



HAL
open science

La recherche des mutations des gènes BRCA1/2 en oncologie : les enjeux de demain

Élise Duperray

► **To cite this version:**

Élise Duperray. La recherche des mutations des gènes BRCA1/2 en oncologie : les enjeux de demain. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-03066636

HAL Id: dumas-03066636

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03066636>

Submitted on 15 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 09 DECEMBRE 2020

PAR

Mme Elise DUPERRAY
Né(e) le 05/11/1993 à Aix en Provence

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

La recherche des mutations des gènes BRCA1/2 en oncologie : les enjeux de demain

JURY :

Président : Dr. Véronique BOURGAREL-REY, MCU-PH, Département Bio Ingénierie
Pharmaceutique, Aix-Marseille Université

Membres : Dr. Véronique ANDRIEU, MCU, Département Bio Ingénierie
Pharmaceutique, Aix-Marseille Université
Dr Pauline SCHNEIDER, Pharmacien

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 09 DECEMBRE 2020

PAR

Mme Elise DUPERRAY
Né(e) le 05/11/1993 à Aix en Provence

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**La recherche des mutations des gènes BRCA1/2 en oncologie : les enjeux de
demain**

JURY :

Président : Dr. Véronique BOURGAREL-REY, MCU-PH, Département Bio Ingénierie
Pharmaceutique, Aix-Marseille Université

Membres : Dr. Véronique ANDRIEU, MCU, Département Bio Ingénierie
Pharmaceutique, Aix-Marseille Université
Dr Pauline SCHNEIDER, Pharmacien

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05

Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Thierry AUGIER
M. Edouard LAMY
Mme Alexandrine BERTAUD
Mme Claire CERINI
Mme Edwige TELLIER
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER
M. Romaric LACROIX
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET
Mme Anne DAVIN-REGLI
Mme Véronique ROUX
M. Fadi BITTAR
Mme Isabelle PAGNIER
Mme Sophie EDOUARD
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO
M. Aurélien DUMETRE
Mme Magali CASANOVA
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Anne-Claire DUCHEZ

BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Alexandra WALTON

A.H.U

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE

Mme Evelynne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD
Mme Camille DESGROUAS
M. Charles DESMARCHELIER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Sandrine ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA
Mme Manon ROCHE
Mme Fanny MATHIAS

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Cyril PUJOL

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET
COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET
GESTION DE LA PHARMAFAC

Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Duje BURIC

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE

M. Stéphane HONORÉ

PHARMACODYNAMIE

M. Benjamin GUILLET

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE

M. Bruno LACARELLE
Mme Frédérique GRIMALDI
M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE

M. Guillaume HACHE
Mme Ahlem BOUHLEL
M. Philippe GARRIGUE

PHYSIOLOGIE

Mme Sylviane LORTET
Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE

Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme
Florence GATTACECCA

TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE

M. Pierre-Henri VILLARD
Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU
Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE
PHARMACIE CLINIQUE

Mme Anaïs MOYON
M. Florian CORREARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

Remerciements

Dans cet exercice d'écriture de thèse diplômant au titre de Docteur en Pharmacie j'y vois la conclusion de plusieurs années d'études aussi riches que passionnantes, mais surtout l'accomplissement d'un projet dont la réflexion s'est initiée dès mes premières années de collège (pour ne pas dire la première année de collège) soit il y a plus de 15 ans !

Ainsi, c'est avec émotion et sincérité que je remercie ceux qui m'ont accompagné dans ce parcours.

Merci au corps enseignant de la faculté de Pharmacie qui m'ont apporté tant de connaissances et de compétences durant mes 5 années passées avec eux.

Merci à Madame Véronique Bourgarel-Rey d'avoir accepté avec enthousiasme de m'accompagner en tant que Directrice de thèse dans sa rédaction. Merci pour votre pédagogie et votre gentillesse qui m'ont aidé à avancer avec sérénité.

Merci à Madame Véronique Andrieu, pour son encadrement et ses enseignements tout au long de mon parcours au sein de la filière industrie. Merci de m'accompagner une nouvelle fois dans mes études en ayant accepté d'être membre de mon jury.

Merci à Madame Pauline Schneider, pour avoir accepté avec joie d'être membre du jury de thèse et plus largement pour sa bienveillance au quotidien.

Plus personnellement, merci à ma famille d'avoir été présente et supportive tout au long de mes études et d'avoir veillé à leur accomplissement. Merci à mes amies pour avoir fait de mes années d'études des beaux moments de joie, de rires et d'entraide.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

Introduction.....	14
I. Gènes BRCA et cancers.....	15
1. Qu'est-ce que la mutation des gènes BRCA1/2 ?.....	15
a. Les gènes BRCA1/2 et leur rôle	15
i. Structure et fonction d'un gène	16
ii. Gènes BRCA1/2 et réparation de l'ADN	18
b. Les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2.....	20
i. Les différents types de mutations.....	20
ii. Conséquences cliniques d'une mutation délétère.....	22
iii. Origine des mutations des gènes BRCA1/2	22
iv. Epidémiologie des mutations des gènes BRCA1/2.....	23
c. Implication des mutations des gènes BRCA1/2 en oncologie.....	25
i. Prédisposition génétique.....	25
Evaluation du risque.....	25
Surveillance adaptée	29
Portée familiale	30
ii. Valeur pronostique et prédictive	31
iii. Intérêt théranostique	32
Les inhibiteurs de PARP (PARPi)	33
Impacts cliniques	35
2. La recherche de mutations des gènes BRCA1/2.....	36
a. A quel moment du parcours patient la recherche de mutations débute-t-elle ?.....	36
b. Comment la recherche se déroule-t-elle ?.....	38
La recherche de mutations des gènes BRCA1/2 au niveau de la tumeur	38
i.....	38
La recherche de mutations des gènes BRCA1/2 à partir d'un échantillon sanguin	39
ii.....	39
Les recommandations actuelles des circuits de recherche.....	39
iii.....	39
Les recommandations dans le cancer de l'ovaire	40
Les recommandations dans le cancer du sein.....	45
c. Les techniques d'analyses des gènes BRCA1/2	48
i. Séquençage par amplicon	48
ii. Séquençage par capture.....	49
II. Enjeux de résultats	52

1.	La recherche de mutations des gènes BRCA1/2 dans d'autres type de cancers	52
a.	Mutations des gènes BRCA1/2 et inhibiteurs de PARP dans le cancer du pancréas	52
b.	Mutations des gènes BRCA1/2 et inhibiteurs de PARP dans le cancer de la prostate.....	54
c.	Mutations des gènes BRCA1/2 et inhibiteurs de PARP dans le cancer du poumon	56
2.	Délais de dépistage des mutations.....	57
3.	Qualité des résultats.....	63
a.	Impacts thérapeutiques de la qualité de l'analyse et des échantillons	63
b.	Bonnes pratiques pré-analytiques	64
c.	Accréditation des plateformes d'analyses	66
III.	Enjeux de ressources pour la recherche de mutations des gènes BRCA1/2.....	74
1.	Ressources humaines	74
a.	Ressources humaines pour la réalisation de la recherche en génétique constitutionnelle .	75
b.	Ressources humaines pour la réalisation de la recherche en génétique somatique.....	77
	Evolutions à venir	79
c.	79
2.	Nouvelle technique pour dépister les mutations des gènes BRCA1/2 : analyse de l'ADNtc	83
a.	Avantages comparés aux inconvénients de l'analyse sur ADNtc.....	84
b.	Applications à la recherche de mutations des gènes BRCA1/2.....	86
3.	Bases de données.....	89
IV.	Enjeux de financement.....	92
1.	Le RIHN	93
a.	Tarification des actes du RIHN	93
b.	Prise en charge des actes du RIHN	94
2.	Nouveaux enjeux pour les laboratoires effecteurs	97
	Conclusion	100
	Bibliographie	102
	Liste des figures.....	111
	Liste des tableaux.....	113
	Abbreviations	114

Introduction

Les avancées scientifiques des dernières décennies ont permis le développement d'innovations et notamment dans le domaine de la médecine. De nouvelles technologies, de nouvelles thérapies ont vu le jour et ont permis de ralentir l'évolution de maladies voire d'en guérir certaines. Nous retiendrons par exemple l'ivacaftor (Kalydeco®), innovation dans le traitement de la mucoviscidose chez les enfants de 12 mois à 2 ans, jugée comme apportant une amélioration du service médical rendu (ASMR) importante, soit de niveau II, par la HAS en 2019¹ ; ou encore le vaccin contre le virus Ebola Zaïre, Ervebo® jugé comme apportant une AMSR majeure, de niveau I, en 2020.² Malgré ces progrès, des besoins thérapeutiques forts persistent encore dans certaines pathologies.

C'est le cas en oncologie. Aujourd'hui les cancers restent encore des maladies agressives, les survies nettes à 5 ans sont inférieures à 50% dans la majorité des cas chez l'homme et chez la femme.³ Environ 382 000 nouveaux cas de cancer sont référencés chaque année en France. En revanche, le taux de mortalité des cancers semble diminuer d'année en année. Cela est dû principalement aux dernières découvertes scientifiques qui ont permis le renforcement de l'arsenal thérapeutique disponible et une évolution de la prise en charge des patients. Plus précisément, l'identification de marqueurs tumoraux et la compréhension des mécanismes de développement des cellules tumorales ont conduit à l'élaboration de nouvelles thérapies ciblant des mécanismes bien précis. Ce sont par exemple les hormonothérapies qui bloquent le développement des cellules tumorales dans les cancers qualifiés d'hormono-dépendants, ou encore, plus récentes, les immunothérapies anti-PD1 qui empêchent l'inhibition du système immunitaire engendré par les cellules tumorales et potentialisant ainsi l'action immunitaire des cellules T contre ces dernières.⁴

Le rôle de la génétique dans la croissance tumorale a également fait l'objet de nombreux travaux de recherche. Ces dernières décennies la découverte de mutations génétiques pathogènes à l'origine de la prolifération et de la dissémination des cellules tumorales a permis le développement de nouvelles thérapies ciblées. Par exemple, dans le cancer du poumon, les chercheurs ont découvert la présence de mutations pathogènes, chez certains patients, sur le gène codant pour le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), ayant pour effet d'accélérer la multiplication des cellules tumorales. De nouvelles thérapies anti-EGFR, telles que l'osimertinib ou géfitinib ont ainsi été développées. Un nouveau paradigme apparaît alors dans la prise en charge des patients atteints de

¹ (HAS_Commission de la Transparence_KALYDECO, Juillet 2019)

² (HAS_Ervebo, Février 2020)

³ (INCa, Les cancers en France l'essentiel des faits et chiffres/Édition 2019, 2019)

⁴ (HAS, Prise en charge du mélanome par les nouvelles immunothérapies Anti-PD1 OPDIVO et KEYTRUDA, Mai 2016)

cancers : la génétique des cellules tumorales. La détection d'altérations génétiques devient une information déterminante à prendre en compte dans les réflexions sur les stratégies thérapeutiques à adopter pour chaque patient. Par conséquent la place de l'analyse génétique en oncologie prend une nouvelle dimension.

Parmi les analyses génétiques actuellement réalisées en oncologie on compte l'analyse des gènes BRCA1 et BRCA2. Aujourd'hui les implications de mutations pathogènes sur ces gènes dans les cancers de l'ovaire et du sein sont bien reconnues. De récentes publications montrent que l'implication de ces gènes en oncologie est plus large, et laisse à penser que l'analyse de ces gènes aura dans les mois et années à venir une place incontournable pour assurer une bonne prise en charge des patients atteints de cancers.

Quelle sera la place de l'analyse des gènes BRCA1/2 en oncologie ? Quels seront les enjeux de demain quant à la recherche de ces mutations ?

I. Gènes BRCA et cancers

1. Qu'est-ce que la mutation des gènes BRCA1/2 ?

a. Les gènes BRCA1/2 et leur rôle

En 1990, l'équipe de Mary Claire King qui suspecte une origine génétique pour certains cancers, identifie le gène BRCA1 (BRCA pour BReast CAncer) comme responsable de certains cancers du sein. Ils publient dans Science « Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21 ». ⁵ C'est quelques années plus tard, en 1994, que le gène BRCA2 est lui aussi isolé et identifié comme impliqué dans le développement de cancers du sein. ⁶ Ces gènes sont localisés sur le chromosome 17 en 17q21 pour le gène BRCA1, et sur le chromosome 13 en 13q12-13 pour le gène BRCA2 (voir **Figure 1**).

⁵ (JM Hall, MK Lee, B Newman, JE Morrow, LA Anderson, B Huey, MC King. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21, 1990)

⁶ (R.Wooster et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13, 1994)

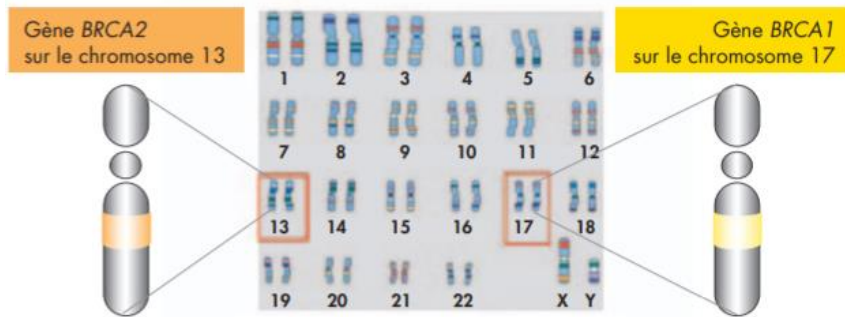


Figure 1 : Gènes BRCA1 et BRCA2 d'après (Groupe génétique et cancer ; La ligue contre le cancer, 2012)

Ces gènes ont la fonction de coder des protéines qui interviennent dans les phénomènes de réparation des lésions que subissent chaque jour l'ADN des cellules. Le gène BRCA1 code pour une protéine de 1863 acides aminés et BRCA2, de 3418 acides aminés.⁷ A travers le codage des protéines, les gènes BRCA1/2 agissent fortement dans le maintien de la stabilité du génome, essentiel pour la survie de la cellule.⁸

Plus précisément on sait que ces gènes agissent dans la voie de réparation appelée voie de réparation par recombinaison homologue (ou DNA repair by homologous recombination).

Pour mieux comprendre les phénomènes de réparation de l'ADN et le rôle des gènes BRCA1/2 nous allons revenir sur la composition et la structure de l'ADN.

i. Structure et fonction d'un gène

L'ADN (Acide Desoxyribonucléique) est composé d'une série de nucléotides formés par un sucre (ribose ou desoxyribose), un phosphate et une base nucléique (cytosine (C), thymine (T), adénine (A) et guanine (G)). La cytosine et la thymine ont une composition similaire et font partie des pyrimidines ; l'adénine et la guanine des purines. Les bases nucléiques s'assemblent avec une autre base nucléique ne faisant pas partie de la même catégorie. Ainsi, la cytosine ne peut s'assembler qu'avec la guanine, et la thymidine qu'avec l'adénine.

