



La médecine de précision en oncologie : challenges, enjeux et nouveaux paradigmes

Stéphanie Cox¹, Marina Rousseau-Tsangaris², Nancy Abou-Zeid³, Stéphane Dalle⁴, Pierre Leurent⁵, Arnaud Cutivet⁶, Hai-Ha Le⁷, Shady Kotb⁸, Brenda Bogaert⁹, Robert Gardette¹⁰, Yusuf Baran¹¹, Jean-Marc Holder¹², Larisa Lerner¹³, Jean-Yves Blay¹⁴, Alberto Cambrosio¹⁵, Olivier Tredan¹⁶, Patrice Denèfle¹⁷

Disponible sur internet le :
1 février 2019

1. SIRIC LYRICAN, centre Léon-Bérard, 28, rue Laennec, 69373 Lyon cedex 08, France
2. Centre Léon-Bérard, département de la recherche translationnelle et de l'innovation, 28, rue Laennec, 69373 Lyon cedex 08, France
3. Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, 9, rue Guy-Moquet, BP 90003, 94803 Villejuif cedex, France
4. Centre hospitalier Lyon-Sud, hospices civils de Lyon, université Claude-Bernard-Lyon, Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon (CRCL), service de dermatologie, 165, chemin du grand Revoyet, 69495 Pierre-Bénite cedex, France
5. Voluntis, 22, quai Gallieni, 92150 Suresnes, France
6. Cancéropôle Lyon Auvergne-Rhône-Alpes, bâtiment DOMILYON, 5^e étage, 321, avenue Jean-Jaurès, 69007 Lyon, France
7. Université de Lyon, 92, rue Pasteur, 69007 Lyon, France
8. German Cancer Consortium (DKTK) Dresden and German Cancer Research Center (DKFZ), Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, Allemagne
9. Université Lyon III, institut de recherches philosophiques de Lyon, 18, rue Chevreul, 69007 Lyon, France
10. Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, 1, rue Descartes, 75231 Paris cedex 05, France
11. Abdullah Gul university, Izmir institute of technology, department of molecular biology and genetics, MBG building, room D308, Gülbağçe Köyü, Urla, 35430 Izmir, Turquie
12. Centre hospitalier régional universitaire de Montpellier, hôpital St-Éloi, SeqOne S.A.S. Institute for Regenerative Medicine & Biotherapy, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier, France
13. PreMed, European Technologies, 117031 Petrovka street, h.17, building 3, Moscow, Russie
14. Centre Léon-Bérard, 28, rue Laennec, 69373 Lyon cedex 08, France
15. McGill university, department of social studies of medicine, 3647, Peel Street, H3A 1X1 Montréal, QC, Canada
16. Centre Léon-Bérard, département de cancérologie médicale, 28, rue Laennec, 69373 Lyon cedex 08, France
17. Institut Roche for research & translational medicine, 30, cours de l'île-Seguïn, 92650 Boulogne-Billancourt, France

Mots clés

Oncologie
Médecine de précision
Essai clinique
Profilage moléculaire
Partage de données
Keywords
Oncology
Precision medicine
Clinical trial
Molecular profiling
Data sharing

Correspondance :

Patrice Denèfle, Institut Roche for research & translational medicine, 30, cours de l'île-Seguïn, 92650 Boulogne-Billancourt, France.
patrice.denefle@roche.com

Precision medicine in oncology: Challenges, stakes and new paradigms

Introduction

L'oncologie médicale a pris, depuis quelques années, un tournant substantiel en intégrant la dimension génomique dans la prise de décision thérapeutique. En raison de l'accès aux technologies de séquençage (exome complet, séquençage ciblé du génome, séquençage de l'ARN, ADN circulant...) facilité par la mise en place de plateformes de biologie moléculaire et la diminution des coûts par échantillon, la caractérisation moléculaire est devenue un outil supplémentaire à la disposition du clinicien, s'ajoutant au diagnostic histologique et immunohistochimique et aux données d'imagerie radiologique. Cette approche moléculaire a permis d'identifier de nouvelles formes nosologiques et permet, au-delà de l'aspect cognitif, de renseigner sur les altérations qui sont à prendre en compte dans les décisions thérapeutiques (biomarqueurs prédictifs, activation de voies spécifiques, mutations de résistance). C'est dans ce contexte de profond et rapide changement de pratique médicale et scientifique qu'il a été proposé de réfléchir collectivement aux nouveaux enjeux sous la forme d'un *workshop* à l'occasion de Biovision qui s'est tenu à Lyon, du 4 au 6 avril 2017. Biovision est un forum international dédié à la Santé et aux Sciences de la vie, qui réunit sur quelques jours des communautés scientifiques, académiques et industrielles dans le but d'accélérer l'innovation. Lors de la 12^e édition en avril 2017, le CLARA, l'Institut Roche ainsi que le SIRIC de Lyon ont donc organisé un *workshop* autour de la médecine de précision (« *Precision medicine in oncology: challenges, stakes and new paradigms* »). Des experts ainsi que des participants de différents horizons ont échangé sur le sujet afin de proposer des mesures clé.

