS-like tyrosine kinase 3; KIT, stem cell factor receptor; RET, glial cell line-derived neurotrophic factor receptor; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor.

Tableau 7 - Inhibiteurs de tyrosines kinases antiangiogéniques et leurs cibles¹²⁰

Efficacité

Les principales avancées cliniques apportées par les antiangiogéniques concernent le cancer rénal métastatique et le carcinome hépatocellulaire. Par exemple, le sorafenib a permis de doubler la survie sans récurrence dans les carcinomes hépatocellulaires par rapport au placebo (24 mois *versus* 12 mois) et également pour la SSP dans le cancer du rein métastatique (5,5 mois *versus* 2,8 mois)¹²¹.

Les inhibiteurs de tyrosines kinases ayant plusieurs cibles, leur utilisation se fait en monothérapie contrairement au bevacizumab qui a montré uniquement un intérêt en association avec de la chimiothérapie.

Limites d'efficacité

L'intérêt des antiangiogéniques dépend de la localisation. Seul le bevacizumab possède une indication dans le cancer pulmonaire non à petites cellules après avoir démontré une augmentation de la SG de deux mois en association avec carboplatine/paclitaxel¹²². Une deuxième molécule, le nintedanib est en cours d'enregistrement dans cette indication avec l'étude LUME-LUNG1 qui a montré une augmentation de la SG médiane de 2,3 mois chez des patients atteints d'adénocarcinomes pulmonaires en association au docétaxel¹²³.



Cependant, de très nombreuses études cliniques ont eu lieu dans cette indication avec les antiangiogéniques. Le sorafénib, le motésanib, le sunitinib, le cédiranib, le vandétanib n'ont pas montré de bénéfices cliniques significatifs.

Depuis, il a été découvert beaucoup de facteurs ayant un rôle dans l'angiogenèse (EGF, FGF, PGF). Ce contexte donne une explication aux résultats parfois décevants des agents antiangiogéniques. De plus, il n'existe aucun biomarqueur spécifique de l'activité de ces molécules ne permettant pas de sélectionner des patients répondeurs. Même les différentes études évaluant le taux plasmatiques de la cible, VEGF ou VEGFR, ont montré des résultats contradictoires¹²⁴.

À l'heure actuelle le bevacizumab est la molécule antiangiogénique avec le plus d'activité clinique démontrée et dont l'utilisation possède le plus de recul. Son développement a connu de nombreux revers. Cette molécule a été indiquée dans le cancer du sein puis après deux études n'ayant pas démontré de bénéfice en termes de SG^{125,126}, son autorisation a été retirée aux États-Unis mais conservée en Europe. De plus, bevacizumab a eu des résultats négatifs dans le cancer gastrique¹²⁷, dans le cancer pancréatique¹²⁸ et dans le glioblastome¹²⁹.

L'explication de cette hétérogénéité de sensibilité aux antiangiogéniques en fonction des localisations tumorales n'est pas clairement établie. Cela peut être dû aux différences de maturité vasculaire, aux différences d'expression des facteurs proangiogéniques compensant la thérapie ou à la différence de dépendance des cellules tumorales en oxygène et en nutriments⁵⁴.

Ainsi, depuis 2005 et la commercialisation de bevacizumab, l'angiogenèse est le mécanisme d'action le plus ciblé par les thérapies ciblées : 6 molécules commercialisées sur 33. La majeure partie d'entre elles est utilisée en monothérapie. Leur efficacité est et pourrait être augmentée avec des combinaisons à d'autres molécules.

6.3.3. Thérapies ciblant l'épigénétique

a) Épigénétique

L'épigénétique représente les changements d'expression des gènes et les phénotypes associés, transmissibles au cours des cycles cellulaires qui ne sont pas codés par l'ADN. Les trois mécanismes épigénétiques principaux sont la méthylation de l'ADN, la modification des histones et les ARNs non codants (Figure 37)¹³⁰.

Ces changements épigénétiques sont induits par l'environnement et les facteurs de style de vie.

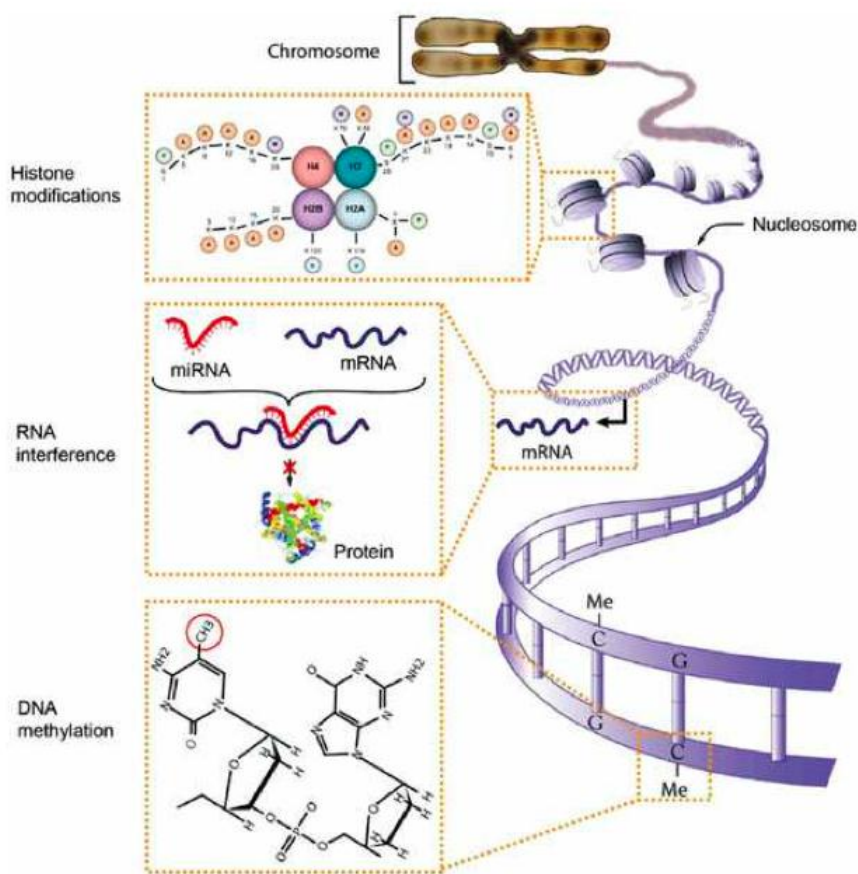


Figure 37 - Différents types de régulations épigénétiques¹³⁰

Les modifications épigénétiques sont impliquées dans différents stades de développement d'une tumeur et il est important d'arriver à identifier les phénomènes *drivers* comme dans les mutations. Les études en cours permettront d'appréhender ces phénomènes plus précisément.

Méthylation de l'ADN

Concernant la méthylation de l'ADN, deux formes d'aberrations sont retrouvées dans les cancers : les hypo- et hyperméthylations. Quand l'ADN est hyperméthylé, les promoteurs des gènes ne sont plus accessibles par les facteurs responsables de l'expression des gènes, induisant ainsi une inactivation des gènes concernés comme par exemple les gènes suppresseurs de tumeurs. L'hypométhylation de l'ADN serait impliquée dans l'activation des proto-oncogènes et dans l'induction de l'instabilité chromosomique.

Modification des histones

La modification des histones entraînent une modulation de l'accessibilité de l'ADN durant la transcription et la réparation. Cette modulation est engendrée par des modifications au niveau N-terminal des histones par des phénomènes de phosphorylation, d'acétylation ou de méthylation¹³¹. Cette dérégulation peut donc entraîner une plus grande probabilité de mutations et une plus grande instabilité génomique.

Les Histones DésACétylases (HDAC) sont des enzymes qui désacétylent les résidus lysines de la partie N-terminale des histones induisant une fermeture de la chromatine. Ces enzymes composent une famille d'enzymes au nombre de 18.

ARN non codants

Les ARN non codants possèdent un rôle de régulateur de l'expression des gènes. On en distingue deux principaux types : les petits ARN interférents (ARNsi) et les micro-ARN (ARNmi). Les ARNmi sont issus de la transcription de gènes propres tandis que les ARNsi sont issus de parties codantes ou non codantes de gènes. Ces deux types d'ARN sont produits à partir d'ARN double brin.

Les ARNsi régulent les gènes et les éléments génétiques dont ils sont issus contrairement aux ARNmi ont un rôle de régulations sur d'autres gènes.

De nombreux rôles de ces ARN ont été mis en évidence : dans la prolifération cellulaire et l'apoptose avec des impacts directs dans les cancers du poumon, du colon, du sein, du foie et dans

les leucémies. De plus certains ARNmi ont une fonction d'oncogènes ou de suppresseurs de tumeurs¹³².

b) Les épidrogues : de la théorie à la pratique

Afin de permettre de cibler ces phénomènes épigénétiques et permettre ainsi de contourner l'hétérogénéité génomique des tumeurs, des nouvelles molécules sont en développement et pour certaines déjà sur le marché. L'avantage de ces thérapies appelées parfois « épidrogues » est qu'elles peuvent réversiblement agir sur leur cible.

Méthylation de l'ADN

Deux agents déméthylants de l'ADN ont été approuvés par la FDA et/ou l'*European Medicines Agency* (EMA) : azacitidine et decitabine.

Ces deux molécules ont été approuvées dans les syndromes myélodysplasiques et la leucémie aiguë myéloïde. L'azacitidine a également une indication dans la leucémie myélomonocytaire chronique.

Ce sont des inhibiteurs d'ADN-méthyltransférases non-sélectifs, présentant une instabilité chimique ainsi que des effets secondaires importants comme la toxicité rénale et la myélotoxicité. C'est pourquoi, de nouveaux inhibiteurs plus spécifiques sont nécessaires et attendus¹³³.

Nous ne développerons pas davantage ces agents déméthylants qui n'ont montré à l'heure actuelle aucun avantage clinique dans les tumeurs solides¹³⁴.

Désacétylation des histones

Les inhibiteurs d'HDAC sont depuis très longtemps utilisés en neuropsychiatrie, comme antiépileptique et comme thymorégulateur (exemple : l'acide valproïque).

Le rationnel de l'utilisation de ces inhibiteurs en cancérologie s'est basé sur l'existence d'une surexpression de certaines HDAC dans certaines cellules malignes, induisant une répression de la

transcription de gènes suppresseurs de tumeurs. Les inhibiteurs d'HDAC sont alors apparus comme des cibles intéressantes pour la réexpression de ces gènes¹³¹.

Deux molécules sont actuellement commercialisées aux États-Unis : la romidepsin et le vorinostat. Ces deux inhibiteurs d'HDAC sont indiqués dans des lymphomes particuliers, le lymphome T cutané et le lymphome T périphérique en rechute ou réfractaire. Ils n'ont actuellement aucune indication dans des tumeurs solides.

Les inhibiteurs d'HDAC comprennent une grande variété de composés : des acides hydroxamiques (panobinostat, vorinostat, belinostat, abexinostat), des peptides cycliques (depsipeptide), des benzamides (entinostat, romidepsin) ou des courts acides gras (acide butyrique, acide valproïque).

En monothérapie

Pour le vorinostat, des études ont été lancées dans les tumeurs solides. La plus avancée concerne une phase III en monothérapie dans les mésothéliomes pleuraux malins avancés dont les résultats n'ont pas permis de démontrer une efficacité en terme de SG¹³⁵. Le belinostat, autre inhibiteur d'HDAC n'a pas montré, à ce jour, davantage de bénéfices cliniques dans ce type de tumeurs en monothérapie¹³⁶.

Le panobinostat est un autre exemple d'inhibiteur d'HDAC qui a subi des résultats négatifs dans des tumeurs solides. En effet, plusieurs de ces études ont été arrêtées pour manque d'efficacité : dans le cancer colorectal, dans les tumeurs neuroendocrines ou dans les cancers pancréatiques¹³⁷.

En réalisant une revue de littérature des résultats des inhibiteurs d'HDAC dans les essais cliniques dans les tumeurs solides, Qiu *et al* ont montré à partir de 20 études différentes, que ces molécules avaient une efficacité limitée en monothérapie (Annexe 3). En effet, la moitié de ces études n'a pas fait apparaître de réponse objective au traitement. Les auteurs en concluent que ce

type de traitements pourrait être davantage classé dans les modificateurs de réponses biologiques plutôt que comme agent cytotoxique¹³⁸.

Il peut être envisagé plusieurs possibilités d'explications des différences d'activités observées entre les résultats précliniques et les résultats cliniques. La première raison est que les essais cliniques ont été effectués chez des patients qui ont déjà échoués à plusieurs lignes de traitement et atteints d'un cancer en rechute ou métastatique. Chez des patients avancés, ce type de mécanisme d'action pourrait arriver trop en aval par rapport au développement de la maladie.

De plus, les effets anti-tumoraux des inhibiteurs d'HDAC aboutissent à l'altération des gènes régulant les cycles cellulaires et l'apoptose. Or, seuls 15% de ces gènes sont régulés par des HDAC.

Enfin, il a été montré que les inhibiteurs d'HDAC peuvent augmenter la transcription des gènes pro et anti-apoptotiques.

En association

Malgré ces limites, les bénéfices cliniques d'association avec des inhibiteurs d'HDAC semblent meilleurs que la monothérapie (Annexe 4).

Par exemple, l'association vorinostat et tamoxifène chez des patientes atteintes de cancer du sein RH+ a permis un taux de bénéfice clinique (réponse ou maladie stable supérieure à 24 mois) de 40%. La durée de réponse médiane était de 10,3 mois¹³⁹.

Toujours dans le cancer du sein, une phase II randomisée en double aveugle évaluant l'association exemestane et entinostat a montré une amélioration significative de la PFS (4,3 mois *versus* 2,3 mois pour le bras placebo) et de l'OS (28,1 mois *versus* 19,8 mois pour le bras placebo) chez des patientes post-ménopause avec un cancer du sein localement avancé ou métastatique RE+ ayant progressé après un inhibiteur d'aromatase¹⁴⁰.

Enfin, une étude de phase II en double aveugle *versus* placebo indique que le vorinostat augmente l'efficacité de l'association carboplatine et paclitaxel chez des patients atteints de cancers pulmonaires non à petites cellules non précédemment traités en stade IIIB ou IV. En effet, le taux de

réponse était significativement supérieur avec 34% dans le bras vorinostat *versus* 12,5% dans le bras placebo¹⁴¹.

Bilan

Concernant l'activité des inhibiteurs d'HDAC dans les tumeurs solides, leur intérêt semble plus pertinent en association qu'en monothérapie contrairement aux hémopathies. Les résultats encourageants de phases II sont à confirmer avec des études de phase III à plus grande échelle.

D'autre part, il a été récemment démontré que l'action des inhibiteurs d'HDAC était possible que si le système immunitaire était fonctionnel et notamment si la présence d'interféron γ (IFN γ) est importante. C'est pourquoi l'association des inhibiteurs d'HDAC avec des agents immunothérapeutiques pourrait être une piste rationnelle en clinique¹⁴².

