Chroniques génomiques

De l'exome à l'avatar : vers une « oncologie de précision » ?

Bertrand Jordan

UMR 7268 ADÉS, Aix-Marseille
Université/EFS/CNRS,
Espace éthique méditerranéen,
Hôpital d'adultes La Timone,
264, rue Saint-Pierre,
13385 Marseille Cedex 05,
France ; CoReBio PACA, case 901,
parc scientifique de Luminy,
13288 Marseille Cedex 09,
France.

bertrand.jordan@univ-amu.fr
brjordan@orange.fr

Les limites du traitement guidé par les données génomiques

L'établissement du profil génétique des tumeurs est aujourd'hui à portée de main, grâce aux rapides progrès du séquençage de nouvelle génération (NGS, *new generation sequencing*) et à son entrée progressive dans la pratique clinique [1]. Dans de nombreux centres, on commence à analyser l'ADN de tumeurs primaires ou de métastases en séquençant un panel de 50 à 250 gènes, ou, plus rarement, en lisant l'ensemble de l'exome. Les procédés de purification et de lecture sont bien au point, les coûts (deux à trois milliers d'euros) et les délais (moins d'un mois) sont supportables. De plus, les techniques d'analyse informatique des résultats ont beaucoup progressé. L'objectif de ces tests, généralement pratiqués pour des cancers avancés métastatiques et ne répondant plus aux traitements, est d'identifier des altérations sur lesquelles on pourra agir (*actionable alterations*) grâce à des thérapies spécifiques. Selon les équipes et les technologies utilisées (et selon aussi la définition plus ou moins large de ce que sont ces « altérations ciblables »), on en trouve effectivement chez la majorité des malades, et quelques résultats cliniques spectaculaires ont été rapportés.

Mais il faut reconnaître que, pour le moment, cette approche séduisante n'a pas encore fait la preuve de son utilité clinique, à savoir la démonstration d'une amélioration statistiquement significative de l'évolution des patients. À cet égard, la récente publication des résultats de l'essai français SAFIR01 [2] a fait l'effet d'une douche froide [1]. Dans cet essai clinique multicentrique, qui avait inclus plus de 400 patientes atteintes de cancer

du sein métastatique, une douzaine de gènes ont pu être analysés chez 300 d'entre elles, une altération pathogène a été trouvée chez près de 200, mais, au final, une thérapie personnalisée n'a pu être proposée que pour 55 malades (et effectivement réalisée chez 43). Cette importante déperdition est due principalement au fait que, pour beaucoup des altérations repérées, les traitements n'existent pas ou ne sont pas accessibles (par exemple, ils sont en cours d'essai clinique mais pour une autre indication). Et finalement, seules quatre patientes (sur les 43 traitées) ont présenté une réponse au traitement utilisé... Cet essai a néanmoins eu le mérite de démontrer la faisabilité pratique d'une telle approche, et de fournir des chiffres qui en quantifient l'efficacité – même si celle-ci se révèle nettement plus faible qu'espéré. Bien sûr, les techniques employées (hybridation génomique comparative et séquençage Sanger) datent un peu¹, et on peut penser qu'une analyse portant sur un grand nombre de gènes grâce au NGS aurait un rendement plus élevé. C'est d'ailleurs l'objectif de l'essai SAFIR02 qui démarre et inclura cette fois le séquençage NGS d'un large panel de gènes. Une autre étude, menée à l'Université de Californie, vient de faire l'objet d'une publication [3] dont les résultats sont un peu plus positifs – mais l'effectif est bien moindre et le recul insuffisant. Dans ce cas, sur 21 patients dont l'ADN tumoral a été étudié avec un panel de 236 gènes (le test *Foundation one* de l'entre-

¹ L'essai a débuté en 2011, les 18 centres français impliqués n'étaient pas tous opérationnels pour l'analyse de panels de gènes par NGS.

prise *Foundation Medicine*²), et qui pouvaient en principe bénéficier d'un traitement ciblé, 12 ont été effectivement traités avec seulement trois résultats positifs. Étant donné l'étendue du panel de gènes utilisé, plusieurs altérations avaient été trouvées chez chaque malade, et l'obstacle principal au traitement a été la non-disponibilité des traitements ciblés : sept malades qui auraient pu en principe justifier d'une thérapie ciblée n'en ont pas bénéficié parce que le produit n'était pas approuvé pour leur type de cancer, ou tout simplement parce qu'ils ne pouvaient pas le payer. Cela indique que si l'on fait un séquençage plus approfondi, on trouve effectivement des mutations ciblables, mais que la disponibilité des traitements devient alors très limitante. De plus, le succès n'est pas garanti même si le traitement peut être appliqué, et une meilleure prédiction de son efficacité serait très utile.

