

aucun traitement – et ce chez 39% des patientes. «Ces résultats permettent de définir le traitement le plus adapté en fonction des anomalies identifiées, résumant les chercheurs. Ils aideront également à la conception de nouveaux protocoles d'essais cliniques et au développement de traitements personnalisés.»

Au final, 55 femmes, soit 13% des patientes de l'étude (et 28% de celles qui présentaient une anomalie génomique pour laquelle il existe un traitement ciblé), se sont vues proposer un traitement en développement clinique. «Ceci souligne la nécessité d'augmenter le nombre d'essais cliniques qui évaluent les thérapies ciblées, notre but étant de pouvoir proposer ce type de traitement à 30% des patientes et de les inclure dans les essais cliniques en cours» souligne le Pr Fabrice André. En d'autres termes, ces résultats tendent à démontrer que l'analyse étendue du génome tumoral, réalisée en routine clinique, permettrait de déterminer si une

patiente atteinte d'un cancer métastatique du sein peut être éligible à un panel de thérapies ciblées plus large.

Les perspectives semblent larges et les acquis contagieux. En parallèle de l'étude

Safir 01, l'Institut Curie de Paris a lancé fin 2012 un autre essai clinique ambitieux dénommé Shiva. Cette fois, l'objectif est de vérifier qu'une thérapie ciblée sur l'anomalie génétique est efficace en termes de survie sans progression de la maladie, et ce quel que soit le type de cancer. «L'idée est de sortir du dogme de l'organe pour traiter la maladie en fonction de son profil moléculaire», résumant ses promoteurs dirigés par le Dr Véronique Diéras, directrice du Département de recherche clinique à l'Institut Curie. «Il est désormais évident que chaque individu est unique et qu'il a besoin d'un traitement individualisé, adapté à son propre organisme, à son profil génétique, et ce en fonction de son âge et de son environnement» souligne-t-elle.

Cet essai randomisé de phase II inclura au total deux cents patients sur une période de trois ans. La recherche d'une quarantaine d'anomalies moléculaires sera réalisée dans les prélèvements d'un millier de patients.

## lu pour vous

Coordination : Dr Jean Perdrix, PMU  
(Jean.Perdrix@hospvd.ch)

### Prise chronique d'IPP : penser à la carence en vitamine B12 !

Cette étude cas-témoins emboîtée a étudié l'impact de la prise chronique de médicaments diminuant l'acidité gastrique (inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et anti-H2) sur la survenue d'une carence en vitamine B12. Plus de 200 000 patients d'une organisation de *managed care* aux Etats-Unis ont été inclus dans l'analyse entre 1997 et 2011. La prise d'antiacides durant deux ans ou plus était associée à un risque augmenté de carence en vitamine B12 après ajustement pour de multiples facteurs causant un déficit de cette vitamine (pathologies ou prise de médicaments, comme la metformine, reconnus comme cause de carence). Ce risque était plus élevé pour les IPP (OR 1,65 ; IC 95% : 1,58-1,73) que pour les anti-H2 (OR 1,25 ; IC 95% : 1,17-1,34). Il existait de plus une association significative entre la dose d'IPP

administrée et le risque de carence vitaminique. **Commentaire :** Cette étude – la première de cette ampleur – confirme le fait qu'il existe une association entre le déficit en vitamine B12 et la prescription d'antiacides. Même si de multiples biais restent possibles après ajustements, plusieurs éléments laissent penser qu'il existe une causalité entre la prise d'IPP et la carence vitaminique : évidence d'un effet dose-dépendant de la carence, mécanisme physiopathologique plausible (absorption de la vitamine B12 meilleure en milieu acide), association temporelle avec diminution du risque après arrêt du traitement, etc. Il est donc indiqué de doser la vitamine B12 au moindre doute en cas de prise d'IPP ou d'anti-H2 particulièrement en cas de troubles neurologiques, cognitifs ou hématologiques.

Dr Nicolas Blondel  
HFR Fribourg

Lam JR, et al. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA 2013;310:2435-42.

Les chercheurs estiment qu'environ 20% d'entre eux devraient être porteurs d'une anomalie pour laquelle existent d'ores et déjà des thérapies ciblées (onze dont trois hormonothérapies). Ces patients seront répartis dans deux groupes, l'un recevant le traitement conventionnel (la chimiothérapie validée à ce jour en fonction de la localisation et de l'évolution tumorale), l'autre bénéficiant de l'une des onze thérapies ciblées selon leur profil biologique.

Le même Institut Curie a lancé un autre essai clinique, un essai d'envergure européenne sur les cancers du col de l'utérus pour lesquels on ne dispose pas de marqueurs d'évaluation des risques de récurrence et de réponse au traitement. L'objectif de cet essai (coordonné par le Dr Suzy Scholl) est d'identifier des groupes de patientes en fonction de leur profil moléculaire et ainsi leur proposer la thérapie la mieux adaptée. Le recrutement d'un millier de patientes se fera dans sept pays européens (Allemagne, France, Hongrie, Moldavie, Pays-Bas, Roumanie, Serbie). Cet essai repose sur la collaboration entre des hôpitaux et des plateformes de biotechnologies et de recherche translationnelle européennes. A l'issue de cet essai, la prise en charge du cancer du col de l'utérus devrait être harmonisée en Europe et les femmes bénéficieront du traitement le mieux adapté. Dans un deuxième temps, l'efficacité des nouvelles pistes thérapeutiques sera évaluée. A partir de l'analyse moléculaire complète des tumeurs, il sera possible de

proposer aux patientes des thérapies ciblées. En établissant pour la première fois, le profil moléculaire complet des cancers du col de l'utérus, l'essai RAID devrait aussi mettre en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques.

Jean-Yves Nau  
jeanyves.nau@gmail.com

1 «Comparative genomic hybridisation array and DNA sequencing to direct treatment of metastatic breast cancer: A multicentre, prospective trial (SAFIRO1/UNICANCER)». The Lancet Oncology, Early Online Publication, 7 February 2014. doi:10.1016/S1470-2045(13)70611-9. Cette étude a reçu un financement du programme hospitalier français de recherche clinique en oncologie, dans le cadre d'un appel à projets de l'Institut national du cancer.

2 UNICANCER regroupe les Centres de lutte contre le cancer (CLCC) et la Fédération française des Centres de lutte contre le cancer. Les dix-huit Centres de lutte contre le cancer sont des établissements de santé privés à but non lucratif, participant au service public hospitalier français. Ils assurent des missions de soins, de recherche et d'enseignement, avec une prise en charge en conformité avec les tarifs conventionnels et l'absence de pratiques libérales. R&D UNICANCER est un promoteur académique et un opérateur de recherches en oncologie. Il promeut des études cliniques impliquant plus de 130 centres, français et étrangers, et héberge le Bureau de liaison français de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).