Enfin, de nouveaux inhibiteurs d'HDAC, spécifiques de l'HDAC 6 ont été découverts : le rocilinostat (ACY-1215) et une nouvelle classe développée par le laboratoire Kancera. Les effets secondaires des autres inhibiteurs d'HDAC pourraient être ainsi limités par la spécificité de la molécule mais leur efficacité reste à démontrer lors des essais cliniques.

ARN non codants

Actuellement, aucune thérapeutique ciblant les ARN non codants n'existe en développement clinique dans les tumeurs solides.

Des cibles potentielles ont été décrites telles let-7, miR-34, mir-21 et miR-29 mais restent à des stades pré-cliniques¹⁴³.

6.4. Prendre en compte l'hétérogénéité

Les stratégies thérapeutiques peuvent également essayer de prendre en compte l'hétérogénéité plutôt que de la contourner. Comme la même altération peut être présente au sein de plusieurs types de cancer, on peut envisager de cibler cette altération génétique quel que soit l'organe concerné. On verra ensuite la possibilité de combinaisons de thérapies ciblées afin de limiter les résistances aux traitements. Enfin, on abordera les schémas d'administration et leurs impacts dans la résistance aux traitements.

6.4.1. Cibler une altération génétique indépendamment de l'organe concerné

L'Institut National du Cancer (INCA) a mis en place avec l'ANSM un programme de développement et d'accélération de la mise à disposition aux patients d'innovations thérapeutiques : le programme AcSé (Accès Sécurisé à des thérapies ciblées innovantes). L'objectif est de proposer à des patients en échec thérapeutique des thérapies ciblant la mutation génétique de la tumeur indépendamment de sa localisation¹⁴⁴.

Ce programme encadre hors AMM l'utilisation de thérapie ciblée. AcSé se divise en essais de phase II. Pour l'heure, un unique essai est en cours portant sur la mutation du gène ALK et l'utilisation du crizotinib. Ce médicament indiqué dans le cancer pulmonaire, peut être utilisé dans ce programme dans certaines formes de lymphomes, de cancers colorectaux, de cancers du sein ou de neuroblastomes présentant une altération du gène ALK.

La volonté de ces essais est de déterminer les nouvelles indications possibles qui devraient être développées par le laboratoire en cas d'efficacité et *a contrario* d'éviter des essais inutiles en cas d'inefficacité.

L'essai de phase II SHIVA est en cours, évaluant la prise en charge en fonction de l'anomalie génétique et non en fonction de la localisation tumorale. Au 1^{er} juin 2014, 220 patients ont déjà été recrutés sur les 1000 inclusions initialement prévues. La fin de l'étude est prévue pour octobre 2015 et les résultats sont très attendus pour valider ce mode de prise en charge totalement différent de ceux actuellement en vigueur.

Ce type de prise en charge semble avoir ses limites. Certes, l'émergence des biomarqueurs ont permis et promettent un traitement plus précis, plus efficient et moins risqué, mais il faut préciser que ces biomarqueurs ne sont pas suffisants pour affirmer l'efficacité d'une thérapie ciblée. Même les cancers présentant les mêmes mutations *drivers* ont montré de grandes variations dans la réponse au même traitement. Le vemurafenib, ciblant la mutation BRAF V600E présente dans les mélanomes et les cancers colorectaux, obtient des résultats cliniques différents dans ces deux pathologies. Ce taux de réponse est d'environ 80% dans le mélanome mais seulement de 5% dans les cancers colorectaux³¹. Ceci s'explique par le fait que les cancers colorectaux présentant une mutation BRAF V600E, sont naturellement résistants aux inhibiteurs de BRAF, par rétrocontrôle de l'EGFR¹⁴⁵.

6.4.2. Stratégies de combinaison de thérapies

Dans la connaissance de l'hétérogénéité tumorale, les stratégies de combinaison de traitements semblent nécessaires pour retarder l'acquisition de résistances.

a) Principes

Combiner deux ou plusieurs thérapies ciblées pourrait paraître la solution idéale pour attaquer l'ensemble des clones d'une tumeur qui n'expriment pas tous les mêmes biomarqueurs.

Cependant, cette théorie nécessite une preuve de concept. En effet, la pertinence des associations doit être déterminée en fonction des cancers et par la préclinique.

Une des principales limites des combinaisons de thérapies ciblées est la potentialisation des effets indésirables. Car si le principe de cibler uniquement les cellules tumorales est le but premier des thérapies ciblées, ce mécanisme d'action focalisé sur la tumeur présente des effets secondaires qui restent importants en fonction des différentes thérapies (cf. 3.2.3).

La combinaison de plusieurs thérapies ciblant la tumeur n'est sûrement pas la seule alternative de combinaison possible. Une thérapie ciblée peut également être combinée avec des thérapies ciblant le microenvironnement.

L'immunothérapie montre ses premiers bénéfices cliniques et semble présenter selon les résultats un bénéfice à plus long terme que les thérapies ciblées. L'association de thérapies ciblées à l'immunothérapie semble une piste intéressante (Figure 38)¹⁴⁶, à condition de mettre en évidence les associations les plus pertinentes et de sélectionner les patients répondeurs.

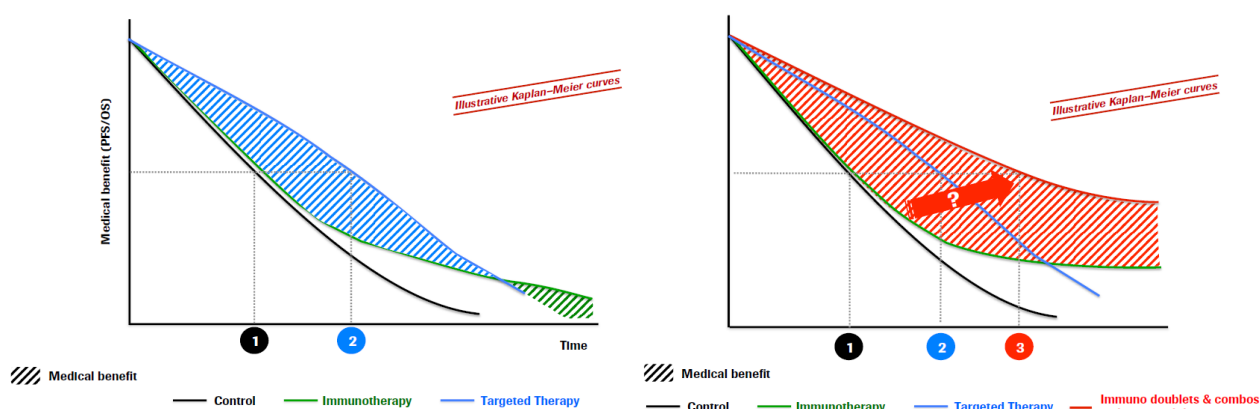


Figure 38 - Bénéfice médical potentiel de l'association thérapies ciblées et immunothérapie¹⁴⁶

La vaccination thérapeutique, bien qu'ayant montré des résultats modestes en terme d'efficacité, pourrait sembler intéressante si elle est associée à d'autres agents stimulant l'immunité, comme les IL-2, IL-15, IL-7 et GM-CSF. Cependant, cette piste a démontré son intérêt uniquement à un stade préclinique.

L'association entre vaccination et inhibiteur de checkpoint immunitaire semble intéressante avec par exemple des résultats positifs pour l'ipilimumab associés à un vaccin dans les mélanomes ou dans les cancers de la prostate¹¹¹.

b) Exemples de combinaisons

Depuis 2013 est disponible la première association de thérapies ciblées : le pertuzumab et la trastuzumab, deux anticorps monoclonaux ciblant HER2, chez les patients atteints de cancer du sein. Ces deux molécules ciblent deux domaines différents du récepteur HER2 empêchant la dimérisation avec HER3 pour le premier et les deux inhibant la voie de signalisation dépendant d'HER2¹⁴⁷. L'association de ces deux traitements avec le docetaxel a montré une augmentation significative de la PFS de 6,1 mois et une augmentation de la SG chez les patientes avec un cancer du sein HER2+, en première ligne métastatique¹⁴⁸.

Les inhibiteurs de PD-1 et PD-L1 ne sont pas encore sur le marché, mais des associations de thérapies ciblant l'immunité par deux mécanismes différents sont en essais cliniques. Lors du dernier congrès de l'ASCO en 2014, l'association nivolumab, anti PD-1 et ipilimumab, anti-CTLA-4 a montré que la moitié des patients atteints de mélanomes avancés et traités par l'association étaient vivants après 40 mois, représentant le double de la survie obtenue avec les monothérapies respectives dans les précédentes études. Néanmoins cette efficacité a été associée à une plus grande toxicité et une phase III devrait débuter prochainement^{149,150}.

Le trastuzumab et les autres thérapies anti-HER2 ont un mécanisme d'action lié au système immunitaire. En effet, cette molécule tue les cellules cancéreuses en bloquant la voie de signalisation HER2 et via les mécanismes immunitaires de Cytotoxicité Cellulaire Dépendante des Anticorps (ADCC). Des études précliniques ont montré l'intérêt de l'association d'inhibiteur de PD-L1 ou de CTLA-4 avec le trastuzumab dans le traitement de tumeurs du sein HER2+¹⁵¹.

Dernièrement, une association de thérapies ciblées en phase II a montré des résultats intéressants en augmentant la SSP de patientes atteintes de cancers de l'ovaire en rechute. C'est ainsi que l'olaparib, inhibiteur de PARP et le cediranib, molécule antiangiogénique, ont montré une SSP de 17,7 mois *versus* 9 mois pour l'olaparib seul. Cette avancée est intéressante mais reste à confirmer dans une étude de phase III car l'association de ces molécules montre une toxicité importante et sera sans doute réservée à des cas particuliers de patientes¹⁵².

6.4.3. Changer les schémas d'administration

a) Poursuivre un traitement...

Dans les pratiques actuelles en oncologie, un traitement par ITK est arrêté quand la maladie progresse. Or la tumeur étant hétérogène, la résistance l'est aussi et l'arrêt des ITKs pourrait précipiter la progression en levant trop précocement la pression thérapeutique sur une partie de la tumeur.

Des patients ayant développé une résistance à erlotinib ou au gefitinib pour un cancer du poumon ont présenté une fréquence importante (23%) de poussées de la maladie après arrêt de l'ITK et avant l'initiation d'un autre traitement. La poussée de la maladie était définie par une hospitalisation ou un décès attribuable à la progression de la maladie après arrêt de l'ITK. Le temps médian de poussée est de 8 jours. Ces patients qui ont eu une poussée ont présenté un temps jusqu'à progression plus court que chez les autres patients (9 mois vs 15 mois)¹⁵³.

C'est pourquoi, quelques études sont en cours afin d'évaluer l'intérêt de poursuivre un ITK après progression en association avec un autre traitement. C'est le cas pour une étude évaluant l'efficacité du gefitinib chez des patients ayant progressé après une première ligne de gefitinib, comparant la poursuite du gefitinib en association avec le cisplatine et pemetrexed versus cisplatine et pemetrexed seuls (NCT01544179).

Une autre stratégie de traitement est d'utiliser des doses en alternance ou des schémas d'administration des ITKs.

b) ... ou en schéma discontinu ?

Dans la même problématique de validité du schéma actuel d'administration d'ITK jusqu'à progression de la maladie, une étude évalue actuellement le schéma d'administration du pazopanib dans les cancers de la thyroïde métastatique. L'étude PAZOTHYR évalue la durée optimale de

traitement après 6 cycles de traitement en continu, entre le schéma classique jusqu'à progression et le schéma séquentiel, à savoir, pas de traitement jusqu'à progression puis reprise du traitement pour 6 mois au moment de la rechute¹⁵⁴.

L'alternance de doses ou des schémas d'administration peut être également envisagée dans le cas d'associations de thérapies ciblées. En effet, des modèles précliniques ont montré que l'association d'un inhibiteur de la voie PI3K et un inhibiteur de la voie RAS avait une efficacité supérieure que les deux inhibiteurs seuls dans des lignées cellulaires de cancers pulmonaires et permettait de lever la résistance de certaines cellules cancéreuses à une des thérapies¹⁵⁵. Ils ont également montré que cette efficacité était préservée avec des schémas d'administration alternés. Ce type d'administration pourrait être mieux toléré qu'une administration continue¹⁵⁶.

Ainsi, des schémas d'administration discontinus peuvent être envisagés soit pour maintenir une thérapie efficace et éviter de sélectionner des clones résistants, soit pour pouvoir combiner plusieurs thérapies ciblées tout en préservant une certaine qualité de vie des patients.

7. DISCUSSION : DEMAIN QUELLES SERONT LES MODES DE PRISES EN CHARGE EN ONCOLOGIE ?

7.1. Diagnostic

Afin d'évaluer le dynamisme de l'hétérogénéité tumorale, la biopsie au moment de la rechute du cancer que ce soit au niveau local ou au niveau des métastases va s'imposer très rapidement dans la plupart des cancers, car elle a non seulement prouvé sa validité mais également son impact thérapeutique. Cette technique est déjà utilisée en routine au moment du diagnostic. Sa pratique lors de la rechute nécessite sa présence dans des guidelines afin de recommander et de faire entrer cet examen dans le circuit classique de diagnostic complet, comme c'est déjà le cas dans le cancer du sein.

Cependant, cet examen possède de nombreuses limites dues à l'hétérogénéité tumorale comme évoqué précédemment (cf. 4.5.1). Effectuer une nouvelle biopsie au niveau des métastases pose les problèmes du nombre de prises d'essais nécessaires pour avoir un reflet de l'ensemble de la métastase, de la profondeur de prélèvements et des temps de prélèvements par rapport aux cycles de traitement pour évaluer l'évolution des biomarqueurs.

Le séquençage complet du génome va devenir rapidement un outil indispensable dans la décision thérapeutique. Les coûts de plus en plus réduits de cette technique, l'augmentation du panel des altérations génétiques et des thérapies ciblées associées obligent à connaître la tumeur dans son ensemble afin d'être le plus efficient possible. Le Plan cancer 2014-2019 soutient la mise en œuvre et la réalisation du séquençage à haut débit de l'ensemble des cancers à la fin du Plan dans son action 6.4¹. Pour cela, une analyse est envisagée pour 10.000 tumeurs en 2015 et 60.000 en 2018

pour une centaine de gènes pour lesquels on dispose de thérapies ciblées et pour 3.000 patients en 2015 et 50.000 en 2019 pour une analyse complète du génome. Cette volonté de la part de l'État français d'impulser cette dynamique va permettre d'ici à 5 ans de faire rentrer cette pratique dans les étapes de diagnostic de routine. Le séquençage permettra de connaître l'hétérogénéité de chaque tumeur et ainsi d'évaluer l'ensemble des clones présents afin de mettre en place la meilleure stratégie thérapeutique et d'anticiper les résistances aux thérapies ciblées.

