



REVUE
DE LA SOCIÉTÉ
DE PHILOSOPHIE
DES SCIENCES

Vol 4 N°2 2017

DOI <http://dx.doi.org/10.20416/lrsps.v4i2.983>

Marie Darrason

MÉDECINE DE PRÉCISION ET MÉDECINE DES SYSTÈMES: LA MÉ- DECINE PERSONNNA- LISÉE SE TROMPE- T-ELLE DE CIBLE ?



SOCIÉTÉ DE PHILOSOPHIE DES SCIENCES (SPS)
École normale supérieure
45, rue d'Ulm
75005 Paris
www.sps-philoscience.org



Marie Darrason

MÉDECINE DE PRÉCISION ET MÉDECINE DES SYSTÈMES : LA MÉDECINE PERSONNALISÉE SE TROMPE-T-ELLE DE CIBLE ?

Sommaire



- 1 - Introduction
- 2 - La médecine personnalisée : Médecine de Précision et Médecine des Systèmes
- 3 - Le concept de thérapie ciblée dans le cadre de l'oncologie de précision
- 4 - Limites théoriques et pratiques du concept de thérapie ciblée
- 5 - Les leçons de la médecine des systèmes et la place des thérapies ciblées dans le traitement du cancer
- 6 - Conclusion

Le terme de médecine personnalisée peut désigner indifféremment la médecine de précision et la médecine des systèmes. L'objectif de cet article est d'analyser les rapports entre ces deux faces de la médecine personnalisée, au prisme de l'histoire du développement des thérapies ciblées. Les thérapies ciblées ont été développées dans le cadre de la médecine de précision, en s'appuyant sur le concept d'addiction oncogénique et sur l'idée qu'à chaque biomarqueur permettant d'identifier un sous-type de cancer correspondrait un médicament précis. Ce modèle a permis des succès thérapeutiques remarquables, mais a également rencontré des limites, notamment avec l'apparition des résistances aux thérapies ciblées. Pour mieux comprendre les raisons de ces limites, il me semble qu'il faut justement se tourner plutôt vers la médecine des systèmes. Je soutiens en particulier que cette dernière repose sur des concepts de robustesse et de redondance fonctionnelle, qui nous permettent de comprendre en quoi l'apparition des phénomènes de résistance est une conséquence inéluctable et non transitoire du développement des thérapies ciblées. Il s'agit donc de montrer comment la médecine des systèmes permet de penser différemment les stratégies thérapeutiques dans la prise en charge du cancer et l'évolution future de la médecine de précision.

The term 'personalized' medicine can alternatively designate either precision medicine or systems medicine. The goal of this paper is to analyze the relationships between these two faces of personalized medicine, through the development of targeted therapies. Targeted therapies have been developed in the framework of precision medicine, by relying on the concept of oncogenic addiction and on the idea that, for each biomarker allowing the identification of a cancer subtype, there would be a specific therapy corresponding. This model has provided great therapeutic successes, but has also met some limitations, especially with the apparition of resistances to targeted therapies. In order to understand these limitations, I believe we should rather turn towards systems medicine. Indeed, I argue that systems medicine relies on concepts of robustness and functional redundancy, that allow us to understand how the apparition of resistance is an ineluctable (and not transient) consequence of the development of targeted therapies. Hence, I aim to show how medicine systems allows to think differently about therapeutic strategies in cancer and the evolution of precision medicine.

Mots clefs : médecine personnalisée, médecine de précision, médecine des systèmes, thérapie ciblée, addiction oncogénique, modèles explicatifs du cancer

Keywords : personalized medicine, precision medicine, systems medicine, targeted therapy, oncogenic addiction, cancer explanatory models

1 – Introduction

Le concept de médecine personnalisée est volontiers ambigu et tire en partie son succès de cette ambiguïté. La littérature actuelle oppose souvent deux grandes acceptions de ce terme. D'une part, la médecine centrée sur la personne (« personalized healthcare », « person-centered medicine »), proposerait une conception holistique du patient qui prenne en compte ses caractéristiques personnelles, son contexte social et environnemental, ses préférences morales dans le cadre du modèle médical biopsychosocial. D'autre part, se développerait une autre conception de la médecine personnalisée, à la suite des avancées des disciplines en « -omiques » et de l'ère des « big data », parfois indifféremment appelée « médecine de précision », « médecine stratifiée », « médecine des systèmes » ou encore « médecine des 4P » (« Personnalisée, prédictive, préventive et participative »).

Dans cet article, je choisis de parler de « médecine personnalisée » uniquement dans ce second sens, c'est-à-dire comme la recherche « du bon médicament pour la bonne personne au bon dosage et au bon moment », avec l'objectif de maxi-

miser la balance bénéfico-risque d'un traitement donné pour un patient donné. En revanche, je soutiens qu'en dépit de leur objectif commun (développer des thérapies ciblées et de nouvelles manières de délimiter et de classer les maladies), il existe des nuances entre, d'une part, la médecine de précision, que l'on peut aussi appeler « médecine stratifiée » et d'autre part, la médecine des systèmes ou « médecine des 4P ».

En effet, le développement des thérapies ciblées dans le cadre de la médecine de précision s'appuie en partie sur le concept de « magic bullet » (à chaque biomarqueur permettant d'identifier un sous-type de cancer correspondrait un médicament précis), alors même que la médecine des systèmes (qui s'appuie sur les concepts de robustesse et de redondance fonctionnelle) nous montre que toute tentative de thérapie fondée sur une seule altération moléculaire ne peut aboutir qu'à un succès transitoire (c'est-à-dire au développement de résistances). Autrement dit, il s'agit de montrer que les thérapies ciblées ne pourront jamais être la seule manière de combattre le cancer et que la combinaison de plusieurs types de thérapeutiques (incluant entre autres les thérapies ciblées) est une conséquence inévitable (et non transitoire) de la mé-

MÉDECINE DE PRÉCISION ET MÉDECINE DES SYSTÈMES : LA MÉDECINE PERSONNALISÉE SE TROMPE-T-ELLE DE CIBLE ?

decine personnalisée. La médecine personnalisée se tromperait-elle de cible ? Ou pour le dire différemment, ne faut-il pas repenser différemment le développement des thérapies ciblées dans le cadre de la médecine de précision, en utilisant mieux les principes énoncés par la médecine des systèmes ?

Dans une première partie, je présenterai les différences entre médecine des systèmes et médecine de précision. Puis j'analyserai le concept de « thérapie ciblée » et la manière dont les thérapies ciblées se sont développées dans le cadre de la médecine de précision, notamment en s'appuyant sur le concept d'addiction oncogénique. Je discuterai alors les limites théoriques et pratiques que rencontre le développement des thérapies ciblées en oncologie aujourd'hui. Enfin, je montrerai en quoi la médecine des systèmes nous offre des concepts qui nous amènent à envisager différemment le développement des thérapies ciblées et leur place dans la prise en charge thérapeutique du cancer.

2 – La médecine personnalisée : Médecine de Précision et Médecine des Systèmes

Bien que le terme de médecine personnalisée soit utilisé dans des sens extrêmement variés (De Grandis et Halgunset 2016 ; Pokorska-Bocci et al. 2014), j'ai choisi de ne considérer ici que le sens adopté par l'agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (la FDA), qui définit la médecine personnalisée comme l'approche consistant à déterminer « le bon médicament pour la bonne personne au bon moment et à la bonne dose », choisissant volontairement de laisser de côté la médecine centrée sur la personne. C'est un choix volontairement caricatural, dans la mesure où de nombreux promoteurs de la médecine des systèmes ont par exemple souligné leur ambition d'une médecine humaniste qui aille au-delà des simples caractéristiques biologiques individuelles pour impliquer le patient en tant que personne à part entière dans son choix de connaître ou pas ses susceptibilités individuelles à certaines maladies, d'adopter des comportements visant à les prévenir et des traitements pour les éradiquer de manière plus efficace (Hood et Flores 2012). De nombreux auteurs ont donc relativisé cette distinction entre la médecine centrée sur la personne et une conception centrée sur l'adaptation des traitements aux spécificités d'un individu (Vogt et al. 2014). Cependant, ce choix a pour objectif d'apporter des nuances sur des termes qui sont trop souvent considérés comme synonymes et en particulier sur la distinction entre médecine des systèmes, également appelée « médecine des 4P » d'une part, et la médecine de précision aussi appelée « médecine stratifiée » d'autre part.

2.1 La médecine des systèmes

La médecine des systèmes est un programme de recherche,

directement dérivé du développement de la biologie des systèmes. La biologie des systèmes considère les organismes comme des systèmes complexes dont le comportement ne peut se réduire à des lois physico-chimiques, mais dépend de propriétés biologiques spécifiques comme la robustesse et la redondance fonctionnelle (Kitano 2002, 2004 ; Barabási et Oltvai 2004). La robustesse d'un système peut être définie comme sa capacité à maintenir un certain état d'équilibre lorsqu'il est soumis à un ensemble de perturbations. La redondance fonctionnelle désigne le fait qu'une même fonction est généralement assurée par plusieurs parties et de plusieurs manières dans un système, de sorte que même si un composant ou un chemin est endommagé et ne peut plus garantir cette fonction, d'autres composants impliqués dans une voie alternative peuvent prendre le relais.

D'une manière similaire, la médecine des systèmes considère les maladies comme des dysfonctionnements de systèmes complexes et la santé comme la capacité des organismes à garantir la réalisation de leurs fonctions lorsqu'ils sont confrontés à des perturbations (mutations génétiques, stress environnementaux, etc.) (Wolkenhauer et Green 2013). Un autre point essentiel, partagé par la biologie et la médecine des systèmes, est de reposer sur la mise en réseaux des données issues de la génomique et des développements des différentes sciences en « -omiques » (protéomique, métabolomique, phénoomique, transcriptomique). La mise en réseau de ces données fait l'objet de modélisation *in silico* et nécessite le développement d'algorithmes issus de la théorie des systèmes et de la théorie des réseaux. La médecine des systèmes est donc un programme de recherche, mobilisant à la fois des principes d'organisation biologique, des outils mathématiques complexes et les développements récents de données issues de la génomique et des sciences en « -omiques ».

Cette médecine des systèmes a été popularisée sous le nom de médecine des 4P (« Personnalisée, préventive, prédictive et personnalisée »), notamment par trois personnalités scientifiques d'origines américaine (Leroy Hood), française (Charles Auffay) et chinoise (Zhu Chen) (Auffray, Chen et Hood 2009 ; Hood et Flores 2012). La médecine des 4P est « personnalisée » au sens où elle cherche à passer d'une approche « one size fits all » ou « taille unique » à une approche « tailored » ou « sur mesure » en termes de thérapeutique, afin de maximiser le rapport bénéfice-risque, en garantissant la meilleure efficacité possible et en limitant les effets indésirables du traitement. Elle est « prédictive », car elle est supposée s'appuyer sur la connaissance des caractéristiques biologiques de l'individu (comprenant son génome, son métabolome, son protéasome, transcriptome, etc.) pour déterminer ses susceptibilités particulières à telle ou telle maladie. Elle est « préventive » au sens où elle est supposée mettre l'accent sur la prévention des maladies plutôt que sur leur traitement, en fondant cette démarche préventive sur la connaissance des susceptibilités individuelles de chacun à la maladie. Elle

MÉDECINE DE PRÉCISION ET MÉDECINE DES SYSTÈMES : LA MÉDECINE PERSONNALISÉE SE TROMPE-T-ELLE DE CIBLE ?

est « participative », au sens où son ambition est de donner une plus grande maîtrise à l'individu sur sa santé, en développant ses capacités et ses connaissances pour lui permettre de maintenir un état de santé et de choisir de manière éclairée les meilleurs traitements. L'ensemble a souvent été présenté comme une révolution ou un changement de paradigme.

2.2 La médecine de précision

Le terme « médecine de précision » a été forgé en 2011 par le Conseil national américain de la recherche, dans un rapport intitulé « *Toward precision medicine* ». Ce rapport définit la médecine de précision comme :

« the ability to classify individuals into subpopulations that differ in their susceptibility to a particular disease, in the biology, and/or prognosis of those diseases they may develop, or in their response to a specific treatment. Preventive or therapeutic interventions can then be concentrated on those who will benefit, sparing expense and side effects for those who will not¹ » (National Research Council (US) 2011).

Cette définition est frappante, à plusieurs titres. Tout d'abord, elle met l'accent sur une approche populationnelle, épidémiologique et sur l'identification de sous-groupes de patients. Dans la médecine de précision, il ne s'agit donc en aucun cas de proposer des traitements uniques à chaque patient. Ce point est souligné à plusieurs reprises dans le rapport, les auteurs explicitant leur choix d'utiliser le terme de « médecine de précision » plutôt que le terme de « médecine personnalisée » dans ce but :

« Although the term “personalized medicine” is also used to convey this meaning, that term is sometimes misinterpreted as implying that unique treatments can be designed for each individual. For this reason, the Committee thinks that the term “precision medicine” is preferable to “personalized medicine” to convey the meaning intended in this report.² » (NRC 2011).