Des xénogreffes aux avatars

Depuis une vingtaine d'années, la mise au point de médicaments anticancéreux repose en grande partie sur le système des xénogreffes [4]. Il s'agit généralement de souris *nude* (dépourvues de système immunitaire) chez lesquelles on a greffé des cellules ou des tissus cancéreux humains et qui servent à tester l'effet de différentes molécules candidates [10] (voir à ce propos la Nouvelle de A. Bruno, *m/s* 2013, n° 3, pp. 239). Ce procédé, plus performant que le test sur des lignées cellulaires *in vitro* car plus proche de la situation physiologique, est devenu un outil essentiel dans le développement préclinique de nouvelles thérapies. Mais on peut imaginer de l'employer à d'autres fins : si l'on greffe à une souris *nude* un fragment de la tumeur ou d'une métastase du patient (et que la greffe prend, permettant ensuite la propagation de la tumeur chez de nombreuses souris), on dispose d'un modèle *in vivo* spécifique de ce patient [5, 6]. Il est alors possible de tester sur ces souris, aujourd'hui désignées par le terme d'« avatar »³ (Figure 1), les différents médicaments envisageables, de manière à choisir le plus efficace et à administrer celui-là au patient. On espère ainsi éviter les essais superflus, les délais ainsi que les toxicités inutilement encourues. Une étude clinique publiée il y a trois ans [7] (sans analyse génomique préalable) en faisait une démonstration de principe sur 14 patients atteints de cancers avancés : 63 agents anticancéreux avaient été testés sur les 14 avatars obtenus, et 17 traitements efficaces sur l'avatar (certains étant des combinaisons de deux molécules) avaient été sélectionnés. Finalement, onze des malades ont présenté une réponse (partielle, avec réduction mais non disparition de la tumeur) après utilisation du traitement efficace sur l'avatar. La corrélation est donc excellente et valide l'avatar comme modèle – dans la limite, bien sûr, du très faible effectif de l'étude. Reste que cette personnalisation requiert des quantités importantes de matériel tumoral pour l'établissement de la xénogreffe, impose des délais notables (6 à 8 mois) avant de disposer du modèle, et est très exigeante en ressources et en compétences. Il s'agit néanmoins d'un exemple intéressant de médecine réellement personnalisée.

Figure 1. Incarnation (avatar) de Vishnou en tant que poisson (© Wikimedia Commons).

Une approche combinée

Une publication toute récente, émanant des mêmes équipes (en majorité espagnoles), présente les premiers résultats d'une approche associant séquençage et création d'un avatar [8]. Elle a porté sur 25 patients atteints de divers cancers à un stade avancé. La séquence de l'exome a été obtenue sur l'ADN tumoral (tumeur primaire ou métastase), et l'obtention d'avatars entamée tandis que le malade suivait le traitement de référence. Après obtention et analyse de la séquence, plusieurs altérations ciblables (donc plusieurs possibilités thérapeutiques, cinq à dix en général) ont été trouvées pour chaque malade, et les traitements correspondants ont été testés chez l'avatar. Les patients ont été ensuite traités en fonction des résultats obtenus avec leur avatar. Au total, 23 séquences d'exome ont été obtenues à partir des tumeurs de ces 25 patients, dix avatars produits sur les 14 tentés⁴ et sept d'entre eux testés avec les molécules découlant de l'analyse du génome tumoral. Les patients ont ensuite été traités en fonction des résultats obtenus

² <http://foundationone.com/>

³ Au sens d'une incarnation d'un dieu hindou, ou du film éponyme de James Cameron (2009).

⁴ Ici la déperdition (de 23 à 14) est due notamment au fait que plusieurs malades ont refusé la création d'un avatar : ce procédé provoque quelques réticences.

sur leur avatar. Au total, la cohérence entre la réponse des malades et celle des avatars est bonne (85 %) et 70 % des patients traités ont présenté une réponse. Le bilan de cette intéressante tentative de combiner analyse génomique et test fonctionnel personnalisé est donc positif, même si une fois encore l'effectif est insuffisant pour conclure. Notons que ce travail très technologique a largement reposé sur la sous-traitance : l'établissement des avatars a été confié à une entreprise appelée *Champions Oncology*⁵ (Baltimore, Maryland), dont l'auteur senior de l'article, Manuel Hidalgo, est cofondateur, et le séquençage des exomes effectué par *Personal Genome Diagnostics*⁶ (Baltimore, Maryland), une *spinoff* de l'université John Hopkins. Le coût du séquençage des exomes et de leur analyse est maintenant assez bien connu (deux à trois mille euros pour un exome clinique lu avec une forte redondance), quant à celui d'un avatar, Hidalgo a indiqué dans une interview récente [9] qu'il est de l'ordre de 15 000 à 20 000 dollars par patient (y compris le test des médicaments), et demande environ six mois. Le procédé est donc onéreux, mais pas plus qu'un traitement ciblé, qui peut coûter jusqu'à 100 000 € par cure. L'équipe a déjà entamé le recrutement de patients en vue d'un véritable essai clinique qui comparera 50 malades recevant le traitement standard et 100 pour lesquels sera pratiqué le séquençage associé à l'établissement d'un avatar. Cette fois, d'ici deux ou trois ans, on devrait savoir si ce procédé présente une réelle utilité clinique.

