

ESSAIS CLINIQUES : médecine de précision et essais cliniques

Le présent Bulletin du PPP vous aidera à comprendre ce qu'est la « médecine de précision » et comment elle contribue à changer les essais cliniques.

Principaux concepts

- Définition de la médecine de précision
- Comment la médecine de précision influence l'élaboration des essais cliniques
- Projets canadiens en médecine de précision

Bulletins du PPP connexes

- Recherche sur le cancer : qu'est-ce qu'un essai clinique?
- Recherche sur le cancer : mégadonnées et médecine de précision

Qu'est-ce que la médecine de précision?

« Nous vivons ce qui constitue peut-être l'une des plus grandes périodes de progrès en biologie et en médecine, qui a entraîné une révolution médicale permettant de créer la médecine de précision et de transformer la santé et la médecine [...] On peut envisager que la principale priorité en soins de santé passera progressivement – de manière sûre, efficace et rentable – du traitement de la maladie à la gestion de la santé¹. »

« Apprendre de chaque individu, l'appliquer à chaque individu, de plus en plus tôt, en temps réel². »

La médecine de précision, aussi connue sous le nom de médecine personnalisée, prédictive, préventive et participative (4P)³, est une approche de soins de santé axée sur la prévention et le traitement, centrée sur le patient et utilisée à l'échelle du système. Cette approche tire des renseignements des données moléculaires, du génome, du mode de vie et de l'environnement uniques d'une personne pour administrer le traitement approprié à une personne donnée au moment opportun. Cette approche s'éloigne de celles axées sur les symptômes et, dans le cas du cancer, de la prise en charge médicale propre au siège d'origine.

¹Beckman, J. S. et Lew, D. (2016). Reconciling evidence-based medicine and precision medicine in the era of big data: challenges and opportunities. *Genome Medicine*, 8(134). DOI 10.1186/s13073-016-0388-7.

²Butte, A. J. (2016). It takes a genome to understand a village: Population scale precision medicine. *PNAS*, 113(44), 12344-12346.

³Hood, L. et Friend, S. H. (2011). Predictive, personalized, preventive, participatory (p4) cancer medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 8, 184-187.

La médecine de précision est née de la convergence d'avancées technologiques et sociales. Les progrès technologiques ont permis aux professionnels de la santé d'obtenir des données « omiques » (voir l'encadré) plus rapidement et à des coûts de plus en plus bas. Les innovations en matière de technologies de l'information telles que les nouvelles méthodes, les algorithmes d'apprentissage profond et l'infonuagique, ont permis d'accélérer la collecte, l'analyse et le traitement des données omiques. La technologie a également permis la mise en œuvre de dossiers de santé électroniques complets, dans lesquels peuvent être consignées toutes les interactions d'une personne avec le système de santé au cours de sa vie. Les progrès accomplis en matière d'intelligence artificielle ont permis de réduire les obstacles liés aux coûts et d'augmenter la capacité d'analyse, ce qui permet d'offrir des interventions personnalisées à une plus grande partie de la population.

Sur le plan social, les technologies connectées, les médias sociaux et les appareils électroniques ont donné une plus grande autonomie aux patients comme aux autres. Non seulement interagit-on au-delà des frontières géographiques avec d'autres souffrant d'une maladie semblable à celle dont on est atteint et se soutient-on les uns les autres, mais l'on s'attend également à jouer un rôle plus actif dans la prise en charge de sa santé et à contribuer au processus de recherche en santé.

La médecine de précision permet déjà d'avoir accès à une détection précoce de problèmes de santé, à l'obtention de diagnostics plus précis, à l'administration de traitements ciblés et efficaces, et à une plus grande autonomie des patients. À plus long terme, la médecine de précision permet d'espérer que les personnes à risque élevé de cancer auront accès à des options valables pour contrecarrer leur maladie avant qu'elle n'évolue.

L'APPROCHE MULTI-OMIQUE

Dans le domaine de la santé humaine, l'approche multi-omique (aussi appelée omique intégrative) est un champ d'étude qui intègre différents types de renseignements moléculaires tels que :

Génomique : Étude de la structure, de la fonction et de l'expression des gènes. La génomique vise à identifier les variations génétiques associées à la maladie, à la réponse au traitement et au pronostic du patient.

Épigénomique : Étude des modifications épigénétiques, c'est-à-dire les processus qui régulent comment et à quel moment certains gènes sont activés ou désactivés.