La médecine de précision peut donc être considérée comme synonyme du terme de « médecine stratifiée ». D'autre part, cette définition met en lumière un certain nombre de caractéristiques communes avec la médecine des systèmes, comme le caractère à la fois préventif, prédictif et thérapeutique de la médecine de précision. Enfin, cette définition évoque un des objectifs fondamentaux de la médecine de précision qui n'est pas seulement de délimiter des sous-groupes de patients, mais aussi d'identifier des sous-groupes de maladies. Le sous-titre du rapport du Conseil national de la recherche est ainsi « *Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease*³ ». Cette nou-

velle classification passe par la délimitation de sous-groupes de maladies qui diffèrent parce qu'elles ne mobilisent pas les mêmes entités ou les mêmes voies de signalisation cellulaire, parce qu'elles ne seront pas sensibles aux mêmes traitements spécifiques et parce qu'elles n'auront pas le même pronostic.

2.3 Les deux faces d'une même pièce ?

Au total, la médecine des systèmes ou « médecine des 4P » d'une part, et la médecine de précision (ou « médecine stratifiée ») d'autre part, semblent bien être les deux faces d'une même pièce, celle de la médecine personnalisée. Elles reposent sur les mêmes développements technologiques : progrès des techniques de séquençage, développement des sciences en « -omiques », de bases de données internationales et d'algorithmes permettant d'intégrer, de comparer et d'analyser un afflux massif de données individuelles. Elles partagent les mêmes objectifs : développer des traitements spécifiques pour des sous-groupes de population, ce qu'on appelle des « thérapies ciblées » dans le domaine de l'oncologie médicale, et permettre une redéfinition et une reclassification des maladies en sous-groupes déterminés par des mécanismes biologiques, un pronostic et des traitements distincts. Idéalement, le développement de la médecine des systèmes, comme celui de la médecine de précision, doivent permettre des interventions à la fois préventives et curatives.

Dès lors, ce qui distinguerait la médecine des systèmes de la médecine de précision serait peut-être leur visée : la médecine des systèmes est un programme de recherche, déterminé par des principes théoriques. C'est un cadre conceptuel qui vise le développement de modèles explicatifs généraux. La médecine de précision est au contraire tout entière tournée vers la clinique. Dans la pratique médicale clinique, le terme de médecine des systèmes est ainsi peu employé, au contraire de celui de médecine de précision. A l'inverse, dans les articles de recherche fondamentale en biomédecine, le terme de « médecine des systèmes » est plus volontiers employé. Là où la médecine des systèmes se développe à partir de modélisations et d'algorithmes (par exemple pour tenter de déterminer comment interagissent plusieurs modules de la maladie partageant des composants en commun), la médecine de précision se développe plutôt autour des essais cliniques randomisés, dans le cadre de la médecine fondée sur les preuves, avec des adaptations particulières de ce cadre expérimental (de Bono et Ashworth 2010 ; Catenacci 2015).

C'est donc logiquement dans le cadre de la médecine de précision en général, et dans le cadre de l'oncologie de précision en particulier, que se développent au quotidien les thérapies ciblées et dans le domaine particulier de la cancérologie. Il s'agit à présent de discuter la signification de ce concept de

1 - « La capacité à classer les individus en sous-populations qui diffèrent par leur susceptibilité à une maladie particulière, par la biologie ou le pronostic de ces maladies qu'ils pourraient développer et dans leur réponse à un traitement spécifique. Les interventions préventives ou thérapeutiques peuvent alors être concentrées sur ceux qui en profiteront, en épargnant le coût et les effets indésirables à ceux qui n'en profiteront pas ».

2 - « Bien que le terme « médecine personnalisée » est également utilisé dans ce sens, ce terme est parfois mal interprété, comme s'il impliquait que des traitements uniques puissent être conçus pour chaque individu. Pour cette raison, le Comité pense que le terme « médecine de précision » est préférable à celui de « médecine personnalisée » pour refléter le sens recherché dans ce rapport ».

3 - « Construire un réseau de connaissances pour la recherche biomédicale et une nouvelle taxonomie de la maladie ».

MÉDECINE DE PRÉCISION ET MÉDECINE DES SYSTÈMES : LA MÉDECINE PERSONNALISÉE SE TROMPE-T-ELLE DE CIBLE ?

thérapie ciblée et l'impact du développement de ces thérapies en oncologie, sur la prise en charge clinique et thérapeutique des patients.

3 – Le concept de thérapie ciblée dans le cadre de l'oncologie de précision

3.1 Qu'est-ce qu'une thérapie ciblée ?

La Haute Autorité de Santé définit une thérapie ciblée comme un traitement n'apportant de bénéfices que chez certains patients identifiés par un marqueur prédictif déterminé par un test compagnon (HAS 2014). La notion de cible peut être liée soit à la découverte rétrospective de marqueurs prédictifs dans des essais contrôlés randomisés, soit au « ciblage par construction ». Dans ce cas, cela signifie qu'on a identifié une cible (une protéine, un récepteur) que l'on veut bloquer et pour laquelle on conçoit rationnellement une thérapie.

Le terme de biomarqueur ou marqueur prédictif est capital dans cette définition⁴ : pour qu'un biomarqueur soit considéré comme un marqueur prédictif de l'utilité clinique d'une thérapie ciblée, c'est-à-dire de son efficacité sur une population spécifique de patients, il faut deux conditions. Il faut tout d'abord démontrer que le biomarqueur est un « modificateur d'effet » du médicament, c'est-à-dire que sa valeur doit être prédictive de l'efficacité du traitement. Ensuite, il faut montrer que la sélection de la population a une utilité clinique, c'est-à-dire que d'une part, les patients qui ne sont pas sélectionnés par le biomarqueur ne bénéficient pas du traitement et que d'autre part, les patients qui sont sélectionnés par le biomarqueur bénéficieront du traitement. C'est ce dernier point qui permet de comprendre que l'évaluation d'un biomarqueur comme marqueur prédictif est indissociable de l'évaluation de son test compagnon, c'est-à-dire du test qui permet de déterminer la valeur du biomarqueur et donc la population éligible au traitement.

Il existe différents types de thérapies ciblées qui peuvent être distingués à la fois par leur taille (petites molécules vs biomédicaments) ou par le type de cible. On distingue ainsi les petites molécules à activité pharmacologique (dont font partie les inhibiteurs de tyrosine kinase, mais aussi les inhibiteurs de la PI3 kinase, des MAP kinases, etc.) et les anticorps monoclonaux. Parmi les petites molécules, une des classes les plus connues et les plus utilisées est celle des inhibiteurs de tyrosine kinase. Les inhibiteurs de tyrosine kinase bloquent le domaine catalytique de ce type d'enzyme, interférant ainsi

avec la transmission d'un signal intracellulaire au sein de la cellule cancéreuse permettant entre autres d'inhiber des voies de signalisation essentielles à la prolifération cellulaire et à l'inhibition de l'apoptose (qui sont en général constitutionnellement actives dans les cellules cancéreuses). C'est le cas par exemple des inhibiteurs de l'EGFR dans les adénocarcinomes bronchiques. Les anticorps monoclonaux, comme le trastuzumab dans le cancer du sein, exercent une action sur la partie extramembranaire des récepteurs de la cellule cancéreuse (les récepteurs HER2 dans le cas du trastuzumab).

Bien sûr, de nombreux auteurs ont critiqué le terme de « thérapie ciblée », arguant que de nombreux médicaments développés en oncologie, y compris les chimiothérapies cytotoxiques classiques, ont déjà des cibles. La classification des chimiothérapies cytotoxiques obéit d'ailleurs à cette logique, en distinguant les classes de chimiothérapie selon leur type de cible (agents anti alkylants, inhibiteurs de topoisomérases, etc.) :

« ... la frontière entre «thérapeutique moléculaire ciblée» et «agent de chimiothérapie cytotoxique» est parfois difficile à délimiter. Ainsi, les inhibiteurs de polo-like kinase ou les inhibiteurs de PARP (poly[ADP-ribose] polymérase) sont classiquement considérés comme des thérapeutiques moléculaires ciblées. Or, les cibles que sont les polo-like kinases et les enzymes PARP sont des molécules ubiquitaires, qui plus est, très impliquées dans la division cellulaire. D'ailleurs, les inhibiteurs de polo-like kinase et les inhibiteurs de PARP présentent au premier plan des toxicités hématologiques, comme c'est le cas pour les agents de chimiothérapie cytotoxique » (Le Tourneau 2012, p. 286).

Pour comprendre cette distinction entre les thérapies ciblées et la chimiothérapie conventionnelle, plusieurs auteurs tels qu'Eric Raymond insistent sur la différence de nature des cibles évoquées. En effet, alors que la chimiothérapie cible des mécanismes cellulaires non spécifiques de la cellule cancéreuse, les thérapies ciblées ne ciblent que les cellules cancéreuses porteuses de la mutation. C'est le processus d'ontogenèse lui-même qui est alors ciblé, c'est-à-dire la cause même de la prolifération cellulaire, puisque le mécanisme ciblé est supposé être celui qui permet à la cellule de devenir et de rester une cellule cancéreuse : c'est le principe du ciblage de l'addiction oncogénique sur lequel est fondé le développement des thérapies ciblées (Raymond 2014).

Avant de présenter le concept d'addiction oncogénique, il nous semble important de présenter d'abord quelques

4 - On rappelle qu'il existe différents types de biomarqueurs, que l'on peut distinguer soit en fonction de leur finalité, soit en fonction de leur nature. En termes de finalité, on distingue les biomarqueurs associés aux thérapies ciblées (c'est le cas qui nous préoccupe : la présence de la mutation EGFR dans les adénocarcinomes permet par exemple de prédire l'utilité clinique d'un inhibiteur de l'EGFR tel que l'erlotinib), les biomarqueurs associés au diagnostic (par exemple certaines caractéristiques immunohistochimiques permettant de différencier les adénocarcinomes du poumon des carcinomes épidermoïdes), les biomarqueurs participants à l'orientation du traitement des patients (par exemple certaines mutations caryotypiques sont de mauvais pronostic dans les leucémies aiguës), les marqueurs de suivi de la maladie résiduelle. La nature de ces biomarqueurs peut également varier : il peut s'agir d'une délétion ou d'une translocation chromosomique, d'une mutation allélique, d'une amplification génique (augmentation du nombre de copies d'un gène), d'une surexpression de protéine (qui sera par exemple détectée par immunohistochimie). En fonction de la nature du biomarqueur correspondront donc différentes techniques de recherche de ce biomarqueur (hybridation par fluorescence in situ, PCR, caryotype, etc.)

MÉDECINE DE PRÉCISION ET MÉDECINE DES SYSTÈMES : LA MÉDECINE PERSONNALISÉE SE TROMPE-T-ELLE DE CIBLE ?

chiffres publiés par l'Institut national du cancer (INCa 2016) qui permettent de se faire une idée de l'ampleur du développement des thérapies ciblées en oncologie ces quinze dernières années. La première thérapie ciblée à avoir obtenu l'AMM (autorisation de mise sur le marché) en France est le trastuzumab en 2000 dans les cancers du sein mutés HER2+. Fin 2015, 43 thérapies ciblées ont une AMM ou une ATU (autorisation temporaire d'utilisation sur le marché) en France. Parmi ces 43 médicaments, 34 sont des molécules chimiques (petites molécules) et 9 sont des biomédicaments (anticorps monoclonaux et protéines de fusion) ; 22 sur 43 ont un biomarqueur associé. Pour rechercher ces biomarqueurs, le législateur a développé 28 plateformes de génétique moléculaire en France. En 2014, 67 000 personnes ont reçu une thérapie ciblée à l'hôpital.

3.2 De la théorie des oncogènes au concept de l'addiction oncogénique

Le principe de la thérapie ciblée est directement dérivé de l'explication selon laquelle le développement d'un cancer nécessite l'accumulation de plusieurs mutations (Knudson 1971) et de la mise en évidence des oncogènes et des anti-oncogènes (maintenant appelés « gènes suppresseurs de tumeurs ») dans les années '80. Ces oncogènes et ces gènes suppresseurs de tumeurs codent généralement pour des protéines ayant une fonction centrale dans le cycle cellulaire, soit dans les signaux d'apoptose et de croissance cellulaire (qui régulent la vie et la mort des cellules), soit dans la signalisation intracellulaire, soit encore dans l'angiogenèse (le développement d'une vascularisation sanguine). C'est ainsi qu'ils permettent à la cellule cancéreuse d'acquiescer les huit propriétés spécifiques décrites par Hanahan et Weinberg : l'autosuffisance en signaux de croissance, la résistance à l'apoptose, l'induction de l'angiogenèse, la capacité à se répliquer indéfiniment, la capacité d'invasion et le pouvoir métastatique, la capacité à résister à la destruction par le système immunitaire et l'induction d'une inflammation chronique stimulant la prolifération (Hanahan et Weinberg 2011).

