

# Recherche clinique Côté Patients

## CANCER DU SEIN

MyPeBS : une étude internationale pour évaluer une nouvelle stratégie de dépistage

## ANALYSE MOLÉCULAIRE

L'ADN au service des patients

## PRATIQUE

C'est quoi la randomisation ?

Les 20 ans  
du Comité de patients

## SOMMAIRE

### Actualité

4 – Les 20 ans du Comité de patients

### Recherche

06 – My PeBS: une étude internationale pour évaluer une nouvelle stratégie de dépistage du cancer du sein

### Mise au point

08 – L'analyse moléculaire des cancers, l'ADN au service des patients

### Pratique

11 – « Idées reçues » - Si dans un essai, mon traitement n'est pas ou plus efficace, je dois quand même le poursuivre jusqu'au bout. Faux

12 – « Période d'essai » - C'est quoi la randomisation ?



**FACE AU CANCER, VOUS AVEZ UN NUMÉRO POUR ÊTRE ÉCOUTÉ ET CONSEILLÉ**

DES PROFESSIONNELS SONT À VOTRE ÉCOUTE DU LUNDI AU VENDREDI DE 9H00 À 19H00 (SERVICE GRATUIT).

**LA LIGUE** **800 940 939** Services & appli gratuits

- ÉCOUTE ET SOUTIEN PSYCHOLOGIQUE
- CONSEILS POUR ACCÉDER À UNE ASSURANCE DE PRÊT
- PERMANENCE JURIDIQUE

pour en savoir plus : [www.ligue-cancer.net](http://www.ligue-cancer.net)

## À PROPOS DU COMITÉ DE PATIENTS

Créé en 1998 par la Ligue nationale contre le cancer, le Comité de patients agit pour favoriser l'implication des patients dans la recherche et pour améliorer les conditions de leur participation dans les essais cliniques.

Le Comité de patients réunit des personnes malades, des anciens malades et des proches de malades. Volontaires et bénévoles, ils sont issus de Comités départementaux de la Ligue et d'associations de patients en cancérologie.

À l'heure actuelle, le Comité réunit plus de 100 personnes qui ont un intérêt partagé pour la recherche clinique. Venant de toutes les régions de France et quel que soit leur parcours professionnel, chaque membre du Comité de patients apporte sa propre expérience de la maladie et des essais cliniques.

L'activité phare du Comité est d'être consulté sur les protocoles d'essais cliniques en cancérologie. L'objectif est principalement de relire et d'améliorer les notes d'information destinées aux patients sollicités pour participer aux essais. Ces derniers peuvent ainsi prendre une décision quant à leur participation (ou pas) en toute connaissance de cause, selon les principes du consentement libre et éclairé.

L'autre activité importante du Comité est de représenter les personnes malades auprès de l'ensemble des acteurs de la recherche médicale. L'objectif du Comité est de faire entendre la voix des personnes malades pour que soient pris en compte leurs besoins et leurs attentes à tous les stades d'élaboration et de réalisation des essais.

Si vous souhaitez intégrer le Comité de patients, adressez un e-mail à : [comiterelecture@ligue-cancer.net](mailto:comiterelecture@ligue-cancer.net). Indiquez vos motivations et vos disponibilités, ainsi que vos coordonnées complètes. Le Comité de patients prendra directement contact avec vous pour vous permettre dans certaines conditions de l'intégrer.

Si vous souhaitez disposer d'exemplaires supplémentaires, n'hésitez pas à nous contacter par mail : [comiterelecture@ligue-cancer.net](mailto:comiterelecture@ligue-cancer.net)  
Les numéros de Recherche Clinique Côté Patients sont téléchargeables gratuitement sur le site de la Ligue : [www.ligue-cancer.net](http://www.ligue-cancer.net)

### Éditeur : Ligue nationale contre le cancer

14 rue Corvisart – 75013 PARIS – Tél. : 01 53 55 24 00 – Site : [www.ligue-cancer.net](http://www.ligue-cancer.net) – Directrice de la publication : Jacqueline Godet ; Directrice de la rédaction : Agnès Lecas ; Rédactrices : Élodie Bégué, Marie Lanta ; Journaliste : Franck Fontenay ; Relecteurs : Dr Patrick Michaud, Catherine Simonin – Conception et réalisation : RCP Communication, 30 rue des écoles 17200 Royan – Photos et illustrations : BananaStock RF/Getty Images (couverture) ; Laurent Hou (p4) ; alex-mit/Getty Images/iStockphoto (p5) ; MarinaMandarina/Getty Images/iStockphoto (p7) ; aleksey-martynyuk/Getty Images/iStockphoto (p8-9) ; spaxiax/Getty Images/iStockphoto (p12) – Impression : Printcorp, 8 rue Jean-Pierre Timbaud 75011 Paris – Dépôt légal : à parution. Tiré à 9 000 exemplaires.  
Cette lettre d'information relate notamment les sujets abordés lors des assemblées plénières du Comité de patients pour la recherche clinique en cancérologie de la Ligue.  
Coordinatrices du Comité de patients pour la recherche clinique en cancérologie : Marie Lanta ([marie.lanta@ligue-cancer.net](mailto:marie.lanta@ligue-cancer.net)) et Élodie Bégué ([elodie.begue@ligue-cancer.net](mailto:elodie.begue@ligue-cancer.net)).