Les essais cliniques de médecine moléculaire

La médecine dite de « précision » a profondément modifié le parcours de soins en cancérologie, en impactant directement les décisions du médecin mais aussi en imposant de nouvelles contraintes au patient (notamment avec la nécessité d'obtenir du matériel tumoral de bonne qualité). Le terme de précision repose sur la mise en évidence d'altération(s), potentiellement « *driver* », permettant d'orienter la décision thérapeutique vers une thérapie ciblée (visant soit directement cette altération, soit la voie de signalisation qui se trouve dérégulée). Le développement de cette nouvelle approche ne peut se faire sans l'appui d'essais cliniques. Schématiquement, il en existe deux sortes, « panier » (*basket*) ou « parapluie » (*umbrella*) [1]. Les essais « panier » évaluent l'efficacité d'une molécule ciblant une altération donnée, dans différents types de cancers. Les essais « parapluie », quant à eux, évaluent différentes molécules mais se focalisent sur un seul type de cancer. Loin d'appréhender la complexité génomique (ADN vs ARN, hétérogénéité tumorale, mutation non-driver...), ces essais sont nécessaires pour évaluer le bénéfice des traitements guidés par le séquençage

tumoral face aux traitements conventionnels. Le premier essai de nature génomique a été mené par le Centre Intégré du MD Anderson (États-Unis) en 2010, et depuis on dénombre plus de cinquante essais de ce type dans le monde [2]. La France n'est pas en reste dans cette nouvelle ère de médecine de précision, avec des essais importants menés par l'Institut Gustave-Roussy (MOSCATO), l'Institut Curie (SHIVA) ou encore le Centre Léon-Bérard (ProfilER).

Une quarantaine de ces programmes est spécialement dédiée à la mise en évidence d'anomalies génomiques pour la prescription de thérapie ciblée, dont une trentaine spécifiquement pour les essais de phase I (*tableau 1*). En France, dans le programme MOSCATO, une biopsie a été réalisée spécifiquement pour la réalisation d'une étude par CGH et NGS. Dans ce programme, sur 843 patients ayant bénéficié d'une caractérisation moléculaire de leur tumeur, une anomalie moléculaire actionnable a pu être identifiée chez 411 patients (soit 49 % des cas ayant bénéficié d'une caractérisation moléculaire). Seuls 199 patients sur les 843 (23 %) ont cependant reçu une thérapie personnalisée ou un essai de phase I adapté [3].

Dans le programme ProfilER du centre Léon-Bérard, ayant reçu un fort soutien du SIRIC lyonnais (Site de Recherche Intégrée sur le Cancer de Lyon ; Labellisation 2011), plus de 2000 patients ont été inclus, et les inclusions sont toujours en cours [4]. À ce jour, plus de 2676 tumeurs ont pu être analysées, essentiellement des cancers colorectaux (10 %), des cancers mammaires (9 %), des cancers ORL (7 %), des cancers du système nerveux central (7 %), et des sarcomes (6 %). Les profils moléculaires de 1944 tumeurs ont été réalisés, et 643 patients ont pu recevoir une recommandation de traitement lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire moléculaire. Environ 35 % des patients ont reçu un traitement de thérapie ciblée. Plus de 300 tumeurs présentaient plus de 2 altérations moléculaires d'intérêt. Les anomalies les plus fréquentes concernaient les gènes *PIK3CA* ($n = 138$; 8 %), *KRAS* ($n = 121$; 7 %), *CDKN2A* ($n = 148$; 9 %) et *PTEN* ($n = 42$; 3 %).

La première étude publiée qui a posé la question de l'intérêt clinique de la médecine de précision est l'essai SHIVA, promu par l'Institut Curie. Dans cet essai, les patients ayant des cancers avancés étaient inclus et avaient une biopsie systématique d'une des lésions métastatiques. Près de 200 patients ont finalement été randomisés entre un traitement ciblé sur une anomalie moléculaire donnée (génomique ou protéique détectée par IHC) et un traitement considéré comme standard par l'investigateur (comme la chimiothérapie). L'objectif principal de cette étude n'a pas été atteint, sans supériorité du bras expérimental par rapport au bras de référence [5]. Ce type d'étude n'est pas simple sur le plan méthodologique et ce résultat négatif doit être interprété avec beaucoup de précaution et peut s'expliquer par différents facteurs. En effet, on peut citer par exemple : l'accès à un nombre limité de thérapies ciblées, la réponse limitée d'une thérapie ciblée sur des tumeurs

