



UN DES PROJETS PHARES
DU PROGRAMME CIT A CONCERNÉ
LE CANCER DU SEIN DE TYPE
LABC (LOCALLY ADVANCED
BREAST CANCER).

LE PROGRAMME CARTES D'IDENTITÉ DES TUMEURS (CIT)

LES ESPOIRS DE LA GÉNOMIQUE

Toutes les tumeurs ne se ressemblent pas. Le décryptage de leur génome ouvre la voie vers une meilleure prise en charge thérapeutique. Et les résultats sont déjà là.

Le cancer a mille visages, parfois difficiles à distinguer. Même si l'accompagnement thérapeutique des patients atteints de cancer ne cesse de s'améliorer, les médecins ne sont pas toujours bien armés pour donner un pronostic et choisir le traitement le plus adapté. Car il peut exister une grande disparité au sein d'une même famille de cancer. Par exemple, la survie lors du développement d'un gliome, une forme de cancer du cerveau, peut varier d'un ou deux ans dans certains cas, à plus de quinze ans dans d'autres. Pourquoi ? Il n'existe pas qu'un seul type de gliomes, mais plusieurs sous-classes. En outre, l'efficacité d'un traitement pour la même sous-classe varie d'un patient à l'autre, reflétant l'influence du patrimoine génétique de chaque individu. Comment engager une prise en charge thérapeutique et proposer un projet de vie si on ne connaît pas le pronostic ? Les médecins rêvent aujourd'hui d'outils plus performants que les microscopes pour plonger au cœur de la tumeur et connaître sa véritable identité.

Depuis le séquençage du génome humain, achevé en 2001, ce rêve devient possible, en partie grâce au

programme Cartes d'identité des tumeurs (CIT) de la Ligue nationale contre le cancer. L'idée est d'établir, pour chaque sous-classe de tumeur, et potentiellement pour chaque patient atteint par la maladie, une signature moléculaire fondée sur une analyse génomique. La base de données du programme CIT de la Ligue, baptisée Annotator®, comprend déjà l'analyse de près de 3 500 tumeurs pour 23 familles de cancers.

L'étiquetage génétique de toutes ces tumeurs a été possible grâce aux appels à projets auxquels beaucoup de biologistes et de médecins ont répondu présents.

Un projet phare de la génomique des cancers en France

C'est en janvier 2000 que tout commence grâce à François Sigaux, professeur à l'hôpital Saint-Louis à Paris et initiateur du programme CIT, suite à l'énorme espoir suscité par le séquençage du génome humain. La Ligue détecte immédiatement la portée d'un tel programme. L'objectif est ambitieux : créer une base de données regroupant la signature moléculaire des différentes tumeurs et de

leurs sous-classes, selon un protocole normalisé et standardisé. L'approche est nouvelle et les outils d'analyse encore inexistant. « *Le projet a mis du temps à démarrer*, relate Jacqueline Méttral, coordinatrice du programme CIT à la Ligue nationale contre le cancer. *Nous avons dû créer notre propre puce ADN pour analyser les tumeurs. Les années 2000 à 2003 ont été des années de tâtonnement technologique.* » C'est en 2003 que la Ligue, appuyée au départ par le ministère de la Recherche puis par l'Institut national du cancer (INCa), lance ses premiers appels à projets. Depuis, chaque année comporte son lot de nouvelles collaborations avec les cliniciens. En 2005, treize projets voient le jour, centrés autour des tumeurs du sein et du côlon. En 2006, la priorité est donnée au cancer du poumon avec le démarrage de quatre projets. En 2007, c'est le tour des tumeurs rares, qui, et la Ligue y tient particulièrement, ne doivent pas être négligées. Douze projets supplémentaires sont initiés. L'équipe de bio-informaticiens s'est étoffée depuis le lancement du programme pour faire face à l'augmentation de la charge de travail. Au nombre de trois en 2003, ils





“Aujourd’hui, le programme CIT nous permet d’avoir les signatures moléculaires de nos patients sous deux semaines seulement après l’intervention chirurgicale.”

►► sont aujourd’hui huit, outre la coordinatrice, à suivre les projets, analyser les tumeurs et participer à l’exploration des données en coopération avec la communauté médicale.

Comment ça marche ?

Chaque projet du programme CIT naît de la question d’un clinicien qui souhaite cibler la meilleure prise en charge de ses malades. En amont, ce spécialiste a rassemblé une série de 100 à 300 échantillons de tumeurs, annotés avec des critères biologiques, cliniques et des informations sur le traitement. Cette collecte s’effectue naturellement avec le consentement éclairé de chaque patient. « Une fois le projet accepté, la Ligue reçoit l’ADN et l’ARN de chaque tumeur sur sa plateforme de qualification et de certification », explique Jacqueline Métral.

