L'essai **SHIVA** démontre que la réalisation de la **carte génétique de la tumeur** des patients est faisable en pratique clinique et compatible avec leur prise en charge

L'essai SHIVA est un essai clinique innovant dans lequel le choix thérapeutique est basé entièrement sur le profil moléculaire de la tumeur en faisant abstraction de la localisation tumorale. L'étude, publiée on line dans le British Journal of Cancer, démontre la faisabilité de cette approche dans la prise en charge au quotidien des patients atteints de cancer : il est possible de réaliser la carte génétique de la tumeur des patients en moins de 4 semaines afin de les traiter de façon personnalisée.

Dans cet essai clinique de phase II, il s'agit d'évaluer l'efficacité d'un traitement personnalisé reposant entièrement sur la carte génétique de la tumeur. Pour la première fois, cette approche est comparée à ce que l'on fait en routine chez des patients ayant tout type de cancer réfractaire aux traitements standards. En effet, si une thérapie ciblée est efficace dans le cancer du sein, pourquoi ne le serait-elle pas pour un cancer du poumon, dès lors que les deux tumeurs sont porteuses de la même anomalie moléculaire ?

Les patients sont donc répartis dans deux groupes par tirage au sort, l'un recevant le traitement conventionnel (à savoir une chimiothérapie en fonction de la localisation et de l'évolution tumorale), l'autre bénéficiant d'une des onze thérapies ciblées selon la carte génétique de leur tumeur.

« Dans le cadre de l'essai SHIVA, totalement innovant dans son approche, il était important d'évaluer la faisabilité de notre méthode et sa compatibilité avec la prise en charge clinique des patients au quotidien », explique le Dr Christophe Le Tourneau, coordinateur de l'essai et responsable de la médecine de précision à l'Institut Curie. La question était de savoir s'il est possible de réaliser la carte génétique de la tumeur en temps réel et si cela permet de guider les patients vers un traitement ciblé.

C’est chose faite, dans cet essai promu par l’Institut Curie à partir des données des 100 premiers patients inclus, en collaboration avec les centres de lutte contre le cancer de Lyon, Toulouse, Nantes, Marseille, Dijon et Nancy.

« Grâce aux progrès technologiques et à l’expertise pluridisciplinaire des équipes de l’Institut Curie, une décision thérapeutique peut être prise à partir de la carte génétique de la tumeur dans un temps compatible avec la prise en charge médicale. Nous avons détecté une anomalie moléculaire chez 40% des patients qui peuvent ainsi bénéficier d’un traitement personnalisé auquel ils n’auraient pas eu accès sinon. C’est un grand espoir pour ces patients », souligne le Dr Christophe Le Tourneau.

SHIVA, en pratique
- Les patients sont des adultes atteints de tous types de cancers métastatiques qui ne répondent plus aux thérapies standards.
- La carte génétique est établie à partir d’une biopsie de leur tumeur. Il s’agit de rechercher plusieurs centaines d’anomalies moléculaires dans ces prélèvements.

Les technologies de pointe (séquençage à haut débit, bio-informatique, etc) permettent de rechercher des mutations génomiques ainsi que des altérations du nombre de copies des gènes. L’immunohistochimie permet de déterminer le statut des récepteurs aux oestrogènes, à la progestérone et aux androgènes, et également de valider des anomalies génétiques.

- Sur les 100 patients étudiés, le profil moléculaire a permis de repérer chez 40% d’entre eux des anomalies moléculaires correspondant à une thérapie ciblée disponible.

Références
Randomized proof-of-concept phase II trial comparing targeted therapy based on tumor molecular profiling versus conventional therapy in patients with refractory cancer: Results of the feasibility part of the SHIVA trial