Transcriptomique : Étude de l'ensemble des molécules d'ARN au sein des cellules, connu sous le nom de transcriptome. Ces analyses portent sur les molécules d'ARN messager (ARNm) associées aux gènes qui sont exprimés de façon active sous forme de protéines à un moment donné ou dans une certaine situation, ainsi que pour les ARN non codants, les ARN dans une cellule qui ne sont pas traduites en protéines.

Protéomique : Étude des protéines au sein des cellules, y compris leur structure et leur fonction.

Métabolomique : Étude des métabolites, soit les petites molécules produites lorsque l'organisme décompose les aliments, les médicaments, les substances chimiques ou ses propres tissus.

Microbiomique : Étude du matériel génétique des microbes – bactéries, champignons, protozoaires et virus – qui vivent à l'intérieur et à la surface du corps humain. Le microbiome humain est incroyablement complexe.

Phénomique : Étude des caractères physiques et biochimiques (phénotypes) d'une personne produite au cours de son développement et en réponse aux mutations génétiques et aux influences environnementales.

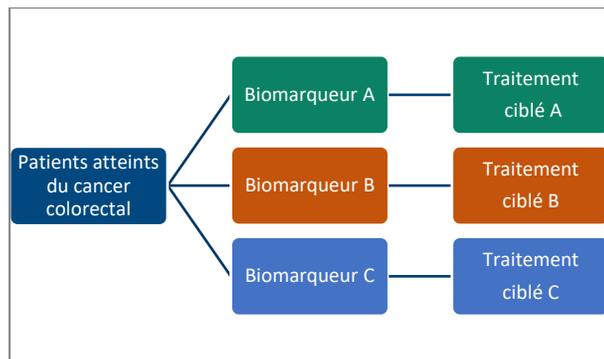
Médecine de précision et conception des essais cliniques

La médecine de précision nécessite de nouvelles façons d'élaborer les essais cliniques et d'analyser les résultats qui en découlent. Lors d'un essai clinique classique, les personnes cancéreuses qui répondent à des critères d'admissibilité précis font l'objet, de façon randomisée, de nouveaux traitements ou normes de soins. En revanche, les essais en médecine de précision évoluent pour correspondre au profil moléculaire du patient cancéreux.

Ainsi, le terme générique **protocole maître** caractérise un essai qui évalue des sous-études menées simultanément selon de multiples hypothèses. Chaque sous-étude a ses propres protocoles. L'admissibilité des patients est souvent liée à un type de tumeur, à un type histologique ou à des marqueurs moléculaires particuliers. Les protocoles maîtres comprennent les essais de type plateforme (adaptatifs), parapluie et panier.

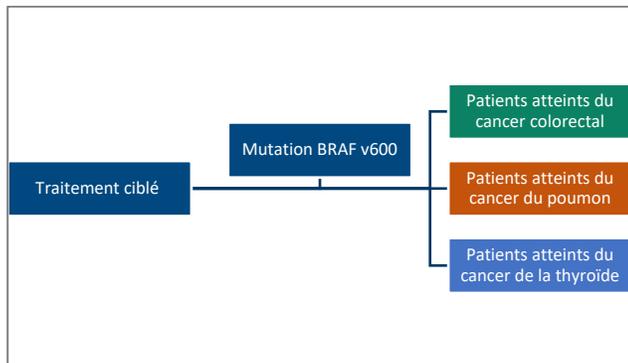
La méthodologie d'un **essai de type plateforme ou adaptatif** utilise les données cumulées à un stade de l'essai pour modifier l'approche utilisée pour les étapes suivantes. Les adaptations sont effectuées selon un calendrier et un processus préétabli pour assurer le maintien de la validité scientifique de l'essai. Ce type d'essai donne aux chercheurs, à mesure qu'il progresse, la souplesse nécessaire pour déterminer la meilleure intervention clinique permettant d'offrir le meilleur traitement aux nouveaux patients recrutés. Les adaptations peuvent comprendre l'augmentation ou la diminution de la posologie du médicament, la modification de la taille de l'échantillon, la modification des critères de sélection des patients, l'arrêt d'une intervention toxique ou l'ajustement de la combinaison d'interventions.