On considère généralement qu'il existe différents types de mutations : la majorité des mutations d'une tumeur sont des mutations « passagers » (*passengers*), qui ne confèrent pas d'avantage sélectif à la tumeur et quelques-unes sont des mutations « conducteurs » (*drivers*) qui confèrent quant à elles un réel avantage sélectif à la tumeur.

C'est à partir de cette vision que Weinstein a proposé en 2002 le concept d'addiction oncogénique, consistant à considérer que l'essentiel de la croissance d'une tumeur est probablement sous la dépendance d'une ou quelques « mutations drivers » qui entraînent une activation continue d'un oncogène (Weinstein 2002 ; Weinstein et Joe 2006). Cette addiction oncogénique est le « talon d'Achille » de la tumeur. Le développement de ce modèle d'addiction oncogénique, aussi appelé « one step remedy » est donc de cibler une mutation

« driver », afin d'obtenir une inhibition de la mutation et un effet cytostatique sur la tumeur. C'est le pendant du concept d'addiction oncogénique, aussi appelé « hypersensitivité génétique » : la tumeur sera sensible à la fonction restaurée des gènes suppresseurs de tumeurs et diminuera une fois que cette fonction aura été restaurée. Les preuves expérimentales de ce principe d'addiction oncogénique mêlent à la fois des expériences *in vitro*, des expériences *in vivo* sur des souris mutées et des essais cliniques maintenant bien établis (Sharma et Settleman 2007 ; Luo, Solimini et Elledge 2009). L'exemple clinique canonique d'une telle addiction oncogénique est le gène de fusion BCR-ABL, responsable de la prolifération des cellules dans la leucémie myéloïde chronique. Le développement de l'imatinib, un inhibiteur des tyrosines kinases, qui inhibe la protéine de fusion BCR-ABL, permet d'inhiber l'activité de cette protéine et d'induire une rémission prolongée pour les patients atteints de leucémie myéloïde chronique.

Il existe au moins trois modèles (cf. Figure 1) pour expliquer le phénomène d'addiction oncogénique et montrer à la fois comment la survie de la cellule cancéreuse dépend de l'activation d'un oncogène et comment, lorsque ce signal d'addiction oncogénique est perturbé, la cellule cancéreuse perd sa capacité d'immortalité et se met en apoptose cellulaire, sans que les données expérimentales permettent pour le moment de trancher très clairement en faveur de l'un de ces modèles (Torti et Trusolino 2011 ; Pagliarini, Shao et Sellers 2015).

Le premier modèle, la théorie de la « rationalisation génétique », postule que durant le processus d'ontogenèse, l'instabilité génétique des cellules cancéreuses provoque l'inactivation de certaines voies de signalisation qui sont opérationnelles dans les cellules normales, mais non nécessaires dans les cellules cancéreuses, aboutissant à créer une dépendance à une seule voie de signalisation particulière. Ainsi, sur la voie A, des voies de signalisations non essentielles (en haut en gris) sont inactivées lors de l'évolution de la tumeur afin que les chemins dominants et addictifs (en rouge) ne soient pas remplacés par des signaux compensateurs. Lorsqu'il y a abrogation des signaux dominants (par inhibition du récepteur grâce à une thérapie ciblée), il y a un effondrement de la *fitness* cellulaire et les cellules expérimentent un arrêt du cycle cellulaire et une apoptose (en bas, du jaune au rouge).

Dans le modèle du choc oncogénique (modèle B), on suppose que les oncogènes sont capables de stimuler à la fois des signaux pro-survie et des signaux pro-apoptose. Ainsi, les protéines addictives (représentées par le triangle rouge) déclenchent simultanément des signaux pro-survie et pro-apoptose (en haut, respectivement en rouge et en bleu). Dans les cellules cancéreuses, le résultat pro-survie domine le résultat pro-mort cellulaire (en haut), mais lorsqu'il y a blocage du récepteur addictif (par une thérapie ciblée), il s'ensuit un

MÉDECINE DE PRÉCISION ET MÉDECINE DES SYSTÈMES : LA MÉDECINE PERSONNALISÉE SE TROMPE-T-ELLE DE CIBLE ?

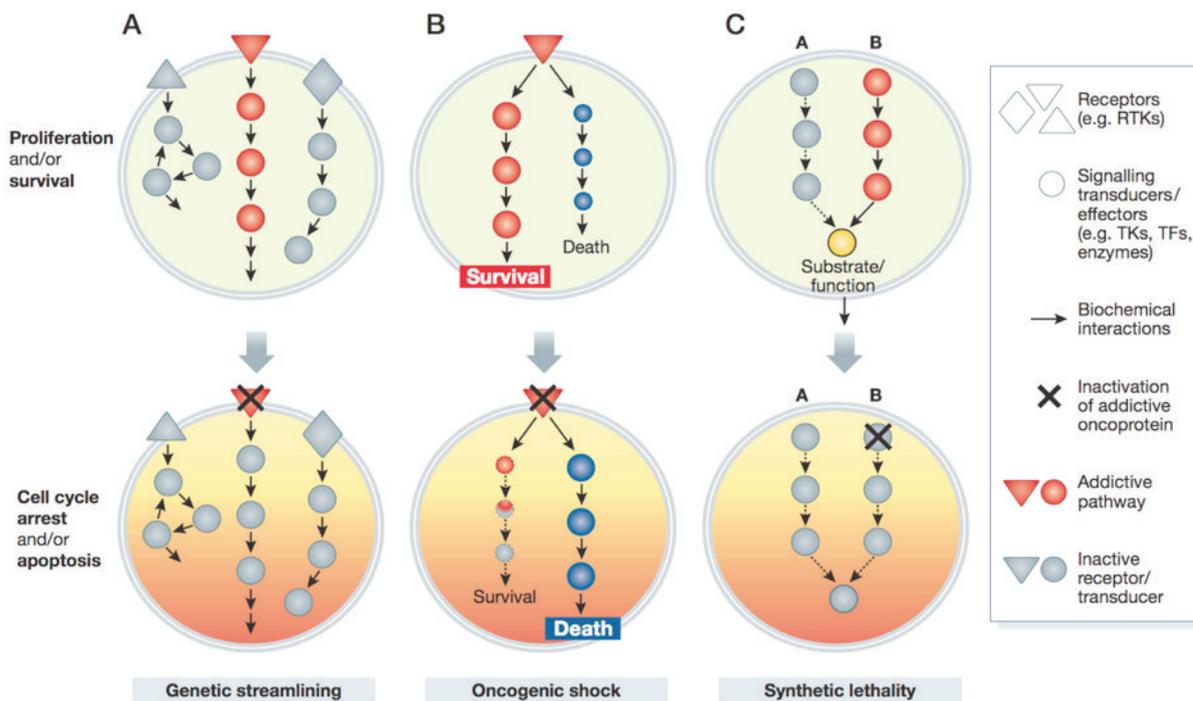


Figure 1 - Trois modèles d'addiction oncogénique (Torti and Trusolino 2011)

déclin rapide de l'activité du chemin pro-survie (lignes en pointillés en dessous), qui modifie la balance en faveur des signaux inducteurs de mort cellulaire qui durent plus longtemps, ce qui finit par mener à la mort cellulaire.

Enfin, le troisième modèle s'appuie sur le concept de létalité synthétique. Deux gènes sont considérés être dans une relation de « létalité synthétique » si la perte de l'un est encore compatible avec la survie mais que la perte des deux est fatale. Dans le tableau en haut, l'inactivation de la voie de signalisation A (en gris) n'a pas d'effet sur la viabilité cellulaire parce que la voie de signalisation B (en rouge) qui converge à un certain point sur un substrat commun (en jaune) a une activité compensatrice. Mais quand l'intégrité de la voie de signalisation B est rompue, la cellule peut à nouveau expérimenter un arrêt du cycle cellulaire, c'est-à-dire entrer en apoptose.

3.3 Ce que suppose le concept d'addiction oncogénique

Le concept d'addiction oncogénique a deux grands types d'implications sur la manière dont nous conceptualisons le cancer, d'un point de vue nosologique, mais aussi d'un point de vue thérapeutique. Du point de vue nosologique, le concept d'addiction oncogénique suppose que pour certains cancers, il existe une altération moléculaire spécifique, ou pour le dire différemment, qu'il existe autant d'addictions oncogéniques que de sous-types de cancer. C'est bien le sens

des appels aux « reclassifications moléculaires » des cancers, fondées sur la mise en évidence des addictions oncogéniques. Du point de vue thérapeutique, c'est la victoire du concept de la « magic bullet » : si pour chaque cancer il existe une addiction oncogénique « actionnable », cela signifie qu'il existe un médicament, une « thérapie » ciblée pour chaque sous-type de cancer.

Il existe un très fort parallèle entre ce que suppose ce concept d'addiction oncogénique formé dans les

années 2000 et ce que suppose le concept de maladie monogénique tel qu'il s'est forgé dans les années 1960. Au cours de cette décennie, le concept de maladie génétique s'est forgé autour de quelques maladies stars telles que la phénylcétonurie ou l'anémie falciforme. Dans ce modèle de la maladie monogénique mendélienne, une mutation sur un seul gène produit une protéine mutée (ou bloque l'expression de la protéine), ce qui mène au développement de la maladie. Le concept de thérapie génique s'est d'ailleurs initialement développé autour de cette idée : puisqu'il n'y a qu'une anomalie génétique à l'origine d'une maladie monogénique mendélienne, il suffirait de modifier le gène muté pour guérir la maladie. Le concept d'addiction oncogénique revient donc à transformer le cancer en une multitude de maladies monogéniques, dans un double sens. D'une part, de la même manière que chaque maladie monogénique mendélienne dépend principalement de l'implication causale d'un gène muté, chaque cancer avec addiction oncogénique dépendrait essentiellement d'une « mutation driver ». D'autre part, de la même manière qu'il suffirait de renverser, modifier ou inhiber le gène muté pour guérir une maladie mendélienne, il semble qu'à chaque addiction oncogénique correspondrait potentiellement une thérapie ciblée susceptible d'inhiber l'addiction oncogénique et de conduire à la mort de la cellule cancéreuse. Ce glissement est tout à fait perceptible dans l'exemple du cancer du poumon que nous allons à présent développer.

3.4 Un exemple précis : Les thérapies ciblées dans le cancer du poumon

Prenons l'exemple du cancer bronchique, qui fait actuelle-

MÉDECINE DE PRÉCISION ET MÉDECINE DES SYSTÈMES : LA MÉDECINE PERSONNALISÉE SE TROMPE-T-ELLE DE CIBLE ?

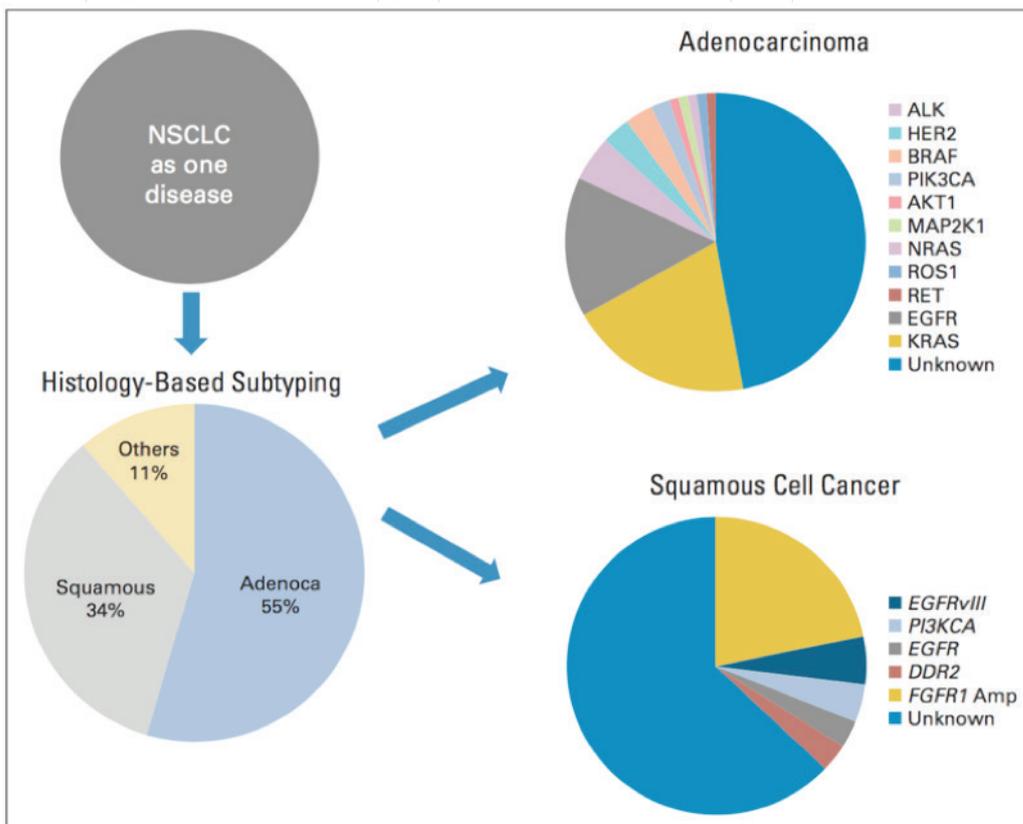
ment partie des cancers les plus fréquents chez l'homme et les plus mortels. Pendant vingt-cinq ans, les progrès thérapeutiques n'ont pas permis d'améliorer la médiane de survie, estimée tous stades confondus à dix mois, avec une survie à cinq ans, estimée à 10-15%. A titre de comparaison, la survie à cinq ans des cancers de la prostate est de 93% et la survie à cinq ans des cancers du sein est de 85%. Le traitement était en effet très peu individualisé puisqu'on ne distinguait que les cancers bronchiques non à petites cellules (représentant environ 85% des cancers bronchiques) des cancers bronchiques à petites cellules. Le traitement des cancers bronchiques non à petites cellules (CBNPC) était la chirurgie, éventuellement associée à une radiothérapie ou à une chimiothérapie adjuvante en cas de cancer localisé, ou d'emblée une chimiothérapie par doublet à base de sels de platine si le cancer bronchique était métastatique ou trop étendu pour une chirurgie. *A contrario*, les cancers non à petites cellules ne sont jamais opérés et nécessitent toujours une chimiothérapie par doublet à base de sels de platine. Puis est apparue une sous-classification, fondée sur le type histologique permettant de distinguer parmi les cancers bronchiques non à petites cellules, les adénocarcinomes bronchiques (60%) des carcinomes épidermoïdes (40%). Cette classification histologique a permis de différencier progressivement les thérapeutiques, lorsqu'il a été démontré que le pemetrexed associé au cisplatine s'avérait plus efficace que les autres doublets à base de cisplatine dans les adénocarcinomes bronchiques (Scagliotti et al. 2008). Mais l'évolution des dix dernières années a permis d'identifier au sein des adénocarcinomes plus d'une dizaine de biomarqueurs pour certains desquels des thérapies ciblées