Le suivi de cette mouvance ne peut se faire sans l'aide de méthodes non invasives. Les biopsies liquides, par l'intermédiaire de l'ADNtc ou des CTCs, ont montré leur efficacité diagnostique. Mais malheureusement, celle-ci n'est pas probante à tous les stades de la prise en charge. Les premières utilisations de ces techniques devraient intervenir au niveau du suivi des rechutes.

Les faux positifs de ces techniques sont un problème majeur. Comment prendre en charge un patient ayant de l'ADNtc ou des CTC avec des tests diagnostiques suivants négatifs ? D'autant plus que les informations apportées par l'ADNtc ne peuvent pas indiquer la localisation tumorale. Ce manque de spécificité peut limiter son utilisation pour un premier diagnostic.

En revanche, leurs intérêts dans le suivi du traitement et des rechutes restent importants. Ces techniques doivent être encore validées à grandes échelles et lors d'essais cliniques. Concernant les CTC, plus de 400 essais cliniques les utilisent actuellement comme biomarqueurs¹⁵⁷ et leurs utilisations devraient se peaufiner au fur et à mesure des résultats.

7.2. Traitements

Adapter le traitement en oncologie en fonction de l'hétérogénéité de la tumeur est un challenge important pour les stratégies thérapeutiques futures. La tumeur étant une entité

dynamique et évoluant en fonction de son environnement, les évolutions diagnostiques ne sont qu'une première étape pour adapter au mieux les traitements.

Les essais thérapeutiques institutionnels ont commencé à prendre en compte l'hétérogénéité tumorale et permettront de valider des prises en charges différentes.

Les principales avancées thérapeutiques résident dans le contournement de cette hétérogénéité dynamique en se basant soit sur les CSC, soit sur le microenvironnement, soit sur l'épigénétique.

Si l'on discute maintenant des thérapeutiques les plus décevantes dans les tumeurs solides, on peut commencer par les épidroques que sont les agents hypométhylants et les inhibiteurs d'HDAC. En effet, ces molécules n'ont montré aucun intérêt clinique en monothérapie contrairement à ces mêmes molécules dans les hémopathies. La combinaison des inhibiteurs d'HDAC avec d'autres thérapies pourrait être la seule possibilité pour voir apparaître ce type de molécules dans le traitement des tumeurs solides.

Le ciblage des CSC est une piste encore trop précoce, car il se heurte à la connaissance et à l'identification encore incomplète de ce type de cellules. Les premières thérapies vont vraisemblablement tirer leur bénéfice à viser à la fois les CSC et les autres cellules tumorales. Ce mode d'action n'est pas forcément un inconvénient puisque cela permettrait de s'attaquer à la masse tumorale et aux cellules avec un rôle dans les rechutes. Pour finir, ce type d'approche risque de se heurter au dynamisme des cellules tumorales et à la plasticité cellulaire limitant peut-être l'efficacité de ces molécules.

Les thérapies visant le système immunitaire est une des pistes les plus prometteuses en termes d'efficacité anti-tumorale mais aussi en termes de tolérance. Leur intérêt futur est donc double : à la fois contourner l'hétérogénéité tumorale par leur action sur l'hôte et être administré en association grâce au profil de toxicité faible des anti-PD1 et anti-PDL1.

Le ciblage de l'angiogenèse dans le microenvironnement tumoral est plus abouti. En effet, ce type de mécanisme d'action possède le plus de thérapies ciblées. Le bevacizumab est la thérapie ciblée possédant le plus d'indications dans les tumeurs solides montrant ainsi son bénéfice de façon

large. Même si les nouvelles molécules antiangiogéniques sont moins attendues car moins nouvelles, les ciblage de nouveaux facteurs angiogéniques comme FGF vont pouvoir démontrer de nouveaux bénéfices cliniques.

Même si la considération de l'hôte et de son microenvironnement apparaît comme un facteur clé des futurs succès cliniques en oncologie, cette stratégie de contournement de l'hétérogénéité ne peut être la seule.

En effet, les modes de développement et d'évaluation de l'efficacité restent d'actualité. Il reste à ce jour idéaliste d'envisager une prise en charge des patients uniquement en fonction de l'altération génétique et non plus en fonction de l'organe considéré. Ceci s'explique pour deux raisons :

- la localisation et le type tumoraux ont des impacts sur la formation, sur la sensibilité et la résistance aux traitements, sur l'environnement rendant impossible de prédire ou d'extrapoler à un autre organe des résultats d'une thérapie ciblée ;
- les résultats de toutes les thérapies ciblées sont différents en fonction de la localisation tumorale apportant plus ou moins, voire pas d'efficacité dans certains cancers.

En conséquence, les essais cliniques et les traitements ciblant une localisation et une ou plusieurs altération(s) semblent de vigueur pour le futur.

Pour finir, les associations de thérapies ciblées semblent une des pistes les plus intéressantes afin de viser différents mécanismes d'action et de limiter les phénomènes d'échappement. Il reste cependant un important chemin à parcourir afin de déterminer les meilleures associations avec la meilleure balance bénéfice/risque.

Les deux ou plusieurs molécules des associations ne seront peut-être pas administrées de manière concomitante. En effet, une piste de développement intéressante est le schéma d'administration en continu ou en discontinu. Ces modes d'administration devront cependant répondre à un challenge économique important (cf. 7.5).

7.3. Évolution des autorités de santé

La théorie de ciblage d'une population répondant à un traitement veut que les prix de ces thérapies ciblées soient économiquement valables car évitant que des patients non répondeurs au traitement soit traités.

Lors d'un Office Parlementaire d'Évaluation des Choix Scientifiques et Technologiques (OPECST), organisé sur le thème de la « médecine personnalisée » en juin 2013, le professeur Gilles Bouvenot alors président de la commission de transparence de l'HAS évoquait les évolutions nécessaires face aux thérapies ciblées. Celui-ci évoquait deux points importants, et ce d'autant plus pour les possibles associations de thérapies ciblées.

Premièrement, les effectifs des essais cliniques des thérapies ciblées s'adressant à des populations restreintes, sont obligatoirement faibles. Les autorités de santé sont et seront obligées de prendre un risque en accordant une AMM sans que plusieurs milliers de patients n'aient encore reçu ce traitement. Cette prise de risque sera d'autant plus importante avec des stratégies de combinaisons de thérapies qui augmentent les potentiels effets secondaires.

Deuxièmement, il ne faut pas considérer une thérapie ciblée comme un médicament qui va être donné sur une période de temps longue mais plutôt dans une stratégie séquentielle et/ou une stratégie d'associations. Ceci amène à un changement de philosophie pour les oncologues mais aussi pour les autorités de santé et *de facto* pour les industriels du médicament.

Les autorités de santé ne sont pas les seules à être appelées au changement. En effet, les industriels du médicament ont un impact fort dans la prise en compte de l'hétérogénéité tumorale et dans les évolutions qui en découlent.

7.4. Évolution des industriels du médicament

Les industriels du médicament semblent avoir deux challenges importants face à cette hétérogénéité : la problématique des associations de thérapies et l'évolution du parcours de prise en charge du patient cancéreux.

Comme l'illustre la Figure 39, le cycle de vie du médicament évolue vers une augmentation des coûts de recherche et développement avec des médicaments de plus en plus innovants et vers une entrée plus rapide des génériques et des biosimilaires par l'intérêt d'un marché de l'oncologie attrayant. Ces deux paramètres obligent à lancer le produit le plus rapidement possible et à accélérer la diffusion du produit¹⁵⁸.

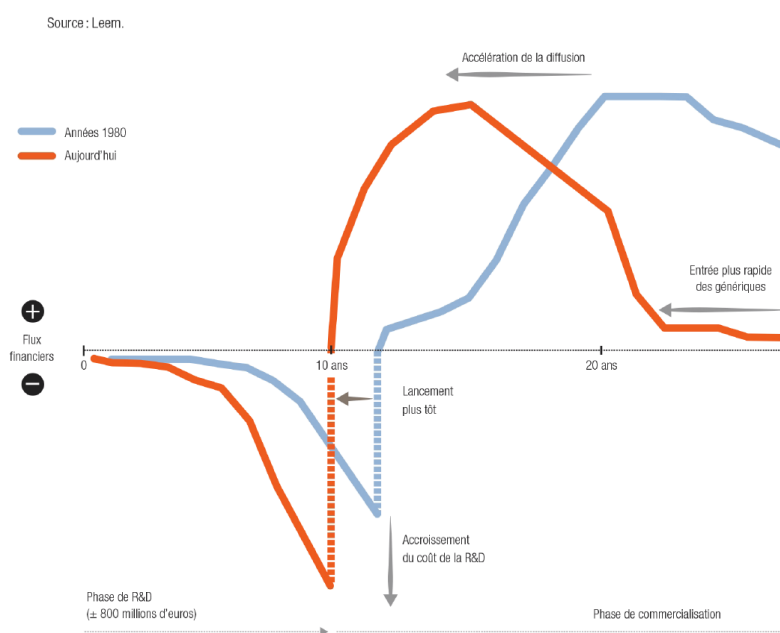


Figure 39 - Evolution du cycle de vie du médicament¹⁵⁸

Cette question de la durée de vie du médicament conditionne son développement. Ainsi dans un intérêt stratégique, les premières associations de thérapies ciblées appartiennent au pipeline des mêmes laboratoires pharmaceutiques :

- ipilimumab et nivolumab à Bristol-Myers-Squibb ;
- trastuzumab et pertuzumab à Roche ;

- olaparib et cediranib à AstraZeneca.

Ces combinaisons sont certes les plus faciles pour les laboratoires car deux de ses molécules peuvent avoir un intérêt en association mais elles ne sont peut-être pas les plus médicalement pertinentes. Le challenge reste donc important pour proposer les meilleures associations possibles quel que soit le laboratoire commercialisant les molécules et dont l'intérêt économique reste important si l'efficacité des molécules associées est améliorée.

Le deuxième impact pour les industriels du médicament est l'évolution de la prise en charge du patient cancéreux. En effet, les méthodes diagnostiques évoquées (séquençage complet du génome, biopsies métastatiques, biopsies liquides) sont et vont devoir être intégrées plus largement aux essais cliniques et permettre ainsi de valider et d'aider à la prise en charge évolutive du patient cancéreux.

Le dernier point important également pour les industriels du médicament concerne les évolutions économiques nécessaires pour maintenir un système de santé viable dans le temps.

7.5. Évolutions économiques

L'impact du cancer dans l'UE a été chiffré dans une étude datant de 2013 à 126 milliards d'euros pour l'année 2009 dont 40% sont imputables aux seules dépenses de santé (50,1 milliards d'euros). Concernant la France, cela représente 17 milliards d'euros¹⁵⁹.

D'autre part, la fixation des prix est mise à mal par trois crises importantes :

- les crises économiques et financières imposant une exigence de moindres dépenses pour un moindre endettement ;

- la crise de confiance entre industriels du médicament, payeurs et grand public, après des échecs thérapeutiques et des accidents graves constatés *a posteriori*.

7.5.1. Limites des systèmes de santé actuels

En une décennie, le prix des nouveaux médicaments anticancéreux a pratiquement doublé, passant d'un coût moyen de 3.700 à 7.400 € par mois¹⁶⁰.

Les perspectives d'évolution de prise en charge en oncologie développées précédemment laissent envisager que la tendance des coûts du cancer n'est pas prête d'infléchir.

Dans plusieurs pays, des voix s'élèvent pour dénoncer les prix des anticancéreux nouvellement mis sur le marché. En 2013, des onco-hématologues se sont exprimés dans la revue *Blood* pour notamment souligner que sur 12 nouveaux traitements approuvés par la FDA, 11 avaient un prix supérieur à 100.000\$ par an¹⁶⁰. Ces prix pointés du doigt de plus en plus depuis les années 2000, concernent principalement les hémopathies pour lesquelles les populations de patients sont plus restreintes (imatinib, ibrutinib) mais les prix importants sont également une réalité pour les tumeurs solides.

Ce phénomène sera certainement amené à s'exacerber dans le futur, avec le développement des associations de thérapies ciblées à l'image de la première : pertuzumab/ trastuzumab. Cette combinaison n'a effectivement pas été jugée coût-efficace par le *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) selon leur modèle en dépit du gain de la SSP de cette association¹⁶¹.

Les limites des systèmes actuels sont les mêmes en France. Le Comité Économique des Produits de Santé (CEPS) a fixé dans son rapport d'activités de 2009, un plafond de prix de médicaments à 50.000€ par an et par patient afin de limiter la hausse continue des prix, à l'exception des médicaments orphelins. L'organisme a considéré qu'à ce niveau de prix la récompense pour les innovateurs était suffisante quels que soient les médicaments de comparaison déjà sur le marché¹⁶². Le pertuzumab a obtenu un prix de 2861,20€ par flacon, correspondant à un prix de 49.600€ par an et par patiente, juste en dessous du plafond évoqué précédemment. Nous pouvons nous demander

si cette volonté de plafonner les prix n'a pas ses limites puisque d'une part que se passe-t-il sous cette valeur et d'autre part pour cet exemple, il faut en réalité ajouter au coût par patient le prix de la première thérapie ciblée ?

Dans ce contexte d'évolution à la hausse des prix en oncologie associé à de multiples crises, comment considérer et valoriser les innovations thérapeutiques tout en maintenant un système de santé économiquement viable ?

7.5.2. Evolutions envisagées

C'est ainsi qu'émergent depuis quelques années de nouveaux moyens de prise en charge des coûts des médicaments. Le challenge pour les systèmes de santé et les industriels est de trouver un compromis entre incertitude quant à l'efficacité en vie réelle et la propension à payer pour un bénéfice clinique.

Une piste intéressante est celle des « contrats de partage de risques ». Cette approche de partage de risques peut exister sous différentes formes :

- en fonction de leur nature : risque basé sur un accord purement financier ou sur la performance clinique du produit ;
- en fonction de leur niveau d'application : au niveau de la population globale traitée ou au niveau individuel (contrat personnalisé).

Les contrats de risques basés sur des accords financiers sont déjà pratiqués. Les accords prix-volumes sont largement mis en pratique en Europe, notamment en France, au Royaume-Uni ou en Italie, mais également les dépenses plafonnées en Australie et aux États-Unis, ou les remises conditionnelles en Italie et Grande-Bretagne.

Plus particulièrement les « contrats de partage de risques basés sur la performance » sont conditionnés par une performance définie, suivie chez des patients déterminés sur une période de

temps spécifiée et pour lesquels le montant et le taux de remboursement sont basés sur l'atteinte de cet objectif¹⁶³. Par conséquent, ce type de contrat ne se base pas uniquement sur les effets scientifiques des études cliniques faites sur des populations ultra-sélectionnées dans des conditions contrôlées, mais se base également sur des bénéfices cliniques réels en fonction de résultats individuels ou populationnels.