L'ADN est une suite de nucléotides s'emboîtant parfaitement avec une seconde suite de nucléotides complémentaire et formant ainsi une double hélice (**Figure 2**).⁹ La longueur de l'ADN est mesurée par

⁷ (Rosen EM, Pishvaian MJ. Targeting the BRCA1/2 Tumor Suppressors. *Current Drug Targets*, 2014; 15 : 17-31. , 2014)

⁸ (Arcagy.org, s.d.). Récupéré sur <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/facteurs-de-risque/l-heredite.html/>

⁹ (Adamson, Brittany Susan. A Genome-Wide Study of Homologous Recombination in Mammalian Cells Identifies RBMX, a Novel Component of the DNA Damage Response., 2012).

le kilobase (kb), 1kb représente une longueur de 1 000 paires de base (soit de 1000 paires de nucléotides).

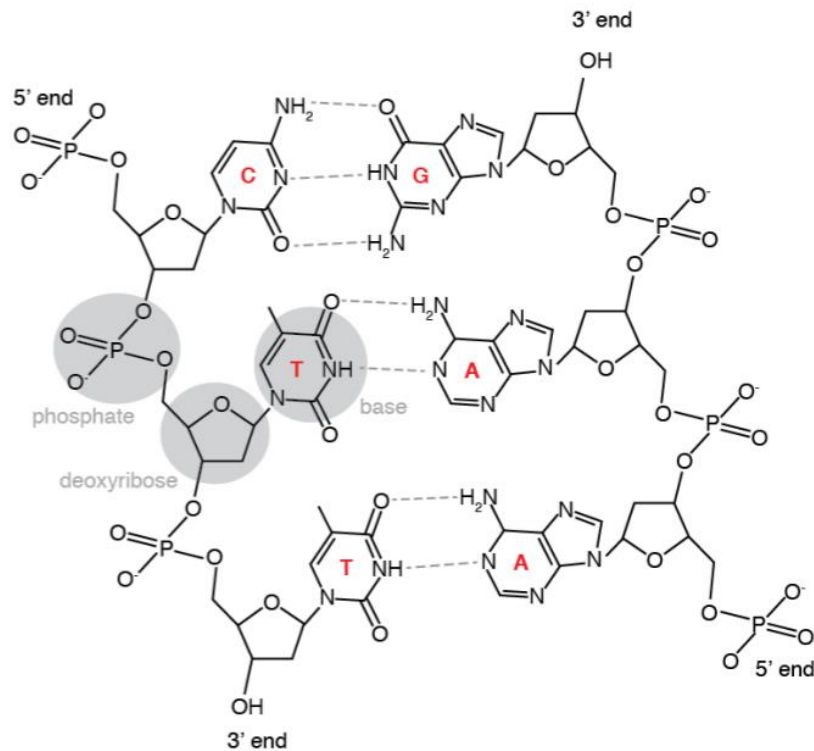


Figure 2 : Composition d'une double hélice d'ADN - Adamson, Brittany Susan. 2012. A Genome-Wide Study of Homologous Recombination in Mammalian Cells Identifies RBMX, a Novel Component of the DNA Damage Response. Doctoral dissertation, Harvard University.

Les gènes, composés de plusieurs kilobases renferment des informations génétiques propres à chacun. Certains des gènes notamment possèdent une fonction codante pour des protéines. Le codage des protéines est initié par l'étape de transcription qui permet sur la base de l'ADN et avec l'aide de l'ARN polymérase d'obtenir un ARN messager primaire. Celui-ci composé encore d'exons et d'introns va subir un épissage pour retirer les introns qui sont les parties non codantes. Après transcription et épissage, un ARN mature est obtenu. Sa séquence formant des codons (3 nucléotides formant 1 codon) est ensuite traduite dans le cytoplasme de la cellule en une suite d'acides aminés, suite qui formera une protéine. Un codon stop suspend l'élongation de la protéine et marque la fin de la synthèse de la protéine (voir **Figure 3**).

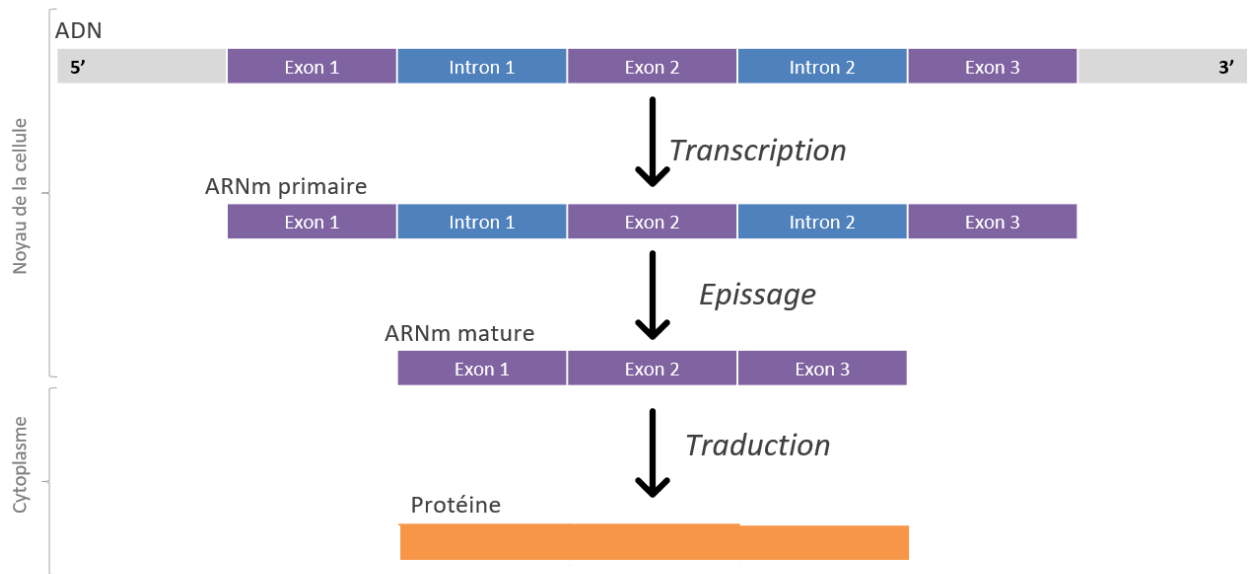


Figure 3 : Etapes de synthèse d'une protéine

ii. Gènes BRCA1/2 et réparation de l'ADN

Tout au long de la vie d'une cellule, son ADN, contenu dans le noyau, est exposé à des modifications et à des détériorations récurrentes. En effet les cellules sont constamment confrontées à des perturbations extérieures, environnementales, ou à des problèmes plus internes (erreur lors de la réplication de l'ADN, stress oxydatif etc). Par exemple, d'après l'article de Phillips « D. Correlation of DNA adduct levels in human lung with cigarette smoking. Nature 336, 790–792 (1988) » le tabagisme serait une des causes extérieures majeures de lésions sur l'ADN.

Chaque cellule, de part de multiples facteurs, est donc susceptible de subir des dizaines de milliers de lésions au niveau de son ADN chaque jour. Il est essentiel pour la cellule que ces lésions puissent être réparées car elles peuvent entraîner des anomalies fonctionnelles graves ou encore être à l'origine du développement de cellules tumorales.¹⁰

En conséquence les cellules possèdent des mécanismes pour réparer ces lésions et maintenir leur intégrité. Ces mécanismes sont appelés DNA damage response (DDR). La plupart des mécanismes de DDR comprennent un ensemble de processus liés qui sont : la détection de la lésion, l'accumulation des agents réparateurs sur le site de la lésion et la réparation physique de celle-ci.¹⁰ Ils existent

¹⁰ (C.Lord, J.Ashworth. The DNA damage response and cancer therapy, 2012)

plusieurs mécanismes de DDR (voir **Figure 4**) qui interviennent en fonction du type de lésion à réparer ou encore de l'origine de la cellule elle-même.

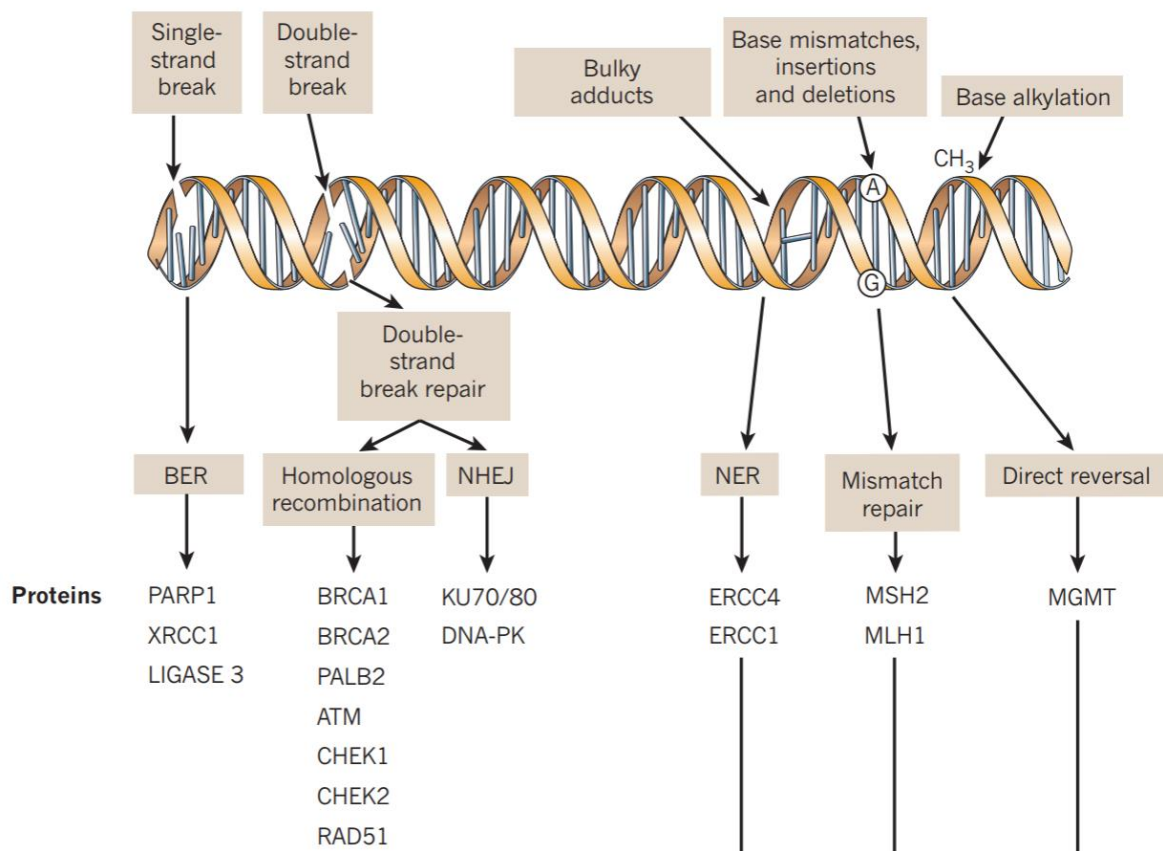


Figure 4 : Les différents mécanismes de réparation de l'ADN en fonction du type de lésion d'après C.Lord&J.Ashworth. (2012). The DNA damage response and cancer therapy. Nature

Parmi les mécanismes DDR, nous allons nous intéresser plus particulièrement à la voie dite de la réparation par recombinaison homologue (Homologous recombination repair HRR), qui est une des principales voies de la réparation de l'ADN.

Cette voie s'intéresse aux cassures doubles brins (« double strand break » sur la **Figure 4**, et voir **Figure 5**). Ces cassures doubles brins sont les lésions les plus toxiques pour la cellule et peuvent entraîner l'apoptose de la cellule ou encore provoquer des mutations et des translocations chromosomiques susceptibles de favoriser la formation de cellules tumorales.^{11;12}

¹¹ (Valerie.K, Povrik.LF. Regulation and mechanisms of mammalian double-strand break repair., 2003)

¹² (Hartlerode.AJ, Scully.R. Mechanisms of double-strand break repair in somatic mammalian cells, 2009)



Figure 5 : Cassure double brin

La voie HRR a pour objectif de restaurer la séquence de l'ADN d'origine au niveau de la lésion double brin, par opposition à la voie de recombinaison non homologue (Non-homologous end joining NHEJ), qui est la seconde voie de réparation des cassures double brins, mais qui se contente uniquement de relier les extrémités cassées en formant des ponts entre les cassures.¹⁰ La voie HRR, en restaurant le brin d'ADN d'origine, constitue une réparation fidèle des brins d'ADN. Pour cela la voie HRR utilise un brin d'ADN non endommagé de la cellule et complètement identique au brin qui doit être réparé, il s'agit d'un chromatide « sœur » (qui est issu d'une même réplication d'ADN que le brin lésé).¹³

Ce mécanisme de réparation implique de nombreuses protéines telles que RAD51, ATM, CHEK1 et CHEK2, mais aussi les protéines BRCA1 et BRCA2 codées par les gènes BRCA1 et BRCA2 (voir **Figure 4**). C'est ainsi que les gènes BRCA1 et BRCA2 sont fortement impliqués dans la réparation des lésions de l'ADN et le maintien de l'intégrité des cellules. Lorsque ces gènes sont mutés et donc déficients, la synthèse des protéines BRCA1 et BRCA2 est endommagée et la fonctionnalité de ces dernières n'est donc plus assurée. La mutation de ces gènes entraîne alors un déficit dans la voie HRR et donc dans la réparation des cassures double brin de l'ADN.

b. Les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2

Comme tout gène, les gènes BRCA1 et BRCA2 sont sujets à des interactions pouvant entraîner leurs mutations.

i. Les différents types de mutations

Sont référencées 3 grandes classes de mutations :

- Les substitutions nucléotidiques, lorsqu'un nucléotide de la séquence est remplacé par un autre nucléotide. Cette classe de mutation conduit à 3 différents types de mutations :

¹³ (Kanaar.K&al., 2008)

- Mutations silencieuses : lorsque le nucléotide remplacé donne un nouveau codon de séquençage qui est rattaché au même acide aminé que le codon d'origine.
 - Mutations faux sens : dans ce cas le nucléotide remplacé donne un nouveau codon de séquençage qui est rattaché à un acide aminé différent que celui d'origine.
 - Mutations non-sens : lorsque le nucléotide remplacé code pour un codon stop. Dans ce cas la synthèse de la protéine est arrêtée de manière prématurée par rapport à la séquence d'origine de la protéine.
- Les délétions et insertions, traduisent les mutations qui sont dues à une perte ou un ajout de d'un ou plusieurs nucléotides. Cela peut provoquer :
 - Une perte ou ajout d'un ou plusieurs acides aminés sur la séquence de la protéine.
 - La formation de nouveaux codons et d'une nouvelle chaîne d'acides aminés, entraînant de fortes modifications structurales de la protéine.
 - La formation d'un codon stop et l'arrêt prématuré de la synthèse de la protéine.
 - Les grands réarrangements qui concernent une modification (par délétion ou insertion) de la séquence d'un gène sur une taille de plusieurs kilobases

Aujourd'hui on compte plus de 2 600 mutations référencées pour les gènes BRCA1 et BRCA2 pouvant altérer n'importe quelle partie de ces gènes.¹⁴

Parmi les mutations qui touchent les gènes BRCA1/2, sont retrouvées en grande majorité les mutations de type faux (environ 79,5% des mutations) ainsi que les mutations liées à une perte ou ajout d'un seul nucléotide (environ 81,7% des mutations).¹⁵ Les grands réarrangements qui sont difficiles à identifier (voir La recherche de mutations des gènes BRCA1/2) sont peu fréquents. On estime qu'ils représentent moins de 8% des mutations du gène BRCA1 et moins de 2% des mutations du gène BRCA2,¹⁶ voir moins de 1% et selon les sources.¹⁵