ont été développées (Li et al. 2013 ; Barlesi et al. 2016). Ainsi, 10% des adénocarcinomes bronchiques sont EGFR mutés et éligibles à une thérapie ciblée par des inhibiteurs des tyrosines kinase de type inhibiteur de l'EGFR (gefitinib, afatinib, erlotinib, etc.), 4% des adénocarcinomes présentent un réarrangement EML4-ALK, les rendant éligibles à une thérapie ciblée par inhibiteur du gène de fusion EML4-ALK, comme le crizotinib, et ainsi de suite. Cette identification de biomarqueurs a donc permis de raffiner la classification des cancers du poumon, en ajoutant à la distinction histologique un véritable démembrement moléculaire du cancer du poumon.

Il faut noter que, dans le cadre du plan cancer, le démembrement moléculaire des différents cancers a entraîné le développement de plateformes de génétique moléculaire réparties sur tout le territoire (28 plateformes INCA en France), permettant à présent la recherche en routine sur tout prélèvement anatomopathologique au moment du diagnostic des mutations EGFR, des réarrangements de ALK et d'autres marqueurs en fonction des centres.

Ainsi, si on reprend les chiffres du rapport de l'INCA 2015, sept thérapies ciblées ont été autorisées fin 2015 dans le cancer bronchique non à petites cellules à un stade avancé, correspondant à trois mécanismes oncogéniques distincts : 3 anti-EGFR, 2 anti-ALK, 2 anti-angiogéniques. Les anti-angiogéniques (dont le bevacizumab par exemple) s'adressent à une population large, non restreinte à une anomalie moléculaire mais bien à une histologie particulière : les carcinomes bronchiques non à petites cellules non épidermoïdes. Ainsi, la population cible du bévacicumab concerne entre 6 000 et 7 000 nouveaux patients par an. Les thérapies ciblées anti-EGFR et anti-ALK ciblent chacune des anomalies moléculaires spécifiques des adénocarcinomes, peu fréquentes et mutuellement exclusives (en général avoir une mutation EGFR exclut d'avoir une mutation ALK). La population cible des inhibiteurs de tyrosine kinase ciblant EGFR est de 2 300 à 3 300 nouveaux patients par an : c'est la première ligne de traitement des adénocarcinomes bronchiques à un stade avancé en présence de la mutation EGFR. La population cible du crizotinib (un anti-ALK) est de 600 nouveaux patients par an (2^e ligne de traitement des stades avancés en présence d'un réarrangement ALK) et celle du céritinib de 400 nouveaux patients par an (3^e ligne de traitement des stades avancés en présence d'un réarrangement ALK).

Figure 2 - Le démembrement moléculaire du cancer du poumon (Li et al. 2013)



Le bénéfice clinique en termes de

MÉDECINE DE PRÉCISION ET MÉDECINE DES SYSTÈMES : LA MÉDECINE PERSONNALISÉE SE TROMPE-T-ELLE DE CIBLE ?

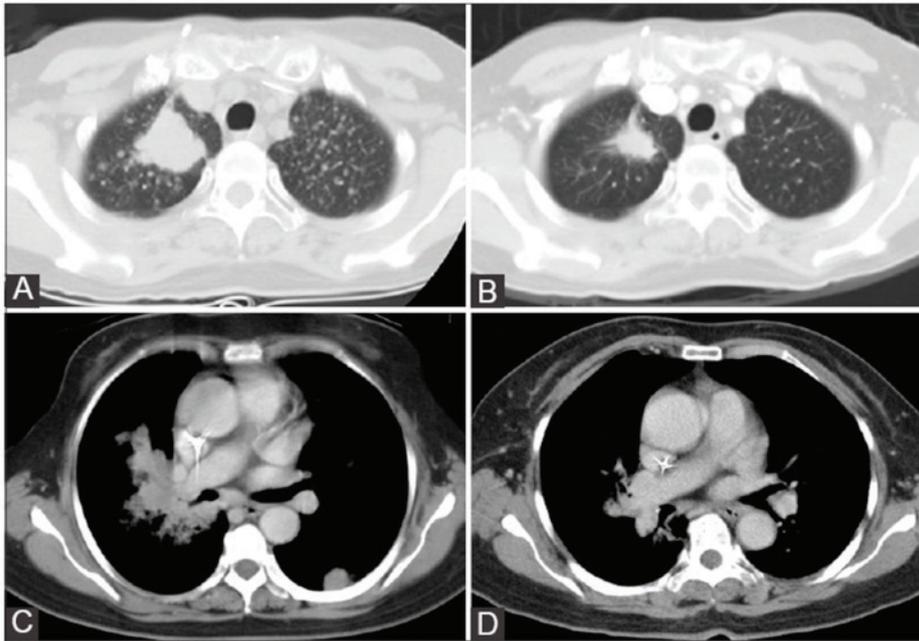


Figure 3 - Réponse scannographique à 14 j d'un traitement par inhibiteur de l'EGFR pour le patient 1 (A et B) et le patient 2 (C et D) (Chang et al. 2015)

survie de ces thérapies ciblées peut sembler modeste : le gefitinib permet une survie sans progression de neuf mois contre six mois pour le traitement standard par chimiothérapie. Trois points doivent cependant être rappelés pour comprendre l'engouement des oncologues thoraciques. Tout d'abord, ce faible gain de survie doit être rapporté au terrible pronostic du cancer bronchique. D'autre part, lorsque survient une progression avec ce type de thérapie, on peut encore avoir recours soit à d'autres thérapies ciblées, soit à un traitement plus conventionnel par chimiothérapie par exemple. Enfin, ces thérapies présentent des effets secondaires moindres que les traitements conventionnels, plus particulièrement moindres que ceux de la chimiothérapie et peuvent donc être plus facilement proposées à des patients dont l'état général est altéré ou dont l'âge physiologique avancé serait une contre-indication à la chimiothérapie classique.

4 – Limites théoriques et pratiques du concept de thérapie ciblée

Si le concept de thérapie ciblée a donc suscité beaucoup d'espoirs en oncologie, de nombreuses limites à la fois théoriques et pratiques sont rapidement apparues. Trois phénomènes nous paraissent essentiels parce qu'ils concourent à remettre en question le modèle de l'addiction oncogénique : la relativisation du concept de cible, l'apparition des résistances secondaires, et l'hétérogénéité intra- et inter-tumorale.

4.1 La relativisation du concept de cible

Les développements concrets des thérapies ciblées en oncologie ont conduit à une relativisation progressive du concept de cible, en particulier des concepts de spécificité supposée entre un mécanisme d'addiction oncogénique et une thérapie ciblée.

Une thérapie ciblée n'est pas nécessairement spécifique d'un biomarqueur. Ainsi, le crizotinib a prouvé son efficacité pour les cancers bronchiques non à petites cellules ALK réarrangés (indication première dans laquelle il a été développé), mais aussi pour les adénocarcinomes bronchiques ROS mutés.

Une thérapie ciblée n'est pas nécessairement spécifique d'un sous-type histologique de cancer. En effet, le vemurafenib, un inhibiteur de la mutation V600E du gène BRAF, d'abord testé dans le mélanome, est également efficace sur

les adénocarcinomes bronchiques porteurs de cette même mutation qui n'est donc pas spécifique d'un sous-type de cancer. Ce point est loin d'être anecdotique : un grand nombre de mutations semblent récurrentes à travers différents types histologiques de cancer. La mutation HER2 se retrouve ainsi dans les cancers du sein, mais aussi dans les cancers gastriques. La mutation KRAS est une mutation qui touche les cancers bronchiques mais aussi les cancers colorectaux. C'est d'ailleurs face à ce constat que les essais agnostiques, comme l'essai SHIVA, ont été développés. L'objectif de l'essai SHIVA était de tester chez des patients déjà multitraités l'efficacité de thérapies ciblées utilisées indépendamment de leur sous-type histologique sur des cancers présentant différentes altérations moléculaires. Par exemple, tout cancer muté HER2 (indépendamment de savoir si c'est un cancer gastrique ou un cancer du sein) serait traité par un anti-HER2. Les résultats de l'essai SHIVA ont été très mitigés, ne permettant pas de conclure à l'intérêt de traiter les patients uniquement en fonction de leur profil moléculaire et sans prendre en compte leur type histologique.

Un biomarqueur n'est pas spécifique d'une thérapie / à un même biomarqueur peuvent correspondre plusieurs thérapies ciblées : par exemple, le pertuzumab et le trastuzumab sont deux anti-HER2 qui agissent sur des mécanismes différents pour bloquer l'expression du récepteur HER2 dans les cancers du sein HER2 mutés.

La présence du biomarqueur ne garantit pas l'efficacité de la thérapie ciblée : il existe 10% de résistance primaire dans les adénocarcinomes bronchiques EGFR mutés. On parle de résistance primaire, précisément pour les tumeurs qui présentent une addiction oncogénique mais sont résistantes à la thérapie ciblée correspondante. Les résistances primaires

doivent être distingués des résistances secondaires, que nous allons explorer un peu plus loin.

Les thérapies ciblées peuvent avoir une efficacité et une indication chez des patients ne présentant pas la mutation.

Ainsi, les anti-EGFR ont eu l'indication pour les adénocarcinomes bronchiques non EGFR mutés : c'est-à-dire que même en l'absence de mutation EGFR, chez des patients atteints d'un adénocarcinome métastatique et particulièrement chez des patients âgés et fragiles, il est possible de proposer un traitement par inhibiteur de l'EGFR, avec une efficacité pour certains patients. Cette dernière limite doit cependant être mise en perspective : l'efficacité démontrée des anti-EGFR chez des patients non mutés tient possiblement au manque de fiabilité technique des premiers tests de détection des mutations de l'EGFR et à ne pas vouloir prendre le risque d'exclure des patients potentiellement EGFR mutés et répondeurs, mais non détectés.

Trouver un mécanisme d'addiction oncogénique ne suffit pas à concevoir une thérapie ciblée efficace : c'est la limite du ciblage par construction, qu'on a pu voir en particulier avec les adénocarcinomes pulmonaires KRAS mutés (représentant 30% des adénocarcinomes pulmonaires) pour lesquels aucun inhibiteur n'a pu être conçu à l'heure actuelle. Les raisons de cet échec sont complexes et liées en partie à la nature de la protéine KRAS (qui est une GTPase et dont l'activation - ou l'inactivation - dépend entre autres de la liaison non covalente à une guanine nucléotide). Malgré quelques pistes prometteuses et des déclarations promettant que cette addiction oncogénique jusqu'ici « non ciblable » le sera bientôt, l'histoire de KRAS illustre bien les difficultés du ciblage par construction, de l'identification d'une cible à la conception d'un inhibiteur spécifique (Cox et Der 2010 ; Hobbs, Wittnghofer et Der 2016 ; Dang et al. 2017).