D'autre part, du point de vue de l'industriel, ce mode de contrat possède l'avantage de préserver un « prix facial ». En effet, un grand nombre de pays utilise un référencement international afin de définir leur prix national, « *l'International Reference Pricing (IRP)* ». Cela a pour conséquence une certaine homogénéité dans les prix internationaux, ce qui permet de limiter les importations parallèles et diminuer les disparités d'accès au médicament entre les pays. Maintenir ce prix facial le plus élevé est une priorité pour les industriels, quitte à reverser une grande partie de leur chiffre d'affaires via les accords développés plus haut.

Les exemples de ces contrats de partage de risques basés sur la performance commencent à se développer notamment en France. Sur 140 études post-inscription déjà réalisées en France, 3 étaient spécialement développées dans la cadre de contrats de partages de risques basés sur la performance. Ces dernières étaient demandées par le CEPS et ont abouti à une revalorisation du prix.

Ainsi selon la Société Française en Économie de la Santé (SFES), chacune des parties est consciente de fournir ou d'acheter des résultats dont le défaut, en vie réelle, servira de base pour une compensation concrète et prévisible. Par conséquent, le prix le plus juste est atteint quand le payeur le considère comme un véritable investissement et que l'industriel bénéficie du fruit de sa contribution à la santé¹⁶⁴.

7.5.3. Conclusion

Cette (r)évolution de la fixation du prix et remboursement comme un « retour sur investissement » est un changement de paradigme important mais certainement nécessaire afin

d'envisager un système d'assurance maladie viable et afin de rétablir un climat de confiance entre le grand public, les organismes payeurs et les industries du médicament. Cependant, la seule solution trouvée actuellement réside dans ces contrats de partage de risque. Et cette solution reste assez hésitante pour l'instant car encore assez rare et très confidentielle.

Ces accords ont pour but de diminuer le risque pris par les deux parties. Mais est-ce une solution convaincante ? Dans un contexte de scandales sur les prix (actuellement sur les traitements contre l'hépatite C, où même la justification de l'innovation est remise en question), il va falloir que les acteurs en présence, supportés par l'utilisation croissante de la médico-économie aient la lourde tâche de parvenir à un assainissement de la situation, c'est-à-dire un compromis entre retour sur investissement pour les industriels, et régulation des dépenses pour les autorités de santé.

CONCLUSION

À la fin des années 90, les mécanismes de résistance aux chimiothérapies étaient connus. Malgré toutes ces données, la levée de la résistance ne s'est pas faite par l'intermédiaire de ces mécanismes mais par le ciblage plus précis de certains marqueurs. En effet, les études de molécules ciblant les protéines d'efflux, principales responsables de résistance aux chimiothérapies, ont été négatives et n'ont pas permis de voir émerger des médicaments actifs dans les tumeurs résistantes.

La résistance aux thérapies ciblées est-elle au même niveau que la résistance aux chimiothérapies quinze ans plus tôt ? Les principaux mécanismes des résistances sont connus mais leurs connaissances vont-elles permettre de lever cet obstacle ?

En attendant la réponse à cette question, nous pouvons constater que l'hétérogénéité au sein d'une tumeur arborant plusieurs sous-clones de cellules n'est pas sans rappeler les populations microbiennes (bactéries, virus ou levures) qui existent à l'état clonal et pouvant se diversifier en plusieurs sous-clones. L'évolution de ces populations se fait grâce à des facteurs biologiques importants, comme les taux de mutations, les interactions cellule-cellule, les déplacements cellulaires et aussi grâce à des facteurs environnementaux. Et le parallèle entre ces entités est fort.

Les études sur les microorganismes ont montré que ces populations avec une grande variabilité s'adaptent plus rapidement que celles qui sont génétiquement homogènes et les populations hétérogènes changent plus vite dans un environnement stressant et évoluant rapidement.

Cette analogie oriente les perspectives de prise en charge vers un ajustement des thérapeutiques le plus tôt possible, dès l'émergence des premiers clones résistants, comme cela est le cas par exemple dans la prise en charge d'infections bactériennes ou fongiques. Si l'on pousse la parallèle plus loin, pourrait-on envisager alors l'éradication complète de la maladie chez un patient comme c'est le cas pour des infections bactériennes ou devra-t-on envisager la prise en charge de manière totalement chronique comme pour des infections virales ?

Ainsi, la compréhension de l'hétérogénéité des tumeurs impacte encore peu la prise en charge médicale. Cependant, elle devient essentielle comme elle l'est devenue dans les pathologies infectieuses.

C'est l'ensemble des acteurs de la vie d'un médicament qui est impliqué dans cette évolution et celle-ci doit se réaliser dans la meilleure efficacité possible dans l'intérêt du patient. Bien entendu, les challenges évoqués restent nombreux mais les échecs autant que les succès vont aboutir à une meilleure prise en charge des tumeurs solides.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Plan cancer 2014-2019*. (République française).
2. Galien, C. *Sur la méthode thérapeutique*. **2**,
3. Imbault-Huart, M.-J. Histoire du cancer. *Histoire* 74–77 (1984).
4. Naissance de la radiothérapie.
5. Rouëssé, J. *Le cancer*. (Le Cavalier Bleu, 2001).
6. Cancer Research United Kingdom. Worldwide cancer statistics. (2014).
7. Bray, F., Jemal, A., Grey, N., Ferlay, J. & Forman, D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncol.* **13**, 790–801 (2012).
8. Institut National du Cancer. *Les cancers en France en 2013*. (Institut National du Cancer, 2014).
9. Robert, J. De la chimiothérapie classique à la chimiothérapie ciblée : les mécanismes de l'oncogenèse aux niveaux cellulaire et moléculaire. *Bull. Cancer* **93**, 5–16 (2006).
10. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. The hallmarks of cancer. *Cell* **100**, 57–70 (2000).
11. Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* **144**, 646–674 (2011).
12. Soria, J.-C. Thérapeutiques anti-angiogéniques. in *XXVIIIe cours Chim. antitumorale Trait. médical du cancer*
13. Faivre, S. & Raymond, E. *Thérapeutiques antiangiogéniques en cancérologie*. (Springer, 2008).
14. Lamouille, S., Xu, J. & Derynck, R. Molecular mechanisms of epithelial–mesenchymal transition. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **15**, 178–196 (2014).
15. Labelle, M. & Hynes, R. O. The Initial Hours of Metastasis: The Importance of Cooperative Host-Tumor Cell Interactions during Hematogenous Dissemination. *Cancer Discov.* **2**, 1091–1099 (2012).
16. Olson, B. M. & McNeel, D. G. Antigen loss and tumor-mediated immunosuppression facilitate tumor recurrence. *Expert Rev. Vaccines* **11**, 1315–1317 (2012).
17. Jäger, E. *et al.* Inverse relationship of melanocyte differentiation antigen expression in melanoma tissues and CD8+ cytotoxic-T-cell responses: Evidence for immunoselection of antigen-loss variants *in vivo*. *Int. J. Cancer* **66**, 470–476 (1996).
18. Vogelstein, B. *et al.* Cancer Genome Landscapes. *Science* (80-.). **339**, 1546–1558 (2013).
19. Dvorak, H. F. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N. Engl. J. Med.* **315**, 1650–9 (1986).

20. Grivennikov, S. I., Greten, F. R. & Karin, M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* **140**, 883–99 (2010).
21. Warburg, O. On the Origin of Cancer Cells. *Science* (80-.). **123**, 309–314
22. Feron, O. Pyruvate into lactate and back: from the Warburg effect to symbiotic energy fuel exchange in cancer cells. *Radiother. Oncol.* **92**, 329–33 (2009).
23. Kim Ryungsa, Manabu Emi, K. T. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape. *Immunology* **121**, 1–14
24. Nagaraj, S. & Gabrilovich, D. Myeloid-derived suppressor cells. *Immune-Mediated Dis.* (2007). at <http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-72005-0_22>
25. Gabrilovich, D. I. & Nagaraj, S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* **9**, 162–174 (2009).
26. Encyclopédie Larousse en ligne. Définitions : chimiothérapie. (2014).
27. Encyclopédie Larousse en ligne. Définition : chimiothérapie anticancéreuse. (2014).
28. André, F. *et al.* Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer: a multicentre, prospective trial (SAFIR01/UNICANCER). *Lancet Oncol.* (2014).
29. Chauffert, B. Chimiorésistance : désillusions et espoirs. *Hépatogastro* **5**, 331–3 (1998).
30. Haute Autorité de Santé, S. évaluation des actes professionnels. *Test compagnon associé à une thérapie ciblée.* (2014).
31. Huang, M., Shen, A., Ding, J. & Geng, M. Molecularly targeted cancer therapy: some lessons from the past decade. *Trends Pharmacol. Sci.* **35**, 41–50 (2014).
32. Institut National du Cancer. *Situation de la chimiothérapie des cancers.* (2013).
33. Genentech. About Avastin : proposed mechanism of action. (2014). at <<http://www.avastin-hcp.com/about-avastin/proposed-moa#>>
34. Muthuswamy, S. K. Trastuzumab resistance: all roads lead to SRC. *Nat. Med.* **17**, 416–8 (2011).
35. PharmGPS. Signalisation cellulaire dépendante de tyrosine kinase. at <<http://pharmgps.com/>>
36. Klastersky, J. A. Adverse events of targeted therapies: *Curr. Opin. Oncol.* **26**, 395–402 (2014).
37. Gerlinger, M. *et al.* Intratumor Heterogeneity and Branched Evolution Revealed by Multiregion Sequencing. *N. Engl. J. Med.* **366**, 883–892 (2012).
38. Billaud, M. L'hétérogénéité intratumorale: Un obstacle darwinien à la médecine personnalisée ? (1). *médecine/sciences* **28**, 1116–1119 (2012).
39. Yap, T. A., Gerlinger, M., Futreal, P. A., Pusztai, L. & Swanton, C. Intratumor Heterogeneity: Seeing the Wood for the Trees. *Sci. Transl. Med.* **4**, 127ps10–127ps10 (2012).

40. Gilbertson, R. J. & Graham, T. A. Cancer: Resolving the stem-cell debate. *Nature* **488**, 462–463 (2012).
41. Marusyk, A. & Polyak, K. Tumor heterogeneity: Causes and consequences. *Biochim. Biophys. Acta - Rev. Cancer* **1805**, 105–117 (2010).
42. Blanpain, C. Cancer: a disease of stem cells? EuroStemCell. (2011). at <<http://www.eurostemcell.org/de/node/16637>>
43. Badve, S. & Nakshatri, H. Breast-cancer stem cells—beyond semantics. *Lancet Oncol.* **13**, e43–e48 (2012).
44. Fest, T. Cellules souches cancéreuses - Master I. in at <https://facmed.univ-rennes1.fr/wkf/stock/RENNES20131108085711gacCoursM1-CellulesSouchesTumorales_24OCT2013_2H.pdf>
45. Meacham, C. E. & Morrison, S. J. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature* **501**, 328–337 (2013).
46. Clevers, H. The cancer stem cell: premises, promises and challenges. *Nat. Med.* 313–319 (2011).
47. Rivera, S. *et al.* Cellules souches cancéreuses : nouvelle cible thérapeutique dans le traitement des cancers bronchopulmonaires. *Cancer/Radiothérapie* **15**, 355–364 (2011).
48. Schwitalla, S. Tumor cell plasticity: the challenge to catch a moving target. *J. Gastroenterol.* (2014).
49. Shackleton, M., Quintana, E., Fearon, E. R. & Morrison, S. J. Heterogeneity in Cancer: Cancer Stem Cells versus Clonal Evolution. *Cell* **138**, 822–829 (2009).
50. Singh, A. K. *et al.* Tumor heterogeneity and cancer stem cell paradigm: Updates in concept, controversies and clinical relevance. *Int. J. Cancer* 1–10 (2014).
51. Nowell, P. C. The clonal evolution of tumor cell populations. *Science* **194**, 23–28 (1976).
52. Turner, N. C. & Reis-Filho, J. S. Genetic heterogeneity and cancer drug resistance. *Lancet Oncol.* **13**, e178–185 (2012).
53. Kennecke, H. *et al.* Metastatic Behavior of Breast Cancer Subtypes. *J. Clin. Oncol.* **28**, 3271–3277 (2010).
54. Junttila, M. R. & de Sauvage, F. J. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response. *Nature* **501**, 346–354 (2013).
55. Toussaint, L. *et al.* Galectin-1, a gene preferentially expressed at the tumor margin, promotes glioblastoma cell invasion. *Mol. Cancer* **11**, 32 (2012).
56. Paraiso, K. H. T. & Smalley, K. S. M. Fibroblast-mediated drug resistance in cancer. *Biochem. Pharmacol.* **85**, 1033–1041 (2013).
57. Trédan, O., Galmarini, C. M., Patel, K. & Tannock, I. F. Drug resistance and the solid tumor microenvironment. *J. Natl. Cancer Inst.* **99**, 1441–1454 (2007).

58. Fridman, W. H., Pagès, F., Sautès-Fridman, C. & Galon, J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nat. Rev. Cancer* **12**, 298–306 (2012).
59. Marusyk, A., Almendro, V. & Polyak, K. Intra-tumour heterogeneity: a looking glass for cancer? *Nat. Rev. Cancer* **12**, 323–34 (2012).
60. Parinyanitikul, N. *et al.* Receptor status change from primary to residual breast cancer after neoadjuvant chemotherapy (NCT) and analysis of survival outcome. *J. Clin. Oncol.* **31**, (2013).
61. Shah, S. P. *et al.* Mutational evolution in a lobular breast tumour profiled at single nucleotide resolution. *Nature* **461**, 809–813 (2009).
62. Dupont Jensen, J. *et al.* PIK3CA mutations may be discordant between primary and corresponding metastatic disease in breast cancer. *Clin. cancer Res.* **17**, 667–677 (2011).
63. Chen, Z.-Y. *et al.* EGFR mutation heterogeneity and the mixed response to EGFR tyrosine kinase inhibitors of lung adenocarcinomas. *Oncologist* **17**, 978–985 (2012).
64. Bedard, P. L., Hansen, A. R., Ratain, M. J. & Siu, L. L. Tumour heterogeneity in the clinic. *Nature* **501**, 355–364 (2013).
65. Vignot, S. & Soria, J.-C. Discrepancies between primary tumor and metastasis: impact on personalized medicine. *Bull. Cancer* 561–568 (2013).
66. Gainor, J. F. & Shaw, A. T. Emerging Paradigms in the Development of Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitors in Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* **31**, 3987–3996 (2013).
67. Corso, S. & Giordano, S. Cell-Autonomous and Non-Cell-Autonomous Mechanisms of HGF/MET-Driven Resistance to Targeted Therapies: From Basic Research to a Clinical Perspective. *Cancer Discov.* **3**, 978–992 (2013).
68. Chiari, R. *et al.* Long-term response to gefitinib and crizotinib in lung adenocarcinoma harboring both epidermal growth factor receptor mutation and EML4-ALK fusion gene. *J. Clin. Oncol.* **32**, e30–2 (2014).
69. Yu, H. A. *et al.* Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin. cancer Res.* **19**, 2240–2247 (2013).
70. Gan, H. K., Cvrljevic, A. N. & Johns, T. G. The epidermal growth factor receptor variant III (EGFRvIII): where wild things are altered. *FEBS J.* **280**, 5350–70 (2013).
71. Inda, M. -d.-M. *et al.* Abstract A180: Tumor heterogeneity in glioblastoma is actively maintained by a paracrine circuit driven by mutant EGFR. *Mol. Cancer Ther.* **8**, A180–A180 (2009).
72. Institut National du Cancer. Mutations du gène BRAF dans les mélanomes. at <<http://www.e-cancer.fr/soins/laces-aux-therapies-ciblees/les-tests-moleculaires/les-tests-ou-marqueurs-determinant-laces-a-des-therapies-ciblees/mutations-du-gene-braf-dans-les-melanomes>>
73. Wagle, N. *et al.* Dissecting Therapeutic Resistance to RAF Inhibition in Melanoma by Tumor Genomic Profiling. *J. Clin. Oncol.* **29**, 3085–3096 (2011).

