

Guy Berchem

À la recherche de biomarqueurs

Etude sur le cancer du poumon au Luxembourg

Le cancer du poumon est la première cause de mortalité par cancer dans le monde. En Europe, cette pathologie est responsable de quelques 350 000 décès par an et au Luxembourg environ 200 personnes meurent chaque année de cette maladie.

La raison principale de ce bilan désastreux est le fait que la plupart des patients est diagnostiquée à un stade trop tardif, donc non curable, et que les cellules tumorales deviennent rapidement résistantes aux différents traitements administrés. Un autre problème est l'impossibilité de prédire quel traitement convient à quel patient.

S'il est vrai que certains patients y répondent très bien et que leurs tumeurs disparaissent quasiment complètement, d'autres patients ne vont pas du tout réagir au même traitement et n'en subiront par conséquent que les effets secondaires. Par ailleurs, les nouveaux traitements développés pour les cancers en général sont devenus tellement onéreux qu'il n'est absolument pas responsable de les prescrire à tous les patients, sans distinguer des autres ceux qui peuvent en bénéficier. Dans quelques années, le coût de ces traitements non-ciblés deviendra tel qu'ils ne seront plus acceptables pour la société.

L'alliance pour la médecine personnalisée PPM (Partnership for Personalized Medicine) dans laquelle nous nous sommes engagés avec nos partenaires américains, vise à dresser certains de ces problèmes fondamentaux du cancer du poumon. Deux stratégies seront développées de façon conjointe au Luxembourg :

1) Il s'agit d'une stratégie d'économie de la santé selon laquelle des modèles économiques seront appliqués aux différents aspects du cancer du poumon dans le contexte spécifique luxembourgeois. Ceci nous permettra d'évaluer les coûts et d'extrapoler l'effet sur le coût global de l'introduction d'une nouvelle straté-

Il est [...] clair que si nous voulons continuer à pouvoir bénéficier d'un système de santé performant et durable, nous devons absolument mieux utiliser les ressources disponibles.

gie ou d'un nouveau marqueur dans le traitement du cancer pulmonaire.

2) De nouveaux biomarqueurs protéiques seront recherchés d'abord dans les tumeurs puis dans le sang des patients et seront validés afin de pouvoir être utilisés dans le dépistage ou lors des décisions thérapeutiques durant le traitement de cette maladie.

Ces projets ambitieux seront en réel partenariat avec le Fred Hutchinson Cancer Center de Seattle (WA), la Fondation TGen de Phoenix (AZ), le CRP Santé, les hôpitaux luxembourgeois et la toute

nouvelle biobanque IBBL (Integrated Biobank of Luxembourg) qui a été créée grâce à un partenariat semblable.

I. Economie de la santé

Les coûts des soins de santé ont connu une augmentation constante depuis les dernières décennies de façon à atteindre des sommes que nos économies occidentales ne pourront bientôt plus supporter. Sans parler évidemment des économies des pays en voie de développement où le traitement de maladies comme le cancer ou même certaines maladies infectieuses tel que le SIDA est illusoire. Des estimations prédisent que jusqu'en 2015 les dépenses liées à la santé atteindront environ 20 % de leur produit national brut et qu'en 2020 ce chiffre pourrait encore doubler. Il est donc clair que si nous voulons continuer à pouvoir bénéficier d'un système de santé performant et durable, nous devons absolument mieux utiliser les ressources disponibles.

Le Partnership for Personalized Medicine étudie une méthode pour atteindre ce but, c'est-à-dire l'adaptation plus précise des médicaments aux patients

Dr. Guy Berchem est oncologue médical au Centre hospitalier de Luxembourg et responsable du laboratoire d'hémo-cancérologie expérimentale au CRP Santé, ainsi qu'investigateur principal PPM.

et aux maladies. À cette fin, nous établissons une série de modèles inspirés de l'histoire naturelle et des traitements du cancer du poumon. À l'aide de ces modèles, nous étudierons l'effet de l'introduction d'un nouveau biomarqueur (détectable dans le sang) sur les coûts des soins de santé.