Les conséquences cliniques de ces mutations sont très hétérogènes en fonction de la partie du gène altérée et du type de mutation concerné. Des recherches sont menées pour comprendre la signification de chaque mutation et de les répertorier ensuite dans les bases de données. Une classification des mutations en fonction de leur signification a été établie en 2018.¹⁷ Elle compte 5 catégories : les mutations de classes 1 et 2 considérées comme neutres, les mutations de classes 3 regroupant les mutations de signification inconnue (appelées également VUS pour Variant of

¹⁴ (Cohen-Haguenauer, Odile. Hereditary predisposition to breast cancer (1): genetics, Fev 2019)

¹⁵ (Beroud.C et al. BRCA Share: A Collection of Clinical BRCA Gene Variants, 2016)

¹⁶ (Capoluongo.E et al. Guidance Statement On BRCA1/2 Tumor Testing in Ovarian Cancer Patients, 2017)

¹⁷ (Plon SE, Eccles DM, Easton D, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. , 2008)

Uncertain Significance), et les mutations de classes 4 et 5 pour les mutations délétères. Pour les gènes BRCA1/2, parmi l'ensemble des mutations répertoriées 90% d'entre elles sont considérées comme neutres (catégorie 1), 4,5% de signification inconnue (catégorie 3), et 3,3% comme délétères (catégorie 4 et 5).¹⁸

Nous considérerons dans la suite de notre réflexion uniquement les mutations délétères des gènes BRCA1/2.

ii. Conséquences cliniques d'une mutation délétère

Lorsqu'un gène BRCA1 ou BRCA2 est muté de manière délétère/pathogène, les protéines issues de ce gène vont être altérées et fonctionnellement déficiente. Cela provoque plus largement, comme vu dans le paragraphe précédent, un défaut dans la voie de la réparation par recombinaison homologue. Dans ce cas, la cellule va alors s'appuyer sur d'autres voies de réparation telles que la voie NHEJ (**Figure 3** et **Figure 4**) qui est la seconde voie qui répare les lésions double brin de l'ADN. La voie NHEJ, moins fiable que la voie HRR répare un ADN moins fidèle que l'ADN avant lésion. La non fonctionnalité de la voie HRR et l'utilisation par conséquent de la voie NHEJ n'assure pas une bonne réparation de l'ADN dans les cellules et entraîne une instabilité génomique conduisant à un effet mutagène avec un potentiel carcinogénique.¹⁹

iii. Origine des mutations des gènes BRCA1/2

Il existe différentes origines des mutations des gènes BRCA1/2 : elles peuvent être présentes dès la naissance ou peuvent apparaître au cours de la vie.

On définit les **mutations constitutionnelles ou germinales** qui sont présentes dès la naissance dans toutes les cellules de l'organisme. Ces mutations retrouvées dans toutes les cellules du corps peuvent être détectées sur des cellules du sang et donc à partir d'une simple prise de sang (voir d'un échantillon salivaire).²⁰ Ces mutations présentes dans toutes les cellules du corps sont donc également présentes dans l'ADN des cellules sexuelles, les gamètes. Les mutations constitutionnelles sont donc transmissibles de génération en génération mais de manière non systématique. En effet, rappelons qu'un parent ne transmet que la moitié de son génome à sa descendance. Si un parent est porteur

¹⁸ (Beroud.C et al. BRCA Share: A Collection of Clinical BRCA Gene Variants, 2016)

¹⁹ (Mercier-Vogel et al. Inhibiteurs de la PARP: nouvelle arme thérapeutique pour les cancers du sein et de l'ovaire, 2011)

²⁰ (Ray-Coquard.I et al. Cancers de l'ovaire BRCA. Nice Saint-Paul de Vence 2016. , 2018)

d'une mutation sur les gènes BRCA1/2 il a donc un risque de 50% de la transmettre à son enfant. Ceci explique les présences familiales des mutations des gènes BRCA1/2.

A la différence des mutations constitutionnelles, il existe aussi les **mutations somatiques** qui sont des mutations acquises au cours de la vie. Ces mutations somatiques ne sont présentes qu'au niveau d'un amas de cellules qui ont été mutées. Dans le domaine de l'oncologie les mutations somatiques sont des mutations dites tumorales, il s'agit de mutations acquises par les cellules cancéreuses et qui ne sont présentes qu'au niveau de la tumeur. De ce fait, les mutations somatiques ne sont pas détectables à partir d'un échantillon sanguin mais uniquement à partir d'un échantillon prélevé au niveau de la tumeur contenant des cellules et de l'ADN tumoraux.²⁰

En oncologie les mutations constitutionnelles sont retrouvées de manière plus fréquente que les mutations somatiques. Par exemple, dans le cancer de l'ovaire, parmi les mutations des gènes BRCA1/2 on retrouve environ 75% de mutations constitutionnelles et 25% de mutations somatiques.²¹ Dans le cancer du sein la fréquence des mutations des gènes BRCA1/2 en constitutionnelle et/ou somatique est encore mal estimée.

iv. Epidémiologie des mutations des gènes BRCA1/2

D'après l'INCa, on compte aujourd'hui environ 2 femmes sur 1000 qui possèderaient une mutation constitutionnelle au niveau du gène BRCA1 ou BRCA2, soit 0,2% des femmes. Au sein de la population française cela représenterait donc environ 69 000 femmes concernées, ce calcul étant réalisé sur le nombre de femmes en France en 2019²² (cela représente par exemple la population de la ville de Dunkerque ou encore de La Rochelle).

Cancer du sein et de l'ovaire :

Ces mutations sur les gènes BRCA1/2 ayant un caractère carcinogène, on s'aperçoit avec logique que dans la population de femmes atteintes de cancers du sein ou de l'ovaire ces mutations sont largement plus présentes. Par exemple dans les cancers du sein on sait qu'environ 7% de ces cancers présentent des mutations sur les gènes BRCA1/2.²³ Avec 58 458 nouveaux cas de cancers du sein estimés en France en 2015, les cancers du sein avec une mutation des gènes BRCA1/2 représenteraient approximativement 4 000 femmes par an.²⁴

²¹ (The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma., 2011)

²² (E.Moyou, 2019)

²³ (Winter.C, 2016)

²⁴ (INCa, INCa_Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018, Juillet 2019)

Aussi, on sait que les mutations des gènes BRCA1/2, notamment les mutations sur le gène BRCA2, sont impliquées dans les cancers du sein chez l'homme. Elles sont retrouvées dans environ 15% des cancers du sein chez l'homme.²⁵

D'autre part, chez les femmes atteintes de cancers de l'ovaire on sait que 20% d'entre elles sont porteuses de la mutation des gènes BRCA1/2.²⁶ Avec 5 193 nouveaux cas de cancer de l'ovaire rapportés en France en 2018, on en déduit que plus de 1 000 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire seraient mutées sont porteuses de cellules tumorales mutées au niveau des gènes BRCA1/2 chaque année.²⁴

Cancer de la prostate :

Néanmoins des estimations sur la fréquence des mutations des gènes BRCA1/2 dans le cancer de la prostate sont disponibles. Elles évaluent entre 0,9% et 2,2% la fréquence des mutations sur les gènes BRCA1 et BRCA2 respectivement dans les cancers de la prostate.²⁷ D'après l'INCa, les cancers de la prostate toucheraient environ 50 440 nouveaux patients par an en France.²⁸ Parmi ces nouveaux cas environ 1 500 seraient donc porteurs d'une mutation sur les gènes BRCA1 ou BRCA2.²⁹

Néanmoins il semblerait que ces mutations soient plus largement retrouvées dans le stade du cancer de la prostate résistant à la castration et métastatique (CPRCm). D'après l'étude ProFound, 9% des patients sur une cohorte de 2 792 patients atteints de CPRCm étaient porteurs d'une mutation sur le gène BRCA1 ou BRCA2 (avec une majorité de mutations retrouvées sur le gène BRCA2 : 8.7%).³⁰

Cancer du pancréas :

L'implication de prédisposition génétique a également été identifiée dans le cancer du pancréas. On compte environ 5 à 10% des cancers du pancréas qui seraient dûs à une prédisposition génétique. Parmi ces prédispositions génétiques, on compte les mutations au niveau du gène CDKN2A (cyclin dependent kinase inhibitor 2A) mais aussi au niveau des gènes BRCA1/2.³¹ D'autres sources estiment plus précisément que 5 à 6% des cancers du pancréas seraient porteurs d'une mutation sur les gènes

²⁵ (www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Cancer-du-sein-chez-lhomme, s.d.)

²⁶ (The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma, 2011)

²⁷ (Oh.M, 2019 Jun)

²⁸ (INCa, INCA_Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018, Juillet 2019)

²⁹ *Calcul à partir de l'épidémiologie des mutations des gènes BRCA1 (0.9%) et BRCA2 (2.2%) dans le cancer de la prostate, rapporté au nombre de nouveaux cas par an en France*

³⁰ (J.deBono&al, Presented at ESMO Annual Meeting, 27 September–1 October 2019, Barcelona, Spain)

³¹ (Arcagy.org/appareil-digestif/cancer-pancreas, s.d.)

BRCA1/2.³² D'après cette dernière estimation et comptant 14 184 nouveaux cas par an en France en 2018 d'après l'INCa, environ 780 patients atteints de cancer du pancréas chaque année seraient concernés par ces mutations.³³

c. Implication des mutations des gènes BRCA1/2 en oncologie

i. Predisposition génétique

Nous l'avons compris les mutations au niveau des gènes BRCA1 et BRCA2 peuvent être la cause du développement de cellules tumorales. Des études ont montré un lien fort entre les mutations de ces gènes et le développement de cancers féminins : cancer du sein et cancer de l'ovaire, mais aussi dans d'autres types de cancer tels que le cancer du pancréas et le cancer de la prostate.

Evaluation du risque

Cancer du sein :

Après la découverte de l'implication des gènes BRCA1 et BRCA2 dans le développement des cancers du sein et de l'ovaire au début des années 90, ce n'est qu'en 2003 que des premières estimations sur le risque de développer un cancer chez les femmes porteuses de mutations ont été publiées.^{34;35} Nous savons donc qu'une mutation sur ces gènes augmente le risque de développer un cancer du sein³⁶ :

- Avant 45 ans, de 7 à 25%
- Et avant 70 ans de 40 à 85% contre 10% dans la population générale,

De plus, après un premier cancer du sein, les mutations BRCA1 et BRCA2 multiplieraient par 4 le risque d'un deuxième cancer sur le second sein (soit un cancer controlatéral), d'autant plus si le premier cancer est survenu avant l'âge de 40 ans.³⁴

Cancer de l'ovaire :

Les mutations des gènes BRCA1/2 entraîneraient une augmentation du risque de développer un cancer de l'ovaire avant 70 ans de 10 à 63% chez les femmes porteuses de la mutation contre 1% chez la population générale.³⁴

³² (ASCO, s.d.)

³³ (INCa, Les Cancers en France l'essentiel des faits et chiffres, Edition 2019)

³⁴ (Antoniou.A et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies., 2003)

³⁵ (King MC. et al. Breast and Ovarian Cancer Risks Due to Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2, 2003)

³⁶ (INCa, INCa_Plaquette_Femmes_porteuses_d_une_mutation_de_BRCA1_ou_BRCA2 , Avril 2017)

Cancer du sein et de l’ovaire :

Que ce soit une mutation sur le gène BRCA1 ou sur le gène BRCA2, pour le porteur le risque de développer un cancer du sein ou de l’ovaire est bien présent. On constate que ce risque augmente en fonction de l’âge (voir **Figure 6, Figure 7, Figure 8, Figure 9**).

De plus, le risque de développer un cancer du sein ou de l’ovaire serait plus élevé lorsque que le gène BRCA1 est muté que lorsque c’est le gène BRCA2.

Aussi, chez les femmes porteuses d’une mutation sur le gène BRCA1 ou BRCA2 le risque de développer un cancer du sein semble être plus fort que le risque de développer un cancer de l’ovaire. En effet à 70 ans, pour une mutation sur le gène BRCA1, le risque de développer un cancer du sein est estimé à environ 70% alors que le risque de développer un cancer de l’ovaire est estimé à environ 40% ; de même pour une mutation sur le gène BRCA2 le risque de développer un cancer du sein versus un cancer de l’ovaire est respectivement d’environ 45% vs 10% (voir **Figure 6, Figure 7, Figure 8, Figure 9**).³⁴

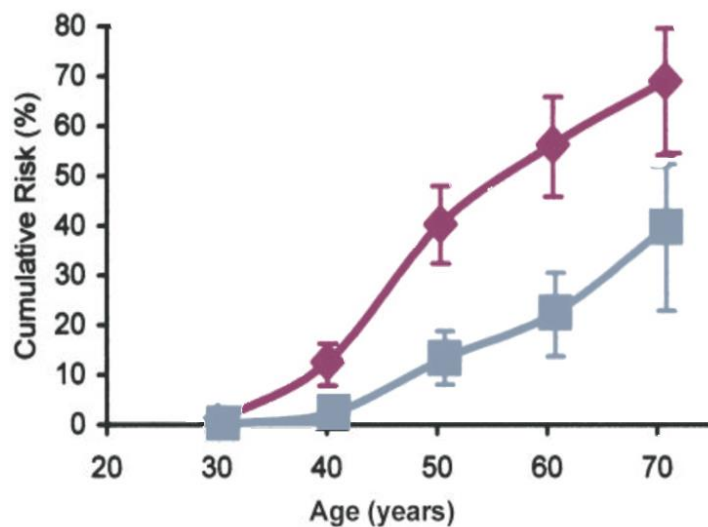


Figure 6 : Risque cumulé de développer un cancer du sein (◆) et de l’ovaire (▪) chez les femmes porteuses de la mutation BRCA1 d’après Antoniou et al – Am. J. Hum. Genet. 2003 ; 72 :117-30,

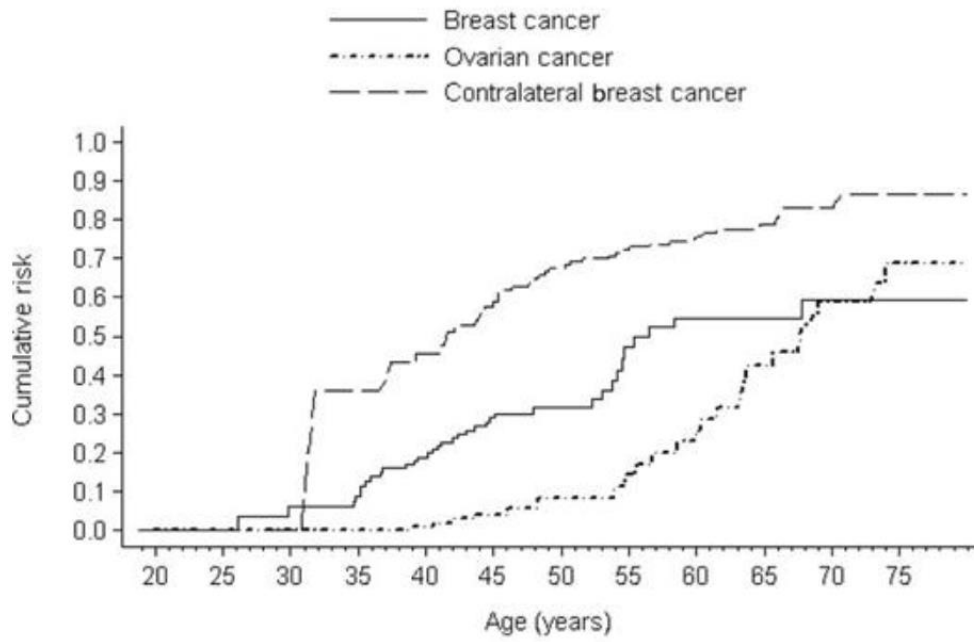


Figure 7 : Risque cumulé de développer un cancer du sein (-), de l'ovaire (•••) et du sein controlatéral (- -) chez les femmes porteuses de la mutation **BRCA1** d'après (Mavaddat.N et al. Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE, 2013)