Un **essai de type parapluie** évalue l'efficacité de nouveaux médicaments ou d'autres interventions chez des patients souffrant du même type de cancer mais présentant des mutations ou des biomarqueurs génétiques différents. Les patients reçoivent un traitement en fonction de la mutation ou du biomarqueur précis associé à leur cancer. L'essai parapluie permet que l'évaluation et l'homologation de nouveaux médicaments soient effectuées plus rapidement que dans le cadre d'essais cliniques classiques.



Exemple de méthodologie d'un essai parapluie

Un **essai clinique de type panier** évalue l'efficacité d'un nouveau médicament ou d'une autre intervention chez des patients atteints de différents types de cancers mais présentant la même mutation ou le même biomarqueur. Le traitement cible la mutation ou le biomarqueur spécifique associé à leur cancer. Comme pour les essais de type parapluie, les essais de type panier peuvent accélérer les phases d'évaluation et d'homologation de nouveaux médicaments et peuvent être utiles dans l'étude des cancers associés à des modifications génétiques rares.



Exemple de méthodologie d'un essai de type panier

Pourquoi le prélèvement d'échantillons biologiques est-il important?

Le prélèvement d'échantillons biologiques est de plus en plus important à l'ère de la médecine personnalisée. L'analyse de tissus cancéreux aide les chercheurs à mieux comprendre les effets du traitement de même que les processus moléculaires qui jouent un rôle dans la réponse ou la résistance aux médicaments. Pour les essais adaptatifs, le prélèvement et l'analyse d'échantillons biologiques sont essentiels puisqu'ils peuvent fournir des renseignements quant aux modifications devant être apportées aux essais pour optimiser les interventions cliniques. L'analyse des échantillons biologiques aide également à élaborer des hypothèses pour les recherches ultérieures.

Comme le prélèvement de tissus cancéreux peut être inconfortable, éffractif, risqué ou douloureux pour les patients, les biopsies liquides constituent une activité importante dans le cadre de la recherche sur les biomarqueurs. Le processus de **biopsie liquide** comporte l'analyse de liquides biologiques pour y détecter les biomarqueurs d'une maladie, tels que des cellules tumorales circulantes, l'ADN tumoral circulant, l'ARN et des exosomes. De nouvelles technologies permettant de détecter des quantités de plus en plus petites de substances et de cellules permettent d'accroître de plus en plus l'efficacité des analyses de sang, d'urine, de salive, d'expectorations, de selles, de liquide pleural et de liquide céphalorachidien. Bien que les biopsies liquides aient le potentiel de révolutionner la recherche et les soins dans le domaine du cancer, il faudra plusieurs années avant qu'elles puissent être utilisées en milieu clinique.

Mise en œuvre des soins de précision contre le cancer au Canada

Réseau des centres d'oncologie du Marathon de l'espoir de l'Institut de recherche Terry Fox



La vision du Réseau des centres d'oncologie du Marathon de l'espoir (Marathon of Hope Cancer Centres Network) de l'Institut de recherche Terry Fox est de « créer une plateforme pancanadienne de médecine personnalisée et de médecine de précision spécialisée contre le cancer en reliant des centres anticancéreux à haut rendement offrant des

soins complets partout au Canada, afin d'amener les innovations issues de la recherche sur le cancer en première ligne de la lutte contre cette maladie, en les mettant à l'essai alors qu'elles sont intégrées au sein du système de santé au bénéfice des patients dans le monde réel, et en exploitant les capacités existantes en recherche et en innovation pour augmenter l'efficacité et profiter des percées rendues possibles par les mégadonnées⁴. »

La mise sur pied d'un réseau de centres anticancéreux qui échangent des renseignements moléculaires, cliniques, d'imagerie et liés aux résultats de cas de cancer contribuera à faire du Canada un chef de file de la médecine de précision et accélérera l'amélioration des résultats sur la santé pour les patients atteints de cancer. Un des principaux livrables du réseau est la création, d'ici 2023, d'un ensemble de données partagées sur 15 000 cas de cancer comprenant des données génomiques, cliniques, d'imagerie et liées aux résultats.

Au printemps 2019, l'Institut de recherche Terry Fox (IRTF) a reçu 150 M\$ du gouvernement fédéral pour le réseau. Un montant supplémentaire de 49 M\$ a été accordé à l'IRTF et à Imagia, une entreprise de Montréal, pour la création d'une plateforme de santé numérique et de découvertes qui permettra au réseau de partager les données qu'il génère et de tirer profit de nouvelles technologies révolutionnaires telles que l'intelligence artificielle. Pour en savoir plus, consultez le site <https://www.marathonofhopicancercentres.ca/> (en anglais seulement).