Le premier modèle est lié à la découverte d'un nodule pulmonaire fortuit. Cette situation est, en effet, de plus en plus fréquente en pneumologie vu qu'avec l'amélioration des techniques de scanner des petits nodules péri-centimétriques sont régulièrement découverts. Il se pose alors la question de savoir si une prise en charge, voire une opération agressive est nécessaire, ou si l'expectative est suffisante. Ce modèle est à ce jour déjà achevé et montre qu'outre les différentes investigations par CT-scan et PET-scan ainsi que par fibroscopie, un marqueur biologique pourrait faire gagner environ 1 à 2 millions d'euros par an au système de santé et pourrait également réduire le niveau d'anxiété généré par tous ces examens.

Ce modèle est donc le premier à être calculé sur base de données luxembourgeoises et les résultats seront présentés lors d'un prochain congrès mondial d'économie de la santé à Paris et feront l'objet d'une publication dans une revue internationale.

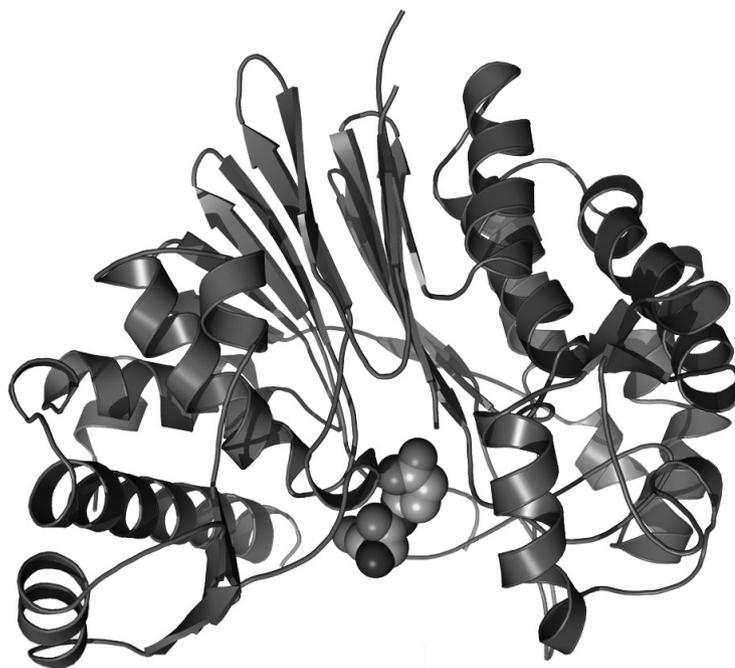
Actuellement des travaux sont en cours pour élaborer deux autres modèles : l'un s'intéressant à la situation où un cancer du poumon a déjà été diagnostiqué et opéré, et où nous allons calculer l'effet d'un marqueur pouvant indiquer si le patient a besoin ou non d'une chimiothérapie par la suite. Ce modèle est d'un énorme intérêt pour chaque patient vu qu'une chimiothérapie a évidemment des effets secondaires non-négligeables. Le fait d'épargner ce traitement, ne fût-ce qu'à quelques patients par an, constituerait déjà une avancée très importante. Par ailleurs, la chimiothérapie est souvent pratiquée sur des patients sans qu'ils en tirent un bénéfice quelconque ; pire encore, des effets secondaires sérieux peuvent affecter la qualité de vie du patient. Ceci coûte énormément d'argent à la société, dépenses qui pourraient être épargnées. Il est donc essentiel de cibler ces traitements agressifs.

Un troisième modèle s'adresse à la situation des patients ayant un cancer

pulmonaire généralisé et ne pouvant donc malheureusement plus être guéri. Ce groupe de patients constitue environ 2/3 de tous les patients atteints d'un cancer du poumon. Les traitements chimiothérapeutiques sont administrés à ces patients avec le but de pallier aux symptômes, d'augmenter leur espérance de

Les patients atteints d'un cancer du poumon opérable seront informés de façon très détaillée de la procédure et pourront, s'ils le souhaitent, participer ou non à l'étude.

vie et surtout d'améliorer leur qualité de vie. C'est pour ce groupe de concernés que de plus en plus de nouvelles molécules sont mises sur le marché avec chaque fois une légère amélioration de l'espérance de vie par rapport à la situation précédente. Ces molécules ont néanmoins un énorme coût qui se chiffre à des dizaines de milliers d'euros et il n'est actuellement pas encore possible de prédire quels patients vont bénéficier du traitement. Pour cette raison, nous étudierons des modèles dans lesquels



l'impact d'un nouveau biomarqueur sur la décision d'utiliser l'une ou l'autre molécule sera évaluée. Grâce à ces modèles, de nouveaux biomarqueurs auront certainement le plus de chance de faire économiser un maximum d'argent à la société tout en évitant aux patients de subir des effets secondaires inutiles.