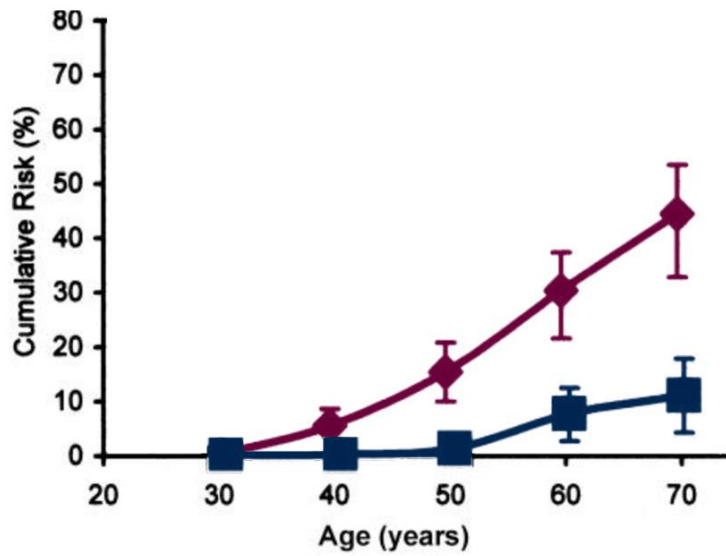


Figure 8 : Risque cumulé de cancer du sein (♦) et de l'ovaire (■) chez les femmes porteuses de la mutation **BRCA2** d'après Antoniou et al – Am. J. Hum. Genet. 2003 ; 72 :117-30

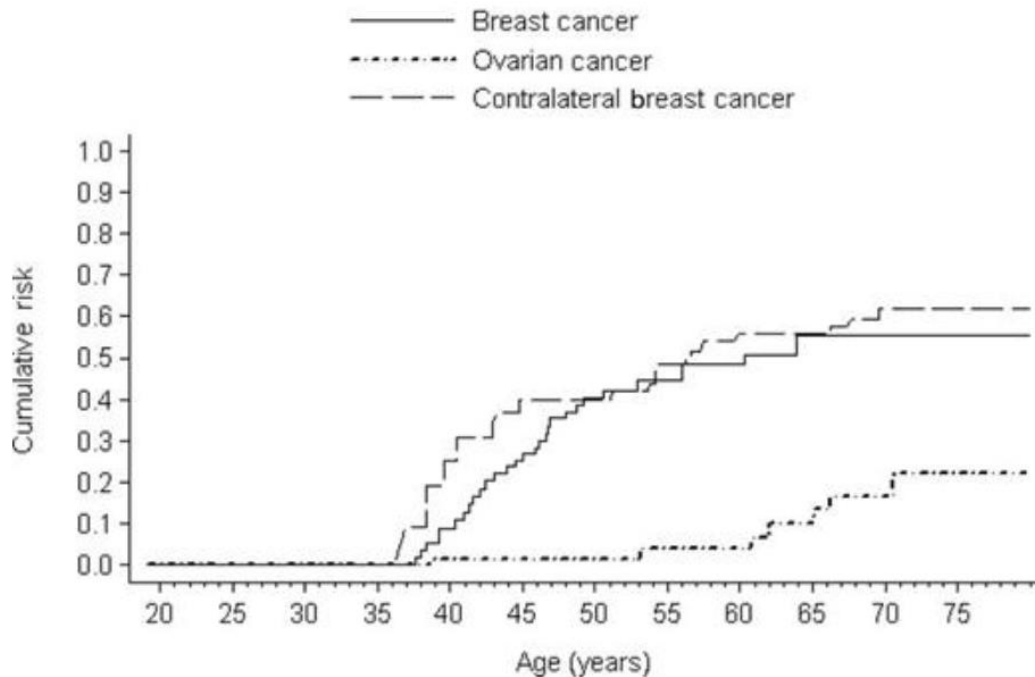


Figure 9 : Risque cumulé de développer un cancer du sein (-), de l’ovaire (•••) et du sein controlatéral (- -) chez les femmes porteuses de la mutation **BRCA2** d’après (Mavaddat.N et al. *Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE, 2013*)

Il existe également un risque de développer un cancer du sein chez les hommes porteurs d’une mutation sur les gènes BRCA1/2. Ce risque est estimé à 5% chez les hommes porteurs d’une mutation sur le gène BRCA2 contre 0,05% dans la population générale.³⁷

Notons que, bien que majoritaires, les mutations des gènes BRCA1 et BRCA2 ne sont pas les seules mutations de gènes pouvant conduire à une susceptibilité à développer un cancer de l’ovaire ou du sein. Par exemple nous l’avons vu, dans la voie HRR, d’autres gènes et protéines participent aux phénomènes de réparation tels que RAD51 ou ATM. En cas de mutations ils peuvent eux aussi être responsable d’instabilité génomique et conduire eux développement de cellules tumorales

Cancer de la prostate :

Des études ont montré un lien entre les cancers de la prostate et l’origine génétique de certains d’entre eux (il est estimé à environ 20% des cancers de la prostate qui seraient associés à des facteurs génétiques héréditaire),³⁸ et notamment une origine liée aux mutations des gènes BRCA1/2. Les mutations BRCA2 en particulier seraient responsables d’un risque plus élevé de développer un cancer

³⁷ (www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Cancer-du-sein-chez-lhomme, s.d.)

³⁸ (AFU_recommandations_2018, 2019)

de la prostate. En effet ce risque serait multiplié par 1,8 en présence d'une mutation sur le gène BRCA1, et par 7 à 23 en cas de mutation sur le gène BRCA2.³⁹

Cancer du pancréas :

On estime que les porteurs d'une mutation au niveau du gène BRCA2 auraient un risque multiplié par 3 à 6 de développer un cancer du pancréas par rapport à la population générale.^{40,41}

Le lien entre les mutations au niveau des gènes BRCA1 et BRCA2 et le développement de cellules tumorales sur le sein, l'ovaire ou encore du pancréas et la prostate est donc bien établi.

Il est toutefois important de noter que toutes les personnes porteuses d'une mutation au niveau d'un de ces gènes ne contracteront pas systématiquement un cancer. On parle bien ici de niveau de risque plus ou moins élevé en fonction de ces mutations, risque qui dépend aussi d'autres facteurs comme les antécédents familiaux, les facteurs environnementaux tels que la pollution, l'hygiène de vie etc.

Surveillance adaptée

Cancer du sein et de l'ovaire :

Les femmes porteuses d'une mutation sur les gènes BRCA1/2, considérées d'après les recommandations de l'INCa comme à très haut risque de développer un cancer du sein ou des annexes vont pouvoir bénéficier d'un suivi adapté à leur statut pour prévenir au mieux le développement de cellules tumorales.

Pour les femmes à très haut risque de développer un cancer des schémas de dépistages spécifiques ont été établis. Dans le cancer du sein, nous rappelons que le programme de dépistage national recommande aux femmes de la population générale âgées de 50 à 74 ans une mammographie de dépistage tous les 2 ans. Pour les femmes faisant partie de la catégorie à très haut risque de développer un cancer, ce dépistage national est renforcé par des suivis plus réguliers et plus complets :

- Pour les femmes avant 30 ans : les recommandations préconisent de réaliser un examen clinique mammaire de manière annuel (sans dépistage par imagerie à l'exception des cas avec antécédent familial précoce).
- Pour les femmes âgées de 30 à 65 ans, en complément de l'examen clinique : une IRM mammaire avec une mammographie de manière annuel. La réalisation d'une échographie mammaire peut être également réalisée en cas d'anomalie détectée à la suite de ces examens.

³⁹ (Mitra A, Jameson C, Barbachano Y, et al. Overexpression of RAD51 occurs in aggressive prostatic cancer. *Histopathology.*, 2009)

⁴⁰ (de Mestier et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma in BRCA2 mutation carriers, 2016)

⁴¹ (Luo.G et al. Pancreatic cancer: BRCA mutation and personalized treatment. , 2015)

- Pour les femmes âgées de plus de 65 ans, un suivi annuel par mammographie est recommandé.⁴²
L'INCa précise également qu'une chirurgie de réduction du risque par mastectomie est également à envisager chez les femmes à partir de 30 ans. En revanche l'intérêt d'une mastectomie bilatérale est à réévaluer au cas par cas chez les femmes âgés de plus de 65 ans.

En parallèle des examens mammaires, un dépistage particulier des cancers de l'ovaire et des annexes est également recommandé via un examen clinique pelvien annuel. Une chirurgie de réduction du risque par annexectomie bilatérale est aussi recommandée à partir de 40 ans (pouvant être décalé à 45 ans en cas de mutation sur le gène BRCA2).⁴³

Cancer de la prostate :

En cas de forme génétique/familiale avérée de cancer de la prostate au sein d'une famille, un suivi particulier est proposé aux sujets sains pour un dépistage précoce. Ce dépistage inclut un toucher rectal et un dosage de la PSA⁴⁴ tous les ans et à partir de 40 ans.⁴⁵

Portée familiale

Nous l'avons vu plus haut, il existe 2 types de mutations des gènes BRCA1/2 : les mutations dites somatiques qui apparaissent au cours de la vie et les mutations constitutionnelles transmissibles à la descendance. Détecter une mutation des gènes BRCA1/2 de type constitutionnelle chez une personne signifie que cette mutation lui a été transmise par ses apparentés et donc que l'ensemble de sa famille est susceptible de porter également cette mutation. Connaitre le statut mutationnel d'un patient et identifier l'origine constitutionnelle de sa mutation permettra de déclencher un dépistage chez ses apparentés, et en cas de mutations révélées pouvoir leur proposer à elles aussi un suivi adapté.

D'après la loi (décret n°2013-357 du 22 juin 2013), en cas de test génétique positif chez un patient avec implications familiales identifiées, celui-ci est dans l'obligation d'en informer ses apparentés (directement ou par l'intermédiaire du corps médical), la responsabilité pénale pouvant être engagée.

⁴² (INCa, INCa_Plaquette_Femmes_porteuses_d_une_mutation_de_BRCA1_ou_BRCA2 , Avril 2017)

⁴³ (INCa, INCa_Plaquette_Femmes_porteuses_d_une_mutation_de_BRCA1_ou_BRCA2 , Avril 2017)

⁴⁴ *PSA, antigène prostatique spécifique, est fabriqué par la prostate et libéré dans le sang. Un taux important de PSA dans le sang peut traduire une hyper activité de la prostate, principalement dû aux développements de cellules tumorales prostatiques. Le taux de PSA, dont la valeur normale est <4ng/ml, est ainsi un marqueur tumoral spécifique au cancer de la prostate.*

⁴⁵ (Urofrance/Cancer-de-prostate-aspects-genetiques, 2019)

ii. Valeur pronostique et prédictive

Cancer du sein et de l’ovaire :

Au-delà de l’évaluation du risque de survenue de cancer de l’ovaire et du sein chez les femmes saines, connaître le statut mutationnel des gènes BRCA1/2 est aussi nécessaire pour les patientes déjà atteintes de cancers du sein ou de l’ovaire. Rappelons que cela concernera environ 4 000 nouvelles patientes atteintes d’un cancer du sein et environ 1 000 nouvelles patientes atteintes d’un cancer de l’ovaire chaque année en France (voir paragraphe Epidémiologie des mutations des gènes BRCA1/2).

Le nombre de patientes atteints d'un cancer de l'ovaire ou du sein et porteuses d'une mutation des gènes BRCA1/2 n'est donc pas négligeable. Et cette information n'est d'autant pas négligeable qu'elle est précieuse pour la stratégie de prise en charge thérapeutique de ces patientes.

En effet on connaît les caractéristiques de fonctionnement propres aux cellules tumorales porteuses de mutations des gènes BRCA1/2 qui vont impacter l’évolution du cancer et sa prise en charge.

Par exemple pour les cancers de l'ovaire les cellules tumorales mutées sur les gènes BRCA1/2 ont montré une tendance à mieux répondre aux traitements par chimiothérapies à base de platine** par comparaison aux cellules tumorales non mutées.⁴⁶ Cette information est prise en compte dans l’évaluation de la balance bénéfices/risques du traitement par sels de platine : le bénéfice pour les patientes mutées apparaît plus important. Malgré l’apparition des effets indésirables au fil des cures de chimiothérapies, l’efficacité démontrée des sels de platine pour les patientes porteuses de mutations permet de maintenir une balance bénéfice /risque en faveur des bénéfices. En pratique cela signifie que chez les patientes porteuses d’une mutation sur les gènes BRCA1/2 traitées par chimiothérapie à base de sels de platine et dont leur statut est connu par le clinicien, l’apparition d’effets indésirables n’entraînerait pas le clinicien à moduler de manière immédiate le traitement pour laisser la patiente tirer bénéfice en termes d’efficacité de son traitement à base de platine.

Cancer de la prostate :

Les cancers de la prostate associés à une mutation sur les gènes BRCA1/2 sont des formes plus agressives, étant sujets à développer plus de métastases. On sait également que ces cancers ont un taux de survie plus faible que les cancers de la prostate non mutés (voir **Figure 10**). Ces informations

⁴⁶ (Hollis.RL et al. Distinct implications of different BRCA mutations: efficacy of cytotoxic chemotherapy, PARP inhibition and clinical outcome in ovarian cancer, 2017)

** *Chimiothérapie à base de sels de platine : est le traitement standard du cancer de l'ovaire dès la première ligne, depuis les années 90. Il est recommandé pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de recevoir, sauf contre-indication, 6 cycles de chimiothérapie à base de sels de platine en monothérapie ou associée à une autre chimiothérapie en 1ere ligne (hors stade IA ou IB). Selon les recommandations de l'INCA : INCa Synthèse_Conduites_a_tenir_initiales_devant_patientes_atteintes_cancer_epithelial_ovaire_mel*

vont permettre aux cliniciens d’anticiper l’évolution de la maladie de leur patient et de pouvoir réfléchir à une stratégie thérapeutique plus adaptée.