## TÉMOIGNAGE

# D'avance, merci !

Je ne suis pas malade. Pas encore, sans doute, en raison de quelques comportements présentant des risques avérés pour ma santé ; la nature humaine n'est pas faite que de rationalité... Mais, à défaut de ne pas l'avoir vécu personnellement jusqu'à présent, je connais la maladie. Mes deux grands-pères sont morts d'un cancer, mon père est actuellement touché, mon épouse l'a été. J'ai aussi vécu au cœur des quinze premières années de l'épidémie de sida et je ne saurai faire le compte de toutes celles et tous ceux que j'ai vu partir, certains que je pleure encore aujourd'hui.

Au cours de mon parcours de vie, j'ai pu constater combien la figure du malade a évolué ces trois à quatre dernières décennies. L'épidémie du VIH a été déterminante. Des hommes et des femmes, jeunes pour la plupart, avec tout l'avenir devant eux, se sont mobilisés ; ils se sont révoltés face à l'injustice qui leur était faite de ne pas pouvoir vivre cet avenir. Je me souviens des « zap » d'Act Up-Paris, ces actions chocs et parfois choquantes, qui avaient le grand mérite de mettre les pieds dans les plats du conformisme et de l'immobilisme. Des malades criaient, sifflaient, protestaient, à l'occasion jetaient du faux sang et des cendres, pour faire évoluer les réponses qu'ils jugeaient — souvent avec raison — insuffisantes et inadaptées de la part des pouvoirs publics, des acteurs du système de santé et du corps social dans son ensemble face à une épidémie majeure. Dans le même temps, ces mêmes malades et d'autres construisaient un discours politique sur la santé publique, la recherche médicale et l'organisation des soins, tout en se forgeant une réelle expertise sur toutes ces questions. Cela a contribué à ce que les différents acteurs du système de santé — politiques, administratifs, médecins, soignants, chercheurs — entendent combien le point de vue des patients pouvait et devait être pris en compte.

La mobilisation des personnes infectées par le VIH a été primordiale. Celle des malades atteints de cancers l'a parachevée. Pour plusieurs raisons. Un effet nombre tout d'abord. Les cancers touchent considérablement plus de personnes que le VIH ; la prévalence et l'incidence des premiers sont respectivement 19 et 64 fois plus élevées que celles du second. Un effet social ensuite. Les cancers touchent indistinctement ou presque toutes les classes sociales (quel que soit l'origine, le genre, l'orientation sexuelle, etc.) et, dans une certaine mesure, toutes

les classes d'âge, ce qui n'est pas précisément le cas du VIH. Un effet d'image enfin. Le cancer n'a pas le caractère « sulfureux » qu'a pu avoir, du moins dans les premiers temps de l'épidémie, le VIH. De fait, la mobilisation des malades atteints de cancer a été davantage entendue et acceptée, elle s'est ancrée beaucoup plus en profondeur dans toutes les strates du corps social.

Aujourd'hui, il n'existe quasiment plus une institution relative à la santé dans le domaine des cancers qui n'intègre pas, sous une forme ou un autre, une représentation des malades. Aujourd'hui, les notions de patients acteurs, de patients experts, d'information, de consentement, de décisions partagées, de soins de support sont des réalités tangibles. Aujourd'hui, l'intérêt d'impliquer des malades et des proches dans les projets de recherche médicale, que ce soit dans l'élaboration de ces projets et leur suivi, ou dans la rédaction des documents d'information destinés aux patients, ne fait plus guère question. Tout n'est pas parfait, tant s'en faut, mais les progrès sont patents. Le comité de patients en recherche clinique, initié il y a un peu plus de vingt ans par la Ligue et l'ancêtre d'Unicancer, en témoigne. Ce comité est aujourd'hui reconnu comme un interlocuteur incontournable par les acteurs de la recherche clinique sur

les cancers ; il est devenu en soi un acteur de cette recherche.

Chaque jour, dans les pratiques des professionnels de santé, dans l'organisation des soins, dans les mesures de santé publique prises à tous les niveaux, dans la mise en

œuvre des recherches, les besoins et les attentes des malades sont davantage pris en compte.

Si je deviens malade un jour, d'un cancer ou d'autre chose — les possibilités ne manquent pas ! —, je ne pourrai que remercier toutes celles et tous ceux qui ont œuvré tout au long de ces dernières décennies, et qui continuent de le faire, pour permettre ces évolutions. Car je sais que je serai informé, que je serai entendu, en tout cas que je disposerai des moyens de me faire entendre, que je ne serai pas vraiment seul si je le souhaite, que je pourrai choisir, que je pourrai être aidé et bénéficier de soins qui me conviendront, que je pourrai accéder aux innovations thérapeutiques sans (trop) de retard, que je saurai m'orienter et frapper aux portes qui me sembleront les meilleures.

Mon destin n'en sera peut-être pas modifié, mais j'aurai prise sur la manière de le vivre. Alors, d'avance, merci ! F.F.