4.2 L'apparition des résistances

Par ailleurs, le problème le plus fondamental rencontré par les thérapies ciblées est l'apparition inéluctable de résistances secondaires⁵, c'est-à-dire qu'après une période de stabilisation, voire de régression, de la tumeur sous thérapie, apparaît dans un second temps une nouvelle progression tumorale. Dans le cas des inhibiteurs de l'EGFR, on estime que ce délai est de six à neuf mois pour l'apparition de résistances secondaires, en particulier la mutation T790M, dont on estime qu'elle représente 50% des cas de reprogressions sous inhibiteur de l'EGFR. Ce phénomène se produit pour

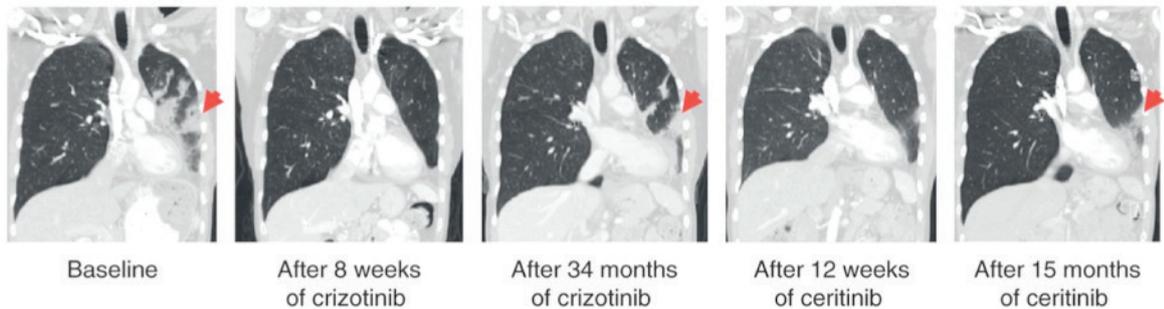


Figure 4 - Apparition de résistance secondaire sous inhibiteur ALK dans un cancer bronchique ALK réarrangé (Friboulet et al. 2014)

toutes les thérapies ciblées. Pour faire face à ce phénomène de résistance, des thérapies ciblées de deuxième et troisième lignes (ciblant les nouvelles mutations apparues sous la première thérapie ciblée) ont été développées. Ainsi, il existe maintenant des anti-EGFR de deuxième, voire de troisième génération, comme l'osimertinib, qui a l'AMM depuis 2016 pour les résistances induites par l'apparition de la mutation T790M. Ci-dessous, un exemple d'apparition de résistance sous crizotinib (inhibiteur ALK de première génération) au bout de trente-quatre mois d'efficacité. Un inhibiteur de deuxième ligne de ALK est alors introduit permettant une nouvelle rémission de quinze mois.

La difficulté est qu'inéluctablement de nouveaux phénomènes de résistance vont apparaître⁶ conduisant à une rechute de la maladie. Deux questions se posent alors : d'une part, quels sont les mécanismes qui peuvent expliquer cette apparition inéluctable de résistances ? D'autre part, peut-on se contenter, pour répondre à ce phénomène, de créer de nouveaux inhibiteurs pour chaque résistance, étant donné à la fois la rareté de chaque addiction oncogénique, la diversité des addictions oncogéniques qui existent pour un même cancer et le prix des thérapies ciblées ?

En ce qui concerne les mécanismes de résistance, plusieurs mécanismes ont pu être identifiés (cf. Figure 5). Le premier est celui des mutations par altération de la cible. Un bon exemple de ce type de mécanisme est l'apparition d'une mutation sur un second site du récepteur : alors même que le récepteur est bloqué par l'inhibiteur de première génération, des mutations apparaissent sur un second site, ce qui permet de restaurer la fonction de l'oncogène et de court-circuiter l'activité de l'inhibiteur. Dans la figure ci-dessous, c'est l'exemple des résistants aux inhibiteurs du gène BCR-ABL dans la leucémie myéloïde chronique qui est donné. Un phénomène similaire dans le cas du cancer bronchique est le développement de la mutation de résistance T790M qui explique 50% des cas de reprogression des adénocarcinomes mutés sous inhibiteur de première génération de l'EGFR.

Un deuxième mécanisme est la réactivation de la voie de signalisation addictive par l'apparition d'une nouvelle muta-

⁵ - Bien que le phénomène de résistances secondaires émerge pour tous les cancers traités par inhibiteurs de tyrosine kinase, il faut rappeler que la fréquence de ces résistances secondaires peut grandement varier. Ainsi, dans le cas de la leucémie myéloïde chronique, les résistances secondaires à l'imatinib sont beaucoup plus tardives (au bout de plusieurs années le plus souvent) et moins fréquentes (15 à 20% des patients) que dans les adénocarcinomes pulmonaires EGFR mutés par exemple.

⁶ - Tout au long de ce paragraphe, j'emploie le terme « apparaître » dans son sens le plus trivial. Il s'agit cependant moins de l'apparition de novo de résistances secondaires que de la sélection d'un clone probablement minoritaire au sein de la sous-population oligoclonale initiale, devenue majoritaire sous traitement inhibant les autres clones.

MÉDECINE DE PRÉCISION ET MÉDECINE DES SYSTÈMES : LA MÉDECINE PERSONNALISÉE SE TROMPE-T-ELLE DE CIBLE ?

tion oncogénique en aval de la première mutation inhibée : alors que la voie de signalisation contrôlant la croissance de la tumeur était inhibée à une étape du processus, d'autres composants de cette voie de l'oncogenèse peuvent être mutés et restaurer la signalisation cellulaire, bien que l'oncogène soit toujours sous inhibiteur. C'est l'exemple des mutations MAP2K1 qui peuvent apparaître sous inhibiteurs de BRAF dans le mélanome et ainsi restaurer la progression tumorale.

Un troisième mécanisme est le court-circuit par induction mutationnelle ou non mutationnelle des chemins de signalisations parallèles. Dans ce cas, il s'agit de l'apparition d'un tout nouveau mécanisme oncogénique, indépendant du premier mécanisme (contrairement aux deux premiers phénomènes qui concernent le même mécanisme d'addiction oncogénique mais à une autre étape du mécanisme). Dans ce cas de figure, l'activation de ce nouveau chemin d'addiction oncogénique peut rendre les cellules indépendantes de l'addiction oncogénique initiale. C'est le cas de l'amplification de MET dans les tumeurs EGFR mutés, qui fait partie des autres grands mécanismes d'échappement tumoral des adénocarcinomes EGFR mutés.

Tous les mécanismes de résistance sont loin d'être compris – il existe par exemple un mécanisme rare et assez étonnant de résistance secondaire des adénocarcinomes EGFR mutés par transformation mésenchymateuse en carcinome à petites cellules, ce qui revient à un changement histologique du type même de cancer bronchique.

de plusieurs sous-clones qui partagent un ancêtre commun mais qui diffèrent plus ou moins en termes d'altérations génomiques, parce que celles-ci adviennent plus tard dans la tumeur. La conséquence de cette existence de plusieurs populations sous-clonales est qu'une même tumeur peut différer dans son profil moléculaire, à l'intérieur d'un même échantillon tumoral ou entre des sites métastatiques différents d'une même tumeur. Prenons le cas d'un patient porteur d'un adénocarcinome métastatique du lobe supérieur gauche du poumon avec des métastases hépatiques et osseuses. Le diagnostic histologique d'adénocarcinome va probablement être porté sur le site le plus facilement accessible à une biopsie, ce qui peut être soit le poumon, soit le foie. Admettons pour ce cas que ce soit sur une ponction biopsie transthoracique de l'anomalie pulmonaire. C'est sur ce prélèvement que les analyses moléculaires à la recherche de mutations EGFR vont être réalisées. Quand bien même ce prélèvement révélerait une tumeur pulmonaire EGFR muté, rien ne garantit que les autres sites (foie, os) soient également mutés pour l'EGFR. Inversement, si le prélèvement avait répondu que l'adénocarcinome n'était pas EGFR muté, il aurait été possible que les sites métastatiques (l'un ou les deux) soient mutés et il aurait également été possible que le prélèvement ait été fait dans une zone de la masse pulmonaire où la tumeur n'était pas mutée mais qu'à un autre endroit de la masse, la mutation existe. Enfin, ce problème d'hétérogénéité intra- et intertumorale est un problème dynamique, qui évolue aussi en fonction de l'apparition des résistances secondaires dans le temps et en fonction des différents types de traitements réalisés.

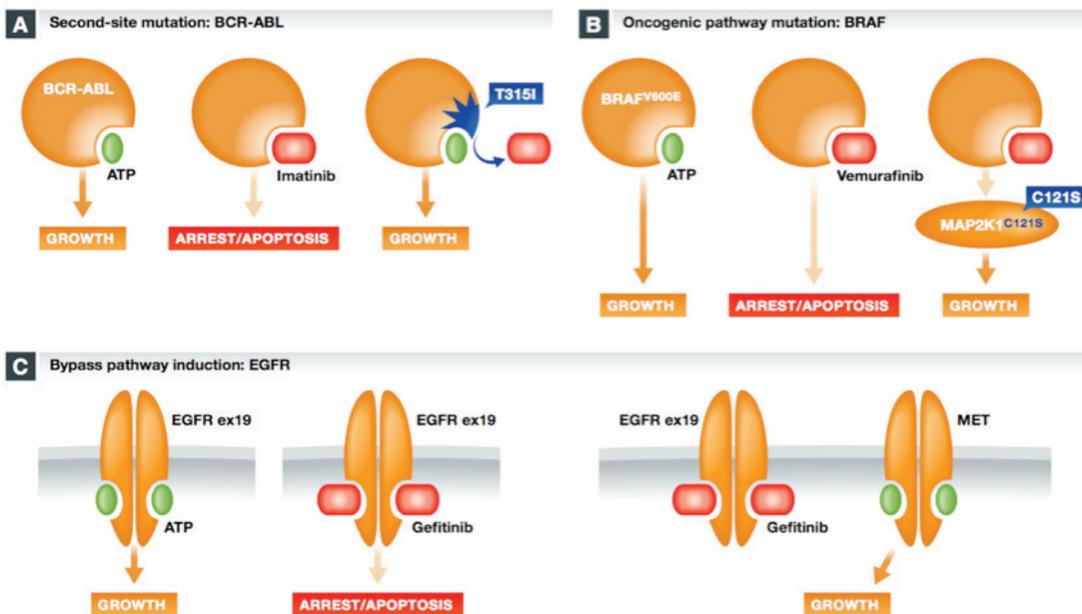


Figure 5 - Mécanismes de résistance secondaire aux thérapies ciblées (Pagliarini, Shao et Sellers 2015)

4.3 L'hétérogénéité intra- et intertumorale

Pour compliquer encore un peu plus la situation, intervient un dernier phénomène qui est d'ailleurs intimement lié à l'apparition des résistances secondaires : l'hétérogénéité intra- et intertumorale (Turner et Reis-Filho 2012). En effet, selon la théorie clonale du cancer, une tumeur est constituée

de plusieurs sous-clones qui partagent un ancêtre commun mais qui diffèrent plus ou moins en termes d'altérations génomiques, parce que celles-ci adviennent plus tard dans la tumeur. La conséquence de cette existence de plusieurs populations sous-clonales est qu'une même tumeur peut différer dans son profil moléculaire, à l'intérieur d'un même échantillon tumoral ou entre des sites métastatiques différents d'une même tumeur. Prenons le cas d'un patient porteur d'un adénocarcinome métastatique du lobe supérieur gauche du poumon avec des métastases hépatiques et osseuses. Le diagnostic histologique d'adénocarcinome va probablement être porté sur le site le plus facilement accessible à une biopsie, ce qui peut être soit le poumon, soit le foie. Admettons pour ce cas que ce soit sur une ponction biopsie transthoracique de l'anomalie pulmonaire. C'est sur ce prélèvement que les analyses moléculaires à la recherche de mutations EGFR vont être réalisées. Quand bien même ce prélèvement révélerait une tumeur pulmonaire EGFR muté, rien ne garantit que les autres sites (foie, os) soient également mutés pour l'EGFR. Inversement, si le prélèvement avait répondu que l'adénocarcinome n'était pas EGFR muté, il aurait été possible que les sites métastatiques (l'un ou les deux) soient mutés et il aurait également été possible que le prélèvement ait été fait dans une zone de la masse pulmonaire où la tumeur n'était pas mutée mais qu'à un autre endroit de la masse, la mutation existe. Enfin, ce problème d'hétérogénéité intra- et intertumorale est un problème dynamique, qui évolue aussi en fonction de l'apparition des résistances secondaires dans le temps et en fonction des différents types de traitements réalisés.