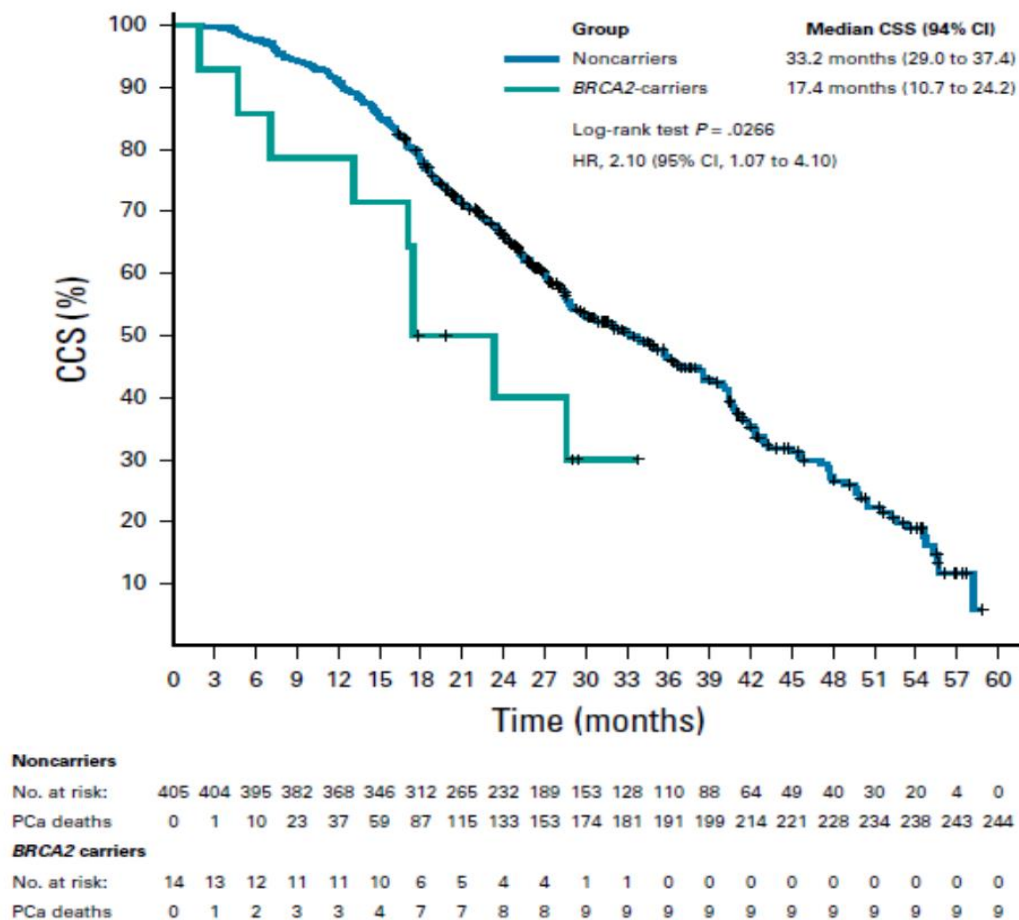


Figure 10 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie spécifique chez des patients atteints de cancer de la prostate métastatique et résistant à la castration non mutés versus mutés sur le gène BRCA2 (CSS = Cause-specific survival) d’après (Castro, E et al. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer, 2019)

iii. Intérêt théranostique

Connaitre le statut mutationnel de gènes BRCA1/2 donne également une information à valeur théranostique. En effet du fait des caractéristiques particulières des cellules tumorales mutées BRCA1/2, des thérapies ciblées ont été développées visant le fonctionnement spécifique de ces cellules. Ces nouvelles thérapies ciblées appelés inhibiteurs de PARP (poly(ADP-ribose) polymérase) ont obtenu ces dernières années des AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) dans les cancers de l’ovaire et du sein avec la mutation des gènes BRCA1/2 et représentent une alternative thérapeutique pour traiter les patientes porteuses de cette mutation.

Les inhibiteurs de PARP (PARPi)

Les PARP sont une famille de protéines impliquées notamment dans la réparation des cassures simple brin de l'ADN **simple brin** (voir **Figure 4**). Ces protéines (PARP1, PARP2, et PARP3 notamment) ont été identifiées comme étant activées en réponse aux dommages de l'ADN, et permettent la signalisation et le recrutement des facteurs de réparation aux sites endommagés de l'ADN. PARP1 joue un rôle prépondérant en coordonnant les réponses cellulaires et en se fixant rapidement sur les cassures de l'ADN. Plus précisément la liaison de PARP1 avec l'ADN stimule l'activité catalytique déclenchant ainsi la réaction dite de PARylation. C'est par cette réaction que la réparation des cassures simple brin de l'ADN au niveau des sites de dommage se met en place.

Les PARPi agissent par compétition au niveau des sites d'action des protéines PARP et bloquent ainsi la réaction de PARylation. L'absence de PARylation ne permet plus la réparation des cassures simple brin et provoque leur persistance au niveau de l'ADN de la cellule. Au fur et à mesure des réplifications, les cassures simple brin se maintiennent et vont se transformer en **cassures double brin**. Comme vu précédemment ces cassures double brin sont, elles, réparées dans la cellule en grande majorité par la voie de la recombinaison homologue. Or, rappelons-nous que les gènes BRCA1/2 sont des gènes codant pour des protéines impliquées dans la voie de réparation par recombinaison homologue. En présence d'une mutation déficiente des gènes BRCA1/2, le mécanisme de réparation par recombinaison homologue n'est plus fonctionnel, et c'est le mécanisme de recombinaison non-homologue qui prend alors le relais. Ce mécanisme, étant davantage sujets à l'erreur, provoquera une augmentation de l'instabilité du génome dans la cellule conduisant à la mort cellulaire, appelée ici létalité synthétique. Ainsi dans une cellule mutée sur les gènes BRCA1/2 présentant une déficience dans la réparation des cassures doubles brins, les PARPi ayant pour effet de multiplier ce type de cassure au niveau de l'ADN, vont entraîner une forte instabilité génomique et donc la létalité synthétique de la cellule. Les PARPi ciblant un mécanisme particulier lié à la mutation des gènes BRCA1/2 permettent ainsi la mort des cellules tumorales et le recul de la tumeur (voir **Figure 11**).^{47;48}

⁴⁷ (ANSM_RCP_Lynparza, s.d.)

⁴⁸ (ANSM_RCP_Zejula, s.d.)

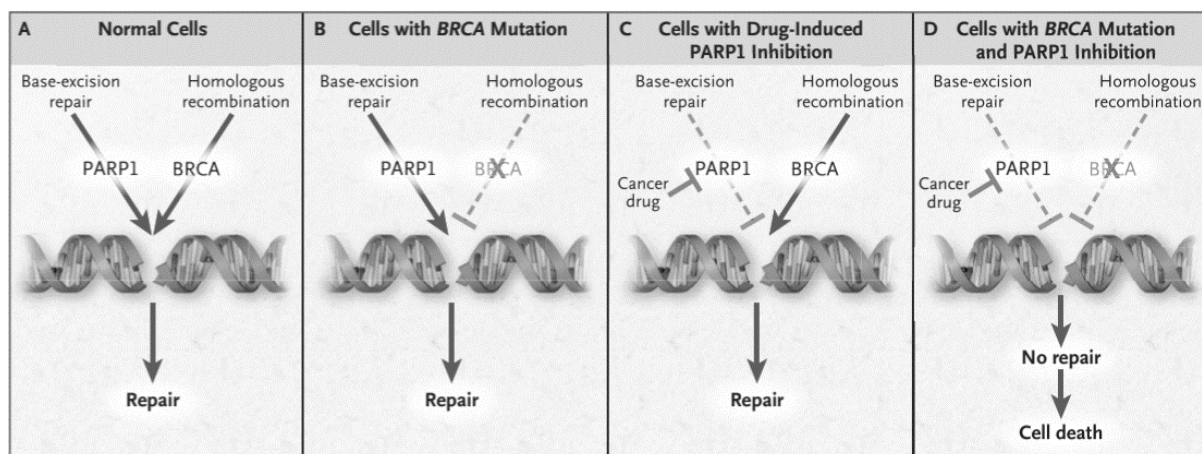


Figure 11 : Mécanisme de mort cellulaire par létalité synthétique induit par une inhibition de PARP et dans le cas d'une cellule porteuse d'une mutation des gènes BRCA1/2 (cas D), d'après (Iglehart.JD_Silver.DP, 2009).

Les molécules de la classe thérapeutiques des PARPi sont récentes, et ont récemment obtenu des AMM dans les cancers de l'ovaire et du sein.

Plus précisément, ces molécules ont obtenu des AMM :

- Dans le cancer de l'ovaire :

- Pour l'olaparib : en octobre 2014⁴⁹ et février 2018⁵⁰ en **situation de rechute en traitement d'entretien** (à partir de la deuxième ligne de traitement) dans les types de cancers de l'ovaire séreux de haut grade, mutés sur les gènes BRCA1/2, sensibles aux platines et en réponse à une chimiothérapie à base de platine.
Puis plus récemment en juin 2019 en **première ligne de traitement d'entretien** pour les patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1/2 de type germinale ou somatique.⁵¹
- Pour niraparib : en octobre 2017 en **situation de rechute en traitement d'entretien** dans les types de cancers de l'ovaire séreux de haut grade sensibles aux platines et en réponse à une chimiothérapie à base de platine.⁵² Ici on note que l'AMM de ce PARPi n'est pas limitée aux patientes mutées sur les gènes BRCA1/2.
- Pour rucaparib : en mars 2018 pour le traitement de cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade sensible au platine,

⁴⁹ (EMA_Lynparza_Ovarian-Cancer_2L, CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Lynparza, 2014)

⁵⁰ (EMA_Lynparza_Ovarian-Cancer_2L, CHPM post-authorisation summary of positive opinion for Lynparza, 2018)

⁵¹ (EMA_Lynparza_Ovarian_Cancer_1L, 2019)

⁵² (EMA_Zejula_Ovarian_Cancer, 2017)

récidivant ou progressif, mutés sur le gène BRCA germinale et/ou somatique, qui ont été traitées avec deux lignes antérieures ou plus de chimiothérapie à base de platine et qui ne **peuvent pas tolérer une autre chimiothérapie à base de platine**.⁵³

Puis récemment, début 2019 en situation de rechute en traitement d'entretien pour les patientes sensibles au platine et en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.⁵⁴

- Dans le cancer du sein :

- Pour l'olaparib : en avril 2019,⁵⁵
- Pour la talazoparib avril 2019 également,⁵⁶

Dans les **cancers du sein métastatiques de types triples négatifs ou RH+ hormonorésistants** pour les patientes porteuses d'une mutation des gènes BRCA1/2 germinale (ou constitutionnelle) uniquement.^{57;}

Impacts cliniques

Connaitre le statut mutationnel de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire ou du sein va donc permettre au clinicien d'orienter la stratégie thérapeutique qu'il souhaite adopter, avec ou sans PARPi pour ses patientes. En effet, les PARPi, compte tenu de leur efficacité démontrée au sein d'études cliniques de phase III, ont été intégrés dans les recommandations de prise en charge des traitements pour les cancers de sein avancés et notamment pour le cancer de l'ovaire.^{58;59}

Ainsi on comprend que le statut mutationnel des gènes BRCA1/2 a un rôle important en oncologie autant pour la prévention des personnes porteuses que pour la prise en charge des patientes atteintes de cancer de l'ovaire et du sein.

⁵³ (EMA_Rubraca_Ovarian_Cancer, CHMP summary of positive opinion for Rubraca, 2018)

⁵⁴ (HAS_Comission_Transparence_RUBRACA, 2019)

⁵⁵ (EMA_Lynparza_Breast_Cancer, 2019)

⁵⁶ (EMA_Talzenna_Breast-Cancer, 2019)

⁵⁷ (ANSM_talazoparib, s.d.)

⁵⁸ (ABC4, 2018 Juill)

⁵⁹ (V.Lavoué. Partie 1 rédigée sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire », 2018)

2. La recherche de mutations des gènes BRCA1/2

A la compréhension de l'implication des mutations des gènes BRCA1/2 en oncologie, la recherche de ces mutations est donc pratiquée en routine en France. Elle est déclenchée à la fois pour les patientes atteintes de cancer de l'ovaire, du sein, ou de la prostate mais aussi chez les membres de leur famille si nécessaire.

En oncologie cette recherche de mutation est aussi conditionnée par l'intention de prescription de PARPi en accord avec le libellé des AMM obtenues.

a. A quel moment du parcours patient la recherche de mutations débute-t-elle ?

Cancer du sein et de l'ovaire :

Nous avons vu ci-dessus que le statut mutationnel des gènes BRCA1/2 d'une patiente avait un impact direct sur la stratégie thérapeutique de celles-ci. En effet si le statut mutationnel s'avérait confirmé, ces patientes peuvent bénéficier de traitements ciblés par inhibiteurs de PARP.

- Dans le cancer de l'ovaire : l'INCa recommande, depuis début 2017, que les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire devait bénéficier d'une recherche de mutation des gènes BRCA1/2 **dès le diagnostic** de la maladie, ou dès la rechute de la maladie si le statut mutationnel n'avait pas été identifié avant.⁶⁰ Le déclenchement de la recherche dès le diagnostic permet au clinicien qui suit la patiente d'obtenir les résultats dans un délai compatible avec les moments de décisions de la prise en charge de la patiente, et ainsi d'être en capacité d'orienter ou non la stratégie thérapeutique en fonction de ces résultats.
- Dans le cancer du sein : les recommandations nationales ne sont pas aussi précises pour le moment que pour le cancer de l'ovaire. Néanmoins comme la prescription d'un PARPi dans cette pathologie n'est actuellement possible que pour la phase métastatique du cancer du sein, les très récentes recommandations de l'INCa (octobre 2019) positionnent la recherche de mutation des gènes BRCA1/2 en phase localement avancée ou métastatique. Ces recommandations précisent bien sûr qu'en cas de cancer de sein avec des signes individuels ou familiaux évocateurs d'une prédisposition génétique (par exemple atteinte d'un cancer du sein à l'âge jeune ou présence d'autres cancers du sein ou ovaire au sein de la famille), la recherche de mutation des gènes BRCA1/2 doit être débutée très rapidement, soit dès le diagnostic d'un cancer du sein de type

⁶⁰ (INCa. Cancer de l'ovaire et inhibiteur de PARP: parcours des patientes en génétique oncologique., Janvier 2017)

triple négatif ou dès l'apparition de l'hormono-résistance dans un cancer du sein métastatique et de type RH+ HER2-.⁶¹

On note que les recommandations internationales du groupe ABC4 (Advanced Breast Cancer 4) indiquent, au vu des implications thérapeutiques, que la recherche des mutations des gènes BRCA1/2 doivent être réalisée le « plus tôt possible »⁶²

Cancer de la prostate :

Face à une forme agressive de cancer de la prostate (l'agressivité d'un cancer de la prostate étant évaluée à partir d'une échelle appelée Score de Gleason, plus le score de Gleason est élevé plus le cancer de la prostate est agressif), ou face à un stade avancé ou métastatique de cancer de la prostate, et chez un patient âgé de moins de 50 ans, une mutation sur les gènes BRCA1/2 est suspectée. Dans ces situations l'Association Française d'Urologie (AFU) recommande d'orienter les patients vers une consultation d'oncogénétique afin de rechercher des éventuelles mutations. Les formes familiales des cancers de la prostate surviendraient en majorité chez les sujets jeunes, entre 55 et 70 ans. Il est recommandé d'orienter le patient vers une consultation d'oncogénétique en cas d'histoire familiale de cancer de la prostate, et plus largement de cancer du sein ou de l'ovaire. Plus précisément l'AFU recommande une consultation d'oncogénétique pour les patients ayant un cancer de la prostate avec :

- Présence de plus de 2 cas de cancers du sein/ou ovaire et plus de 2 cas de cancers de la prostate chez les personnes de la famille du 1^{er} degré.
- Ou avec au moins un cancer du sein chez l'homme et au moins 1 cancer de la prostate avant 55 ans.