## Recherche clinique

# Les 20 ans

# du Comité

# de patients

**Le Comité de patients en recherche clinique a été créé en 1998 par la Ligue nationale contre le cancer, avec la volonté d'améliorer l'information des patients sollicités pour participer à des essais. Depuis, ce comité s'est non seulement développé, mais est devenu un véritable acteur de la recherche. Retour sur une expérience de démocratie sanitaire.**

PAR FRANCK FONTENAY (journaliste)

Les premiers États généraux des malades atteints de cancers, organisés par la Ligue nationale contre le cancer en novembre 1998, ont été un événement fondateur à bien des égards dans l'histoire de la lutte contre la maladie. Pour la première fois, les malades du cancer prenaient la parole, exprimaient leurs attentes et leurs besoins, dénonçaient aussi tout ce qui n'allait pas dans l'organisation de leur prise en charge. Ce fut une prise de parole libératrice, ainsi que l'amorce de bien des revendications et actions. Elle a permis d'enclencher des changements profonds pour l'ensemble des acteurs et des usagers du système de santé. Ceci, y compris dans le champ de la recherche médicale.

Alors que la première loi française, dite Huriot-Sérusclat, réglementant la recherche biomédicale avait déjà dix ans, force était de constater que les conditions de réalisation des essais cliniques en cancérologie étaient alors loin d'être satisfaisantes. L'information préalable au consentement était bien souvent laconique et peu adaptée pour favoriser la bonne compréhension des patients. Ces derniers avaient pour la plupart le sentiment d'être de purs et simples cobayes. Les médecins étaient réticents à leur parler clairement. Quant à les impliquer dans l'élaboration et la réalisation des essais, c'était pour la plupart inimaginable!

C'est fort de ces constats que deux personnes se sont mobilisées pour faire évoluer cette situation : le Dr Françoise May-Levin au sein de la Ligue

et le Pr Dominique Maraninchi, alors président d'Unicancer, la Fédération des centres de lutte contre le cancer (il sera ensuite directeur de l'Institut national du cancer, puis de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Ensemble, dans la foulée des États généraux des personnes malades, ils créent le Comité de patients.

L'objectif initial est de mobiliser le vécu et l'expertise d'un groupe de patients pour améliorer la qualité de l'information délivrée aux patients sollicités pour participer à un essai clinique afin que ceux-ci soient en mesure de prendre une décision relevant d'un choix plus libre et éclairé. À l'époque, c'est un réel pari ! La démarche suscite réticences et défiances. Une partie des acteurs de la recherche, tant du côté des promoteurs que des investigateurs, considèrent qu'il s'agit là d'une ingérence pure et simple des patients. Les débuts sont donc difficiles. Il faut parvenir à convaincre du bien-fondé et de l'intérêt de la démarche. La première année, seuls cinq protocoles sont soumis à la consultation du Comité de patients.

## La reconnaissance de l'INCa

De leur côté, les patients sont convaincus de l'intérêt de leur implication et leur nombre augmente chaque année au sein du Comité. Progressivement, ils structurent leur activité, avec des formations, l'élaboration d'une charte et d'un document d'aide à l'analyse des documents d'information des essais. Le nombre de protocoles relus, émanant essentiellement de promoteurs académiques, augmente lentement mais sûrement. C'est en 2012 que le Comité connaît un véritable bond en avant avec la reconnaissance par l'INCa de l'intérêt de son activité. Parallèlement, les Plans cancers II et III stipulent la nécessité d'associer les patients aux différentes étapes de l'élaboration des essais cliniques. L'INCa décide ainsi de confier à la Ligue le pilotage de la mesure 4.3 du Plan cancer II qui prévoit de « prendre l'avis des comités de patients sur les protocoles de recherche clinique en articulation avec la consultation des comités de protection des personnes ».

Cette reconnaissance conduit un nombre croissant de promoteurs, dont désormais des laboratoires pharmaceutiques, à consulter le Comité. Alors que ses membres avaient relu 37 protocoles en 2011, ce nombre double l'année suivante, passe à 104 en 2014, 140 en 2017 et 192 l'année dernière.

L'action du Comité ne se « limite » pas à la relecture des notes d'information destinées aux patients. Progressivement, il propose ses « services » à toutes les étapes de conception et de réalisation des essais cliniques. Des membres du Comité sont ainsi impliqués dans les travaux d'élaboration de protocoles de recherche. Des promoteurs soumettent également au Comité des lettres d'intention, c'est-à-dire des présentations de projets d'essais, afin de savoir si ces derniers répondent bien aux préoccupations des patients, à leur qualité de vie, et si les conditions de leur réalisation sont adaptées en pratique du point de vue des malades. Enfin, le Comité travaille avec des promoteurs sur des lettres de remerciements aux participants des essais, ainsi que sur des documents présentant les résultats des recherches.

## Une évolution de fond

Vingt ans après sa création, force est de constater que le travail du Comité de patients a porté ses fruits. Tout d'abord, on constate une amélioration globale



*Le Pr Dominique Maraninchi a créé le Comité de patients, avec le Dr Françoise May-Levin de la Ligue.*

des documents d'information destinés aux patients sollicités pour les essais cliniques : dans l'ensemble, ils sont plus complets, plus accessibles et répondent mieux aux besoins d'information des patients. Nul doute que les commentaires des membres du Comité année après année ont conduit les promoteurs à porter davantage attention à ces documents. C'est une satisfaction puisque les patients bénéficient aujourd'hui d'une meilleure information pour prendre leur décision quant à leur participation à un essai.

Ensuite, l'intérêt de la contribution des patients à l'élaboration des protocoles de recherche est désormais reconnu. Un essai qui répond aux attentes des patients et dont les modalités sont compatibles avec une qualité de vie autant préservée que possible a davantage de chance d'être bien accueilli et accepté par les malades auxquels il est proposé.