Le problème de l'hétérogénéité intra- et intertumorale est à la fois pratique et théorique. Sur le plan pratique, pour le clinicien cela signifie la nécessité de répéter les prélèvements dans le temps et dans l'espace, en particulier en cas de réponses dissociées (cas où un site régresse mais où d'autres continuent à progresser par exemple) et de rechutes (Bosc et al. 2015 ; Kawamura et al. 2016). Cela signifie aussi des interrogations quant à la conduite à tenir en cas de réponse dissociée : pour le moment, il est ainsi recommandé de poursuivre les inhibiteurs de l'EGFR, dans le cas où la progression tumorale est dissociée ou bien relativement indolente, avec une faible altération de l'état général. Pour le patient, ces prélèvements multiples ne sont pas anodins et peuvent avoir des conséquences iatrogènes non négligeables, le risque étant cependant de passer à côté d'un traitement potentiellement efficace dans une maladie au pronostic sombre. C'est également pour ces mêmes raisons qu'émerge l'utilisation de la recherche de mutations sur les cellules tumorales circulantes dans le sang ou dans d'autres liquides biologiques (liquide pleural, liquide céphalorachidien), aussi appelée « biopsie liquide » (Moli-

MÉDECINE DE PRÉCISION ET MÉDECINE DES SYSTÈMES : LA MÉDECINE PERSONNALISÉE SE TROMPE-T-ELLE DE CIBLE ?

na-Vila et al. 2016). Sur le plan théorique, l'hétérogénéité tumorale est la conséquence logique de la théorie clonale. On peut d'ailleurs supposer que la tumeur qui ne cesse de se reproduire et d'essaïmer dans différents sites a une trajectoire évolutionnaire au cours du temps, certaines altérations génétiques ayant lieu tôt dans l'histoire de l'évolution de la tumeur et représentant des « événements troncs » tandis que d'autres événements interviennent plus tardivement, alors que la tumeur a déjà essaïmé dans plusieurs localisations secondaires, expliquant que certaines mutations soient retrouvées sur certains sites métastatiques et pas sur d'autres, constituant plutôt des « événements branches ». (Swanton et Govindan 2016). Cependant, le problème théorique reste entier : comment prendre en charge l'apparition de résistances secondaires potentiellement différentes d'un site tumoral à un autre chez un même individu et au cours de sa maladie ?

5 – Les leçons de la médecine des systèmes et la place des thérapies ciblées dans le traitement du cancer

Au terme de cette analyse des différentes limites du concept d'addiction oncogénique, faut-il conclure au nécessaire échec des thérapies ciblées dans la prise en charge thérapeutique du cancer ? En effet, étant donné la rareté et la diversité des mutations pour un même sous-type de cancer, comment comprendre et réaliser le modèle de l'addiction oncogénique qui supposerait pour chaque mécanisme d'addiction oncogénique de développer une thérapie ciblée adaptée et qui devrait prendre en compte l'acquisition de résistances secondaires inéluctables, potentiellement différentes aux différents stades de la maladie et sur les différents sites d'une même tumeur chez un individu ? Un dernier point essentiel est que toutes les tumeurs ne possèdent pas d'addiction oncogénique : bien que toutes les addictions oncogéniques n'aient pas encore été découvertes, c'est pour l'instant moins d'un quart des adénocarcinomes pulmonaires pour lesquels on dispose d'une addiction oncogénique ciblable, correspondant à une thérapie ciblée. Dans cette dernière partie, nous aimerions apporter un éclairage plus nuancé et tirer les leçons des limites du concept d'addiction oncogénique pour notre compréhension du cancer.

5.1 Du concept d'addiction oncogénique au concept d'addiction au réseau

Tout d'abord, je voudrais reprendre le parallèle entre le concept d'addiction oncogénique et le concept de maladie monogénique. Depuis les années 1960, le concept de maladie monogénique mendélienne, selon lequel une mutation rare héréditaire, sur un gène unique, transmise selon les lois de Mendel, produit une protéine mutée conduisant à l'apparition d'une maladie, a été profondément remis en question. D'une part, le concept de maladie mendélienne monogénique s'est considérablement complexifié avec la mise en évidence de mécanismes d'hétérogénéité allélique (plusieurs allèles d'un même gène peuvent donner une même maladie) et génétique (plusieurs gènes peuvent donner la même maladie)

et de pléiotropie (plusieurs maladies peuvent être causées par le même gène). D'autre part, une génétisation des maladies s'est opérée : les associations pangénomiques ont conduit à mettre en valeur l'implication d'un nombre grandissant de gènes dans des maladies qui étaient autrefois considérées comme non génétiques, comme l'hypertension artérielle, le diabète ou l'obésité (Darrason 2014). Comment rendre compte de ce paradoxe selon lequel toute maladie est considérée comme génétique, sans qu'une définition consensuelle du concept de maladie génétique soit atteinte ?

C'est la médecine des systèmes qui permet de trouver un autre cadre explicatif, en proposant une définition modulaire de la maladie, s'appuyant sur les principes de robustesse fonctionnelle et de pléiotropie (Barabási, Gulbahce et Loscalzo 2011). Selon cette définition, chaque maladie est définie par un module fait de plusieurs composants incluant les gènes, mais aussi les protéines, les facteurs de transcription, les facteurs environnementaux. Différents types de perturbations vont entraîner différents dysfonctionnements de ces modules, causant ainsi l'apparition des maladies. Selon l'architecture des modules, on peut distinguer des maladies à faible redondance fonctionnelle (c'est-à-dire que la survenue de la maladie dépend de l'activation d'une voie de signalisation) ou à forte redondance fonctionnelle (une même maladie met en jeu une multiplicité de dysfonctionnements dans différentes voies de signalisation). C'est en fonction de la redondance fonctionnelle des modules de la maladie qu'on peut distinguer des modules de la maladie plus ou moins robustes. En effet, plus il y a de redondance fonctionnelle dans un module (une même fonction est garantie par plusieurs voies de signalisation) et plus un module est robuste, plus il sera nécessaire de multiplier les altérations du module pour que celui-ci devienne dysfonctionnel.

C'est ainsi, toujours en suivant le même type de raisonnement, que la médecine des systèmes a permis de redéfinir le continuum de la maladie génétique. Plutôt que de distinguer des maladies monogéniques (un seul gène mendélien muté) d'une part et des maladies polygéniques d'autre part, la médecine des systèmes (Barabási, Gulbahce et Loscalzo 2011), distingue les modules de la maladie avec une redondance fonctionnelle basse et une robustesse basse (et pour lesquelles, une ou peu de mutations suffisent à déclencher la maladie – correspondant aux anciennes maladies dites monogéniques) des modules de la maladie à redondance fonctionnelle et robustesse élevées, pour lesquelles de nombreuses mutations ou de nombreux événements (stress, épigénétiques, etc.) sont indispensables pour déclencher la maladie (correspondant donc aux maladies polygéniques).

De la même manière, il nous semble que l'apparition des résistances secondaires témoigne de phénomènes de redondance fonctionnelle (lorsqu'une voie de signalisation est perturbée ou inhibée, une autre voie prend le relais, court-circuitant l'inhibiteur) et de robustesse (lorsque le système est perturbé, il trouve des solutions de secours pour continuer à fonctionner) de la cellule cancéreuse. Pour le dire différemment, de la même manière que la médecine des systèmes prédit les limites et les difficultés rencontrées par le modèle

MÉDECINE DE PRÉCISION ET MÉDECINE DES SYSTÈMES : LA MÉDECINE PERSONNALISÉE SE TROMPE-T-ELLE DE CIBLE ?

mendélien de la maladie génétique, elle prédit également les limites du succès des thérapies ciblées (c'est-à-dire l'apparition de résistances secondaires dans la très grande majorité des cas) et les difficultés rencontrées (la nécessité de mettre au point une nouvelle thérapie ciblée de deuxième, troisième ou quatrième génération efficace sur les mutations de résistances apparues). C'est d'ailleurs en raison de ces phénomènes de redondance fonctionnelle et de robustesse que les partisans de la médecine des systèmes ont proposé de remplacer le concept d'addiction oncogénique par le concept d'addiction au réseau (Tonon 2008). En prenant l'exemple de l'apparition d'une résistance aux TKI de 1^{re} génération de l'EGFR par l'amplification de MET qui est une protéine impliquée en aval de la voie de signalisation des PIK3/AKT, qui est induite par l'activation de l'EGFR, les auteurs montrent que la plupart des addictions oncogéniques concernent moins un gène spécifique (en l'occurrence le gène de l'EGFR) qu'un réseau (en l'occurrence le réseau de la voie des PIK3/AKT dont la redondance fonctionnelle favorise l'émergence de résistances secondaires). Le déplacement du concept d'addiction oncogénique au concept de réseau d'addiction a d'ailleurs des implications pratiques, en permettant de penser quels nœuds du réseau doivent être ciblés en priorité. En effet, la médecine des réseaux permet d'identifier au sein des réseaux de redondance fonctionnelle d'une même cellule deux types de protéines : des protéines « hubs », centrales, (typiquement le produit de « mutations drivers ») avec lesquelles de nombreuses autres protéines vont interagir et dont l'inactivation va avoir des conséquences considérables sur la cellule et des protéines « périphériques » (typiquement le produit de « mutations passagers »), dont le ciblage va avoir peu de conséquences sur la robustesse générale du système.

Par ailleurs, de la même manière que les concepts de redondance fonctionnelle et de robustesse nous permettent de distinguer entre des maladies plus ou moins génétiques, ils nous permettent également de distinguer entre des sous-types de cancers plus ou moins déterminés par une addiction oncogénique. De manière intéressante, cette capacité à être plus ou moins dépendante d'une addiction oncogénique pour une tumeur est probablement liée en partie à la charge mutationnelle et au type de mutation. Ainsi, il semblerait que les adénocarcinomes pulmonaires à addiction oncogénique concernent plutôt les femmes jeunes, asiatiques et non fumeuses, avec des tumeurs à faible charge mutationnelle. Au contraire, les adénocarcinomes pulmonaires pour lesquels on ne retrouve pas d'addiction oncogénique concernent plutôt les hommes de plus de 50 ans, fumeurs, européens, avec des tumeurs à forte charge mutationnelle. Dès lors, on peut par exemple redéfinir le cancer du poumon comme un ensemble de maladies hétérogènes, avec des cancers bronchiques à addiction oncogénique unique ou forte d'une part, et des cancers bronchiques à addiction multiple ou faible d'autre part. Dans les deux cas, les pistes thérapeutiques divergent proba-

blement.

5.2 Des pistes thérapeutiques différentes pour les maladies à addiction oncogénique faible (ou multiple) ou à addiction oncogénique forte (ou unique)

Pour les cancers à addiction oncogénique unique ou forte, les thérapies ciblées offrent un outil thérapeutique redoutablement efficace, mais dont l'efficacité sera nécessairement limitée, puisqu'inévitablement la cellule cancéreuse va parvenir (grâce à des propriétés de redondance fonctionnelle et de robustesse faibles mais existantes) à court-circuiter l'addiction oncogénique principale. Pour ces maladies à addiction oncogénique unique ou forte, plusieurs solutions peuvent être envisagées. Sur le modèle des trithérapies dans le traitement du VIH, la première consiste à combiner différents types de thérapies ciblées pour produire un blocage combiné de l'addiction oncogénique. C'est par exemple le cas pour les cancers du sein HER2 mutés, pour lesquels on combine aujourd'hui deux inhibiteurs d'HER2 mais selon deux mécanismes différents : le pertuzumab et le trastuzumab (Swain et al. 2015). Avec ce double blocage, l'objectif est à la fois d'obtenir un blocage plus efficace et de ralentir l'apparition des résistances.

Une piste un peu similaire consiste à discuter la place des inhibiteurs de 2^e et de 3^e génération : plutôt que d'utiliser ces inhibiteurs lorsque les inhibiteurs de première génération font défaut et qu'apparaissent des résistances sous traitement, ne faudrait-il pas utiliser ces inhibiteurs qui prennent en compte non seulement la mutation cible initiale, mais aussi les mutations de résistance, dès la première ligne ? Des essais sont en cours et viennent d'être présentés au dernier congrès de l'ESMO (European Society for Medical Oncology 2017) pour tester l'efficacité de l'osimertinib (anti-EGFR de 3^e génération, qui permet d'inhiber la mutation de résistance T790M qui est la mutation de résistance la plus fréquente dans les adénocarcinomes pulmonaires) en première ligne des adénocarcinomes EGFR mutés, plutôt qu'en deuxième ligne après un échec d'anti-EGFR de première ou de deuxième génération. De manière intéressante, cette piste reviendrait à s'éloigner du modèle de la « magic bullet » (une thérapie ciblée pour une cible thérapeutique) pour remettre au goût du jour les « dirty drugs », ces médicaments qui ont plusieurs cibles (Frantz 2005 ; Groenendijk et Bernards 2014 ; Turner et Reis-Filho 2012). Dans cette perspective, la médecine des systèmes n'est pas seulement un cadre explicatif permettant de comprendre l'intérêt théorique du développement des médicaments multicibles, elle offre également des outils mathématiques qui s'appuient sur la théorie des réseaux pour prédire et aider au développement de ces médicaments (Erler et Linding 2010 ; Antman, Weiss et Loscalzo 2012 ; Tan, Vyse et Huang 2017 ; Silverman et Loscalzo 2012). La médecine des réseaux permet de modéliser les modules de la maladie comme des réseaux dits invariants d'échelle, dont la distribution des nœuds (qui sont les entités du réseau : les protéines impliquées dans les voies de signalisation de la

MÉDECINE DE PRÉCISION ET MÉDECINE DES SYSTÈMES : LA MÉDECINE PERSONNALISÉE SE TROMPE-T-ELLE DE CIBLE ?

maladie par exemple) obéit à une loi de Poisson. Selon cette loi, il y a ainsi des nœuds très fortement interconnectés (des protéines « hubs » ou « carrefour ») et des nœuds très faiblement interconnectés. Bien évidemment, pour déstabiliser de tels réseaux, il faut viser les protéines hubs. Les médicaments développés doivent donc cibler ces protéines (en l'occurrence les addictions oncogéniques), mais c'est justement la connaissance de leurs interactions à l'intérieur du réseau qui peut permettre de développer des thérapies multicibles permettant d'anticiper l'apparition de résistances.