Exactis



Exactis est un réseau pancanadien financé par le gouvernement fédéral et divers partenaires pour accélérer l'accès à des essais cliniques sur des traitements anticancéreux de précision pour des patients dont le profil moléculaire de cancer est établi à l'aide du registre numérique du cancer unique appelé « Personnalisez mon traitement (PMT) ». Grâce à PMT, Exactis facilite le recrutement et le jumelage de patients à des essais cliniques en oncologie de précision et offre une expertise dans l'élaboration et la gestion d'essais axés sur les biomarqueurs. Consultez le site <https://www.exactis.ca/fr>.

Réseau de politiques en médecine de précision



Mis sur pied en 2016, le Réseau de politiques en médecine de précision (Precision Medicine Policy Network) est composé de directeurs de recherche provenant de 17 projets de recherche appliquée à grande échelle en génomique et en santé personnalisée financés par Génome Canada et ses partenaires provinciaux. Ce réseau vise à accélérer la transformation de la recherche et des technologies en génomique en applications pratiques dans le domaine des soins de santé pour les patients en offrant des guides relatifs aux meilleures pratiques, des programmes de formation, des

⁴Dr Victor Ling, présentation au Conseil d'administration de l'ACRC, le 21 octobre 2016.

documents d'information sur les politiques, et des modèles ou outils de mise en œuvre dans quatre domaines prioritaires : examen des aspects éthiques de la recherche, économie de la santé et évaluation des technologies de la santé, transfert et mise en œuvre des connaissances dans les systèmes de santé, propriété intellectuelle et commercialisation. Pour en savoir plus, consultez le site <http://precisionmedicinepolicynetwork.org/> (en anglais seulement).

Pour élargir vos connaissances sur la médecine de précision, visionnez les vidéos suivantes :

- Fondation cancer du sein du Québec. *Médecine personnalisée ou médecine de précision* (YouTube) 8 février 2021 [5:53 minutes]. <https://www.youtube.com/watch?v=kcuTHNldixU>
- McGill University. *Personnaliser le traitement du cancer* (YouTube) 13 mars 2015 [5:11 minutes]. <https://www.youtube.com/watch?v=SR8XP3zUWM>
- Roche France. *Comprendre la médecine personnalisée en 2 minutes* (YouTube) 10 février 2015 [2:06 minutes]. <https://youtu.be/NanXzZsubro>
- CEA Recherche. *[Comment ça marche ?] La médecine génomique personnalisée* (YouTube) 26 juin 2017 [2:33 minutes]. <https://www.youtube.com/watch?v=gfm2lWDAIXQ>
- ULaval – Institut intelligence et données. Les sciences «-omiques» et l'apprentissage automatique (YouTube) 12 mars 2021 [1:04:26 heures]. <https://www.youtube.com/watch?v=QYKObjRxsxs>
- UC San Francisco (UCSF). *Precision medicine* (YouTube) 2 décembre 2015 [1:49 minute]. <https://www.youtube.com/watch?v=HqKFgfMO5Sw> (en anglais seulement)
- The Economist. *Personalised medicine could lead to a breakthrough in cancer in 2017* (YouTube) 7 décembre 2017 [2:41 minutes]. <https://www.youtube.com/watch?v=JGk2k1mWMk8> (en anglais seulement)
- BC Cancer est un chef de file de la médecine de précision. L'émission *The Nature of Things* a consacré un épisode au programme d'oncogénomique de BC Cancer, un projet de recherche clinique intégrant le séquençage génomique dans le diagnostic et la planification du traitement de patients atteints d'un cancer incurable. *Cracking cancer – The nature of things with David Suzuki*, 19 juin 2017 [44:08 minutes]. https://www.youtube.com/watch?v=7apqs6_dlhA (en anglais seulement)
- Si vous souhaitez en savoir plus sur les sciences « omiques », la NASA a produit une excellente série de huit documentaires à ce sujet. Vous pouvez visionner les huit épisodes à l'adresse : <https://www.youtube.com/watch?v=m7X6mugpijQ&list=PLiuUQ9asub3TReMNgv6kDFwNsRuCWAVcw> *Omic: Exploring Space Through You*. Chaque épisode dure environ 4 minutes; les vidéos ont été mises en ligne d'avril à août 2016 (en anglais seulement)

Réviseur : Craig Earle, M.D.

Date de la dernière révision : 22 juillet 2019