Enfin, on constate que l'implication des patients dans les différentes étapes d'élaboration et de réalisation des essais cliniques ne fait aujourd'hui plus débat, tant du côté des promoteurs que des investigateurs. C'est aujourd'hui un fait acquis. C'est une évolution de fond à laquelle le Comité de patients, et tous les acteurs associatifs qui le composent, a largement contribué.

## CANCER DU SEIN

# MyPeBS

# Une étude internationale pour évaluer une nouvelle stratégie de dépistage

**L'étude MyPeBS vient de commencer dans 5 pays européens, dont la France. Cette étude vise à comparer le dépistage standard du cancer du sein à un dépistage personnalisé en fonction du risque individuel de chaque femme. L'étude prévoit d'inclure 85 000 participantes, dont 20 000 en France. Elle concerne des femmes âgées de 40 à 70 ans. Présentation.**

PAR **BASTIEN MAZER** (journaliste)

En France, le dépistage organisé du cancer du sein repose sur une mammographie que les femmes âgées de 50 à 74 ans sont invitées à réaliser tous les deux ans. Il a été montré que ces modalités de dépistage permettent globalement de réduire la mortalité par cancer du sein. En revanche, le rapport bénéfice/risque d'un tel dépistage, à l'échelle de la population, reste controversé. En effet, plusieurs écueils ont été identifiés : la sensibilité n'est pas optimale puisqu'entre 16 % et 35 % des cancers détectés sont dits d'intervalle, c'est-à-dire dépistés alors que la précédente mammographie était considérée comme normale ; par ailleurs, de 3 % à 14 % des anomalies détectées sont des « faux positifs » qui, après biopsie, s'avèrent bénignes, conduisant à des examens supplémentaires et une anxiété inutile pour les femmes concernées ; le dépistage actuel pose également la question des surdiagnostics, c'est-à-dire la détection de cancers bien réels mais qui n'auraient pas ou peu évolués, qui font que des femmes sont surtraitées ; enfin, la mammographie induit un risque de cancer du sein en raison de l'exposition aux rayonnements utilisés. Ce risque est extrêmement faible, mais se doit d'être pris en compte.

Pour toutes ces raisons, il apparaît logique de chercher à savoir si des modalités différentes de dépistage permettraient d'améliorer l'efficacité et la qualité de ce dernier. C'est l'objectif de l'étude MyPeBS qui vient d'être lancée dans cinq pays : Belgique, France, Israël, Italie et Royaume-Uni. Financée par l'Union européenne, l'étude est coordonnée par Unicancer.

### Détermination du risque

Cette étude compare deux approches : le dépistage standard en vigueur dans chacun des pays participants d'une part, un dépistage basé sur le risque individuel de cancer du sein d'autre part. Les femmes participantes sont réparties par tirage au sort entre l'une ou l'autre modalités de dépistage. Elles sont alors suivies pendant quatre ans.

Le risque individuel est déterminé en prenant en compte plusieurs éléments :



l'âge, les antécédents familiaux, le statut hormonal et la densité mammaire à la mammographie. En complément, il est réalisé un génotypage, c'est-à-dire, une analyse de l'ADN, à partir d'un prélèvement de salive. Ce test génétique vise à rechercher des polymorphismes mononucléotidiques (des variations au sein de l'ADN) qui sont associés au risque de développer un cancer du sein.

À partir de ces différents éléments, le risque est classé selon 4 catégories, correspondant chacune à une modalité de dépistage. En cas de risque considéré faible, une seule mammographie sera proposée à la fin du suivi. Les femmes présentant un risque moyen passent une mammographie et, pour celles ayant une densité mammaire élevée, une échographie tous les deux ans. Pour celles avec un risque élevé, la mammographie est annuelle, ainsi que l'échographie en cas de densité mammaire élevée. Enfin, les femmes présentant un risque très élevé ont une mammographie annuelle, ainsi qu'une IRM elle aussi annuelle jusqu'à leurs 60 ans.

### 30 départements

L'objectif de l'étude est de « déterminer si le dépistage personnalisé permet d'être au moins aussi efficace que le dépistage standard en termes de détection des cancers du sein, notamment ceux à un stade avancé, explique le Dr Suzette Delaloge, coordonnatrice de MyPeBs. Nous espérons parvenir à montrer que

*la stratégie personnalisée est plus performante, qu'elle permet de détecter davantage de cancers, qu'elle limite les surdiagnostics et les faux positifs, et qu'elle est coût-efficace. »*

Il est prévu d'inclure 85 000 femmes dans cette étude, dont 20 000 en France. Il s'agit de femmes âgées de 40 à 70 ans, sans antécédent de cancer du sein et sans facteurs de haut risque connu pour ce cancer (mutations BRCA1/2 par exemple). L'étude MyPeBS est réalisée avec la participation de 26 structures de dépistage présentes dans 30 départements métropolitains. Un site internet ([mypebs.eu](http://mypebs.eu)) permet à toutes les femmes intéressées d'obtenir des informations plus précises et les coordonnées des centres pour tout contact.

La Ligue nationale contre le cancer, partenaire de ce projet ambitieux de dépistage, communiquera au niveau national le plus largement possible et localement par l'implication des comités départementaux.