TABLEAU I

Liste des essais basés sur le profilage moléculaire ou évaluant le bénéfice clinique d'un traitement sur la base d'un profil moléculaire. Ces essais sont issus d'une recherche par mots clés en avril 2018 sur clinicaltrials.gov, sans distinction de leur statut (à venir, ouvert ou clos)

NCT Number	Title	Acronyme	Type de tumeur	Nombre de patients	Publication
NCT02808884	Cancer DNA Screening Pilot Study (CANDACE)	CANDACE	Valeur prédictive d'un test sur de l'ADN circulant à partir d'une prise de sang	1000	
NCT02780128	Next Generation Personalized Neuroblastoma Therapy	NEPENTHE	Neuroblastome	94	
NCT01726582	Pancreas Cancer: Molecular Profiling as a Guide to Therapy Before and After Surgery ("Personalized Medicine")		Adénocarcinome du pancréas	130	
NCT03155620	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphomas, or Histiocytic Disorders (The Pediatric MATCH Screening Trial)	MATCH	Tumeur solide en rechute ou réfractaire; Lymphome Non-Hodgkinien; Maladie histiocytaire	1500	
NCT02465060	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial)	MATCH	Tumeur solide en rechute ou réfractaire; Lymphome ou myélome multiple	6452	
NCT02624973	Personalized TREATment of High-risk MAMmary Cancer – the PETREMAC Trial	PETREMAC	Cancer du sein	200	
NCT03089554	Evaluating Genomic Testing in Human Cancer & Outcomes of Targeted Therapies		Toute tumeur réfractaire métastatique	93	
NCT02955082	The BARCODE 2 Study – The Use of Genetic Profiling to Guide Prostate Cancer Treatment	BARCODE2	Cancer de la prostate	450	
NCT02029001	Adapting Treatment to the Tumor Molecular Alterations for Patients With Advanced Solid Tumors: My Own Specific Treatment	MOST	Toute tumeur solide en progression	560	
NCT02299999	SAFIRO2_Breast - Efficacy of Genome Analysis as a Therapeutic Decision Tool for Patients With Metastatic Breast Cancer	SAFIRO2_Breast	Cancer du sein métastatique	1460	[15]
NCT03239015	Efficacy and Safety of Targeted Precision Therapy in Refractory Tumor With Druggable Molecular Event		Toute tumeur réfractaire	60	
NCT02410863	Biopsy- and Biology-driven Optimization of Targeted Therapy in Subjects With Advanced Melanoma	BOTTOM	Mélanome avancé	70	
NCT01196247	A Study of Therapy Selected by Molecular/Metabolic Profiling in Patients With Previously Treated Metastatic Pancreatic Cancer		Tumeur du pancréas	35	
NCT01566019	Molecular Screening for Cancer Treatment Optimization	MOSCATO 02	Tout cancer en phase métastatique	1035	PFS ≥ 6 mois observée dans 37 % des patients ayants reçu une thérapie ciblée [16]

TABLEAU I (Suite).

NCT Number	Title	Acronyme	Type de tumeur	Nombre de patients	Publication
NCT02613962	Proof-of-Concept Study To Stratify Targeted Therapies Adapted To Molecular Profiling	MAPPYACTS	Tumeur pédiatrique récurrente ou réfractaire ; Leucémie	300	
NCT02864563	Pan-genome Analysis of Neuroblastoma by Comparative Genomic Hybridization and Correlation With Pathology for the Diagnostic and the Prognostic Classification	PHRCNB07	Neuroblastome	500	
NCT02693535	TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer	TAPUR	Tumeur solide avancée ; Lymphome ; Lymphome Non-Hodgkinien ; Myélome multiple	1060	
NCT00851032	Initiative for Molecular Profiling in Advanced Cancer Therapy (IMPACT) Trial, An Umbrella Protocol	IMPACT	Tout cancer en stade avancé	5000	
NCT01505400	Integrated Molecular Profiling in Advanced Cancers Trial	IMPACT/COMPACT	Tumeur en stade avancé du sein, poumon, colon, voies digestives, voies urinaires, gynécologiques, peau ; tumeur rare ou d'origine inconnue ; Patients candidats en phase I	1893	Taux de réponse amélioré pour les patients ayant reçu une recommandation de traitement basé sur les données de profilage moléculaire
NCT02478931	Study of Personalized Cancer Therapy to Determine Response and Toxicity	UCSD_PREDICT	Toute tumeur	2000	
NCT00530192	Molecular Profiling Protocol (SCRI-CA-001)	Bisgrove	Toute tumeur solide en stade avancé	86	27 % (18 patients) ont montré une PFS améliorée suite à une recommandation thérapeutique
NCT02437617	Genomic Profiling Assay in Phase I		Toute tumeur solide en stade avancé	500	Taux de réponse amélioré pour les patients ayant reçu une recommandation de traitement basé sur les données de profilage moléculaire
NCT01856296	A Study to Select Rational Therapeutics Based on the Analysis of Matched Tumor and Normal Biopsies in Subjects With Advanced Malignancies	WINTHER	Toute tumeur solide en stade avancé	200	
NCT01771458	A Randomized Phase II Trial Comparing Therapy Based on Tumor Molecular Profiling Versus Conventional Therapy in Patients With Refractory Cancer	SHIVA	Toute tumeur réfractaire	741	Pas d'amélioration de la PFS avec une thérapie ciblée versus un traitement choisi par un clinicien [5]
NCT01827384	Molecular Profiling-Based Targeted Therapy in Treating Patients With Advanced Solid Tumors	NCI-MPACT	Toute tumeur solide avancée	700	Validation de la faisabilité et de la reproductibilité sur 191 échantillons
NCT02091141	My Pathway: A Study Evaluating Herceptin/Perjeta, Tarceva, Zelboraf/Cotellic, Erivedge, Alecensa, and Tecentriq Treatment Targeted Against Certain Molecular Alterations in Participants With Advanced Solid Tumors	MYPATHWAY	Toute tumeur solide avancée	500	Réponse favorable pour 4 thérapies ciblées administrées sans chimiothérapie sur 230 patients