Cancer du pancréas :

En fonction du terrain familial des patients un dépistage de mutations sur les gènes CDKN2A et BRCA1/2 est réalisé chez des patients atteints de cancer du pancréas.⁶³

La recherche d'une mutation des gènes BRCA1/2 est réalisée à partir du moment où un cancer de l'ovaire ou du sein muté sur les gènes BRCA1/2 est diagnostiqué, ou dans le cadre d'une consultation gynécologique avec bilan des antécédents familiaux. La considération de cette recherche est donc faite lorsque les personnes apparentées n'ont donc, normalement, pas contracté de cancer. Il n'y a pas, dans ce cas, d'urgence pour obtenir un résultat à la différence de la recherche chez les patientes déjà malades. Ainsi lorsqu'un cancer de l'ovaire ou du sein est diagnostiqué dans une famille et que le statut mutationnel constitutionnel des gènes BRCA1/2 est établi comme positif, l'équipe

⁶¹ (INCa_Inhibiteurs_PARP_Oct.2019, 2019)

⁶² (ABC4, 2018 Juill)

⁶³ (Arcagy.org/appareil-digestif/cancer-pancreas, s.d.)

soignante doit en informer la patiente et expliquer le risque potentiel chez ses proches parents. Une consultation d'oncogénétique est alors proposée aux personnes apparentées à la patiente pour expliquer dans un premier temps les risques éventuels en cas de découverte de mutation des gènes BRCA1/2 et dans un second temps de proposer une recherche sous réserve de leur accord. En cas de résultats positifs les personnes apparentées pourront ensuite bénéficier d'un suivi adapté à leur risque.

b. Comment la recherche se déroule-t-elle ?

Nous l'avons vu précédemment il existe 2 origines de mutations des gènes BRCA1/2 : une constitutionnelle présente dans toutes les cellules du corps et l'autre somatique présente uniquement au niveau de la tumeur.

Dans le cadre de la prise en charge d'une patiente atteinte d'un cancer de l'ovaire, d'après les recommandations de l'INCa, ces 2 types de mutations doivent être recherchés pour déterminer le statut mutationnel complet (constitutionnel et somatique) des gènes BRCA1/2.

i. La recherche de mutations des gènes BRCA1/2 au niveau de la tumeur
Rechercher des mutations au niveau de la tumeur consiste à prélever un échantillon de cellules directement sur la tumeur pour analyses. Les analyses de mutation sur les cellules tumorales permettent d'identifier les mutations qu'elles soient somatiques ou constitutionnelles (puisque comme ces mutations sont présentes au niveau de toutes les cellules du corps elles sont également exprimées dans les cellules tumorales qui se développent à partir de cellules saines). Il est important de comprendre **que l'analyse sur échantillon tumoral permet de détecter l'ensemble des mutations somatiques ou constitutionnelles** mais elle ne permet pas de déterminer l'origine exacte de la mutation (c'est-à-dire s'il s'agit d'une mutation uniquement somatique ou s'il s'agit d'une mutation constitutionnelle avec les conséquences familiales que l'on connaît). Une seconde analyse sur échantillon sanguin est donc nécessaire dans ce cas pour classer l'origine de la mutation détectée en primo analyse sur l'échantillon tumoral.

Pour rechercher les mutations des gènes BRCA1/2 à partir d'un prélèvement de cellules tumorales il est nécessaire, par un acte chirurgical ou une biopsie, de récupérer un échantillon, sous forme de blocs, de la tumeur. C'est le chirurgien qui est en charge de cela. Ensuite les blocs sont transmis à un anatomopathologiste qui va analyser dans un premier temps les blocs tumoraux en eux-mêmes, évaluer leur qualité, et préparer des coupes en lames de ces derniers tout en sélectionnant les coupes

avec le plus grand nombre de cellules tumorales possibles et de bonne qualité. Les lames préparées par l'anatomopathologiste sont ensuite transmises au biologiste qui va procéder à l'analyse. Actuellement les biologistes utilisent des techniques de NGS (Next-Generation Sequencing) pour analyser l'ADN (les différentes techniques d'analyses sont décrites dans les paragraphes suivants). Une fois les résultats obtenus le biologiste les renvoie au professionnel de santé qui a initié le lancement de la recherche (chirurgien et/ou à oncologue).

ii. [La recherche de mutations des gènes BRCA1/2 à partir d'un échantillon sanguin](#)

La recherche d'une mutation à partir d'un échantillon sanguin permet d'analyser, comme nous l'avons évoqué dans le paragraphe précédent, uniquement les mutations qui sont constitutionnelles de gènes BRCA1/2.

La recherche de mutations des gènes BRCA1/2 sur échantillon sanguin est centralisée auprès des oncogénéticiens. L'oncogénétique, ou oncologie génétique, est une spécialité médicale qui étudie les prédispositions génétiques à développer des cancers. Elle vise à analyser chez des patients le risque de prédisposition génétique en fonction de l'histoire familiale notamment, et à proposer si nécessaire, des tests de recherche. Cette spécialité médicale a également pour but d'accompagner et de mettre en place une prise en charge préventive et un suivi adapté pour les personnes apparentées porteurs d'une prédisposition génétique.

Dans le cadre de la recherche de mutation des gènes BRCA1/2 à partir d'un échantillon sanguin, l'oncogénéticien a un rôle important car c'est lui, qui va sensibiliser les patients et leurs proches sur les impacts potentiels que peut avoir le test s'il est révélé positif pour la patiente (valeur thérapeutique) et les personnes apparentées (prédisposition génétique). L'oncogénéticien prescrit le test sur échantillon sanguin. Le prélèvement sanguin est ensuite réalisé dans un laboratoire de biologie médicale et y est analysé. Les résultats sont rendus à l'oncogénéticien et c'est ce dernier qui est en charge de faire l'annonce des résultats au sein d'une consultation dédiée.

iii. [Les recommandations actuelles des circuits de recherche](#)

Les recommandations nationales qui sont émises par l'INCa statuent sur l'organisation de la recherche des mutations des gènes BRCA1/2 pour les établissements de santé français. Elles permettent de donner un cadre de recherche établi pour les professionnels de santé concernés. Elles sont souvent enrichies par les travaux de réflexions et publications issus de groupes scientifiques nationaux ou internationaux, tels que les travaux d'experts présentés au congrès national de Saint Paul de Vence, du groupe scientifique de l'ESMO (European Society of Medical Oncology) ou encore de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology).

Les recommandations dans le cancer de l'ovaire

L'INCa a publié des recommandations sur le sujet il y a 2 ans, en janvier 2017, afin d'encadrer les circuits de recherche de mutations des gènes BRCA1/2 en vue de la prescription des inhibiteurs de PARP. Celles-ci présentaient deux parcours de génétique, le premier au diagnostic et le second à la rechute, dans le cas où le statut mutationnel n'aurait pas été identifié lors du diagnostic de la maladie (voir **Figure 12** et **Figure 13**).

Pour le premier parcours au moment du diagnostic (voir **Figure 12**), l'INCa recommandait d'orienter la patiente directement vers une consultation d'oncogénétique pour initier une recherche de mutation tout d'abord en génétique constitutionnelle. Puis dans un second temps, si la recherche en génétique constitutionnelle s'avérait négative, de réaliser une seconde recherche cette fois-ci en génétique tumorale pour ne pas exclure des mutations qui seraient somatiques exclusives. De plus, les résultats (à la fois de la recherche constitutionnelle et tumorale si la première s'est avérée négative) devaient être obtenus dans un délai de 6 mois maximum. Pour le second parcours au moment de la rechute de la maladie, l'INCa recommandait d'obtenir les résultats dans un délai plus réduit, de 2 mois, et de réaliser une recherche en génétique constitutionnelle et tumorale en parallèle, initié par l'oncogénéticien (voir **Figure 13**).⁶⁴

⁶⁴ (INCa. Cancer de l'ovaire et inhibiteur de PARP: parcours des patientes en génétique oncologique., Janvier 2017)

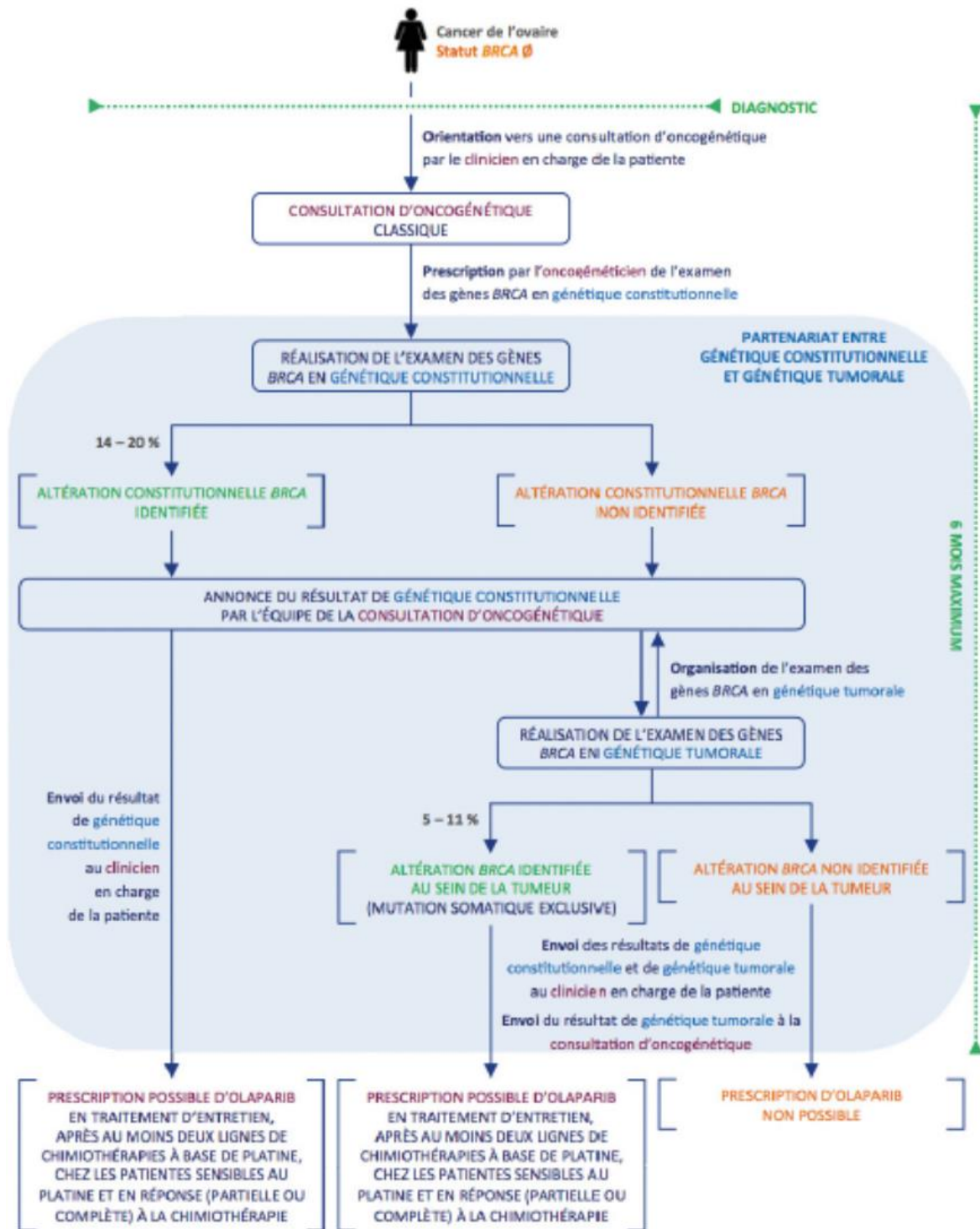


Figure 12 : Parcours génétique au diagnostic d'un cancer de l'ovaire, d'après Cancer de l'ovaire et inhibiteur de PARP : parcours des patientes en génétique oncologique, collection Outils pour la pratique, INCa, janvier 2017.

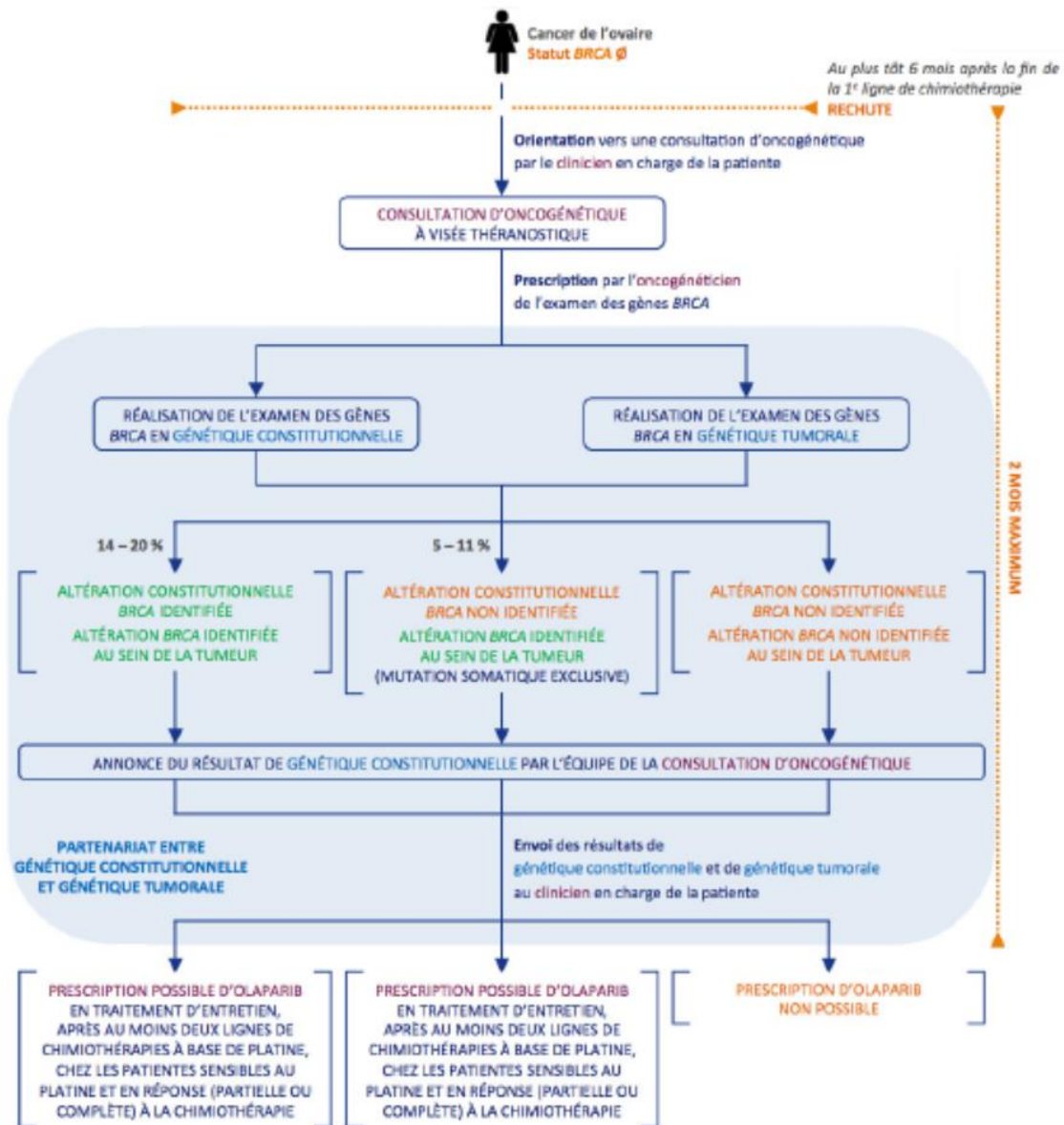


Figure 13 : Parcours génétique à la rechute d'un cancer de l'ovaire, d'après Cancer de l'ovaire et inhibiteur de PARP : parcours des patientes en génétique oncologique, collection Outils pour la pratique, INCa, janvier 2017.