## L'ANALYSE MOLÉCULAIRE DES CANCERS

Les analyses moléculaires visent à rechercher des mutations présentes dans l'ADN des cellules tumorales. Elles permettent de mieux comprendre les mécanismes de survenue des cancers, mais aussi de guider les stratégies thérapeutiques. La présence d'anomalies moléculaires spécifiques peut en effet permettre l'accès à des thérapies ciblées. Les analyses moléculaires sont toutefois réalisées à partir d'échantillons de tumeurs, prélevés lors d'interventions chirurgicales ou de biopsies d'organes. Pour éviter ces gestes invasifs et faciliter les prélèvements en termes de risques et de fréquence, des recherches portent actuellement sur l'analyse des anomalies des cellules ou de l'ADN tumoral présents dans le sang, une technique appelée « biopsie liquide ». Des études sont en cours pour tenter d'apporter la démonstration de son utilité et de sa fiabilité pour la prise en charge des malades. Tour d'horizon avec le Pr Jean-Louis Merlin, directeur de la recherche du service de biopathologie à l'Institut de Cancérologie de Lorraine.

PAR FRANCK FONTENAY (journaliste)

# L'ADN

## au service des patients

Un cancer est une maladie qui trouve son origine au cœur même d'un composant essentiel des cellules de l'organisme: l'ADN ou acide désoxyribonucléotique. L'ADN, c'est cette double hélice qui est présente dans le noyau de chacune des cellules d'un être vivant et qui contient toute l'information génétique de ce dernier. C'est l'ADN qui permet aux cellules de fonctionner correctement. Pour cela, des portions de l'ADN, les gènes, renferment des instructions. Une fois décodées, celles-ci permettent la production de protéines qui assurent le fonctionnement cellulaire. En quelque sorte, et de façon très schématique, l'ADN constitue le code et les protéines, le moteur des cellules.

Ce moteur peut cependant être perturbé quand le code est modifié. Les cellules d'un organisme vivant se renouvellent en permanence. Avant de mourir, une cellule se reproduit à l'identique. Il peut toutefois survenir des erreurs dans ce processus: l'ADN d'une cellule fille peut être légèrement différent au niveau d'un ou plusieurs gènes. Ces mutations induisent une modification des instructions générées par le ou les gènes concernés. Résultat, les protéines produites sont différentes et peuvent altérer le fonctionnement cellulaire. Elles peuvent par exemple entraîner une prolifération incontrôlée de certaines cellules et... conduire à la survenue d'un cancer.

### Génotype constitutionnel et somatique

Chez une personne atteinte d'un cancer, deux génotypes coexistent. Au sein de chacune de ses cellules normales réside le génotype constitutionnel, hérité des parents à la conception et qui détermine, par exemple, la couleur de ses yeux. Les cellules tumorales, de leur côté, présentent un ADN différent, en raison des mutations qui sont survenues et se sont accumulées. C'est le génotype somatique. Le nombre de mutations retrouvées dans l'ADN des cellules tumorales est très variable; de quelques dizaines à plusieurs centaines de milliers. Parmi ces mutations, seules quelques-unes jouent un rôle réellement prépondérant dans la survenue et l'évolution du cancer.

En raison de ces différences entre les génotypes constitutionnel et somatique, il est ainsi possible de distinguer les cellules saines des cellules tumorales. Il « suffit » d'analyser leur ADN.



Ce sont ces différences qui ont permis l'élaboration des médicaments dits de thérapie ciblée. Ceux-ci agissent sur une mutation spécifique des cellules tumorales. Les thérapies ciblées par anticorps monoclonaux interviennent sur des récepteurs présents à la surface des cellules tumorales. Les inhibiteurs de kinase, eux, sont actifs sur des cibles présentes à l'intérieur des cellules. Dans les deux cas, le médicament empêche le gène muté de fonctionner et d'envoyer de « mauvais » signaux à la cellule. Celle-ci perd alors, par exemple, sa capacité à proliférer.

Dans la pratique, ce n'est pas toujours aussi simple, car le fonctionnement cellulaire est incroyablement complexe. Il peut ainsi arriver qu'une mutation soit bien bloquée par une thérapie ciblée, mais qu'une autre mutation devienne plus active et fasse en sorte que la cellule tumorale continue de proliférer.

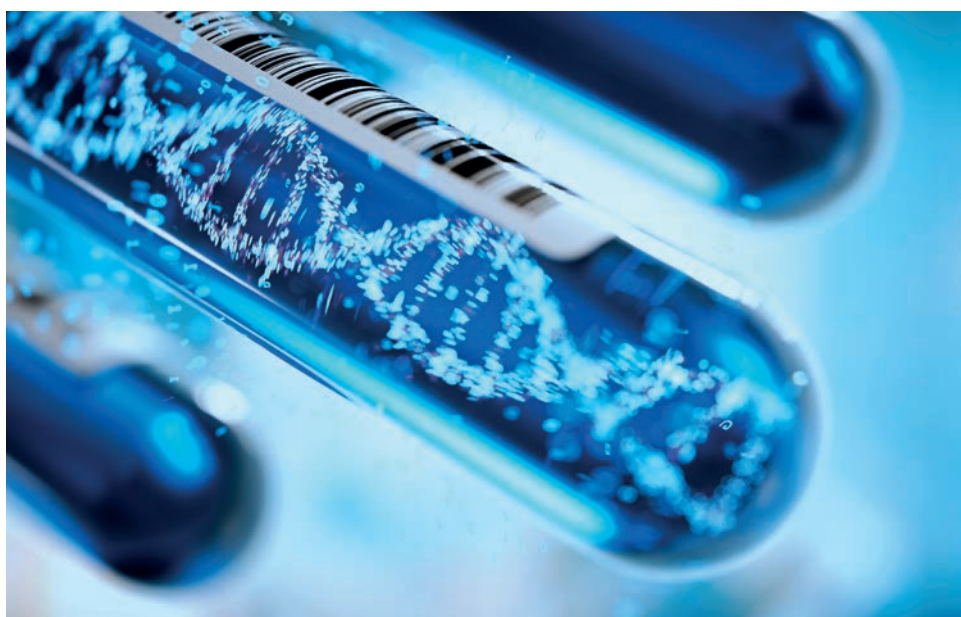
### Les progrès spectaculaires des techniques