possédant de multiples altérations, la différence de méthodologie pour l'attribution des thérapies entre les groupes (algorithme versus clinicien) [6].

Les résultats préliminaires de l'étude « MyPathway » ont été publiés en 2018 et sont pour l'instant encourageants [7]. Dans cet essai, le *screening* moléculaire était limité à certaines voies ayant un rôle démontré dans la tumorigénèse (gènes *HER2*, *BRAF*, *EGFR* ainsi que la voie *Hedgehog*). Sur les 251 patients enrôlés d'avril 2014 à novembre 2016, 230 patients présentant 14 types tumoraux différents ont reçu un traitement de thérapie ciblée parmi les 4 proposés. Ces résultats préliminaires indiquent que 23 % des patients ont un taux de réponse objective, critère d'efficacité principal de l'étude. Des réponses durables ont été observées chez des patients atteints de cancers du côlon, de la vessie et des glandes salivaires avec une expression dérégulée de *HER2*, ou des cancers du poumon (NSCLC) avec des mutations de *BRAF V600E*, ou de *PTCH-1/SMO* ou d'*EGFR*. Les inclusions se poursuivent pour atteindre 500 patients et des résultats définitifs, plus affinés seront disponibles dans les années à venir. De nombreux autres essais sont en cours, notamment en Amérique du Nord. Par exemple, de nombreuses anomalies moléculaires sont testées et ciblées dans l'étude NCI-MATCH [8]. Les anomalies moléculaires les moins fréquentes sont ainsi plus systématiquement recherchées, mais cela nécessite l'inclusion de très nombreux patients et donc un effort collaboratif conséquent. Un des objectifs de ce type d'essais (MATCH, mais aussi SAFIRO1 en France) consiste à tester la faisabilité et la logistique nécessaire pour effectuer des essais de type génomique en mobilisant des centaines d'institutions cliniques (plus de 1000 dans le cas de MATCH).

Ces premiers essais ont permis de mettre en exergue des écueils ou des besoins qui ont fait l'objet des discussions lors du *Workshop*.

Éléments de réflexion sur le thème de la médecine de précision

Facilitation dans l'acquisition des données

Rappelons que le projet de séquençage du génome humain, débuté en 1989, a duré 13 ans avec un budget global estimé à 3 milliards de dollars. En un peu moins de 20 ans, le coût du séquençage du génome humain est passé de 100 000 000 dollars à 1000 dollars, et devrait encore baisser dans les années à venir. Il faut cependant pondérer ces chiffres, car ce coût ne concerne que la partie expérimentale de laboratoire et ne tient pas compte de l'infrastructure à déployer pour stocker et analyser les données. L'accès au séquençage étant facilité, les équipes de recherche génèrent des données qu'il faut ensuite traiter avec des algorithmes nouveaux et des infrastructures informatiques de très grande capacité et donc très coûteux, ce qui est finalement à intégrer dans la définition du « coût de séquençage » [9].