74. Sun, C. *et al.* Reversible and adaptive resistance to BRAF(V600E) inhibition in melanoma. *Nature* **508**, 118–122 (2014).
75. Genentech. HER signaling: Targeting a critical receptor family. (2014). at <<http://www.bioncology.com/biological-pathways/her-signaling>>
76. Vogel, C. L. *et al.* Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.* **20**, 719–726 (2002).
77. Seol, H. *et al.* Intratumoral heterogeneity of HER2 gene amplification in breast cancer: its clinicopathological significance. *Mod. Pathol.* **25**, 938–948 (2012).
78. Fiszman, G. L. & Jasnis, M. A. Molecular Mechanisms of Trastuzumab Resistance in HER2 Overexpressing Breast Cancer. *Int. J. Breast Cancer* **2011**, 1–11 (2011).
79. Jacot, W. *et al.* Hormone receptors and HER-2 changes during breast cancer progression: clinical implications. *Bull. Cancer* 1059–1070 (2011).
80. Liegl, B. *et al.* Heterogeneity of kinase inhibitor resistance mechanisms in GIST. *J. Pathol.* **216**, 64–74 (2008).
81. Seguin, L. *et al.* An integrin $\beta 3$ –KRAS–RalB complex drives tumour stemness and resistance to EGFR inhibition. *Nat. Cell Biol.* **16**, 457–468 (2014).
82. Feig, C. *et al.* The Pancreas Cancer Microenvironment. *Clin. Cancer Res.* **18**, 4266–4276 (2012).
83. Minchinton, A. I. & Tannock, I. F. Drug penetration in solid tumours. *Nat. Rev. Cancer* **6**, 583–92 (2006).
84. Huxham, L. A., Kyle, A. H., Baker, J. H. E., Nykilchuk, L. K. & Minchinton, A. I. Microregional effects of gemcitabine in HCT-116 xenografts. *Cancer Res.* **64**, 6537–41 (2004).
85. Betensky, R. A. Influence of Unrecognized Molecular Heterogeneity on Randomized Clinical Trials. *J. Clin. Oncol.* **20**, 2495–2499 (2002).
86. Schuller, J. C. Essai adaptatif en recherche clinique. *Forum Med Suisse* **11**, 296–299 (2011).
87. Kaplan, R. *et al.* Evaluating Many Treatments and Biomarkers in Oncology: A New Design. *J. Clin. Oncol.* **31**, 4562–4568 (2013).
88. Swanton, C. SAFIRO1: steps towards precision treatment in breast cancer. *Lancet Oncol.* **15**, 242–243 (2014).
89. Hollebecque, A. *et al.* Molecular screening for cancer treatment optimization (MOSCATO 01): A prospective molecular triage trial—Interim results. *J. Clin. Oncol.* **31**, (2013).
90. Le Tourneau, C. *et al.* Designs and challenges for personalized medicine studies in oncology: focus on the SHIVA trial. *Target. Oncol.* **7**, 253–265 (2012).
91. Liu, S. & Wicha, M. S. Targeting Breast Cancer Stem Cells. *J. Clin. Oncol.* **28**, 4006–4012 (2010).
92. Baselga, J. *et al.* Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* **379**, 633–640 (2012).

93. Murugaesu, N., Chew, S. K. & Swanton, C. Adapting Clinical Paradigms to the Challenges of Cancer Clonal Evolution. *Am. J. Pathol.* **182**, 1962–1971 (2013).
94. Les Echos. La révolution du séquençage low cost. *lesechos.fr* at <http://www.lesechos.fr/28/02/2014/lesechos.fr/0203345398891_la-revolution-du-sequençage-low-cost.htm>
95. Overman, M. J. *et al.* Use of research biopsies in clinical trials: are risks and benefits adequately discussed? *J. Clin. Oncol.* **31**, 17–22 (2013).
96. Amir, E. *et al.* Prospective study evaluating the impact of tissue confirmation of metastatic disease in patients with breast cancer. *J. Clin. Oncol.* **30**, 587–592 (2012).
97. Foukakis, T., Åström, G., Lindström, L., Hatschek, T. & Bergh, J. When to order a biopsy to characterise a metastatic relapse in breast cancer. *Ann. Oncol.* **23**, x349–x353 (2012).
98. Pantel, K. & Alix-Panabières, C. Real-time liquid biopsy in cancer patients: Fact or fiction? *Cancer Res.* **73**, 6384–6388 (2013).
99. Alix-Panabières, C. & Pantel, K. Circulating tumor cells: liquid biopsy of cancer. *Clin. Chem.* **59**, 110–118 (2013).
100. Edge, S., Byrd, D.R., Compton, C.C., Fritz, A.G., Greene, F.L., Trotti, A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 649 (2010).
101. Bidard, F.-C. *et al.* Clinical validity of circulating tumour cells in patients with metastatic breast cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol.* **15**, 406–414 (2014).
102. Santé : il détecte les cancers avec une prise de sang. *leparisien.fr*
103. Diaz, Luis A, J. & Bardelli, A. Liquid biopsies: genotyping circulating tumor DNA. *J. Clin. Oncol.* **32**, 579–586 (2014).
104. Dawson, S.-J. *et al.* Analysis of Circulating Tumor DNA to Monitor Metastatic Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **368**, 1199–1209 (2013).
105. Thierry, A. R. *et al.* Clinical validation of the detection of KRAS and BRAF mutations from circulating tumor DNA. *Nat. Med.* **20**, 430–435 (2014).
106. Bettegowda, C. *et al.* Detection of Circulating Tumor DNA in Early- and Late-Stage Human Malignancies. *Sci. Transl. Med.* **6**, 224ra24–224ra24 (2014).
107. Driessens, G., Beck, B., Caauwe, A., Simons, B. D. & Blanpain, C. Defining the mode of tumour growth by clonal analysis. *Nature* **488**, 527–530 (2012).
108. Kantoff, P. W. *et al.* Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* **363**, 411–422 (2010).
109. Small, E. *et al.* A phase III trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer in combination with docetaxel versus docetaxel plus prednisone in symptomatic, castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J. Clin. Oncol.* (2009).
110. *Investigational MAGE-A3 antigen-specific cancer immunotherapeutic does not meet first co-primary endpoints in MAGRIT, a phase III non-small cell lung cancer clinical trial.* at

<<http://www.gsk.com/en-gb/media/press-releases/2014/investigational-mage-a3-antigen-specific-cancer-immunotherapeutic-does-not-meet-first-co-primary-endpoints-in-magrit-a-phase-iii-non-small-cell-lung-cancer-clinical-trial/>>

111. Schlom, J. Therapeutic Cancer Vaccines: Current Status and Moving Forward. *J. Natl. Cancer Inst.* **104**, 599–613 (2012).
112. Vonderheide, R. H. & Nathanson, K. L. Immunotherapy at Large: The road to personalized cancer vaccines. *Nat. Med.* **19**, 1098–1100 (2013).
113. Quezada, S. A. & Peggs, K. S. Exploiting CTLA-4, PD-1 and PD-L1 to reactivate the host immune response against cancer. *Br. J. Cancer* **108**, 1560–1565 (2013).
114. Launay-Vacher, V. Sélection de trois thèmes majeurs de l'année 2013. (2014). at <<http://onko.fr/selection-de-trois-themes-majeurs-de-lannee-2013/>>
115. Stagg, J., Andre, F. & Loi, S. Immunomodulation via Chemotherapy and Targeted Therapy: A New Paradigm in Breast Cancer Therapy? *Breast Care (Basel)*. **7**, 267–272 (2012).
116. O'Sullivan Coyne, G., Madan, R. A. & Gulley, J. L. Nivolumab: Promising Survival Signal Coupled With Limited Toxicity Raises Expectations. *J. Clin. Oncol.* **32**, 986–988 (2014).
117. Bristol-Myers Squibb. Phase 3 First-Line Melanoma Study of Nivolumab, an Investigational PD-1 Checkpoint Inhibitor, Demonstrates Superior Overall Survival Compared to Dacarbazine; Study Stopped Early - See more at: <http://news.bms.com/press-release/phase-3-first-line-melanoma->. (2014).
118. *Monographie bevacizumab (Avastin). Theriaque*
119. Ligue contre le cancer. Antiangiogéniques : une révolution ? *Vivre* (2012).
120. Scagliotti, G. & Govindan, R. Targeting Angiogenesis with Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer. *Oncologist* **15**, 436–446 (2010).
121. Elkartouti, A. *et al.* Place des antiangiogéniques dans le traitement des métastases pulmonaires secondaires au cancer rénal : à propos d'un cas clinique. *African J. Cancer* **3**, 263–267 (2011).
122. Sandler, A. *et al.* Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **355**, 2542–2550 (2006).
123. Reck, M. *et al.* Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* **15**, 143–155 (2014).
124. Dansin, É., Lauridant, G. & Chahine, B. Antiangiogenic agents: current limits in thoracic oncology. *Bull. Cancer* 1083–1091 (2012).
125. Miller, K. *et al.* Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. *N. Engl. J. Med.* **357**, 2666–2676 (2007).
126. Miles, D. W. *et al.* Phase III Study of Bevacizumab Plus Docetaxel Compared With Placebo Plus Docetaxel for the First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J. Clin. Oncol.* **28**, 3239–3247 (2010).

127. Ohtsu, A. *et al.* Bevacizumab in Combination With Chemotherapy As First-Line Therapy in Advanced Gastric Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study. *J. Clin. Oncol.* **29**, 3968–3976 (2011).
128. Kindler, H. L. *et al.* Gemcitabine Plus Bevacizumab Compared With Gemcitabine Plus Placebo in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Phase III Trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J. Clin. Oncol.* **28**, 3617–3622 (2010).
129. Chinot, O. L. *et al.* Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* **370**, 709–22 (2014).
130. *World Cancer Report 2014*. (World Health Organization, 2014).
131. Lemal, R., Ravinet, A., Moluçon-Chabrot, C., Bay, J.-O. & Guèze, R. Histone deacetylase inhibitors in the treatment of hematological malignancies. *Bull. Cancer* 867–878 (2011).
132. Zhang, B., Pan, X., Cobb, G. P. & Anderson, T. A. microRNAs as oncogenes and tumor suppressors. *Dev. Biol.* **302**, 1–12 (2007).
133. Fahy, J., Jeltsch, A. & Arimondo, P. B. DNA methyltransferase inhibitors in cancer: a chemical and therapeutic patent overview and selected clinical studies. *Expert Opin. Ther. Pat.* **22**, 1427–1442 (2012).
134. Santini, V., Kantarjian, H. M. & Issa, J.-P. Changes in DNA Methylation in Neoplasia: Pathophysiology and Therapeutic Implications. *Ann. Intern. Med.* **134**, 573–586 (2001).
135. Krug, L. M. *et al.* VANTAGE 014: Vorinostat (V) in Patients With Advanced Malignant Pleural Mesothelioma (MPM) who Have Failed Prior Pemetrexed and Either Cisplatin or Carboplatin Therapy: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Eur. J. Cancer* **47**, 2–3 (2011).
136. Ramalingam, S. S. *et al.* Phase II study of Belinostat (PXD101), a histone deacetylase inhibitor, for second line therapy of advanced malignant pleural mesothelioma. *J. Thorac. Oncol.* **4**, 97–101 (2009).
137. *Recherche sur adis r&d insight sur les inhibiteurs d'HDAC*.
138. Qiu, T. *et al.* Effects of treatment with histone deacetylase inhibitors in solid tumors: a review based on 30 clinical trials. *Futur. Oncol.* **9**, 255–269 (2013).
139. Munster, P. N. *et al.* A phase II study of the histone deacetylase inhibitor vorinostat combined with tamoxifen for the treatment of patients with hormone therapy-resistant breast cancer. *Br. J. Cancer* **104**, 1828–1835 (2011).
140. Yardley, D. A. *et al.* Randomized Phase II, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Exemestane With or Without Entinostat in Postmenopausal Women With Locally Recurrent or Metastatic Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer Progressing on Treatment With a Nonsteroidal Aromata. *J. Clin. Oncol.* **31**, 2128–2135 (2013).
141. Ramalingam, S. S. *et al.* Carboplatin and Paclitaxel in Combination With Either Vorinostat or Placebo for First-Line Therapy of Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* **28**, 56–62 (2010).

142. West, A. C., Smyth, M. J. & Johnstone, R. W. The anticancer effects of HDAC inhibitors require the immune system. *Oncoimmunology* **3**, e27414 (2014).
143. Nana-Sinkam, S. P. & Croce, C. M. Clinical applications for microRNAs in cancer. *Clin. Pharmacol. Ther.* **93**, 98–104 (2013).
144. Institut National du Cancer. Programme AcSé. (2014). at <<http://www.e-cancer.fr/recherche/recherche-clinique/le-programme-acse>>
145. Prahallad, A. *et al.* Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature* **483**, 100–103 (2012).
146. Malher, K., Mellman, I. & Levitsky, H. 50th ASCO Annual Meeting, Roche Analyst Event.
147. Genentech. *Perjeta : PROPOSED MECHANISM OF ACTION*. (2014). at <<http://www.perjeta.com/hcp/moa>>
148. Baselga, J. *et al.* Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **366**, 109–119 (2012).
149. Wolchok, J. D. *et al.* Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* **369**, 122–133 (2013).
150. Callahan, M. K. *et al.* Peripheral and tumor immune correlates in patients with advanced melanoma treated with combination nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) and ipilimumab. *J. Clin. Oncol.* **31**, (2013).
151. Bianchini, G. & Gianni, L. The immune system and response to HER2-targeted treatment in breast cancer. *Lancet Oncol.* **15**, e58–e68 (2014).
152. Liu, J. & Barry, W. T. A randomized phase 2 trial comparing efficacy of the combination of the PARP inhibitor olaparib and the antiangiogenic cediranib against olaparib alone in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer. (2014).
153. Chaft, J. E. *et al.* Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design. *Clin. cancer Res.* **17**, 6298–6303 (2011).
154. PAZOTHYR: A randomized, multicenter, open-label, phase II study of the optimal scheme of pazopanib in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma (RAIR-DTC). *J. Clin. Oncol.* **32**, (2014).
155. Hoeflich, K. P. *et al.* Intermittent Administration of MEK Inhibitor GDC-0973 plus PI3K Inhibitor GDC-0941 Triggers Robust Apoptosis and Tumor Growth Inhibition. *Cancer Res.* **72**, 210–219 (2012).
156. Jokinen, E., Laurila, N. & Koivunen, J. P. Alternative dosing of dual PI3K and MEK inhibition in cancer therapy. *BMC Cancer* **12**, 612 (2012).
157. Alix-Panabières, C. & Pantel, K. Real-time liquid biopsy: circulating tumor cells versus circulating tumor DNA. *Ann. Transl. Med.* **1**, (2013).
158. Les Entreprises du Médicament. *Bilan économique - édition 2014*. (2014). at <<http://www.leem.org/bilan-economique-des-entreprises-du-medicament-edition-2014>>

159. Luengo-Fernandez, R., Leal, J., Gray, A. & Sullivan, R. Economic burden of cancer across the European Union: a population-based cost analysis. *Lancet Oncol.* **14**, 1165–1174 (2013).
160. Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood* **121**, 4439–4442 (2013).
161. NICE. Breast cancer (HER2 positive, metastatic) - pertuzumab (with trastuzumab and docetaxel) [ID523]. NICE
162. CEPS. *Comité économique des produits de santé - Rapport d'activités 2009*. (CEPS, 2010).
163. Garrison, L. P. *et al.* Performance-Based Risk-Sharing Arrangements—Good Practices for Design, Implementation, and Evaluation: Report of the ISPOR Good Practices for Performance-Based Risk-Sharing Arrangements Task Force. *Value Heal.* **16**, 703–719 (2013).
164. *Market access, Values arbitration and Pricing of innovative Medicines*. (2012).