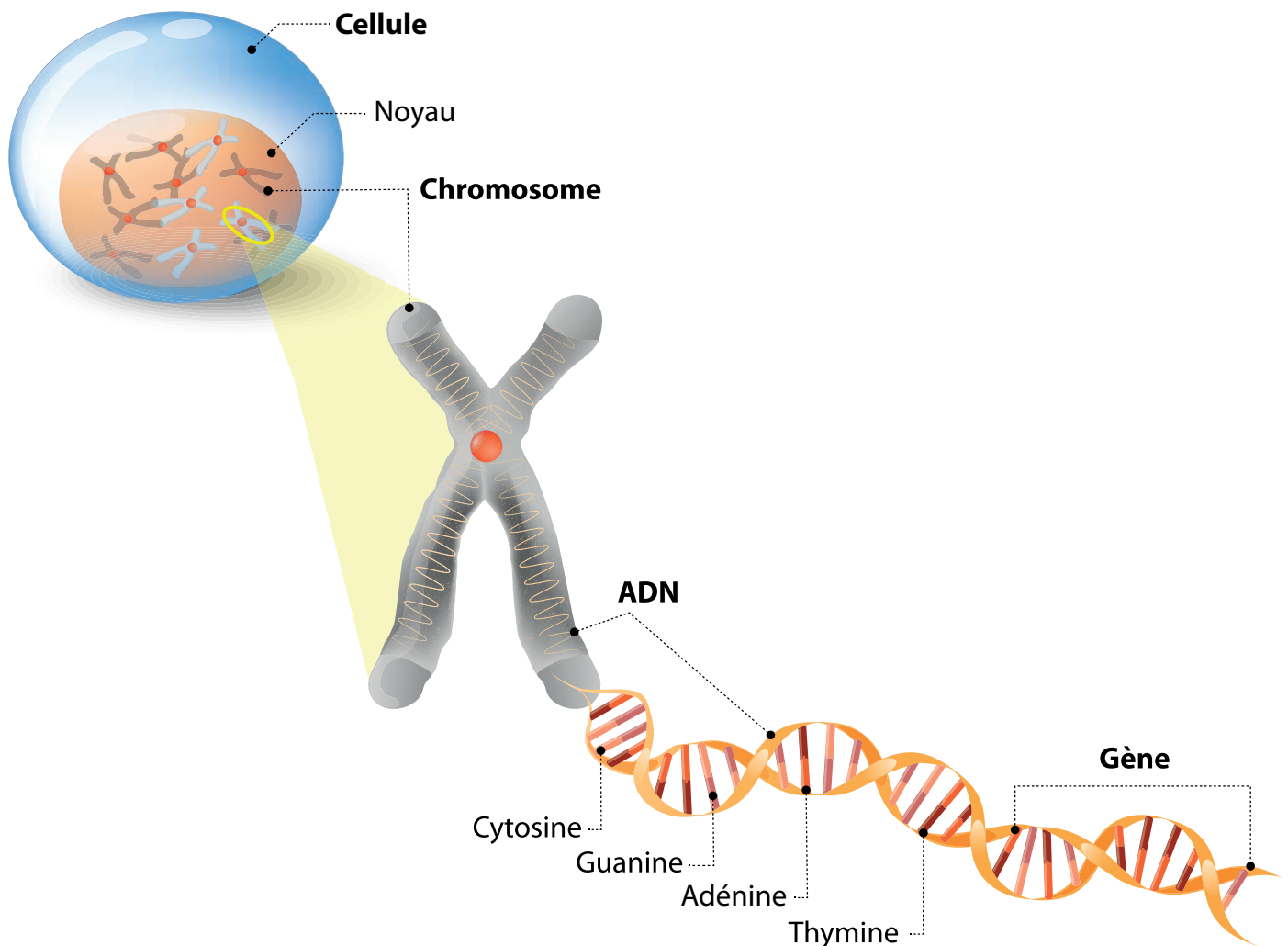
Pour que les thérapies ciblées fonctionnent, il est nécessaire que la mutation visée soit présente. Pour cela, l'analyse de l'ADN des cellules tumorales est indispensable. Les techniques d'analyse de l'ADN ont connu des progrès spectaculaires au cours des dernières décennies. La PCR (pour Polymerase Chain Reaction) a, par exemple, constitué un véritable bond en avant. Cette technique permet d'amplifier un fragment d'ADN, c'est-à-dire de le reproduire strictement à l'identique autant de fois que nécessaire afin de disposer d'une quantité suffisante pour pouvoir l'étudier. Plus récemment, il y a un peu moins de dix ans, le séquençage à haut débit a été un progrès majeur. Cette technique consiste à isoler les séquences d'ADN comportant des gènes d'intérêts de cellules tumorales de différents patients, et à marquer chaque séquence avec une sorte de code-barres biologique. Les séquences des différents patients sont ensuite mélangées et analysées ensemble par un appareil spécifique. Les résultats obtenus sont ensuite réattribués à chaque patient grâce au code-barres. Ainsi, une analyse qui prend 24 heures peut être réalisée pour plusieurs dizaines de patients

en même temps, au lieu d'être répétée individuellement pour chacun d'entre eux. Parallèlement, des tests moléculaires plus simples ont été développés, qui recherchent une mutation particulière, pré-identifiée.