En plus de ces évolutions économiques, le temps de manipulation a aussi été considérablement réduit, sans perte de qualité, avec un gain en précision et profondeur. Le séquençage à haut débit de nouvelle génération (NGS) autorise une détection précise et validée de plusieurs dizaines ou centaines de gènes en même temps. Actuellement, la majorité des programmes cliniques de médecine de précision utilise l'ADN tumoral. Dans le futur, l'ARN tumoral (avec la recherche de gènes de fusion) ou les acides nucléiques circulants pourraient s'avérer plus utiles ou plus performants, pour la détection et le suivi des anomalies moléculaires cliniquement pertinentes. Le nombre de gènes présentant un intérêt directement prédictif ou actionnable peut être évalué à quelques centaines sur les 27 000 connus. À titre indicatif, MSK-IMPACT et FoundationOne, les deux panels multi-gènes récemment approuvés par la FDA, possèdent respectivement 468 et 324 gènes. De plus, au stade de la recherche clinique, les avancées technologiques permettent de disposer des données des exomes ou du génome entier (*whole exome sequencing* et *whole-genome sequencing*), à des coûts eux aussi de plus en plus abordables. Les données du génome entier, comparées à celle issues des exomes, sont toutefois obtenues au détriment d'une perte de profondeur dans les données de séquençage. Le traitement, l'interprétation et le stockage de ces informations ne sont néanmoins pas encore tout à fait au même stade de maturation [10].

Complexité des données

La question qui se pose aux cliniciens et aux chercheurs est de savoir comment faire face à la complexité de l'intégration et du tri des données (cliniques, moléculaires, immunologiques), et surtout comment les interpréter (les traduire en termes de décision thérapeutique). Plusieurs centres de lutte contre le cancer ont développé des « bases de connaissances » (« *knowledge bases* », à la différence de simples bases de données) qui sont utilisées comme outils d'aide à l'interprétation des données génomique et à la décision clinique. On peut mentionner *My Cancer Genome*, OncoKB, ou encore CIVIC [11,12] qui demeurent cependant tributaires de l'expertise humaine dans leur développement et utilisation. L'intelligence artificielle pourra sans doute modifier cette situation, et des efforts sont en cours dans ce sens mais il faut reconnaître que nous n'en sommes qu'au début. Déployé sur le sol américain et dans le monde, le système WATSON de la société IBM semble prometteur mais il n'est peut-être pas encore à la hauteur des attentes en termes d'aide au diagnostic [13,14]. Selon les études, on observe des différences dans les recommandations faites par les cliniciens et Watson, suggérant que le système est perfectible. Cette approche nécessite des conditions strictes réglementaires, d'assurance qualité et de reproductibilité afin de développer des algorithmes de décision pertinents pour la routine. De plus, les phénomènes de résistance et de toxicité sont un enjeu majeur dans la prise en charge du patient, et l'arrivée des

nouveaux traitements d'immunothérapie ne fait que complexifier l'implémentation de la médecine de précision. Ainsi, la difficulté réside dans le fait d'être plus précis dans le choix du traitement pour un patient donné, en prenant en compte tous les jeux de données, et notamment la singularité clinique de chaque patient. Au-delà de ce challenge médical, la structuration et l'implication de la bio-informatique sont des éléments clés pour stocker, analyser, partager et intégrer les jeux de données dans l'intérêt du patient et dans le respect de ses droits.

Les prochains essais cliniques moléculaires

Dans les années 2010, le concept d'essai clinique moléculaire a été largement développé avec le décloisonnement des associations classiques « une drogue/un type de cancer », permettant d'offrir de nouvelles options thérapeutiques à des cancers caractérisés par leurs altérations génomiques, et non plus par leur simple classification histopathologique. Une des difficultés rencontrées lors de la mise en œuvre de ces essais est l'accès restreint aux thérapies ciblées. En effet, leur mise à disposition dépend en grande partie de la stratégie de développement des laboratoires pharmaceutiques. Néanmoins, la mise en place des CLIP2 (Centres Labellisés INCa de Phase Précoce qui bénéficient d'un soutien logistique et financier de l'INCa) contribue à améliorer l'accès aux molécules innovantes afin d'augmenter les possibilités d'administration de thérapies dirigées contre des altérations moléculaires spécifiques. Comme mentionné plus haut, une très grande quantité de données est générée et il est à l'heure actuelle nécessaire d'analyser et de savoir exploiter au mieux ces données, pour une meilleure prise en charge du patient. Le partage des données est ainsi apparu comme une approche évidente pour retirer les enseignements et aller plus loin. Des initiatives locales et internationales existent avec des approches variées dans la forme et les informations partagées. De ce constat, venant en parallèle de l'annonce en 2016 du programme France Médecine Génomique 2025, est né un groupe de réflexion appelé OSIRIS (GrOupe inter-SIRIC sur le paRtage et l'Intégration des données clinicobiologiques en cancérologie), à l'initiative des SIRIC (Sites de Recherche Intégrée sur le Cancer ; Labellisation 2011-2012), qui est un programme porté par l'Institut National du Cancer, et financé par l'INCa, l'Inserm et la DGOS. Le groupe a défini une liste de 130 items cliniques et omiques, le « Set OSIRIS », constituant un jeu de données minimales pour le partage de données clinicobiologiques en cancérologie. Cette liste repose sur un modèle conceptuel et temporel de la maladie cancéreuse ayant fait consensus au sein du groupe. Ce travail a abouti à une preuve de concept ayant reçu le soutien de l'INCa, afin de valider la démarche de partage de données selon des critères et des normes prédéfinies [15]. En effet, l'hétérogénéité des données et l'absence d'un socle ontologique sont des écueils majeurs limitant le partage efficace des données. Cette preuve de concept prend aussi en compte la dimension réglementaire