NOUVELLES MOLÉCULES MISES SUR LE MARCHÉ DEPUIS LE 1^{ER} JANVIER 2004 AYANT UNE PREMIÈRE AMM EUROPÉENNE EN CANCÉROLOGIE

Du 1^{er} janvier 2004 au 26 novembre 2013

Médicaments	Molécules	Date AMM	Localisation	Inscription liste en sus
2004				
Zevalin®	ibritumomab tiutexan	Janvier 2004	Hématologie (thérapie ciblée)	Oui
Faslodex®	fulvestrant	Mars 2004	Sein	Oui Radié (03/2012)
PhotoBarr®	porfimer sodium	Mars 2004	ORL	Oui
Velcade®	bortezomib	Avril 2004	Hématologie	Oui
Lysodren®	mitotane	Avril 2004	Carcinome corticosurrénalien	Non
Erbitux®	cetuximab	Juin 2004	Digestif et ORL (thérapie ciblée)	Oui
Alimta®	pemetrexed	Sept 2004	Poumon	Oui
2005				
Avastin®	bevacizumab	Janvier 2005	Digestif + sein + poumon + uro (thérapie ciblée)	Oui
Tarceva®	erlotinib	Sept 2005	Poumon + pancréas (thérapie ciblée)	Non
Eligard®	acétate de leuproréline	Mars 2005	Prostate (hormonothérapie)	Non
2006				
Evoltra®	clofarabine	Mai 2006	Hématologie	Oui
Nexavar®	sorafenib	Juillet 2006	Digestif et urologie (thérapie ciblée)	Non
Sutent®	sunitinib	Juillet 2006	GIST + urologie (thérapie ciblée)	Non
Sprycel®	dasatinib	Nov 2006	Hématologie (thérapie ciblée)	Non
2007				
Atriance®	nelarabine	Août 2007	Hématologie	Oui
Yondelis®	trabectedine	Sept 2007	Sarcome + ovaire	Oui
Torisel®	temsirolimus	Sept 2007	Urologie (rein) + hématologie (thérapie ciblée)	Oui
Tasigna®	nilotinib	Sept 2007	Hématologie (thérapie ciblée)	Non
Vectibix®	panitumumab	Déc 2007	Digestif (thérapie ciblée)	Oui
2008				
Abraxane®	paclitaxel lié à l'albumine	Janvier 2008	Sein	Non
Tyverb®	lapatinib	Juin 2008	Sein (thérapie ciblée)	Non
Vidaza®	azacitidine	Déc 2008	Hématologie	Oui

2009					
Firmagon®	degarelix	Février 2009	Urologie (prostate hormonodépendant)	Non	
Removab®	catumaxomab	Avril 2009	Ascite maligne (thérapie ciblée)	Non	
Iressa®	gefitinib	Juin 2009	Pneumologie (thérapie ciblée)	Non	
Afinitor®	everolimus	Août 2009	Urologie (rein) (thérapie ciblée)	Non	
Javlor®	vinflunine	Septembre 2009	Urologie (vessie)	Oui Radié (03/2012)	
2010					
Arzerra®	ofatumumab	Avril 2010	Hématologie (thérapie ciblée)	Oui	
Votrient®	pazopanib	Juin 2010	Urologie (rein) (thérapie ciblée)	Non	
Tepadina®	thiotepa	Mai 2010	Tumeurs solides (cytotoxique)	Non	
Levact®	bendamustine	Juillet	LLC, LNH, MM (cytotoxiques)	Oui	
Vantas®	acétate d'histréline ⁴⁵	Juillet	Prostate (hormonothérapies)	Non	
2011					
Halaven®	eribuline	Mars 2011	Sein	Oui	
Jevtana®	cabazitaxel	Mars 2011	Urologie (prostate)	Non	
Teysono®	tegafur-gimeracil, oteracil	Mars 2011	Digestif (estomac)	Non	
Yervoy®	ipilimumab	Juillet 2011	Mélanome (thérapie ciblée)	Oui	
Zytiga®	abiraterone	Septembre 2011	Urologie (prostate)	Non	
2012					
Caprelsa®	vandetanib	Février 2012	Thyroïde (thérapie ciblée)	Non	
Zelboraf®	vemurafenib	Février 2012	Mélanome (thérapie ciblée)	Non	
Pixuvri®	dimaléate de pixantrone	Mai 2012	Lymphome (cytotoxique)	Non	
Inlyta®	axitinib	Septembre 2012	Carcinome (rein) (thérapie ciblée)	Non	
Dacogen®	decitabine	Septembre 2012	Leucémie aiguë myéloïde (cytotoxique)	Non	
Xalkori®	crizotinib	Octobre 2012	Poumon (NAPC) (Thérapie ciblée)	Non	
Adcetris®	brentuximab vedotin	Octobre 2012	Lymphome (thérapie ciblée)	Non	
2013					
Zaltrap®	aflibercept	Février 2013	Colorectum	Non	

45 L'acétate d'histréline ou Vantas® est un analogue de la LH-RH qui se caractérise par un code ATC, défini par l'OMS, très particulier commençant par H01. Son code est H01CA03 (H = préparations hormonales systémiques, sauf hormones sexuelles et insuline ; 01 = hormones hypophysaires et hypothalamiques, et analogues ; C = hormones hypothalamiques ; A = hormones libérant la gonadotrophine ; 03 = histéline). À noter que les autres analogues de la LH-RH sont actuellement classés en L02AE. Le laboratoire pharmaceutique propriétaire de ce médicament revendique l'appartenance de son produit aux hormonothérapies (classe ATC commençant par L02), notamment au vu du fait que le médicament ne dispose que d'une seule indication thérapeutique, le « traitement palliatif du cancer avancé de la prostate ». La spécialité peut être prescrite par tout médecin.

(thérapie ciblée)				
Perjeta®	pertuzumab	Mars 2013	Sein métastatique (tThérapie ciblée)	Non
Bosulif®	bosutinib	Mars 2013	LMC (thérapie ciblée)	Non
Xtandi®	enzalutamide	Juin 2013	Prostate	Non
Iclusig®	ponatinib	Juillet 2013	LMC/LAL (thérapie ciblée)	Non
Erivedge®	vismodegib	Juillet 2013	Carcinomes (autres anticancéreux)	Non
Stivarga	regorafenib	Août 2013	Colorectal (Thérapie ciblée)	Non
Tafinlar	dabrafenib	Août 2013	Mélanome (thérapie ciblée)	Non
Giotrif®	afatinib	Septembre 2013	Poumon (CBNPC) (thérapie ciblée)	Non
Kadcyla®	ado-trastuzumab emtansine	Septembre 2013		Non

Au total :

- 54 molécules « anticancéreuses » ont obtenu une première AMM européenne en oncologie depuis le 1^{er} janvier 2004.
- Parmi elles, 10 nouvelles molécules anticancéreuses ont été mises sur le marché depuis le 1^{er} janvier 2013.

À noter, certains médicaments ne figurant pas dans ce tableau :

- les médicaments qui ont eu une AMM pour une nouvelle forme pharmaceutique, mais présents sur le marché sous une autre forme avant 2004 pour une même indication :
 - ✓ cladribine (Litak®) ;
 - ✓ temozolomide (Temodal®) ;
 - ✓ topotecan (Hycamtin®) ;
 - ✓ 6-mercaptopurine monohydrate (Xaluprine®) ;
- les médicaments qui ne sont pas des antinéoplasiques à proprement parler, mais qui possèdent un code ATC commençant par L01 ou L02 :
 - ✓ plerixafor (Mozobil®), 2009 - mobilisation de cellules-souches hématopoïétiques avant transplantation autologue chez les patients atteints d'un lymphome ou myélome multiple, inscrit sur la liste en sus ;
 - ✓ chlorhydrate d'anagrélide (Xagrid®), 2004 - réduction du nombre élevé de plaquettes chez les patients à risque atteints de thrombocythémie essentielle (TE), présentant une intolérance à leur traitement actuel ou dont le nombre élevé de plaquettes n'est pas réduit à un niveau acceptable par leur traitement actuel ;
 - ✓ hydroxycarbamide (Siklos®), 2007 - prévention des crises vaso-occlusives douloureuses récurrentes, y compris celle du syndrome thoracique aigu chez l'adulte, l'adolescent et l'enfant âgé de plus de 2 ans souffrant de drépanocytose symptomatique ;
 - ✓ acide 5-aminolévulinique (Gliolan®), 2007 - visualisation des tissus malins au cours du traitement chirurgical du gliome malin (grade III et IV de l'OMS) ;

- ✓ acide 5-aminolévulinique (Ameluz®) 2011 - traitement de la kératose actinique d'intensité légère à modérée du visage et du cuir chevelu (grade Olsen 1 à 2) ;
- ✓ ruxolitinib (Jakavi®), 2012 - traitement de la splénomégalie ou des symptômes liés à la maladie chez l'adulte atteint de myélofibrose primitive, de myélofibrose secondaire à la maladie de Vaquez ou de myélofibrose secondaire à la thrombocythémie essentielle ;
- médicaments antinéoplasiques ne disposant pas d'un code ATC commençant par L01 ou L02 :
 - ✓ lenalidomide (Revlimid®), 2008 ;
 - ✓ thalidomide (Thalidomide®), 2008 (ancienne forme 1994) ;
 - ✓ dichlorhydrate d'histamine (Celpene®), 2008 ;
 - ✓ mifamurtide (Mepact®), 2009 ;
 - ✓ pomalidomide (Imnovid®), 2013 ;
 - ✓ sipuleucel-T (Provenge®), 2013 ;
- les médicaments dont la procédure d'enregistrement était nationale :
 - ✓ méthyle aminolevulinate (Metvixia®), 2006 ;
 - ✓ amsacrine (Amsalyo®), 2004.

Table 1. Main adverse reactions – % all severity grades and () grades at least 3 and 4

Targeted therapy	Systemic manifestations			Renovascular			Skin and mucosa			Gastrointestinal symptoms		
	Fatigue/ asthenia	Arthralgia/ myalgia	Headache	Hypertension	Proteinuria	↑ Creatinine	Rash and similar	Hand and foot syndrome	Stomatitis/ mucositis	Anorexia	Nausea/ dyspepsia	Vomiting Diarrhea
Bevacizumab	20 (4)		22 (3)	36 (8)	5 (0)		10 (3)	(3)			6 (0)	5 (2)
Sorafenib	28 (4)	15 (3)	7 (0)	30 (12)	8 (1)		31 (4)	51 (17)	12 (1)	26 (2)	19 (1)	52 (8)
Axitinib	37 (10)	19 (2)	11 (1)	42 (17)	13 (3)		13 (1)	28 (6)	15 (1)	31 (4)	30 (2)	13 (1)
Sunitinib	63 (19)	28 (2)	22 (1)	41 (15)	14 (4)	46 (1)	23 (1)	50 (11)	27 (1)	37 (3)	46 (2)	57 (8)
Pazopanib	55 (11)	30 (3)	23 (3)	46 (16)	18 (4)	32 (1)	18 (1)	29 (6)	14 (1)	37 (1)	45 (2)	63 (9)
Aflibercept	67 (7)	32 (1)	42 (7)	51 (13)	48 (11)					21 (0)	12 (0)	11 (0)
Tivozanib	29 (3)			45 (11)	64 (3)	70 (1)						33 (2)
Cabozantinib	63 (16)			22 (12)				30 (8)	19 (1)	54 (6)	49 (5)	51 (3)
Regorafenib	28 (4)			30 (1)				40 (19)	36 (2)	26 (2)		32 (8)
Vandetanib	24 (6)		26 (0)	32 (9)			45 (4)		56 (8)	26 (1)	29 (1)	30 (2)
Cetuximab	9 (0)	(7)	(7)				18 (12)	7 (0)	6 (0)	5 (0)	6 (0)	30 (0)
Panitumumab	24 (4)						64 (5)	20 (1)		22 (3)	22 (1)	21 (1)
Trastuzumab		(8)	(4)	14 (1)								(6)
Pertuzumab	12 (1)		5 (0)				19 (0)			2 (0)	19 (0)	24 (7)
Lapatinib	19 (0)		9 (0)				29 (0)		2 (0)	10 (1)	28 (0)	48 (7)
Gefitinib	30 (6)						62 (32)	4 (4)	3 (1)	8 (3)	7 (1)	36 (15)
Erlotinib	60 (30)						94 (65)	11 (9)	17 (3)	37 (11)	14 (7)	17 (14)
Crizotinib	27 (2)						9 (0)	8 (0)			55 (1)	60 (0)
Olaparib	48 (6)	12 (0)	18 (0)							18 (0)	68 (2)	23 (2)
Imatinib	35 (1)						31 (0)			32 (0)	28 (1)	31 (4)
Vemurafenib	11 (2)		4 (1)				10 (8)				7 (1)	5 (1)
Vismodegib	36 (4)	68 (4)								23 (3)	29 (11)	22 (1)
Everolimus	33 (3)	20 (2)	19 (1)				36 (1)		56 (8)	29 (1)	29 (1)	30 (2)
Ipilimumab		37 (0)					25 (1)					36 (4)
Lambrolizumab	30 (1)	19 (0)	14 (0)			2 (1)	21 (2)			4 (1)		

Table 2. Selected adverse reactions – % with severity at least grades 3 and 4

Targeted therapy	Arterial thrombosis MI	Venous thrombosis PE	Wound healing complications	GI perforation	RPLE	Hemorrhage IC	Dysphonia	Dysgeusia	Hypothyroidism	Epistaxis	Peripheral edema	Anemia, leucopenia, and thrombocytopenia	↑ Transaminases	Cardiac dysfunction	QT prolongation	Infection	↓ Mg	Infusion problems	ILD	Vision disorders	Keratoacanthoma skin cancers	Photosensitivity	Muscle spasms	Hyperglycemia	Hypercholesterolemia	Immune-related effects
Bevacizumab	2			2	2	1	2																			
Sorafenib							12	11	8																	
Axitinib							28	8	20																	
Sunitinib	4							36	24	18	17	60	40	11												
Pazopanib	2							26	12	9	11	40	60	13												
Aflibercept		1	1	1																						
Tivozanib							22						17													
Cabozantinib	7						29	29	15				92													
Regorafenib									49																	
Vandetanib															8											
Celuximab											5					13	53	20								
Panitumumab										10							36									
Trastuzumab														14		6										
Pertuzumab											10	10														
Lapatinib											12	4														
Gefitinib										1	13					0		7								
Erlotinib										0	6					3		0								
Crizotinib							26				31	38				26		2	41							
Olaparib							14					17														
Imatinib										69	41															
Vemurafenib																					18	12	68			
Vismodegib								51																		
Everolimus								21		14	15								12					14	16	
Ipilimumab												30														78
Lambrolizumab									8			10							4							

IC, intracranial; ILD, interstitial lung disease; Mg, magnesium (serum); MI, myocardial infarction; PE, pulmonary embolus; RPLE, reversible posterior leukoencephalitis.