Aujourd'hui, les tests moléculaires et le séquençage à haut débit sont entrés dans les pratiques pour la prise en charge des patients atteints de cancer. Ils sont notamment réalisés par les 28 plateformes de génétique moléculaire mises en place par l'Institut national du cancer (INCa) depuis 2006. Ainsi, en 2017, des tests moléculaires, dont une bonne partie par séquençage à haut débit, ont été réalisés pour 81 000 patients. Ces tests servent à préciser le diagnostic d'un cancer. Ils sont surtout très utiles pour orienter le traitement de chaque patient. Des biomarqueurs moléculaires sont à l'heure actuelle identifiés pour 35 thérapies ciblées. Lorsqu'un tel biomarqueur est repéré dans l'ADN des cellules tumorales d'un patient, ce dernier peut avoir accès à la thérapie ciblée correspondante. C'est ce que l'on appelle la médecine de précision : donner le traitement qui sera efficace en fonction des caractéristiques moléculaires des cellules tumorales et, à l'inverse, ne pas donner un traitement qui ne sera pas actif et exposera inutilement le patient à des effets indésirables. *(Suite en page 11)*

**Les tests  
moléculaires  
sont très utiles  
pour orienter  
le traitement  
des patients**





## Les notions de base

- L'ADN est constitué de nucléotides (ou bases nucléiques), que l'on peut comparer à des briques. Ils sont au nombre de quatre : adénine (A), cytosine (C), guanine (G) ou thymine (T). Les deux brins de l'ADN (qui forment la double hélice caractéristique) sont liés selon des règles très précises. L'adénine sur un brin est systématiquement liée à la thymine du second brin, tandis que la cytosine est toujours liée à la guanine.
- Sur un brin d'ADN, les nucléotides se succèdent selon un ordre précis. Par exemple, ATCCGCTA. Le second brin, en face, présente alors une séquence complémentaire : TAGGCGAT.
- Un gène est un fragment d'ADN qui contient l'information nécessaire à la production d'une protéine. Chaque gène correspond à une séquence de nucléotides précise.
- Le génotype est l'ensemble des gènes d'un être vivant. Le génotype d'un être humain comporte environ 25 000 gènes.
- Le génome est l'ensemble des gènes d'une espèce.
- Les êtres humains partagent tous le même génome, mais ils présentent des génotypes différents.
- Une mutation correspond à une modification de la séquence de nucléotides d'un gène. Un nucléotide peut être remplacé par un autre, être perdu ou être ajouté au sein de la séquence.
- Un gène muté est susceptible de produire une protéine différente de celle qui est produite normalement. Cette protéine différente peut alors altérer le fonctionnement de la cellule.

(Suite de la page 9)

### La biopsie liquide, l'avenir ?

Dans l'idéal, les tests moléculaires devraient être répétés tout au long du parcours de soins d'un patient, afin d'adapter son traitement. En effet, les cellules tumorales peuvent, avec le temps, devenir résistantes à une thérapie ciblée, notamment en contournant la mutation inhibée et en favorisant l'expression d'autres mutations. Avec des tests répétés régulièrement, il serait possible de faire évoluer le traitement en fonction des mutations qui deviennent prééminentes.

L'obstacle de taille est que l'analyse moléculaire des cellules tumorales repose jusqu'à présent sur des échantillons de tumeurs, obtenus soit au cours d'une intervention chirurgicale, soit lors d'une biopsie d'organe. Il est difficile d'envisager de pratiquer des prélèvements répétés à intervalle régulier chez tous les patients; il s'agit d'un geste invasif non dénué de risques. De plus, certaines localisations tumorales sont difficilement accessibles.

C'est pourquoi des recherches sont menées ces dernières années sur ce que l'on appelle la biopsie liquide. L'idée est de parvenir à identifier les anomalies moléculaires des cellules tumorales à partir d'échantillons aisément accessibles. Le sang est l'élément le plus évident. On y trouve en effet des cellules tumorales circulantes (CTC), c'est-à-dire des cellules qui se sont détachées d'une tumeur et qui se déplacent dans la circulation sanguine. Il est également possible de repérer directement de l'ADN tumoral; on parle alors d'ADN tumoral circulant (ADNtc). Celui-ci peut être présent au sein des CTC, mais aussi circuler librement. En effet, quand des cellules, qu'elles soient normales ou tumorales meurent, elles libèrent de l'ADN dans le sang qu'il est possible de récupérer et d'analyser.

Les recherches réalisées jusqu'à présent sur les CTC et l'ADNtc tendent à montrer qu'il est possible, par des analyses moléculaires, de repérer des signes de rechutes d'un cancer de façon plus précoce qu'avec les examens d'imagerie. En effet, l'expression élevée de nouvelles mutations par les cellules tumorales précède de plusieurs mois la survenue d'une résistance et d'une résurgence de la maladie à l'imagerie. La biopsie liquide pourrait ainsi permettre d'adapter la stratégie thérapeutique au fur et à mesure de l'évolution mutationnelle des cellules tumorales. D'autant plus que la répétition des prises de sang pour procéder aux analyses ne pose pas de problème en pratique.