et éthique, et a pour objectif de tester une interface dédiée au dépôt et à l'interrogation des données par les différents centres partenaires actuels (Centre Léon-Bérard, Institut Curie, institut Bergonié, hôpital européen Georges-Pompidou, institut du cancer Montpellier, institut Paoli-Calmettes, Gustave-Roussy, UNICANCER, hôpital Saint-Louis). Ce travail concerté a pour ambition de proposer un référentiel ainsi qu'un modèle opérationnel, efficace et accélérateur de recherche mais surtout bénéfique pour le patient dans le respect des règles sur le partage des données individuelles. Un autre obstacle à surmonter concerne le fait que ce type d'initiative « nationale » comme OSIRIS devrait pouvoir s'articuler à d'autres initiatives du même type mais au niveau international, et ce d'autant plus que plusieurs essais multicentres sont justement de nature internationale.

La formation dans le domaine : biologie moléculaire et bio-informatique

Les oncologues de demain ne pourront plus être formés de la même façon que les oncologues d'aujourd'hui. En effet, les futurs oncologues doivent pouvoir appréhender la biologie moléculaire des tumeurs et devront maîtriser différentes autres disciplines : la bio-informatique et la bio-statistique notamment. Ils ne devront pas en devenir des spécialistes, mais devront être capables de dialoguer avec des experts de ces différentes disciplines qui feront indéniablement partie des professionnels de santé impliqués dans les processus de prise de décision thérapeutique. La mise en place des réunions de concertation pluridisciplinaire moléculaires réunissant notamment des biologistes moléculaires, des cliniciens, des bioinformaticiens et des bio-pathologistes sur une base régulière, est la preuve de la nécessité d'établir une communication efficace pour le bénéfice du patient dans le domaine de la médecine de précision.

Un aspect évoqué avec les différents participants, de par leurs différentes formations ou rattachements, consiste à fournir un effort pour faire bouger les barrières entre le privé et le public. Des propositions concrètes ont été faites sur la formation des étudiants (scientifiques ou médecins) dont l'activité de recherche pourrait être partagée assez tôt dans le processus de découverte, dans le seul but de favoriser l'innovation pour le bénéfice du patient. En termes de formation, et dans le contexte d'évolution mentionné plus haut, favoriser une formation pluridisciplinaire ne peut que mieux préparer les futurs acteurs de la santé aux nouveaux challenges et technologies liées à la médecine de précision. Ces partenariats doivent au préalable définir de façon claire les stratégies et surtout les attentes de chaque partie, celles-ci étant parfois différentes entre une approche académique ou industrielle. Pour aller dans ce sens, et favoriser l'innovation pour le patient, la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer (ARC) présente lors du *workshop* a réaffirmé sa position et sa politique dans ce sens, par le financement d'essais

cliniques académiques et le développement de collaborations avec le privé.

La médecine connectée

La e-médecine ou médecine connectée a récemment connu un essor, avec la démocratisation et banalisation des objets connectés enregistrant l'activité physique ou encore le rythme cardiaque. Les maladies chroniques, comme le diabète, ont bénéficié de ces premières applications. La pathologie cancéreuse, pour certains cancers uniquement, se transforme petit à petit en maladie chronique. Dans le domaine de l'oncologie, le développement d'outils connectés a permis de favoriser la prévention ou améliorer l'état général par la stimulation et le monitoring de l'activité physique adaptée [16]. D'autres systèmes rapprochent le patient de l'équipe médicale, dans le signalement des effets secondaires associés aux nouvelles thérapies ciblées. Répertorier ces effets représente donc une première étape, cependant il faut tendre vers des systèmes permettant d'offrir une réponse ou une solution en temps réel à ces effets indésirables, ce qui est en place dans le cadre d'essais cliniques testant de nouvelles combinaisons de drogues afin d'évaluer le bénéfice pour le patient. Cependant, les outils de prévention dite « tertiaire » sont encore préliminaires. Dans l'absolu, de nouvelles approches doivent être développées pour évaluer en temps réel, par des données biologiques issues du patient, la réponse au traitement ou encore d'éventuelles rechutes. Le rôle du patient dans son parcours de soins évolue et le développement de telles technologies lui fait prendre un rôle central et acteur. Ces approches soulèvent cependant des questions éthiques et réglementaires dans le stockage, l'accès et la manipulation des données monitorées. L'accord du patient et son ressenti, d'être mis « sous observation 24 h/24 » est aussi un paramètre à prendre en compte et non négligeable. Le coût des traitements actuels étant élevé, la question se pose de savoir si de tels dispositifs pourraient avoir un impact économique majeur, en termes d'observance et d'efficacité des traitements, ou au contraire en permettant d'ajuster ou mettre fin à un traitement ne démontrant aucun bénéfice thérapeutique. Une telle étude reste encore à réaliser comme preuve de concept.