Table 1. Characteristics of the trials that used a histone deacetylase inhibitor as a single agent.

Trial	Publication information		Patient characteristics			Cancer	Status	Prior treatment	Ref.
	Study (year)	Country	Total number	Median age (years)	Gender (male/female)				
1	Stadler et al. (2006)	USA	29 (26*)	59	21/8	Renal	Metastatic	Surgery (n = 28) Systemic therapy (all)	[23]
2	Modesitt et al. (2008)	USA	27 (24*)	59	0/27	Ovarian (n = 22) Peritoneal (n = 5)	Recurrent or persistent	Surgery (NA) Radiation (NA) Chemotherapy (NA)	[25]
3	Schrump et al. (2008)	USA	18	57.5	10/8	Lung (NSCLC/SCLC)	Limited (n = 2) Extensive (n = 1) Grade III (n = 7) Grade IV (n = 8)	Chemotherapy (n = 16) Radiation (n = 10)	[27]
4	Vansteenkiste et al. (2008)	Belgium	16 (10*)	62	10/6	Breast (n = 3) Colorectal (n = 3) Lung (NSCLC; n = 10)	Metastatic (n = 13)	Systemic therapy (all)	[28]
5	Woyach et al. (2009)	USA	19	62 DTC/ 65 MTC	7/12	Thyroid DTC (n = 16) MTC (n = 3)	Locally advanced or metastatic	Surgery (n = 18) [31] (n = 16) Radiation (n = 8) Chemotherapy (n = 8)	[33]
6	Hauschild et al. (2008)	Germany	28	63 arm A/ 55.5 arm B	14/14	Melanoma	Grade IV	Radiation (n = 10) Chemotherapy (n = 16) Immunotherapy (n = 2) Chemotherapy and immunotherapy (n = 10)	[34]
7	Whitehead et al. (2009)	USA	25 (24*)	58	15/10	Colorectal	Metastatic or locally advanced	Chemotherapy (all)	[35]
8	Mackay et al. (2010)	Canada	32 (27**)	59.5 epithelial/ 50 borderline	0/32	Ovarian: Epithelial (n = 18) Borderline (n = 14)	Recurrent	Radiation (n = 1) Chemotherapy (n = 29)	[26]
9	Reid et al. (2004)	USA	47	66	NA	Lung (NSCLC)	Grade IV (n = 34) Grade III (n = 13)	Chemotherapy (all)	[29]
10	Blumenschein et al. (2008)	USA	12	54	9/3	Head and neck	Recurrent and/or metastatic	Systemic therapy (all) Radiation (n = 9)	[36]
11	Galanis et al. (2009)	USA	66	58	37/29	Glioblastoma multiforme	Grade IV	Chemotherapy (n = 36)	[37]

*The number of patients eligible for the assessment of clinical outcomes.

[†]Epithelial ovarian cancer: n = 15; borderline ovarian tumour: n = 12.

[‡]Anaplastic glioma: n = 3; glioblastoma: n = 32.

[§]Thymoma: n = 24; thymic carcinoma: n = 16.

[¶]DTC: Differentiated thyroid cancer; LH: Luteinizing hormone; MTC: Medullary thyroid cancer; NA: Not available; NSCLC: Non-small-cell lung cancer; RH: Releasing hormone; SCLC: Small-cell lung cancer.

*The number of patients eligible for the assessment of clinical outcomes.

*Epithelial ovarian cancer: n = 15; borderline ovarian tumour: n = 12.

*Anaplastic glioma: n = 3; glioblastoma: n = 32.

*Thymoma: n = 24; thymic carcinoma: n = 16.

DTC: Differentiated thyroid cancer; LH: Luteinizing hormone; MTC: Medullary thyroid cancer; NA: Not available; NSCLC: Non-small-cell lung cancer; RH: Releasing hormone; SCLC: Small-cell lung cancer.

Table 1. Characteristics of the trials that used a histone deacetylase inhibitor as a single agent (cont.).

Trial	Publication information		Patient characteristics		Cancer	Status	Prior treatment	Ref.
	Study (year)	Country	Total number	Median age (years)	Gender (male/female)			
12	Molife <i>et al.</i> (2010)	USA	35	64	35/0	Prostate	Metastatic	Antihormonal (n = 33) LH-RH analog (n = 35) Surgery (n = 11) Radiation (n = 9)
13	Ramalingam <i>et al.</i> (2009)	USA	13	73	8/5	Malignant pleural mesothelioma	Advanced	Chemotherapy (n = 12) Radiation (n = 1)
14	Traynor <i>et al.</i> (2009)	USA	16 (14*)	59.5	3/13	Lung (NSCLC)	Grade IIIB, IV or recurrent	Chemotherapy (n = 15) Erlotinib (n = 1)
15	Bradley <i>et al.</i> (2009)	USA	27	68	27/0	Prostate	Metastatic	Chemotherapy (all)
16	Iwamoto <i>et al.</i> (2011)	USA	40 (35 [§])	55	30/10	Anaplastic glioma (n = 5) Glioblastoma (n = 35)	Grade III (n = 5) Grade IV (n = 35)	Radiation (all) Chemotherapy (all)
17	Giaccone <i>et al.</i> (2011)	USA	41 (40*)	53	20/21	Thymoma (n = 25) Thymic carcinoma (n = 16)	Recurrent or refractory Advanced	Radiation (n = 28) Surgery (n = 19) Chemotherapy (all)
18	Otterson <i>et al.</i> (2010)	USA	16 (15*)	69	10/6	Lung (SCLC)	Extensive (n = 11) Limited (n = 5)	Chemotherapy (n = 16) Radiation (n = 11) Surgery (n = 1)
19	Hainsworth <i>et al.</i> (2011)	USA	20 (11*)	68	8/12	Renal	Metastatic or locally unresectable	Angiogenesis and/or mTOR inhibitor (all)
20	Shah <i>et al.</i> (2006)	USA	15	64	10/5	Neuroendocrine	Metastatic and/or locally advanced	Surgery (n = 7) Chemoembolization (n = 7) Chemotherapy (n = 3) Radiation (n = 2) Immunotherapy (n = 1)

*The number of patients eligible for the assessment of clinical outcomes.

†Epithelial ovarian cancer: n = 15; borderline ovarian tumour: n = 12.

‡Anaplastic glioma: n = 3; glioblastoma: n = 32.

§Thymoma: n = 24; thymic carcinoma: n = 16.

DTC: Differentiated thyroid cancer; LH: Luteinizing hormone; MTC: Medullary thyroid cancer; NA: Not available; NSCLC: Non-small-cell lung cancer; RH: Releasing hormone; SCLC: Small-cell lung cancer.

Table 3. Treatment administration and clinical outcomes of the studies that used a histone deacetylase inhibitor as a single agent.

Trial	Cancer	Treatment administration			Clinical outcomes						
		Drug	Dose regimen	Median cycles	PR	CR	OR	ORR	SD	PD	Other (median [†])
1	Renal	Depsipeptide	13 mg/m ² IVD days 1, 8 and 15/28-day cycle	NA	1	1	2	0.08	2	22	NA
2	Ovarian (n = 22) Peritoneal (n = 5)	Vorinostat	400 mg p.o. q.d. of a 21-day cycle	2	1	0	1	0.04	9	14	PFS6: n = 2
3	NSCLC/SCLC	Depsipeptide	17.8 mg/m ² IVD days 1 and 7/21-day cycle	NA	0	0	0	0	9	9	NA
4	Breast (n = 3) Colorectal (n = 3) NSCLC (n = 10)	Vorinostat	200 mg (n = 4), 300 mg (n = 6) or 400 mg (n = 6) p.o. b.i.d. days 1–14/21-day cycle	NA	0	0	0	0	8	2	TTP: 33.5 days
5	Thyroid DTC (n = 16) MTC (n = 3)	Vorinostat	200 mg (n = 9), 300 mg (n = 10) p.o. b.i.d. days 1–14/21-day cycle	DTC: 17 weeks MTC: 25 weeks	0	0	0	0	9	10	NA
6	Melanoma	Entinostat	Arm A: 3 mg biweekly p.o. days 1 and 15/21-day cycle Arm B: 7 mg weekly p.o. days 1, 8 and 15/28-day cycle	NA	0	0	0	0	7 (4 [§] /3 [¶])	21 (10 [§] /11 [¶])	TTP: 55.5 [§] / 51.5 [¶] days
7	Colorectal	Depsipeptide	13 mg/m ² IVD days 1, 8 and 15/28-day cycle	NA	0	0	0	0	4	20	TTP: 2 months
8	Ovarian: Epithelial (n = 18) Borderline (n = 14)	Belinostat	1000 mg/m ² IVD days 1–5/21-day cycle	2 [#] 8 ^{††}	1 [*]	0	1	0.04	19 (9 [#] /10 ^{††})	7 (6 [*] /1 ^{††})	PFS: 2.3 months/ 13.4 months ^{††}
9	NSCLC	Pivaloyloxy-methyl butyrate	2.34 g/m ² IVD days 1–3/21-day cycle	2	3	0	3	0.06	14	30	PFS: 1.5 months OS: 6.2 months OS (1 year): n = 12

^aMedian: data are median values.^bUnconfirmed.^cArm A.^dArm B.^eEpithelial ovarian cancer.^fBorderline ovarian tumor.^gAnaplastic glioma.^hGlioblastoma.ⁱThymoma.^jThymic carcinoma.^{†††}The study was terminated prematurely due to an unexpected high number of serious cardiac adverse events so the objective response rate could not be determined.^{b.i.d.}: Two-times a day; ^{CR}: Complete response; ^{DTC}: Differentiated thyroid cancer; ^{IVD}: Intravenous drip; ^{MTC}: Medullary thyroid cancer; ^{NA}: Not available; ^{NSCLC}: Non-small-cell lung cancer; ^{OR}: Objective response; ^{ORR}: Objective response rate; ^{OS}: Overall survival; ^{p.o.}: Orally; ^{PD}: Progressive disease; ^{PFS}: Progression-free survival; ^{PFS6}: Progression-free survival at 6 months; ^{PR}: Partial response; ^{q.d.}: Once a day; ^{SCLC}: Small-cell lung cancer; ^{SD}: Stable disease; ^{TTP}: Time to progression.

Table 3. Treatment administration and clinical outcomes of the studies that used a histone deacetylase inhibitor as a single agent (cont.).

Trial	Cancer	Treatment administration			Clinical outcomes						
		Drug	Dose regimen	Median cycles	PR	CR	OR	ORR	SD	PD	Other (median [†])
10	Head and neck	Vorinostat	400 mg p.o. q.d. of a 28-day cycle	60 days	1	0	1	0.08	3	8	NA
11	Glioblastoma Multiforme	Vorinostat	200 mg p.o. b.i.d. days 1–14/21-day cycle	2	NA	NA	2	0.03	10	54	PFS: 11.2 months OS: 5.7 months
12	Prostate	Romidepsin	13 mg/m ² IVD days 1, 8 and 15/28-day cycle	2	2	0	2	0.06	11	22	TTP: 49.5 days
13	Malignant pleural mesothelioma	Belinostat	1000 mg/m ² IVD days 1–5/21-day cycle	2	0	0	0	0	2	11	PFS: 1 month OS: 5 months
14	NSCLC	Vorinostat	400 mg p.o. q.d. of a 21-day cycle	3	0	0	0	0	8	6	TTP: 2.3 months OS: 7.1 months
15	Prostate	Vorinostat	400 mg p.o. q.d. of a 21-day cycle	2	0	0	0	0	2	25	TTP: 2.8 months OS: 11.7 months
16	Anaplastic glioma (n = 5) Glioblastoma (n = 35)	Romidepsin	13.3 mg/m ² IVD days 1, 8 and 15/28-day cycle	2 ^{**} 2 ^{§§}	0	0	0	0	10 (1 ^{**} /9 ^{§§})	25 (2 ^{**} /23 ^{§§})	PFS: 8 ^{§§} weeks OS: 36 ^{**} /34 ^{§§} weeks
17	Thymoma (n = 25) Thymic carcinoma (n = 16)	Belinostat	1 g/m ² IVD days 1–5/21-day cycle	4	2 (2 ^{**} /0 ^{§§})	0	2	0.05	25 (17 ^{**} /8 ^{§§})	13 (5 ^{**} /8 ^{§§})	TTP: 11.4 ^{**} / 2.7 ^{**} months OS: NA ^{**} / 12.4 ^{§§} months
18	SCLC	Romidepsin	13 mg/m ² IVD days 1, 8 and 15/28-day cycle	NA	0	0	0	0	3	12	PFS: 1.82 months OS: 5.96 months
19	Renal	Panobinostat	45 mg p.o. twice a week of a 4-week cycle	2	0	0	0	0	5	6	PFS: 1.7 months
20	Neuroendocrine ^{†††}	Depsipeptide	14 mg/m ² IVD days 1, 8 and 15/28-day cycle	4	0	0	NA	NA	NA	3	NA

†Median: data are median values.

*Unconfirmed.

§Arm A.

¶Arm B.

*Epithelial ovarian cancer.

††Borderline ovarian tumor.

§§Anaplastic glioma.

§§Glioblastoma.