Christophe Le Tourneau,1,9 Xavier Paoletti,1,9 Nicolas Servant,1,9 Ivan Bièche,1 David Gentien,1 Thomas Rio Frio,1 Anne Vincent-Salomon,1 Vincent Servois,1 Julien Romejon,1,9 Odette Mariani,1 Virginie Bernard,1 Philippe Hupé,1,9 Gaëlle Pierron,1 Fabrice Mulot,1 Céline Callens,1 Jennifer Wong,1 Cécile Mauborgne,1 Etienne Rouleau,1 Cécile Reyes,1 Emilie Henry,1 Quentin Leroy,1 Pierre Gestraud,1,9 Philippe La Rosa,1,9 Laurence Escalup,1 Emmanuel Mitry,2 Olivier Trédan,3 Jean-Pierre Delord,4 Mario Campone,5 Anthony Goncalves,6 Nicolas Isambert,7 Céline Gavoille,8 Maud Kamal1
1: Institut Curie, Paris, France; 2: Institut Curie, Saint-Cloud, France;
3: Centre Léon Bérard, Lyon, France; 4: Institut Claudius Regaud, Toulouse, France;
5: Centre René Gauducheau, Nantes, France; 6: Institut Paoli-Calmettes, Marseille, France;
7: Centre Georges-François Leclerc, Dijon, France; 8: Centre Alexis Vautrin, Nancy, France;
9: Unité Inserm/Institut Curie U900, Paris, France British Journal of Cancer, advance online publication, 2014; doi:10.1038/bjc.2014.211

Pour en savoir plus

SHIVA : Une première mondiale en cancérologie
En octobre 2012, l’Institut Curie a lancé cet essai clinique innovant basé sur la carte génétique des tumeurs, en faisant abstraction de la localisation tumorale. Il s’agit du premier essai à comparer cette approche avec ce qui est fait en routine pour les patients. Les résultats seront d’une importance primordiale pour valider le concept de la médecine personnalisée.

L’essai, piloté par le Dr Christophe Le Tourneau, consiste à évaluer chez chaque patient l’efficacité de la thérapie ciblée correspondant à l’anomalie identifiée dans sa tumeur. Cette nouvelle approche a été rendue possible grâce aux progrès technologiques récents. Il y a encore 3 ans, il fallait plusieurs mois pour établir la carte génétique d’une tumeur, et cela coûtait plusieurs dizaines de milliers de dollars.
1 traitement pour 1 patient en fonction de la carte génétique de sa tumeur

« SHIVA, c’est une enquête minutieuse sur la tumeur du patient en vue d’un traitement personnalisé », explique Christophe Le Tourneau. Au total, la recherche de plusieurs centaines d’anomalies moléculaires est réalisée dans les prélèvements tumoraux des patients. Si cela semble relativement simple sur le papier, l’analyse de ces données nécessite une expertise pluridisciplinaire, une collaboration forte entre recherche fondamentale, plateformes de

séquençage haut débit, recherche clinique et soins, ainsi que les compétences d'oncologues médicaux, de biologistes, de généticiens et de bio-informaticiens.
L'essai SHIVA repose ainsi sur la capacité de l'Institut Curie à établir le profil moléculaire de la tumeur et à en tirer des conclusions dans un temps compatible avec la prise en charge médicale.

A ce jour, 700 patients ont été inclus dans l'essai SHIVA qui est mené en collaboration avec les centres de lutte contre le cancer de Marseille, Nancy, Dijon, Toulouse, Lyon et Nantes. Les résultats en termes d'efficacité de cette nouvelle approche seront disponibles d'ici 2 ans.
Un essai innovant financé pour près de moitié par la générosité du public

Provenant de France et de l'étranger, la générosité a été déterminante pour lancer l'essai SHIVA : dons des particuliers - petits ou grands -, financement d'entreprises dont la Fondation EDF, Malakoff Médéric et Swiss Life, ou d'associations fidèles de l'Institut Curie.

Près de la moitié du budget nécessaire est ainsi apportée par la générosité du public et le mécénat qui s'avèrent indispensables pour développer des projets audacieux au bénéfice des patients.

L'Institut Curie, en bref
L'Institut Curie, acteur de référence de la lutte contre le cancer, associe le premier centre de recherche français en cancérologie et un ensemble hospitalier de pointe référent pour la prise en charge des cancers du sein, des tumeurs pédiatriques et de celles de l'oeil. Fondé en 1909 par Marie Curie, l'Institut Curie rassemble plus de 3 400 chercheurs, médecins et soignants autour de ses 3 missions : soins, recherche et enseignement. Fondation privée reconnue d'utilité publique habilitée à recevoir des dons et des legs, l'Institut Curie peut, grâce au soutien de ses donateurs, accélérer les découvertes et ainsi améliorer les traitements et la qualité de vie des malades. Pour en savoir plus : www.curie.fr