Toutefois avec les dernières actualités des PARPi et notamment l'obtention en juin 2019 d'une AMM pour l'olaparib dans l'indication de traitement d'entretien pour la première ligne du cancer de l'ovaire, les besoins des cliniciens quant à la connaissance du statut mutationnel des gènes BRCA1/2 de leurs patientes ont évolué. Jusqu'à lors, les PARPi n'ayant obtenu des AMM que dans les situations de rechute du cancer de l'ovaire, les cliniciens avaient un temps équivalent au temps de traitement de première ligne pour obtenir les résultats de la recherche des mutations. Depuis juin 2019, ceci n'est plus valide car les cliniciens ont désormais besoin du statut mutationnel des gènes BRCA1/2 avant d'initier le traitement de première ligne du cancer de l'ovaire. Le délai entre le déclenchement de la recherche et l'obtention des résultats est donc drastiquement raccourci.

Pour anticiper cela, dès début 2019 des réflexions ont été menés par le groupe scientifique de Saint Paul de Vence. Ces réflexions avaient pour objectifs d'anticiper les futurs besoins en termes de connaissance du statut mutationnel des gènes BRCA1/2 au regard de l'arrivée de nouvelles thérapies par inhibiteurs de PARP en première ligne de traitement du cancer de l'ovaire. Dans ces travaux, présentés lors du congrès de Saint Paul de Vence en janvier 2019, le groupe scientifique avait donc proposé une nouvelle organisation des circuits de recherche de mutations des gènes BRCA1/2 :

- Au niveau des circuits sur la tumeur versus en génétique constitutionnelle : le groupe scientifique s'étaient positionné sur des circuits de recherche débutant par une recherche sur la tumeur, avec en parallèle ou dans un second temps, une recherche en génétique constitutionnelle (ou aucune recherche constitutionnelle dans le cas où la recherche sur la tumeur se révèle négative, puisqu'à partir de la tumeur est détecté l'ensemble des mutations des gènes BRCA1/2 qu'elles soient constitutionnelles ou somatiques).
- Au niveau des délais d'obtention des résultats : le groupe préconisait une obtention des résultats,
 - o Entre 6 à 8 semaines à partir du diagnostic de la maladie dans le cas où la patiente reçoit une chirurgie première
 - o Ou dans un délai de 4 mois maximum dans le cas où la patiente reçoit une chirurgie d'intervalles.⁶⁵

On constate donc que les travaux du groupe Saint Paul de Vence, plus récents que les recommandations nationales de l'INCa de 2017, tendent vers un circuit de recherche bien différent, si ce n'est inversé, des circuits proposés jusque-là.

Depuis peu, et suite aux travaux du groupe scientifique de Saint Paul de Vence, de nouvelles recommandations de l'INCa ont été publiées. Elles datent d'octobre 2019. Elles sont une actualisation des dernières recommandations de l'INCa publiées en 2017, et répondent aux besoins nouveaux des cliniciens pour la prise en charge dès la première ligne du cancer de l'ovaire par les inhibiteurs de PARP. Alignés avec les travaux du groupe scientifique de Saint Paul de Vence, elles préconisent (voir **Figure 14**)⁶⁶ :

- D'initier via le clinicien (oncologue/chirurgien) la recherche de mutations des gènes BRCA1/2 dès le diagnostic d'un cancer de l'ovaire
- De débiter par une recherche sur un échantillon tumoral

⁶⁵ (StPaul_Selle.F&at, 2019)

⁶⁶ (INCa_Inhibiteurs_PARP_Oct.2019, 2019)

- De réaliser la recherche en génétique constitutionnelle si la recherche sur échantillon tumoral s'est avérée positive, ou en parallèle de la recherche sur échantillon tumoral si la patiente présente des signes familiaux évocateurs d'une mutation constitutionnelle sur les gènes BRCA1/2
- De réaliser cette recherche dans un délai 6 semaines maximum (qu'elle que soit le type de chirurgie proposée à la patiente).

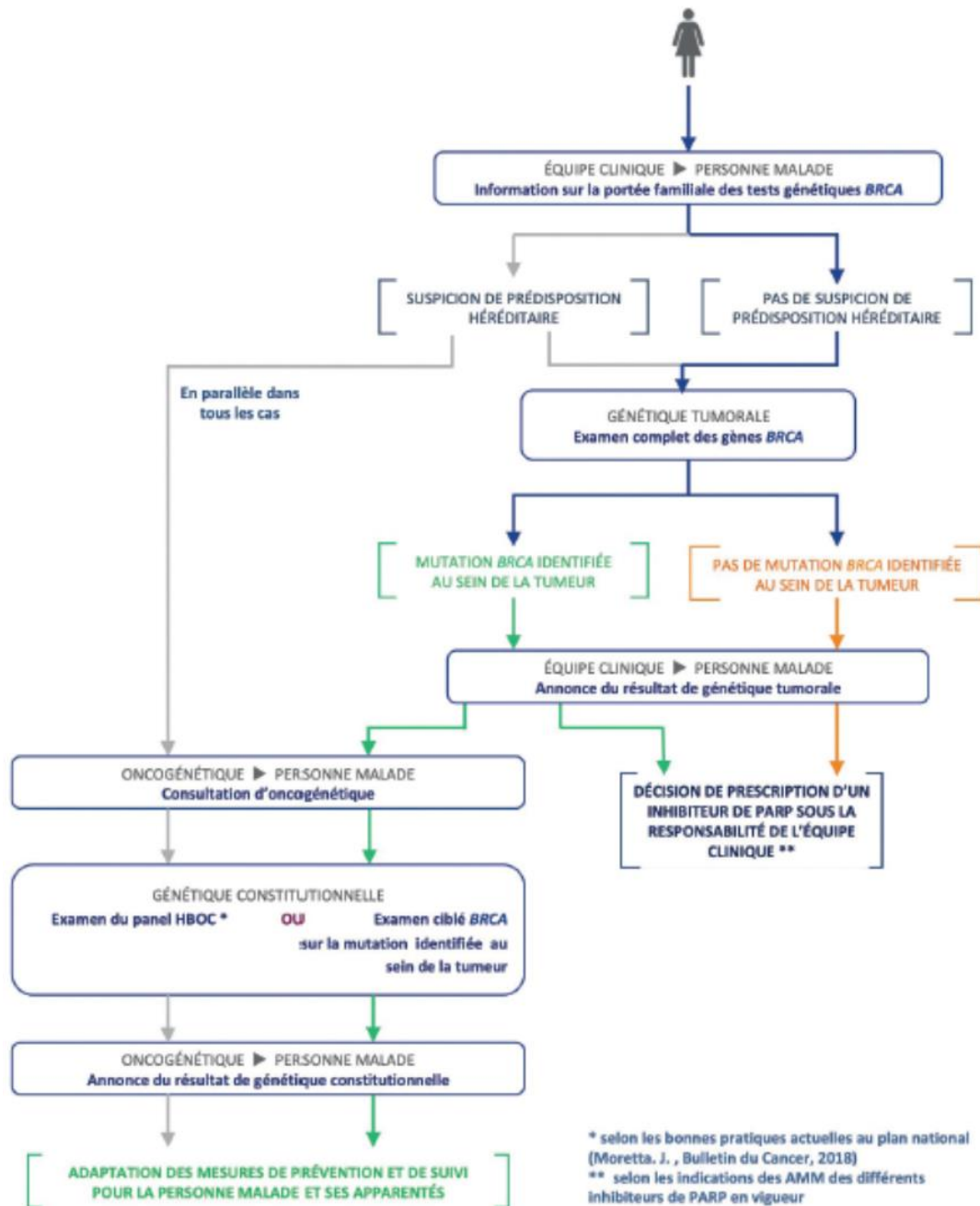


Figure 14 : Parcours en génétique oncologique en vue d'une prescription d'un inhibiteur de PARP conditionnée par la présence d'une mutation BRCA constitutionnelle et/ou tumorale d'après les recommandations de l'INCa « Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique, collection Outils pour la pratique » octobre 2019

Ces recommandations très récentes et très différentes des précédentes (voir **Tableau 1**) viennent bousculer l'organisation des établissements de santé quant à leurs circuits de recherche de mutations des gènes BRCA1/2 mis en place dans le cadre de la prise en charge du cancer de l'ovaire.

Pour autant il semblerait que certains établissements aient déjà commencé à mettre en place ces nouveaux circuits suite aux réflexions publiées par Saint Paul de Vence.

	Circuits selon les recommandations de l'INCa de 2017	Circuits selon les recommandations de l'INCa d'octobre 2019
A quel moment est déclenchée la recherche ?	Au moment du diagnostic de la maladie ou à la rechute	Dès le diagnostic de la maladie
Quel est le circuit préconisé ?	Recherche en génétique constitutionnelle dans un premier temps, puis en cas de résultat négatif, recherche sur un échantillon tumoral	Recherche sur un échantillon tumoral, puis en cas de résultat positif, recherche en génétique constitutionnelle (ou en parallèle en cas d'antécédent familial suspect)
Quel professionnel de santé est à l'initiative ?	Oncogénéticien	Clinicien (oncologue/chirurgien) Renvoi vers l'oncogénéticien pour la partie en génétique constitutionnelle
En combien de temps ?	6 mois, 2 mois en cas d'urgence	6 semaines

Tableau 1 : Différences entre les recommandations de l'INCa de 2017 et celles de 2019 pour la recherche de mutation des gènes BRCA1/2 dans le cadre d'un cancer de l'ovaire.

Les recommandations dans le cancer du sein

Jusqu'à peu on constatait qu'il n'y avait pas de recommandations dans le cancer du sein sur les circuits de recherche de mutations des gènes BRCA1/2 aussi précises que dans le cancer de l'ovaire. Ceci pouvait être expliqué par le fait que l'arrivée de thérapies ciblées utilisant les PARPi dans le cancer du sein est plus récente que dans le traitement du cancer de l'ovaire. En effet les premières AMM d'inhibiteurs de PARP dans le cancer du sein ont été accordées en avril et juin 2019.^{67;68}

Les recommandations nationales dans le cancer du sein publiées avant 2019 précisait juste que⁶⁹ :

- En fonction du nombre de cas de cancers du sein retrouvés chez les proches apparentés d'une patiente

⁶⁷ (ANSM_talazoparib, s.d.)

⁶⁸ (EMA_Lynparza_Ovarian_Cancer_1L, 2019)

⁶⁹ (INCa, Oncogénétique en 2015/Consultations et laboratoires, Janvier 2017) (INCa, Oncogénétique en 2016/Consultations et laboratoires, Décembre 2017)

- En cas de survenu d'un cancer du sein à un âge précoce (< 40 ans)
- En cas d'atteinte bilatérale du cancer du sein
- En cas d'atteinte d'un cancer de l'ovaire,
- Et pour les hommes ayant un cancer du sein

Il était conseillé au médecin d'orienter ces patients vers une consultation d'oncogénétique pour procéder à une recherche d'un éventuel terrain familial.

Toutefois les recommandations de l'INCa publiées en octobre 2019 traitent aussi, en plus des circuits dans le cadre de la prise en charge des cancers de l'ovaire, des circuits de recherche de mutations des gènes BRCA1/2 dans le cadre de la prise en charge des cancers du sein. Ces recommandations publiées récemment vont permettre de clarifier ces circuits notamment en vue d'une potentielle prescription d'un PARPi.

On constate que les circuits dans le cadre de la prise en charge des cancers du sein de l'INCa proposés dans ces dernières recommandations sont très similaires à celles proposées dans le cadre de la prise en charge des cancers de l'ovaire. Celles-ci préconisent (voir **Figure 15**)⁷⁰ :

- D'initier via le clinicien (oncologue/chirurgien) la recherche de mutations des gènes BRCA1/2
- Au diagnostic d'un cancer du sein métastatique TN ou à l'hormonorésistance d'un cancer du sein métastatique RH+HER2-
- De débiter par une recherche sur un échantillon tumoral
- De réaliser la recherche en génétique constitutionnelle en parallèle (ou exclusivement), ou si la recherche sur échantillon tumoral s'est avérée positive
- De réaliser cette recherche dans un délai 9 semaines, pouvant être réduit à 4 semaines selon la situation

Les recommandations nationales pour la recherche de mutations de gènes BRCA1/2 tentent d'évoluer en fonction des nouvelles thérapies en oncologie. Les PARPi, nouvelles classes thérapeutiques dans les cancers de l'ovaire et du sein ont donc fait l'objet de recommandations particulières en 2017 et récemment en octobre 2019. Cette dernière publication déterminant des circuits opposables aux premiers circuits présentés en 2017 va engendrer une réorganisation au sein des centres de santé. Cette réorganisation des centres, devenant essentielle pour la prise en charge des patientes, devient un enjeu majeur de demain, que nous aborderons plus tard.