**Thymoma.

***Thymic carcinoma.

†††The study was terminated prematurely due to an unexpected high number of serious cardiac adverse events so the objective response rate could not be determined.

b.i.d: Two-times a day; CR: Complete response; DTC: Differentiated thyroid cancer; IVD: Intravenous drip; MTC: Medullary thyroid cancer; NA: Not available; NSCLC: Non-small-cell lung cancer; OR: Objective response;

ORR: Objective response rate; OS: Overall survival; p.o.: Orally; PD: Progressive disease; PFS: Progression-free survival; PR: Partial response; q.d.: Once a day; SCLC: Small-cell

lung cancer; SD: Stable disease; TTP: Time to progression.

Table 2. Characteristics of the studies that combined histone deacetylase inhibitors with other agents.

Trial	Publication information		Patient characteristics		Cancer	Status	Prior treatment	Ref.
	Study (year)	Country	Total number	Median age (years)	Gender (male/female)			
21	Coronel <i>et al.</i> (2010)	Mexico	17	46	0/17	Grade I/II (n = 3) Persistent (n = 6) Recurrent (n = 8)	Cisplatin therapy (n = 13)	[49]
22	Candelaria <i>et al.</i> (2007)	Mexico	15	NA	NA	Refractory	Chemotherapy (all)	[15]
					Cervix (n = 3) Ovarian (n = 7) Breast (n = 3) Testis (n = 1) Lung (NSCLC; n = 1)			
23	Munster <i>et al.</i> (2011)	USA	43	56	0/43	Metastatic	Endocrine therapy (n = 40) Adjuvant endocrine therapy (n = 34) Aromatase inhibitor (n = 35) Chemotherapy (n = 28)	[45]
24	Munster <i>et al.</i> (2009)	USA	15 (14*)	58	0/15	Grade I/II (n = 2) Grade IV (n = 13)	Doxorubicin (n = 3)	[46]
25	Richards <i>et al.</i> (2006)	USA	86 (68** or 80***)	62	51/35	Grade II (n = 4) Grade III (n = 10) Grade IV (n = 71)	Surgery (n = 46) Radiotherapy (n = 3) Chemotherapy (n = 3)	[50]
26	Daud <i>et al.</i> (2009)	USA	39 (15*)	61	29/10	Grade IVA (n = 9) Grade I/II (n = 5) Grade IVC (n = 24)	Chemotherapy (n = 36)	[16]
27	Scherpereel <i>et al.</i> (2011)	France	45 (36*)	69	33/12	Grade I–III (n = 32) Grade IV (n = 13)	Chemotherapy (all)	[43]
28	Wolff <i>et al.</i> (2008)	USA	44 (36*)	11.9	25/19	Grade IV (n = 21) Grade III (n = 14) Gliomatosis cerebri, no grading (n = 2) DIPG grade II (n = 3) DIPG no grading (n = 4)	Surgery (n = 40)	[39]
29	Arce <i>et al.</i> (2006)	Mexico	16	47	0/16	Grade I/II (n = 5) Grade IIIA (n = 11)	NA	[47]
30	Ramalingam <i>et al.</i> (2010)	USA	62	64	38/24	Grade I/II (n = 5) Grade IV (n = 57)	Untreated	[32]

*The number of patients eligible for the assessment of clinical outcomes.

**Objective response rates based on investigator assessments of bidimensional lesions.

***Objective response rates based on the central radiologist's assessment of bidimensional measurements.

DIPG: Diffuse intrinsic pontine glioma; NA: Not available; NSCLC: Non-small-cell lung cancer.

Table 4. Treatment administration and clinical outcomes of the studies that combined histone deacetylase inhibitors with other agents

Trial	Cancer	Treatment administration		Clinical outcomes						
		Drug	Dose regimen	Median cycles	PR	CR	OR	ORR	SD	PD
21	Cervical	Hydralazine Valproate Cisplatin Topotecan	Hydralazine either 182 mg for rapid or 83 mg for slow acetylators day 7 plus valproate 30 mg/kg t.i.d. day 7 plus topotecan 0.75 mg/m ² iv. days 1–3 and cisplatin 50 mg/m ² iv. day 1 of a 21-day cycle	6	4	0	4	0.23	5	8
										Other (median*) PFS: 10 months
22	Cervix (n = 3) Ovarian (n = 7) Breast (n = 3) Testis (n = 1) Lung (NSCLC) (n = 1)	Hydralazine Magnesium valproate chemotherapy ^a	Hydralazine either 182 mg for rapid, or 83 mg for slow acetylators at day 7 plus valproate 40 mg/kg t.i.d. Chemotherapy was initiated at day 1 with the same prestudy protocol regimen	NA	4	0	4	0.27	8	3
										NA
23	Breast	Vorinostat Tamoxifen	Vorinostat 400 mg p.o. q.d. days 1–21 and tamoxifen 20 mg p.o. q.d. of a 28-day cycle	4	8	0	8	0.19	9	26
										TTP: 0.3 months OS: 29 months
24	Breast	Valproic acid Epirubicin cyclophosphamide	Valproic acid 120 mg/kg/day loading dose followed by 60 mg/kg every 12 h for five doses followed by epirubicin 100 mg/m ² , cyclophosphamide 500 mg/m ² , and 5-fluorouracil 500 mg/m ² of a 21-day cycle	6	8	1	9	0.64	3	2
										NA
25	Pancreatic	CI-994 ^b Gemcitabine	CI-994 6 mg/m ² /day days 1–21 plus gemcitabine 1000 mg/m ² days 1, 8 and 15 of a 28-day cycle	28	8 ^c /1 ^d	0 ^e /0 ^f	8 ^g /1 ^h	8 ⁱ / 0.013 ^j	NA	NA
										TTF: 92 days OS: 194 days

*Median: data are median values.

^aDrugs included chemoradiation, carboplatin, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine, cyclophosphamide, etoposide, topotecan, FAC, MMC, adriamycin, tamoxifen, anastrozole, BEP, CISCA and pemetrexed. More details are given in Tables 1 and 2 of the article.^bObjective response rates based on investigator assessments of bidimensional lesions.^cObjective response rates based on the central radiologist's assessment of bidimensional measurements.^dResponse at three cycles.^eResponse at six cycles.^fTreatment started with standard fractionated focal radiation and simultaneous chemotherapy. The first chemotherapy cycle was the cisplatin–epirubicin–vinorelbine (PEV) cycle, which consists of cisplatin, 20 mg/m² per day on days 1–5; etoposide, 100 mg/m² on days 1–3; and vincristine, 1.5 mg/m² only on day 5. During radiation, weekly vincristine injections were administered until the last week of radiation therapy, in which patients were given one cycle of PEV in combination with ifosfamide (PIF) at 1.5 g/m² per day on days 1–5. After simultaneous radiation–chemotherapy, chemotherapy continued with further cycles of PEV in weeks 10, 14, 18, 22, 26 and 30, as well as vincristine in weeks 13, 17, 21, 25 and 29, using the same doses. Upon completion of eight intensive HIT-GBM-C chemotherapy cycles, valproic acid was given as additional maintenance treatment. If the tumor was stable by MRI criteria after the first two cycles of HIT-GBM-C chemotherapy, two more cycles of chemotherapy were recommended, but if the disease remained stable at cycle four or beyond, further chemotherapy cycles were skipped to start valproic treatment earlier. Also, in the case of tumor progression during the chemotherapy, patients were offered valproic acid as relapse treatment.^gChemotherapy consisting of four cycles of doxorubicin 60 mg/m² and cyclophosphamide 600 mg/m² every 21 days.^hCI-994: 4-(acetylaminol)-N-(2-aminophenyl)benzamide; CR: Complete response; HIT-GBM-C: Hirtumor-glioblastoma multiforme-chemotherapy; iv.: Intravenous; NA: Not available; NSCLC: Non-small-cell lung cancer;

OR: Objective response; ORR: Objective response rate; OS: Overall survival; p.o.: Orally; PD: Progressive disease; PFS: Progression-free survival; PR: Partial response; q.d.: Once a day; SD: Stable disease; t.i.d.: Three-times a day; TTF: Time to treatment failure; TTP: Time to progression.

Table 4. Treatment administration and clinical outcomes of the studies that combined histone deacetylase inhibitors with other agents (cont.).

Trial	Cancer	Treatment administration		Clinical outcomes						
		Drug	Dose regimen	Median cycles	PR	CR	OR	SD	PD	Other (median ^a)
26	Melanoma	Valproic acid Karenitecin® (BioNumerik Pharmaceuticals, TX, USA)	Valproic acid was given orally 75 mg/m ² per day for 5 days. Karenitecin was infused over 1 h daily for 5 days, beginning on day 3 of each 3-week cycle	NA	NA	NA	NA	7	NA	TTP: 10.3 weeks; OS: 32.9 weeks
27	Malignant mesothelioma	Valproic acid Doxorubicin	Doxorubicin at 60 mg/m ² plus oral valproic acid 20–30 mg/kg per day every 3 weeks plus repeated every 3–4 weeks	3	6 ^b /7 ^b	0/0	6 ^b /7 ^b	10 ^b /4 ^b	20 ^b /25 ^b	PFS: 2.5 months OS: 6.7 months
28	Glioma	Valproic acid radiation Cisplatin Etoposide Vincristine Ifosfamide	Valproic acid was given orally as a single agent as a part of the complex HIT-GBM-C treatment protocol, starting with 10 mg/kg per day in week 1 and 20 mg/kg per day in week 2 ^c	NA	1	0	1	26	9	OS: 1.33 years
29	Breast	Hydralazine Magnesium valproate Doxorubicin Cyclophosphamide	Hydralazine 182 mg for rapid, or 83 mg for slow acetylators, and magnesium valproate at 30 mg/kg t.i.d., starting from day 7 until the last day of the fourth chemotherapy cycle ^d every 21 days	1	8	5	13	3	0	NA
30	Lung (NSCLC)	Vorinostat Carboplatin Paclitaxel	Carboplatin (6 mg/ml per min) and paclitaxel (200 mg/m ²) were administered on day 3 with vorinostat (400 mg by mouth daily). Vorinostat given on days 1–14 of each 3-week cycle	4	20	1	21	NA	NA	PFS: 6.0 months; OS: 13.0 months

^aMedian: data are median values.

^bDrugs included chemoradiation, carboplatin, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine, cyclophosphamide, etoposide, topotecan, FAC, MMC, adriamycin, tamoxifen, anastrozole, BEP, CISCA and pemetrexed. More details are given in Tables 1 and 2 of the article.

^cObjective response rates based on investigator assessments of bidimensional lesions.

^dObjective response rates based on the central radiologist's assessment of bidimensional measurements.

^eResponse at three cycles.

^fResponse at six cycles.

^gTreatment started with standard fractionated focal radiation and simultaneous chemotherapy. The first chemotherapy cycle was the cisplatin–epirubicin–vinorelbine (PEV) cycle, which consists of cisplatin, 20 mg/m² per day on days 1–5; etoposide, 100 mg/m² on days 1–3; and vincristine, 1.5 mg/m² only on day 5. During radiation, weekly vincristine injections were administered until the last week of radiation therapy, in which patients were given one cycle of PEV in combination with ifosfamide (PEV) at 1.5 g/m² per day on days 1–5. After simultaneous radiation-chemotherapy, chemotherapy continued with further cycles of PEV in weeks 10, 14, 18, 22, 26 and 30, as well as vincristine in weeks 13, 17, 21, 25 and 29, using the same doses. Upon completion of eight intensive HIT-GBM-C chemotherapy cycles, valproic acid was given as additional maintenance treatment. If the tumor was stable by MRI criteria after the first two cycles of HIT-GBM-C chemotherapy, two more cycles of chemotherapy were recommended, but if the disease remained stable at cycle four or beyond, further chemotherapy cycles were skipped to start valproic treatment earlier. Also, in the case of tumor progression during the chemotherapy, patients were offered valproic acid as relapse treatment.

^hChemotherapy consisting of four cycles of doxorubicin 60 mg/m² and cyclophosphamide 600 mg/m² every 21 days.

ⁱCI-994: 4-(acetylamino)-N-(2-aminophenyl)benzamide; CR: Complete response; HIT-GBM-C: Hirntumor-glioblastoma multiforme-chemotherapy; iv: Intravenous; NA: Not available; NSCLC: Non-small-cell lung cancer; OR: Objective response; ORR: Objective response rate; OS: Overall survival; p.o.: Orally; PD: Progressive disease; PFS: Progression-free survival; PR: Partial response; q.d.: Once a day; SD: Stable disease; t.i.d.: Three-times a day; TTF: Time to treatment failure; TTP: Time to progression.

HETEROGENEITE Tumorale : IMPACT SUR LA RESISTANCE AUX THERAPIES CIBLEES ET EVOLUTION DE LA PRISE EN CHARGE EN ONCOLOGIE

RÉSUMÉ

L'hétérogénéité tumorale est observée depuis très longtemps en analysant les biopsies ou exérèses tumorales. Celle-ci ne se limite pas au niveau phénotypique mais est présente également au niveau génomique et au niveau du microenvironnement. L'hétérogénéité est présente dans une même tumeur mais il existe également des variations entre la tumeur primitive et les métastases, entre les métastases elles-mêmes et entre les patients. Elle peut s'expliquer par différents mécanismes dynamiques se combinant : les cellules souches cancéreuses, l'évolution clonale et la plasticité cellulaire.

Cette problématique d'hétérogénéité est très importante depuis l'émergence des thérapies ciblées dont l'efficacité se limite à un type de cellule exprimant un biomarqueur particulier. Cette réalité met à mal la médecine personnalisée ou plutôt stratifiée car elle joue un rôle important dans la résistance aux thérapies ciblées.

Les évolutions de prises en charge en oncologie vont et devront prendre en compte cette réalité. Tout d'abord, les essais cliniques évoluent ainsi que les méthodes diagnostiques moins invasives. D'autre part, les traitements changent en essayant de contourner cette hétérogénéité ou de se combiner. Ces changements sont en cours et doivent encore répondre à beaucoup de challenges.

Mots-clés : hétérogénéité tumorale, thérapie ciblée, résistance, oncologie, cancer

TUMORAL HETEROGENEITY: TARGETED THERAPIES RESISTANCE AND EVOLUTION OF CARE IN ONCOLOGY

ABSTRACT

Tumoral heterogeneity is observed for a long time by analyzing biopsies and resections. But this heterogeneity is not only phenotypic but also genomic and in the microenvironment. Heterogeneity is intratumoral and induces variations between primary tumor and metastases, between metastases and between patients. It could be explain by different mechanisms not mutually exclusive: cancer stem cells, clonal evolution and cancer cell plasticity.

This issue is very important since the emergence of targeted therapies whose efficacy is limited to a type of cell expressing a particular biomarker. This heterogeneity plays an important role in resistance in targeted therapies and undermines personalized or stratified medicine.

Evolutions of care in oncology take and would take into account this issue. First, clinical trials and less invasive diagnostic methods evolve. On the other hand, therapeutic strategies are changing trying to circumvent the heterogeneity or trying to combine with other treatment. These changes are ongoing and will be challenged.

Keywords: tumoral heterogeneity, targeted therapy, resistance, oncology, cancer