Propositions

Les participants à ce *workshop* et co-auteurs de cet article, sont issus de différents instituts privés ou publics. Leur diversité a permis de confronter la vision de chercheurs, cliniciens ou professionnels de santé dans le domaine de la cancérologie mais aussi des sciences humaines et sociales et de l'e-médecine. Les actions proposées par les auteurs sont les suivantes :

- développer l'intelligence artificielle comme outil permettant d'intégrer et analyser les jeux de données complexes afin d'aider à la décision thérapeutique ;
- développer la médecine digitale ou e-médecine :

- à court terme : développer des outils ou applications permettant de monitorer et diminuer en temps réel les effets secondaires,
- à long terme : développer des logiciels ou applications pour monitorer, évaluer et impacter en temps réel sur la réponse au traitement ;
- repenser la formation des oncologues de demain, en intégrant des modules qui permettront de communiquer et échanger avec tous les acteurs impliqués dans le processus de prise de décision thérapeutique ;
- favoriser les partenariats entre le privé et le public, notamment en impliquant les compagnies pharmaceutiques tôt dans le processus de découverte, en favorisant l'immersion d'étudiants (scientifiques ou médecins) dans les compagnies pharmaceutiques (favoriser les financements de thèse de type CIFRE) ;
- favoriser le dialogue avec les agences de régulation, afin d'optimiser le design d'essais cliniques pour le bénéfice du patient (exemple des *workshops* organisés par le FDA).

Conclusions et perspectives

La médecine de précision n'en est qu'à ses débuts, mais elle peut déjà s'appuyer sur une série d'essais cliniques moléculaires qui sont porteurs de réelles avancées, mais qui mettent aussi en exergue des écueils. La démocratisation de la caractérisation moléculaire à haut débit dans la pratique est indéniablement l'objectif du plan Médecine France Génomique 2025, dont deux sites ont été lauréats (SeqOIA en Île-de-France et AURAGEN en Auvergne-Rhône-Alpes). Ces deux labellisations entendent qu'une organisation lisible, efficace, et scientifiquement efficiente soit mise en place, afin de répondre d'abord aux besoins des patients qui sont atteints de maladies rares ou de cancer, puis à tous les patients, en assurant les examens de séquençage du génome à partir de prélèvements sanguins et de tissus en provenance du territoire français dans son ensemble. Dans ce paysage national et international en grande évolution, le *workshop* organisé dans le cadre de Biovision souligne l'importance de la pluridisciplinarité de l'oncologie de demain dans la prise de décision thérapeutique, intégrant la bio-pathologie, la biologie moléculaire et la bio-informatique. L'exploitation des données existantes, issues des différents essais, apparaît comme une priorité et nécessite des infrastructures bio-informatiques afin de faire face aux problématiques de stockage et d'analyse. Le partage des données se présente comme une évidence pour optimiser la recherche, et les actions commencent à se développer dans ce sens. Ce partage impose de prendre en compte de nombreux paramètres dont l'aspect réglementaire dans l'intérêt du patient. Des efforts doivent favoriser les interactions entre le secteur privé et public, tout en assurant la robustesse, la qualité ainsi que l'interopérabilité pour permettre d'interpréter les données selon les mêmes critères. Le partenariat privé-public doit aussi être initié le plus tôt possible, afin d'impliquer

les entreprises dès les étapes initiales de la démarche scientifique et médicale, dans le but d'être le plus efficient possible dans le processus d'innovation. Toutes ces actions ont été proposées afin de mieux préparer les professionnels de santé de demain, faciliter et cadrer le partage de données pour faire face aux nouveaux enjeux des nouvelles thérapies et de l'immunothérapie, et enfin, exploiter au mieux les acquis pour appréhender des problématiques d'hétérogénéité et de résistance des tumeurs. À ce jour, rien n'est acquis et le réel impact pour les patients reste encore à démontrer, en utilisant des outils et une méthodologie comparables.