Une tentative qui s'inscrit dans une tendance lourde

L'arrivée progressive du séquençage en clinique [1] aboutit (c'est son objectif) à repérer de nouvelles opportunités thérapeutiques. Celles-ci ne sont pas toujours utilisables en pratique, compte tenu des problèmes de disponibilité des médicaments qui sont souvent encore en cours d'essai – mais la situation devrait s'améliorer en raison de la tendance à un séquençage plus large (250 gènes, ou même l'exome au complet, au lieu des quelques dizaines de gènes des premiers *panels*), et aussi des progrès attendus dans la mise au point et la disponibilité de nouvelles thérapies ciblées. On se retrouvera donc de plus en plus dans la situation où, après analyse de l'ADN de la tumeur, plusieurs possibilités de traitement sont ouvertes. Par ailleurs, l'expérience à ce jour indique que le taux de succès est faible, seuls 10 à 20 % des interventions suggérées par

la génomique s'avérant efficaces [2, 3]. Il devient donc très important d'avoir des indications complémentaires pour faire le meilleur choix, et le passage par un test sur un avatar portant la tumeur du patient est indubitablement une option intéressante, d'autant que les études rapportées dans cette chronique montrent toutes une bonne cohérence entre efficacité sur l'avatar et réponse chez le patient [5-8]. Cette approche n'est pas parfaite : elle est coûteuse, techniquement exigeante et surtout elle impose un délai important (six mois environ) dans des situations où il est souvent urgent de trouver le bon traitement. Elle mérite néanmoins d'être tentée à plus grande échelle, afin de voir si les premiers résultats positifs sont confirmés, et l'on attendra avec grand intérêt le résultat des essais cliniques qui débutent actuellement. ♦

SUMMARY

From exome sequencing to avatar creation: towards « precision oncology »?

According to recent reports, the success rate of targeted therapy directed by "actionable mutations" found in tumour DNA is rather low (10 to 20%). Interesting attempts have been made to improve this by establishing mouse "avatars" and testing drugs on them. The first results are promising, but the clinical utility of this expensive and cumbersome approach needs to be ascertained by more extensive testing. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Jordan B. Les retombées cliniques du séquençage de nouvelle génération. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 589-94.
2. André F, Bachelot T, Commo 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 ; 15 : 267-74.
3. Schwaederle M, Parker BA, Schwab RB, et al. Molecular tumor board: the University of California San Diego Moores cancer center experience. *The Oncologist* 2014 ; 5 mai (online). doi: 10.1634/theoncologist.2013-0405.
4. Steel GG, Courtenay VD, Peckham MJ. The response to chemotherapy of a variety of human tumour xenografts. *Br J Cancer* 1983 ; 47 : 1-13.
5. Dong X, Guan J, English JC, et al. Patient-derived first generation xenografts of non-small cell lung cancers: promising tools for predicting drug responses for personalized chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2010 ; 16 : bn1442-5.
6. Kopetz S, Lemos R, Powis G. The promise of patient-derived xenografts: the best laid plans of mice and men. *Clin Cancer Res* 2012 ; 18 : 5160-2.
7. Hidalgo M, Bruckheimer E, Rajeshkumar NV, et al. A pilot clinical study of treatment guided by personalized tumorgrafts in patients with advanced cancer. *Mol Cancer Ther* 2011 ; 10 : 1311-6.
8. Garralda E, Paz K, López-Casas PP, et al. Integrated next-generation sequencing and avatar mouse models for personalized cancer treatment. *Clin Cancer Res* 2014 ; 20 : 2476-84.
9. Karow J. Exome sequencing, avatar mouse models show promise for personalized cancer Rx. New trial started. *GenomeWeb, Clinical Sequencing News*, 7 mai 2014.
10. Bruno A. Contribution au développement de nouvelles thérapies contre le cancer colorectal : l'initiative CReMEC. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 239-42.

⁵ <http://championsoncology.com/>

⁶ <http://www.personalgenome.com/>

TIRÉS À PART

B. Jordan