Cependant, la biopsie liquide reste pour le moment du domaine de la recherche. Outre des difficultés techniques — il est notamment nécessaire de disposer du matériel et d'une méthodologie standardisée capable de repérer des fragments d'ADN tumoraux parmi des dizaines, voire des centaines de milliers d'autres fragments non mutés —, il n'a pas été apporté jusqu'à présent au cours de vastes essais cliniques la démonstration de l'intérêt de la biopsie liquide pour améliorer le diagnostic des cancers, ainsi que la prise en charge et le devenir des malades. De nombreuses études sont en cours de par le monde pour tenter d'apporter cette démonstration. Elles devraient permettre de déterminer si la biopsie liquide est l'avenir de la médecine de précision des cancers.

« Période d'essai »

Si dans un essai, mon traitement n'est pas ou plus efficace, je dois quand même le poursuivre jusqu'au bout.

**FAUX**

Dans un essai, c'est toujours votre état de santé qui prime. Par conséquent, si votre médecin-investigateur constate que le traitement que vous recevez n'apporte pas le bénéfice escompté contre votre maladie ou qu'il entraîne chez vous des effets indésirables trop importants, il vous propose systématiquement de l'arrêter. Dans ce cas, vous sortez de l'essai. Votre médecin-investigateur discute alors avec vous des différentes options de traitement qui sont envisageables pour vous. Votre prise en charge se poursuit dans le cadre habituel. Votre médecin-investigateur peut également vous proposer d'entrer dans un autre essai clinique.

ÉLODIE BÉGUÉ, MARIE LANTA (Ligue)

## « Période d'essai »

### C'est quoi la randomisation ?

► Un essai clinique comparatif a pour objectif de comparer deux traitements. Souvent, un nouveau traitement est comparé à un traitement de référence. Au départ de l'essai, deux groupes de patients sont constitués : dans le premier groupe, les patients reçoivent le nouveau traitement, dans le second, ils reçoivent le traitement de référence. Pour que la comparaison entre les deux traitements soit scientifiquement valide, il est indispensable que les deux groupes de patients soient comparables. Il est ainsi nécessaire que les deux groupes intègrent un nombre équivalent de patients. Mais il faut également que les deux groupes soient homogènes, c'est-à-dire que les patients inclus présentent des caractéristiques similaires, notamment par rapport à leur âge et leur maladie (c'est pour cette raison que sont définis des critères d'inclusion et de non-inclusion). En effet, c'est cette homogénéité qui permet de s'assurer que les différences observées entre les deux traitements sont bien liées à ces traitements. Si les deux groupes de patients sont dissemblables, par exemple par rapport au stade d'évolution de leur maladie, il ne sera pas possible de déterminer si les différences d'efficacité et de tolérance observées entre les deux traitements évalués sont liées à l'activité propre de chacun de ces traitements ou si elles sont dues à des disparités des caractéristiques des patients (dans notre exemple, le stade d'évolution de la maladie). La comparabilité des groupes permet d'établir un lien de causalité ; si les résultats de l'essai montrent par exemple que le nouveau traitement est plus efficace que le traitement de référence, cette différence d'efficacité peut être attribuée avec une assez grande certitude au nouveau traitement.



► La randomisation consiste à attribuer de façon aléatoire, c'est-à-dire par tirage au sort, le traitement de chaque patient participant à un essai. Lorsqu'un patient entre dans un essai, son inclusion est enregistrée dans une base de données informatique et l'ordinateur procède (sans intervention humaine) au tirage au sort : le patient se voit attribuer le nouveau traitement ou le traitement de référence. C'est cette attribution aléatoire des traitements qui permet

de constituer deux groupes de patients comparables. Pour le comprendre, il suffit d'imaginer un essai où ce serait les médecins qui décideraient du traitement reçu par chacun de leurs patients. Leur choix d'attribuer le nouveau traitement ou le traitement de référence à tel ou tel patient serait motivé par des raisons pas forcément rationnelles. Ils pourraient, par exemple, choisir, de façon consciente ou inconsciente, de donner le nouveau traitement à leurs patients les moins sévèrement malades pour privilégier ce nouveau traitement dans lequel ils placent de grands espoirs. La comparaison serait alors faussée. La randomisation permet d'éviter ce type d'écueil. C'est le seul moyen de constituer des groupes de patients comparables et donc de mener des essais cliniques comparatifs scientifiquement valides.

► La randomisation est-elle pour autant éthique ? Oui, pour une raison principale : comparer deux traitements sans randomisation reviendrait à mener un essai dénué de valeur scientifique. Ce serait alors, par définition, un essai contraire à l'éthique.

► Lorsqu'une randomisation est mise en œuvre au sein d'un essai, ce dernier est dit randomisé. Un essai qui n'est pas randomisé (parce qu'il n'est pas comparatif par exemple) est dit ouvert. **ÉLODIE BÉGUÉ, MARIE LANTA** (Ligue)

BESOIN D'EN SAVOIR PLUS  
SUR LA  
RECHERCHE CLINIQUE ?



Consultez le site de la Ligue ([www.ligue-cancer.net](http://www.ligue-cancer.net)), rubrique « Je m'informe », puis « Comprendre les essais cliniques et le comité de patients »