La médecine de précision ouvre, au-delà des nouvelles questions et des options thérapeutiques, une dimension qui replace le patient au centre de son parcours de soins. Il dispose de plus en plus d'informations sur sa maladie et sa tumeur, et se pose ainsi la question de savoir de quoi il peut disposer ou posséder lui-même. L'information génétique se place-t-elle au même

niveau que les autres informations cliniques disponibles dans son dossier ? Ces nouvelles perceptions et le rôle, participatif ou non, du patient font actuellement l'objet de programmes de recherche de sciences humaines et sociales. L'impact médical pour le patient mais aussi pour l'économie et l'organisation du système de santé sont autant de questions que nous pouvons et devons adresser rapidement de façon rigoureuse et scientifique dans le respect des réglementations et dans un esprit collaboratif.

Remerciements : le SIRIC LYRICAN bénéficie d'un soutien de l'INCa, de la DGOS et de l'Inserm (INCa-DGOS-Inserm_12563). OSIRIS, groupe national de partage et d'intégration des données, a reçu le soutien de l'Institut National du Cancer (INCa_12600).

Déclaration de liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Renfro LA, Sargent DJ. Statistical controversies in clinical research: basket trials, umbrella trials, and other master protocols: a review and examples. *Ann Oncol* 2017;28(1):34-43.
- [2] Kim ES, Herbst RS, Wistuba II, Lee JJ, Blumenschein GR, Tsao A, et al. The BATTLE Trial: personalizing therapy for lung cancer. *Cancer Discov* 2011;1(1):44-53.
- [3] Massard C, Michiels S, Féré C, Le Deley M-C, Lacroix L, Hollebecque A, et al. High-throughput genomics and clinical outcome in hard-to-treat advanced cancers: results of the MOS-CATO 01 trial. *Cancer Discov* 2017;7(6):586-95.
- [4] Tredan O, Corset V, Wang Q, Varnier R, Pacaud C, Torroja A, et al. Routine molecular screening of advanced refractory cancer patients: an analysis of the first 2490 patients of the ProfilER Study. In: ASCO Annual Meeting; 2017 [Available from: <https://www.meetinglibrary.asco.org/record/152168/Abstract>].
- [5] Le Tourneau C, Delord J-P, Gonçalves A, Gavoille C, Dubot C, Isambert N, et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1324-34.
- [6] Tsimberidou AM, Kurzrock R. Precision medicine: lessons learned from the SHIVA trial. *Lancet Oncol* 2015;16(16):e579-80.
- [7] Hainsworth JD, Meric-Bernstam F, Swanton C, Hurwitz H, Spigel DR, Sweeney C, et al. Targeted therapy for advanced solid tumors on the basis of molecular profiles: results from mypathway, an open-label, phase IIa multiple Basket Study. *J Clin Oncol* 2018;36(6):536-42.
- [8] Harris L, Chen A, O'Dwyer P, Flaherty K, Hamilton S, McShane L, et al. Abstract B080: update on the NCI-molecular analysis for therapy choice (NCI-MATCH/EAY131) precision medicine trial. *Mol Cancer Ther* 2018;17(1 Suppl):B080.
- [9] Muir P, Li S, Lou S, Wang D, Spakowicz DJ, Salichos L, et al. The real cost of sequencing: scaling computation to keep pace with data generation. *Genome Biol* 2016;17(1):53.
- [10] Saintigny P, Foy J-P, Ferrari A, Cassier P, Viari A, Puisieux A. Apport et défis des Big Data en cancérologie. *Bull Cancer* 2017;104(3):281-7.
- [11] Chakravarty D, Gao J, Phillips SM, Kundra R, Zhang H, Wang J, et al. OncoKB: a precision oncology knowledge base. *JCO Precis Oncol* 2017;2017.
- [12] Griffith M, Spies NC, Krysiak K, McMichael JF, Coffman AC, Danos AM, et al. CIVIC is a community knowledgebase for expert crowdsourcing the clinical interpretation of variants in cancer. *Nat Genet* 2017;49(2):170-4.
- [13] Rhissorrakrai K, Koyama T, Parida L. Watson for genomics: moving personalized medicine forward. *Trends Cancer* 2016;2(8):392-5.
- [14] Lim S, Lee KB. Use of a cognitive computing system for treatment of cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2017;28(5):e67.
- [15] OSIRIS : projet national sur le partage des données - Les SIRIC | Institut National Du Cancer [Internet]. [cited 2018 May 31 ; available from: <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-la-recherche/Recherche-translacionnelle/Les-SIRIC/OSIRIS-projet-national-sur-le-partage-des-donnees>].
- [16] Crespel C, Brami C, de Boissieu P, Mazza C, Chauvet K, Lemoine A, et al. Évaluation de la faisabilité d'un programme d'activité physique adaptée en hôpital de jour de cancérologie digestive : à partir du point de vue des patients. *Bull Cancer* 2018;105(3):228-33.