Une autre piste consisterait à utiliser les thérapies ciblées plus tôt dans la prise en charge du cancer. A l'heure actuelle, les thérapies ciblées sont en effet le plus souvent réservées à des maladies localement avancées ou métastatiques qui ne sont pas accessibles à un traitement chirurgical de première intention. Or, on a vu que les phénomènes d'hétérogénéité intra- et intertumorale révèlent une véritable trajectoire évolutionnaire des tumeurs bronchiques. Celles-ci subissent d'abord des événements troncs apparaissant au début de l'évolution tumorale puis des événements branches qui se multiplient avec la masse tumorale (c'est-à-dire l'évolution vers un stade métastatique), donnant lieu à des populations clonales multiples avec des profils moléculaires hétérogènes (Swanton et Govindan 2016). La question qui se pose est alors d'utiliser ces thérapies ciblées avant la multiplication des clones et des événements de branche, c'est-à-dire dès le stade localisé. Autrement dit, il s'agirait d'utiliser les thérapies ciblées en traitement adjuvant. Des essais prometteurs semblent trouver un bénéfice pour le trastuzumab dans les cancers du sein localisés, des essais sont en cours pour les inhibiteurs de l'EGFR ou les inhibiteurs de ALK dans les cancers pulmonaires.

Enfin une piste plus théorique pour l'instant, mais fondamentale, consiste à comprendre comment différencier les « mutations drivers » des « mutations passagers » et comprendre quels facteurs (micro-environnement, épigénétique, environnement) influencent la transformation d'un type de mutation à l'autre, permettant à des « mutations passagers » de devenir des addictions oncogéniques, lorsque l'addiction oncogénique de la cellule tumorale est inhibée (Marx 2014).

Pour les maladies à addiction oncogénique multiple, qui présentent de multiples mutations génétiques (charge mutation-

nelle forte), généralement générées par le tabac, c'est l'immunothérapie qui semble être au contraire une piste sérieuse. Quand on reprend le diagramme de Hanahan et Weinberg sur les propriétés des cellules cancéreuses, on constate que les thérapies ciblées et l'immunothérapie répondent à des mécanismes complètement différents de la cellule tumorale. Alors que les thérapies ciblées sont une réponse à la capacité de la cellule tumorale à éviter les signaux d'apoptose et à poursuivre sa croissance grâce à sa dépendance à une addiction oncogénique, l'immunothérapie est une réponse à la capacité de la cellule tumorale à éviter la capacité du système immunitaire à détecter et détruire les cellules cancéreuses. Cette différence de mécanisme est d'autant plus intéressante que les premiers essais semblent montrer que l'immunothé-

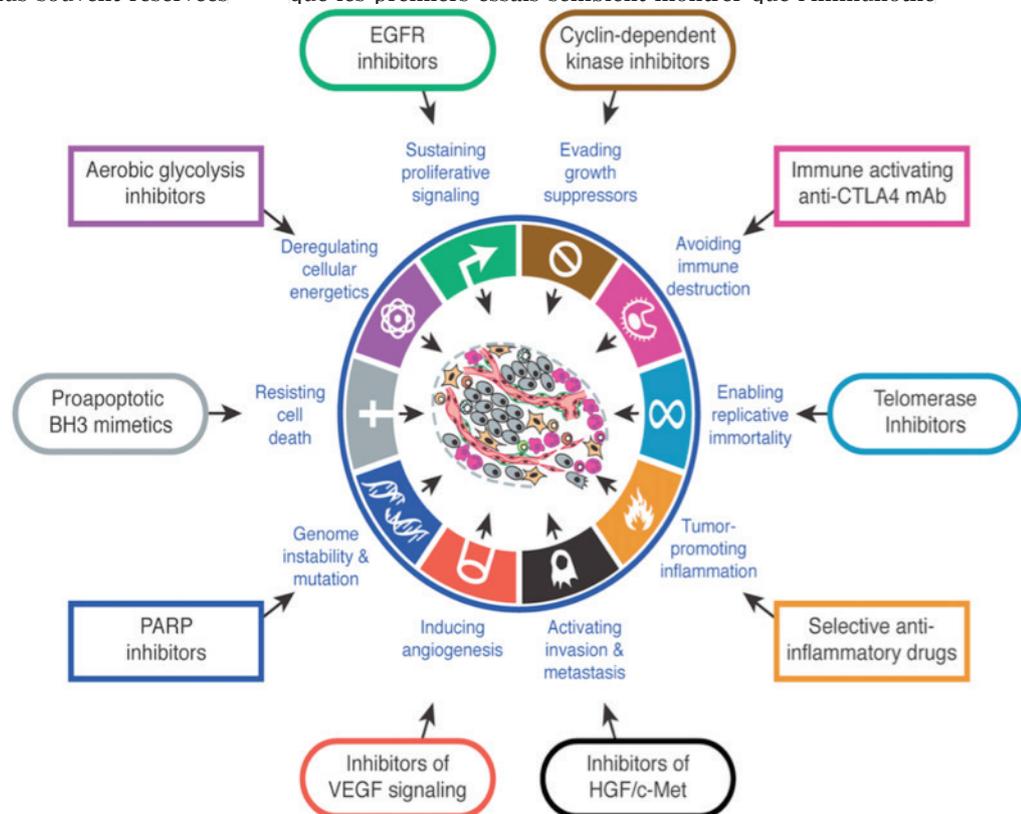


Figure 6 : Ciblage thérapeutique des caractéristiques des cellules tumorales - (Hanahan et Weinberg 2011)

rapie est plus efficace dans les cancers sans addiction oncogénique. Ainsi, l'immunothérapie dans les cancers bronchiques, comme le nivolumab (Brahmer et al. 2015), est indiquée et semble plus efficace en priorité dans les adénocarcinomes bronchiques non mutés et dans les carcinomes épidermoïdes (qui n'ont pas d'addiction oncogénique).

Nous n'avons pas suffisamment d'espace ici pour rentrer dans une présentation détaillée de l'immunothérapie. Si elle diffère radicalement des thérapies ciblées au sens où elle ne cible pas des mécanismes d'addiction oncogénique mais

MÉDECINE DE PRÉCISION ET MÉDECINE DES SYSTÈMES : LA MÉDECINE PERSONNALISÉE SE TROMPE-T-ELLE DE CIBLE ?

des points de contrôle du système immunitaire, elle fait tout de même partie aujourd'hui de la médecine de précision, puisqu'il semble qu'elle ne soit efficace qu'en présence de certains biomarqueurs et que son administration ait vocation d'être discutée en fonction de la présence - ou non - de certains biomarqueurs. C'est ainsi par exemple que le pembrolizumab, un inhibiteur anti-PD1, semble surtout efficace pour les patients présentant un marquage PDL1 fort en immunohistochimie (Reck et al. 2016).

5.3 Quelle place pour les thérapies ciblées au sein de la médecine personnalisée aujourd'hui ?

Sur le plan thérapeutique, l'apparition des thérapies ciblées constitue un vrai progrès vers une oncologie plus personnalisée. Les thérapies ciblées sont en effet efficaces sur les tumeurs à addiction oncogénique unique / forte, même si cette efficacité est limitée dans le temps et dans l'espace. De manière plus générale, les thérapies ciblées viennent encore complexifier l'algorithme thérapeutique de prise en charge des cancers, puisqu'elles n'excluent pas le recours à d'autres types de thérapies plus conventionnelles (chimiothérapie, radiothérapie). C'est ainsi qu'une patiente atteinte d'un adénocarcinome bronchique ALK réarrangé peut recevoir une première ligne de traitement par crizotinib, puis une deuxième ligne par céritinib puis un inhibiteur de troisième génération, en alternance avec plusieurs lignes de chimiothérapie et éventuellement des traitements complémentaires locaux, comme la radiothérapie. C'est un deuxième sens de la personnalisation à laquelle les thérapies ciblées aboutissent, en complexifiant la prise en charge individuelle des stratégies thérapeutiques.

Sur un plan plus théorique, la remise en cause du concept d'addiction oncogénique nous permet de remettre en cause un certain nombre d'évidences présentées par la médecine des 4P. La première est que le cancer semble échapper à toute forme d'essentialisation moléculaire : aucun cancer n'est défini par une anomalie moléculaire essentielle, qui serait une addiction oncogénique. Au contraire, le concept d'addiction oncogénique est un concept dynamique dans le temps et même pour les maladies à addiction oncogénique unique, l'apparition de résistances secondaires peut faire émerger de nouvelles addictions oncogéniques dans le temps et dans l'espace (hétérogénéité intra- et intertumorale).

De la même manière, il semble que le rêve d'une classification moléculaire⁷ fondée sur l'identification d'addictions oncogéniques n'ait pas de sens. Cette classification moléculaire n'a pas de sens d'abord parce qu'il semble que, même s'il existe très certainement de nombreuses « mutations drivers » et/ou « actionnables » à identifier, tous les cancers ne possèdent pas une addiction oncogénique. Mais même pour les cancers à addiction oncogénique, les phénomènes de redondance fonctionnelle conduisent forcément à l'apparition de résistances

secondaires dans différentes populations sous-clonales dans le temps et dans l'espace qui interdisent toute classification moléculaire statique. En effet, comment classer des populations sous-clonales qui ne partagent pas toutes les mêmes caractéristiques moléculaires et dont les caractéristiques vont évoluer après chaque nouveau traitement ? De ce point de vue, il est frappant de remarquer que la communauté scientifique s'est emparée du concept de « mutation actionnable », qui porte intrinsèquement cette dimension dynamique et qui ne saurait se réduire ni au concept de « mutation driver » ni à celui « d'addiction oncogénique ». En effet, au sens le plus large (Carr et al. 2016), une « mutation actionnable » peut être définie comme une modification de l'ADN dont on s'attend, si elle est détectée dans la tumeur d'un patient, à ce qu'elle permette d'affecter - voire de modifier - la réponse du patient au traitement. On voit bien dans cette définition très large que le caractère actionnable d'une mutation repose sur plusieurs éléments : il faut d'une part qu'il existe une forme de dépendance entre une mutation particulière et le développement de la tumeur et d'autre part, qu'il existe une thérapie pouvant potentiellement cibler cette mutation. Autrement dit, le caractère actionnable d'une mutation dépend d'un grand nombre de paramètres plus ou moins contingents : a) du contexte de la tumeur (une même mutation n'est pas actionnable dans tous les cancers) ; b) de la possibilité et la méthode de détection de la mutation ; c) de l'évolutivité de la tumeur (une mutation actionnable à un temps t peut devenir non actionnable à un temps t') ; d) de l'existence de thérapies ciblées pouvant actionner cette mutation. Une « mutation driver » peut ainsi devenir une « mutation passager », c'est-à-dire passer du statut de cible pouvant être actionnée par une thérapie ciblée, à un statut de « mutation passager », lorsque la cellule tumorale trouve des moyens d'échapper à la pression thérapeutique et développe des mutations de résistance. Inversement, une « mutation driver » n'est pas forcément une « mutation actionnable ». C'est le cas de tous les drivers oncogéniques pour lesquels on n'a pas encore élaboré de thérapie ciblée efficace (comme le driver KRAS par exemple). Et enfin, c'est ainsi qu'il n'est pas nécessaire d'être une « mutation driver » pour être une « mutation actionnable » (c'est l'exemple de l'addiction non oncogénique – ces addictions qui sont ciblables mais non impliquées en soi dans l'ontogenèse). La notion de « mutation actionnable » est donc un concept en tension qui est emblématique de l'impossibilité d'une essentialisation moléculaire du cancer et du développement de nosographies moléculaires rigides.

En revanche, il semble bien qu'on puisse identifier, au sein d'un même sous-type, des mécanismes d'oncogenèse fondamentalement différents qui appellent des réponses thérapeutiques personnalisées fondamentalement différentes. C'est ainsi qu'on peut reconceptualiser le cancer du poumon comme un ensemble de maladies hétérogènes, avec d'une part des tumeurs à addiction oncogénique unique pouvant

7 - A noter d'ailleurs qu'à l'exception de quelques tentatives de classification (West et al., 2012), il n'existe pas à proprement parler de classification moléculaire des cancers du poumon.

répondre à des thérapies ciblées (typiquement les adénocarcinomes bronchiques des femmes jeunes et asiatiques à charge mutationnelle faible) et d'autre part des tumeurs à addiction oncogénique multiple répondant plutôt à l'immunothérapie (typiquement les carcinomes épidermoïdes et certains adénocarcinomes pulmonaires des hommes de plus de cinquante ans, fumeurs ou anciens fumeurs, à charge mutationnelle forte liée aux mutations induites par le tabac) et enfin des maladies ne répondant à aucun de ces deux mécanismes principaux.