Ces différents modèles vont donc nous permettre de choisir une situation clinique où le bénéfice d'un nouveau biomarqueur serait maximal. Les biomarqueurs qui seront découverts dans la deuxième partie du projet exposée ci-dessous, pourront alors être validés dans le modèle le plus indiqué.

II. Recherche de biomarqueurs protéiques dans le sang

Dans la deuxième partie du projet, nous nous mettrons à la recherche de nouveaux biomarqueurs qui pourront alors être validés dans l'un ou l'autre des modèles décrits ci-dessus. La stratégie choisie afin de découvrir de nouveaux biomarqueurs, est une stratégie de protéomique comparative entre des tumeurs et du tissu pulmonaire normal adjacent. Un certain nombre de tumeurs de patients dont la plupart proviendra de patients luxembourgeois, sera prélevé

ainsi que du tissu pulmonaire adjacent. Ceci sera évidemment réalisé à l'aide de la nouvelle structure de la biobanque, sujet que je traiterai dans la troisième partie. Les patients atteints d'un cancer opérable seront informés de façon très détaillée de la procédure et pourront, s'ils le souhaitent, participer à l'étude. Ils devront signer ensuite un consentement éclairé dans lequel ils donneront leur accord pour qu'une partie de leur tumeur soit utilisée à des fins de recherche, ceci après que le diagnostic exact ait été établi. Ces tumeurs seront alors broyées et leurs protéines extraites. Il en sera de même des échantillons de poumon normal adjacent ; les deux échantillons seront alors étudiés dans un instrument appelé spectromètre de masse. Cette technique de pointe sera dans un premier temps réalisée par nos collaborateurs à Seattle. Par la suite ces tests seront également réalisés au Luxembourg. Ces techniques permettent de découvrir des protéines à des concentrations infimes, possible uniquement avec cette nouvelle technologie. Nous espérons que la comparaison entre les tumeurs et le poumon normal adjacent nous permettra d'identifier un grand nombre de candidats

biomarqueurs que nous pourrons, dans un deuxième temps, rechercher dans le sang des patients. Les biomarqueurs les plus intéressants seront alors validés dans des études cliniques multicentriques réalisées en Europe et aux Etats-Unis afin de démontrer leur valeur dans telle ou telle situation clinique.

III. La biobanque, IBBL

L'IBBL (Integrated Biobank of Luxembourg) est une biobanque, c'est-à-dire une collection d'échantillons biologiques de patients et de leurs renseignements cliniques détaillés pouvant servir à la recherche. Cette biobanque est également un des projets soutenus par le gouvernement et a été créée d'après le modèle de la biobanque de TGen Fondation. Les différences essentielles entre l'IBBL et de nombreux projets similaires consistent dans la qualité des échantillons qui sera assurée par un contrôle de qualité rigoureux ainsi que par la qualité des données.

Les échantillons ne seront pas uniquement gardés sous forme congelée ; ils seront également transformés dès leur récolte. Les données biologiques obtenues à partir de ces échantillons seront

conservées. Tous ces échantillons de même que les informations protéiques et génomiques qui y sont attachées pourront ensuite être utilisés directement à des fins de recherche.

Des projets comme celui décrit ci-dessus ne seraient pas envisageables sans l'existence d'une biobanque de qualité exceptionnelle. Pour cette raison, des spécialistes internationaux ont été et seront recrutés pour faire fonctionner cette biobanque. La biobanque aura une vocation régionale et non pas nationale ; des contacts ont déjà été établis, notamment avec la France, afin d'étendre la possibilité de récolte de tissus.

PPM est donc la conjonction d'un projet d'économie de la santé axé sur le cancer du poumon avec un projet de protéomique visant à découvrir de nouveaux biomarqueurs et tout ceci à l'aide d'une biobanque. Nous espérons que cette combinaison unique sera en mesure de porter sa pierre à l'édifice d'une meilleure compréhension du cancer du poumon et peut-être de l'amélioration des soins que nous apportons aux patients. ♦