L’ADN, contenu dans le noyau des cellules, renferme l’information génétique, autrement dit le génome. Mais la composition de l’ADN ne suffit pas à connaître toute l’identité de la tumeur. Encore faut-il savoir comment cette dernière va transcrire, donc utiliser, ses gènes. Cette information est donnée par l’ARN. L’ADN fournit ainsi la structure du génome et l’ARN informe sur l’expression des gènes. Le décryptage de ces deux matériaux de base du programme CIT s’effectue grâce à des biopuces. Si la Ligue a débuté ses analyses avec une puce faite maison, il existe aujourd’hui sur le marché des techniques de haute résolution plus performantes. Ainsi, depuis un an, le décodage de l’ADN est sous-traité à la société IntegraGen à Evry. L’ARN est quant à lui envoyé à l’Institut de

génétique et de biologie moléculaire et cellulaire de Strasbourg. Une fois les analyses terminées, les résultats sont transmis à l’équipe parisienne de la Ligue pour être intégrés dans la base de données Annotator®, qui sera accessible au printemps 2009 à la communauté scientifique et médicale via Internet, et qui ne cessera de s’étoffer au cours des années à venir.

Déjà des applications au lit du malade

« Avant le programme CIT, nous étions parfois en grande difficulté pour prendre en charge les malades atteints de gliomes », avoue le professeur Jean-Yves Delattre, de l’hôpital de la Salpêtrière à Paris. « En effet, l’examen microscopique ne permet pas toujours de distinguer les différents types de gliome, dont les pronostics varient considérablement, d’un à plus de quinze ans », raconte ce médecin. Et de poursuivre : « Aujourd’hui, le programme CIT nous permet d’avoir les signatures moléculaires de nos patients sous deux semaines seulement après l’intervention chirurgicale et de décider d’une prise en charge appropriée. » Depuis quatre ans, ce ne sont pas moins de 800 malades qui ont bénéficié du programme. Pour quels effets ? « Avant, l’incertitude sur la durée de vie pouvait être considérable et extrêmement gênante », explique Jean-Yves Delattre. Comment se comporter vis-à-vis de malades qui veulent se marier, fonder une famille ou partir travailler à l’étranger sans pouvoir dire si leur projet de vie est raisonnable ou non ? « Si on était trop optimiste, la déception était terrible. Dans le cas contraire,



UN PROGRAMME UNIQUE

D’après Jacqueline Métral, coordinatrice du programme CIT à la Ligue, l’approche est unique en son genre : « Les États-Unis ont été les premiers à se lancer dans la génomique des cancers mais leurs études ne sont pas normalisées. Notre démarche rigoureusement contrôlée et standardisée permettra des études transversales entre les différentes familles de cancers. » Et la Ligue compte bien mettre à profit le savoir-faire français en dehors de l’Hexagone. Un consortium international (International Cancer Genome Consortium), qui vient de voir le jour, souhaite lancer une coopération à l’échelle mondiale avec pour objectifs des études sur 50 familles de cancers, regroupant chacune 500 échantillons de tumeurs. « Personne n’a notre expérience, souligne Jacqueline Métral. Nous verrons quelle place le programme CIT de la Ligue pourra prendre dans ce projet international. »



c'était tout aussi terrible car le patient et son entourage vivaient dans l'attente d'une fin proche », ajoute le médecin. Autre avancée importante rendue possible grâce au programme CIT : l'évaluation de la réponse au traitement. « *La signature moléculaire permet de connaître à l'avance la sensibilité du patient au traitement*, souligne le professeur Delattre. *Si le malade s'avère résistant à la thérapie qui fait référence, nous pouvons privilégier les essais thérapeutiques avec des médicaments innovants.* » Alors, à quand le déploiement de ce programme dans tout l'Hexagone ? Le coût rend malheureusement la généralisation difficile. « *Le coût moyen par patient atteint environ 500 euros* », précise Jacqueline Métral. « *Le coût des puces et des réactifs est pris en charge par la Ligue* », ajoute Jean-Yves Delattre. Afin de s'affranchir de la problématique du financement dans le futur,

le programme CIT permettra de sélectionner des marqueurs clés, détectables par des méthodes plus simples pour prévoir le pronostic et moduler le traitement. D'autres projets du programme CIT permettront d'améliorer significativement l'accompagnement thérapeutique. Ainsi, l'analyse de tumeurs corticosurrénales en collaboration avec l'hôpital Cochin à Paris a mis en évidence l'importance d'une paire de gènes qui, à elle seule, permet de diagnostiquer le statut bénin ou malin de la tumeur. « *Maintenant que les deux gènes ont été identifiés, il suffit d'un simple test de biologie moléculaire classique pour vérifier leur expression chez un patient*, explique Aurélien de Reyniès, biostatisticien à la Ligue nationale contre le cancer. *Cela ne coûte qu'une dizaine d'euros.* » Autre succès du programme CIT, qui sera mis en pratique d'ici un à deux ans : la

découverte par l'équipe du Dr Jessica Zucman-Rossi de l'hôpital Saint-Louis à Paris d'une série de sous-classes dans le cancer du foie. « *La signature moléculaire permettra d'affiner le diagnostic* », précise Aurélien de Reyniès. Enfin, signalons un autre projet phare du programme CIT en collaboration avec le professeur Hugues de Thé de l'hôpital Saint-Louis qui a concerné le cancer du sein de type LABC (Locally Advanced Breast Cancer). Un gène particulier, nommé P53, a été directement relié à la qualité de la réponse au traitement par chimiothérapie. La présence, ou non, d'une mutation de ce gène chez la patiente permet de prévoir la résistance au traitement et donc d'adapter la prise en charge thérapeutique. ■

STÉPHANIE DELAGE

EN SAVOIR +

www.ligue-cancer.net