5 – Conclusion

Les thérapies ciblées sont parfois présentées comme une révolution dans la prise en charge du cancer. Elles constituent une arme thérapeutique redoutable, qui a transformé le pronostic de certains patients. Ainsi, alors que la médiane de survie des cancers du poumon non à petites cellules métastatiques est environ d'un an, parmi ceux qui sont porteurs d'un réarrangement ALK et susceptibles de recevoir plusieurs lignes de thérapie ciblée, la médiane de survie est d'environ sept ans (Duruiseaux et al. 2017). Il faut néanmoins apporter une nuance bien réelle à ces succès. En effet, les thérapies ciblées s'appuient sur le concept d'addiction oncogénique, qui ne concerne probablement qu'une partie des cancers. Par ailleurs, le concept d'addiction oncogénique constitue une simplification de la réalité biologique du cancer et ne tient pas compte des phénomènes de redondance et de robustesse qui expliquent l'apparition quasi inéluctable de résistances secondaire.

Il nous semble donc que la médecine de précision a vocation de s'affranchir, au moins en partie, du modèle des thérapies ciblées, pour s'approcher de ses objectifs de médecine personnalisée, en prenant en considération d'autres mécanismes d'oncogenèse (les maladies à addiction oncogénique multiple) et en permettant la compréhension des mécanismes de résistances secondaires. Autrement dit, pour devenir véritablement personnalisée et permettre à chacun de recevoir le bon médicament au bon moment à la bonne dose, il est nécessaire que la médecine de précision s'appuie davantage sur les outils théoriques de la médecine des systèmes.

REMERCIEMENTS

Je remercie tous les participants de la journée d'étude sur la médecine personnalisée du 13 juin 2016, à l'Institut de Recherches Philosophiques de Lyon, pour leurs retours précieux sur ce travail.

MÉDECINE DE PRÉCISION ET MÉDECINE DES SYSTÈMES : LA MÉDECINE PERSONNALISÉE SE TROMPE-T-ELLE DE CIBLE ?

RÉFÉRENCES

- ANTMAN, Elliott, WEISS, Scott, LOSCALZO, Joseph. 2012. Systems pharmacology, pharmacogenetics, and clinical trial design in network medicine. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*, 4(4), 367–383. [Lien](#)
- AUFFRAY, Charles, CHEN, Zhu, HOOD, Leroy. 2009. Systems medicine: the future of medical genomics and healthcare. *Genome Medicine*, 1(1), 2-3. [Lien](#)
- BARABÁSI, Albert-Laszlo, GULBAHCE, Natali, LOSCALZO, Joseph. 2011. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nature Reviews Genetics*, 12 (1) 56-68. [Lien](#)
- BARABÁSI, Albert-Laszlo, OLTVAI, Zoltan. N. 2004. Network biology: understanding the cell's functional organization. *Nature Reviews Genetics*, 5, 101-113. [Lien](#)
- BARLESI, Fabrice, et al. 2016. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet*, 387 (10026), 1415-1426. [Lien](#)
- de BONO, Johann S., ASHWORTH, Alan. 2010. Translating cancer research into targeted therapeutics. *Nature*, 467 (7315), 543-549. [Lien](#)
- BOSC, Cecile, et al. 2015. Rebiopsy during disease progression in patients treated by TKI for oncogene-addicted NSCLC. *Targeted Oncology*, 10(2), 247-253. [Lien](#)
- BRAHMER, Julie, et al. 2015. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *The New England Journal of Medicine*, 373(2), 123-135. [Lien](#)
- CARR, T. Hedley, et al. 2016. Defining actionable mutations for oncology therapeutic development. *Nature Reviews Cancer*, 16 (5), 319-329. [Lien](#)
- CATENACCI, Daniel V.T. 2015. Next-generation clinical trials: Novel strategies to address the challenge of tumor molecular heterogeneity. *Molecular Oncology*, 9 (5), 967-996. [Lien](#)
- CHANG, John W. C., et al. 2015. Early radiographic response to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor in non-small cell lung cancer patients with epidermal growth factor receptor mutations: A prospective study. *Biomedical Journal*, 38(3), 221-228. [Lien](#)
- COX, Adrienne D., DER, Channing J. 2010. Ras history: The saga continues. *Small GTPases*, 1(1), 2-27. [Lien](#)
- DANG, Chi V., REDDY, E. Premkumar, SHOKAT, Kevan M., SOUCEK, Laura. 2017. Drugging the “undruggable” cancer targets. *Nature Reviews Cancer*, 17(8), 502-508. [Lien](#)
- DARRASON, Marie. 2014. *Y a-t-il une théorie génétique de la maladie ?*. Thèse de doctorat. Université Paris 1 Panthéon-Sorbonne.
- DE GRANDIS, Giovanni, HALGUNSET, Vidar. 2016. Conceptual and terminological confusion around personalised medicine: a coping strategy. *BMC Medical Ethics*, 17(1). [Lien](#)
- DURUISSEAUX, Michaël, et al. 2017. Overall survival with

MÉDECINE DE PRÉCISION ET MÉDECINE DES SYSTÈMES : LA MÉDECINE PERSONNALISÉE SE TROMPE-T-ELLE DE CIBLE ?

- crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget*, 8(13), 21903-21917. [Lien](#)
- ERLER, Janine T., LINDING, Rune. 2010. Network-based drugs and biomarkers. *The Journal of pathology*, 220(2), 290-296. [Lien](#)
- FRANTZ, Simon. 2005. Drug discovery: playing dirty. *Nature*, 437(7061), 942-943. [Lien](#)
- FRIBOULET, Luc, et al. 2014. The ALK inhibitor ceritinib overcomes crizotinib resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Discovery*, 4(6), 662-673. [Lien](#)
- GROENENDIJK, Floris H., BERNARDS, René. 2014. Drug resistance to targeted therapies: Déjà vu all over again. *Molecular Oncology*, 8(6), 1067-1083. [Lien](#)
- HANAHAN, Douglas et WEINBERG, Robert A. 2011. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 144(5), 646-674. [Lien](#)
- HAS. 2014. *Guide méthodologique : Test compagnon associé à une thérapie ciblée - Annexe scientifique*.
- HOBBS, G. Aaron, WITTINGHOFER, Alfred, DER, Channing J. 2016. Selective Targeting of the KRAS G12C Mutant: Kicking KRAS When It's Down. *Cancer Cell*, 29(3), 251-253. [Lien](#)
- HOOD, Leroy, FLORES, Mauricio. 2012. A Personal View on Systems Medicine and the Emergence of Proactive P4 Medicine: Predictive, Preventive, Personalized and Participatory. *New Biotechnology*, 29(6), 613-624. [Lien](#)
- INCa. 2016. *Les thérapies ciblées dans le traitement du cancer en 2015 / Etats des lieux et enjeux, appui à la décision*.
- KAWAMURA, Takahisa, et al. 2016. Rebiopsy for patients with non-small-cell lung cancer after epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor failure. *Cancer Science*, 107(7), 1001-1005. [Lien](#)
- KITANO, Hiroaki. 2002. Systems Biology: A Brief Overview. *Science*, 295(5560), 1662-1664. [Lien](#)
- KITANO, Hiroaki. 2004. Biological robustness. *Nature reviews Genetics*, 5(11), 826-837. [Lien](#)
- KNUDSON, Albert G. 1971. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 68(4), 820-823. [Lien](#)
- LE TOURNEAU, Christophe. 2012. Edito. *La Lettre du Cancérologue*, XXI (6), 284-288.
- LI, Tianhong, KUNG, Hsing-Jien, MACK, Philip C., GANDARA, David R. 2013. Genotyping and Genomic Profiling of Non-Small-Cell Lung Cancer: Implications for Current and Future Therapies. *Journal of Clinical Oncology*, 31(8), 1039-1049. [Lien](#)
- LUO, Ji, SOLIMINI, Nicole L., ELLEDGE, Stephen J. 2009. Principles of Cancer Therapy: Oncogene and Non-oncogene Addiction. *Cell*, 136(5), 823-837. [Lien](#)
- MARX, Vivien. 2014. Cancer genomes: discerning drivers from passengers. *Nature methods*, 11(4), 375. [Lien](#)
- MOLINA-VILA, Miguel A., et al. 2016. Liquid Biopsy in Non-Small Cell Lung Cancer. *Frontiers in Medicine*, 3. [Lien](#)
- National Research Council (U.S.) (éd.). 2011. *Toward precision medicine: building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease*. Washington D.C. : National Academies Press.
- PAGLIARINI, Raymond, SHAO, Wenlin, SELLERS, William. R. 2015. Oncogene addiction: pathways of therapeutic response, resistance, and road maps toward a cure. *EMBO reports*, 16(3), 280-296. [Lien](#)
- POKORSKA-BOCCI, Anna, et al. 2014. "Personalized medicine": what's in a name?. *Personalized Medicine*, 11(2), 197-210. [Lien](#)
- RAYMOND, Eric. 2014. *Le concept de cible en cancérologie*. Paris: John Euro Libbey Text.
- RECK, Martin, et al. 2016. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 375(19), 1823-1833. [Lien](#)
- SCAGLIOTTI, Giorgio Vittorio, et al. 2008. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 26(21), 3543-3551. [Lien](#)
- SHARMA, Sreenath V., SETTLEMAN, Jeffrey. 2007. Oncogene addiction: setting the stage for molecularly targeted cancer therapy. *Genes & Development*, 21(24), 3214-3231. [Lien](#)
- SILVERMAN, E. K., LOSCALZO, Joseph. 2012. Network medicine approaches to the genetics of complex diseases. *Discovery medicine*, 14(75), 143-52.
- SWAIN, Sandra M., et al. 2015. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*, 372(8), 724-734. [Lien](#)
- SWANTON, Charles, GOVINDAN, Ramaswamy. 2016. Clinical Implications of Genomic Discoveries in Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 374(19), 1864-1873. [Lien](#)
- TAN, Aik-Choon, VYSE, Simon, HUANG, Paul H. 2017. Exploiting receptor tyrosine kinase co-activation for cancer therapy. *Drug Discovery Today*, 22(1), 72-84. [Lien](#)
- TONON, Giovanni. 2008. From oncogene to network addiction: the new frontier of cancer genomics and therapeutics. *Future Oncology*, 4(4), 569-577. [Lien](#)
- TORTI, Davide, TRUSOLINO, Livio. 2011. Oncogene addiction as a foundational rationale for targeted anti-cancer therapy: promises and perils. *EMBO Molecular Medicine*, 3(11), 623-636. [Lien](#)
- TURNER, Nicholas C., REIS-FILHO, Jorge S. 2012. Genetic heterogeneity and cancer drug resistance. *The Lancet Oncology*, 13(4), e178-e185. [Lien](#)
- VOGT, Henrik, ULVESTAD, Elling, ERIKSEN, Thor Eirik,

MÉDECINE DE PRÉCISION ET MÉDECINE DES SYSTÈMES : LA MÉDECINE PERSONNALISÉE SE TROMPE-T-ELLE DE CIBLE ?

GETZ, Linn. 2014. Getting personal: can systems medicine integrate scientific and humanistic conceptions of the patient?: Systems medicine and the patient. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 20(6), 942-952. [Lien](#)

WEINSTEIN, I. Bernard. 2002. CANCER: Enhanced: Addiction to Oncogenes-the Achilles Heal of Cancer. *Science*, 297(5578), 63-64. [Lien](#)

WEINSTEIN, I. Bernard, JOE, Andrew K. 2006. Mechanisms of Disease: oncogene addiction-a rationale for molecular targeting in cancer therapy. *Nature Clinical Practice Oncology*, 3(8), 448-457. [Lien](#)

WEST, Lisandra, et al. 2012. A Novel Classification of Lung Cancer into Molecular Subtypes. *PLoS ONE*, 7(2). [Lien](#)

WOLKENHAUER, Olaf, GREEN, Sara. 2013. The search for organizing principles as a cure against reductionism in systems medicine. *The FEBS journal*, 280 (23), 5938-5948. [Lien](#)

HISTORIQUE

Article initialement soumis le 9 mai 2017.

Article révisé soumis le 19 septembre 2017

Article accepté le 23 novembre 2017.

SITE WEB DE LA REVUE

sites.uclouvain.be/latosensu/index.php/latosensu/index

ISSN 2295-8029

DOI [HTTP://DX.DOI.ORG/10.20416/LSRSPS.V4I2.983](http://dx.doi.org/10.20416/LSRSPS.V4I2.983)

CONTACT ET COORDONNÉES :

Marie Darrason

8 rue Fournet
69006 Lyon

marie.darrason@gmail.com



SOCIÉTÉ DE PHILOSOPHIE DES SCIENCES (SPS)

École normale supérieure

45, rue d'Ulm

75005 Paris

www.sps-philoscience.org