⁷⁰ (INCa_Inhibiteurs_PARP_Oct.2019, 2019)

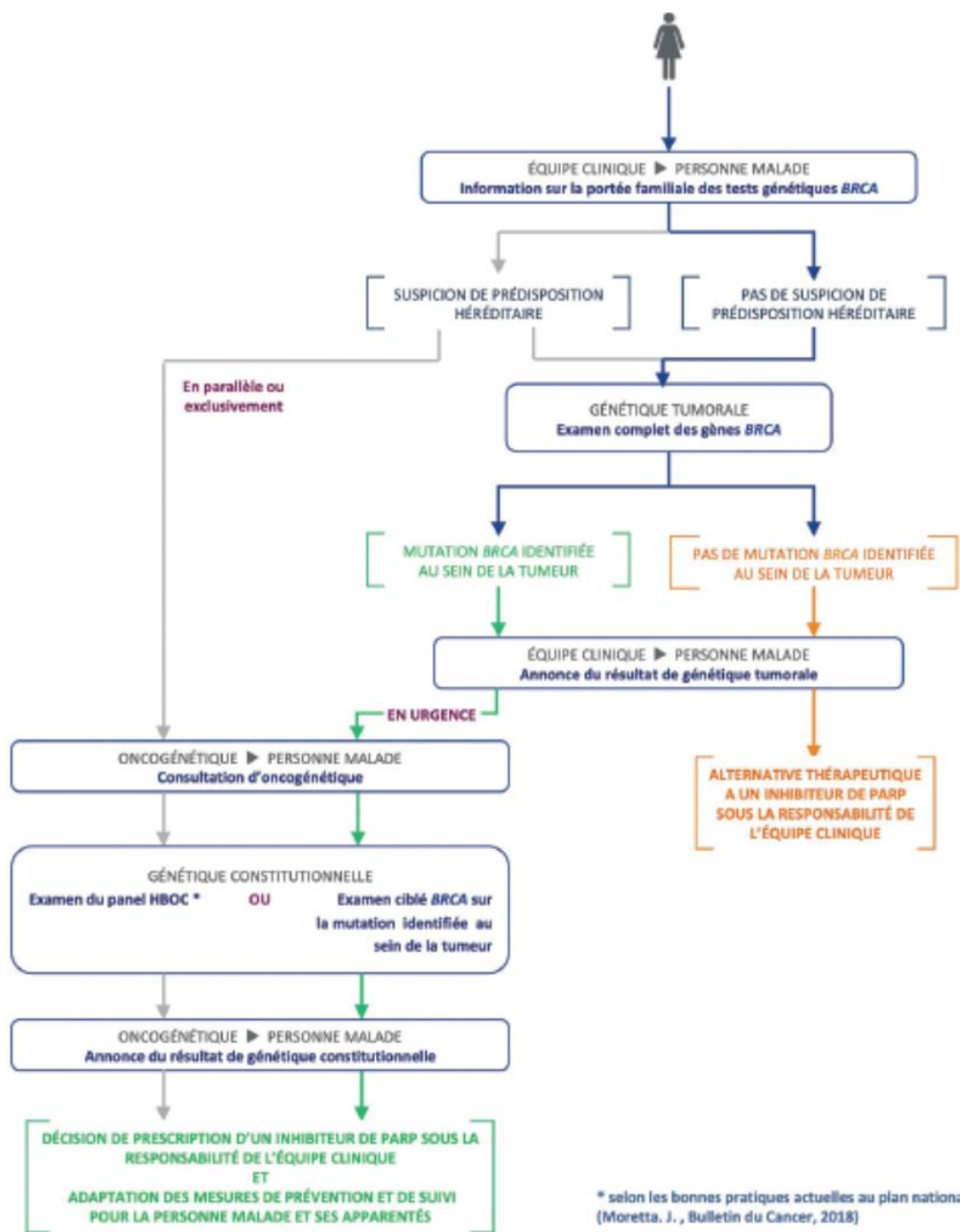


Figure 15 : Parcours en génétique oncologique en vue d’une prescription d’un inhibiteur de PARP conditionnée par la présence d’une mutation BRCA constitutionnelle d’après les recommandations de l’INCa « Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique, collection Outils pour la pratique » octobre 2019

c. Les techniques d'analyses des gènes BRCA1/2

C'est au sein des laboratoires de biologie moléculaire que se fait l'analyse de l'ADN à la recherche de mutations.

Dans ce paragraphe nous allons détailler les techniques actuelles utilisées dans les laboratoires de biologie moléculaire en France qui analysent des échantillons d'ADN et rendent le résultat du statut mutationnel des gènes BRCA1/2.

Avant de discuter de ces techniques d'analyses, il est important de préciser que toute analyse, quelle que soit la technique utilisée, sera conditionnée par sa qualité et sa teneur en ADN. Toute la phase de prélèvement, dite pré-analytique, doit donc prendre en compte les exigences de qualité d'analyses pour éviter d'envoyer aux plateformes de biologie moléculaire des échantillons qui seront non-contributifs. La phase pré-analytique est d'autant plus importante lorsque que l'analyse de l'ADN se fait à partir d'un échantillon prélevé sur la tumeur. En effet le chirurgien et l'anatomopathologiste qui prélèvent et préparent l'échantillon devront être vigilants à ce que celui-ci soit de qualité suffisante, c'est-à-dire préparant un bloc d'au moins 5mm² contenant au moins 30% de cellules tumorales non nécrosées (en évitant pour cela de prélever des échantillons après administration de chimiothérapie chez une patiente).⁷¹

Aujourd'hui les techniques de séquençage de l'ADN reposent sur des techniques de séquençage à haut débit de deuxième génération appelées Next-generation Sequencing (NGS). Ces techniques de NGS sont apparues dans les années 2000 et permettent de séquencer des milliards de paires de bases d'ADN (versus quelques milliers dans les techniques précédemment connues). Elles sont réalisées par des automates, actuellement plusieurs automates sont disponibles sur le marché.

Pour séquencer les gènes BRCA1/2, qui sont des gènes longs (plusieurs kilobases), deux techniques de NGS sont utilisées : la technique amplicon et la technique capture.

i. Séquençage par amplicon

Cette technique consiste à séquencer des fragments d'ADN d'intérêt par amplification. L'amplification se fait par la technique bien maîtrisée aujourd'hui de PCR (Polymerase Chain Reaction). La PCR permet d'amplifier des régions d'intérêt du gène à analyser préalablement connues, en réalisant une succession de réplification. La PCR commence par une dénaturation de l'ADN à 94°C qui permet de casser les liaisons hydrogènes de l'ADN double brin et ainsi de dissocier les 2 brins d'ADN. On obtient

⁷¹ (Vergote.I et al. Current perspectives on recommendations for BRCA genetic testing in ovarian cancer patients. Eur J Cancer., 2016)

des ADN simple brin. Ensuite l'hybridation est l'étape dans laquelle des amorces, se fixent sur chaque brin d'ADN (les amorces se fixent à des emplacements ciblés du gène par complémentarité de bases en encadrant la région à amplifier). Puis à partir de ces amorces la taq polymérase va ajouter des désoxyribonucléotides sur l'ADN simple brin pour former un ADN double brin, il s'agit de la polymérisation. On obtient ainsi des copies de régions d'intérêts du gène appelées amplicons (voir **Figure 16**). La répétition de ce cycle permet de passer d'un échantillon avec des petites quantité d'ADN à une grande quantité de régions d'intérêts du gène. Les amplicons sont ensuite séquencés par des automates de nouvelles générations.

ii. Séquençage par capture

L'autre technique utilisée est la technique de séquençage par capture. Dans cette technique, l'ADN est d'abord découpé par fragmentation enzymatique. Ceci permet d'obtenir différentes régions du gène à analyser. Ces différentes parties sont ensuite mises en contact avec des sondes (par puces ou billes magnétiques) qui représentent une partie d'une région du gène. Les sondes vont donc se fixer aux fragments préalablement découpés par complémentarité. Cela permet de sélectionner des régions d'intérêts du gène à analyser. Tous les fragments qui ne sont pas fixés à des sondes sont éliminés de l'échantillon par lavage. Les autres fragments d'intérêts sont ensuite analysés par des séquenceurs automatiques.

Cette technique permet de séquencer des régions d'intérêts du gène de tailles différentes et d'avoir un aperçu plus global de l'ensemble du gène (voir **Figure 16**).

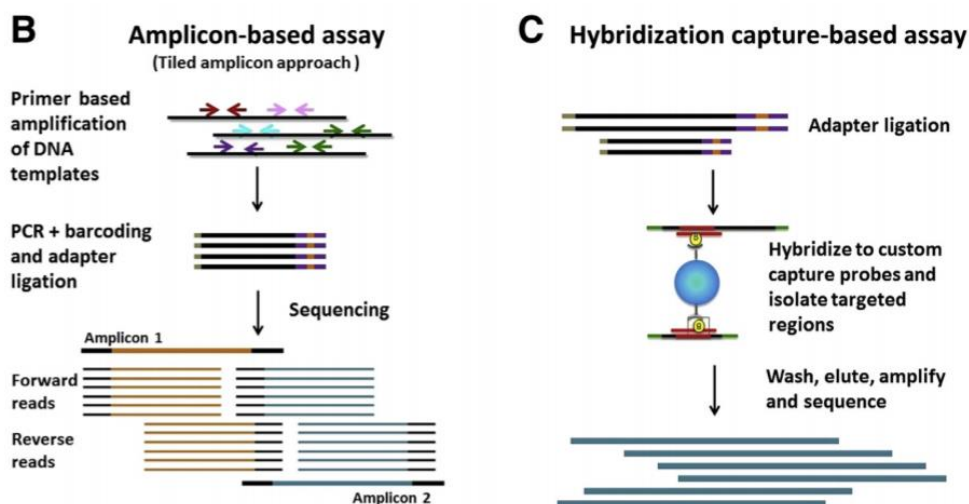


Figure 16 : Techniques amplicon et capture d'après (Lawrence.J. Guidelines for Validation of Next-Generation SequencingBased Oncology Panels, 2017)

En pratique dans les laboratoires de biologie moléculaire, ces deux techniques ont leurs avantages et leurs inconvénients : la technique par amplicon est une technique qui est plus spécifique à des régions d'un gène et ne permet pas de détecter des mutations qui couvrent une grande partie d'une région d'un gène soit les grands réarrangements. Cette technique ne couvre pas l'ensemble du gène. En revanche la technique par capture, plus performante, couvre l'ensemble du gène de façon uniforme et permet, elle, de détecter plus facilement les grands réarrangements. Néanmoins la technique capture est une technique qui est difficile à mettre en place et nécessite une plus grande quantité d'ADN pour le séquençage. Ce qui est d'autant plus difficile pour l'analyse des échantillons qui sont prélevés à partir d'une tumeur car les quantités d'ADN tumoraux (ADN des cellules tumorales) y sont souvent faibles, à la différence des quantités d'ADN plus abondantes dans un échantillon sanguin. En effet rappelons ici que, sur les échantillons prélevés sur une tumeur il est d'intérêt d'analyser les ADN provenant directement des cellules tumorales pour ne pas oublier d'éventuelles mutations qui seraient purement somatiques à la différence des analyses sur échantillons sanguins à partir desquels sont recherchées les mutations constitutionnelles (voir **Figure 17**).⁷²

	Technique par amplicon	Technique par capture
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Facile à mettre en place, besoin de petite quantité d'ADN. - Préparation des échantillons plus rapide. - Analyse bio-informatique facile. 	<ul style="list-style-type: none"> - Couvre une grande partie du gène, détecte les grands réarrangements. - Génère moins de faux positifs sur l'analyse des substitutions nucléotidiques.
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Spécifique à des régions d'un gène, couverture non optimale du gène. - Difficulté pour détecter les grands réarrangements. 	<ul style="list-style-type: none"> - Besoins de plus de quantité d'ADN (x10), méthode plus difficile et longue. - Interprétation plus difficile.

Figure 17 : avantages et inconvénients des techniques par amplicon et capture d'après (Capoluongo.E et al. Guidance StatementOn BRCA1/2 TumorTestinginOvarian Cancer Patients, 2017)

La mise en place des techniques par amplicon ou par capture est une décision propre à chaque laboratoire. Aujourd'hui en France il semblerait que les laboratoires de biologie moléculaire utilisent majoritairement la technique amplicon. Ceci est expliqué par le fait que cette technique est plus facilement mise en place en routine à la différence de la technique par capture plus exigeante. De plus, les laboratoires de biologie moléculaire qui ont introduit la technique capture dans leur activité la

⁷² (Capoluongo.E et al. Guidance StatementOn BRCA1/2 TumorTestinginOvarian Cancer Patients, 2017)

réserveraient pour l'analyse sur échantillons sanguins, échantillons qui contiennent une grande quantité d'ADN.

Cela signifie qu'à l'heure actuelle la technique capture est peu utilisée pour l'analyse sur échantillons tumoraux. Les grands réarrangements, identifiés uniquement grâce à la technique capture, d'origine somatique ne seraient alors pas/peu détectés. Le risque dans ce cas est de rendre au patient des résultats d'analyses faux négatifs, c'est-à-dire des résultats qui affirment que le patient n'est pas porteur d'une mutation alors qu'en réalité il l'est.

Or comme nous l'avons vu précédemment, dans le cadre de la recherche de mutations des gènes BRCA1/2 dans les cancers de l'ovaire, selon les toutes dernières recommandations de l'INCa, l'analyse sur la tumeur est privilégiée. Ce qui laisse à supposer que dans le cadre de la recherche de mutation des gènes BRCA1/2 dans les cancers de l'ovaire, le risque de faux négatif liés aux grands réarrangements serait non négligeable.

Le choix de la technique utilisée pour la recherche des mutations des gènes BRCA1/2 a donc une importance et fera surement l'objet d'une réorganisation des laboratoires de biologies moléculaires afin de répondre à la fois aux recommandations de l'INCa mais aussi aux exigences qualités. Nous discuterons plus en détail de cela plus loin dans la partie enjeux de ressources.

II. Enjeux de résultats

1. La recherche de mutations des gènes BRCA1/2 dans d'autres type de cancers

Le dépistage des mutations des gènes BRCA1/2 a déjà de nos jours un impact fort dans la prise en charge des patientes atteintes de cancer de l'ovaire ou de cancer du sein métastatique qui vont pouvoir bénéficier, suivant leur statut, d'un traitement ou non par thérapie ciblée utilisant un inhibiteur de PARP.

Bien qu'actuellement cette classe de médicament n'ait obtenu des AMM que dans les cancers de l'ovaire et du sein métastatique, elle est à l'étude dans de nombreux essais cliniques. Plus spécifiquement, les inhibiteurs de PARP sont à l'évaluation dans des essais cliniques chez des patients atteints de cancer du pancréas ou encore de cancer de la prostate.

a. Mutations des gènes BRCA1/2 et inhibiteurs de PARP dans le cancer du pancréas

Comme précisé plus haut, la présence d'une mutation sur les gènes BRCA1/2 induit un risque plus important de développer un cancer du pancréas par rapport aux personnes de la population générale. Jusqu'à aujourd'hui le dépistage de ces mutations est initié dans le cancer du pancréas uniquement dans un but préventif, afin de détecter d'éventuels terrains à risque chez les patients puis chez les apparentés et pouvoir ensuite proposer des suivis adaptés.

Or, actuellement on compte une vingtaine d'essais cliniques en cours évaluant l'efficacité et la sécurité des inhibiteurs de PARP dans le cancer du pancréas. Ces essais s'adressent en majorité aux cancers du pancréas aux stades avancés et métastatiques, et mutés sur les gènes BRCA1/2 (en germinale et/ou somatique selon les cas), voir plus largement avec une délétion sur les autres gènes impliqués dans la voie de la recombinaison homologue. La plupart d'entre eux sont des essais de phase précoce (phase I ou phase II).⁷³ Par exemple :

- L'essai « Phase 2 Proof-of-Concept Trial Testing the PARP Inhibitor Niraparib in Patients With Pancreatic Cancer Harboring Deficiencies in Homologous Recombination DNA Repair » a débuté en août 2018 et les premiers résultats sont attendus début 2022.
- L'essai « A Phase 2, Open Label Study of Rucaparib in Patients With Advanced Pancreatic Cancer and a Known Deleterious Germline or Somatic BRCA or PALB2 Mutation » a débuté en mai 2017 et les premiers résultats sont attendus mi-2021.

⁷³ (ClinicalTrials_results_Pancreas, 2019)

- Ou encore l'essai « A Phase 2 Multicenter, Open-label Study of Rucaparib as Treatment for Solid Tumors Associated With Deleterious Mutations in Homologous Recombination Repair Genes » qui inclue des patients atteints de cancer de pancréas localement avancés ou métastatiques en rechute. Cet essai en novembre 2019 et les premiers résultats sont attendus fin 2021.

Mais récemment, un inhibiteur de PARP a montré une efficacité et une sécurité d'emploi suite à un essai clinique de phase III dans le cancer du pancréas métastatique avec une mutation germinale sur les gènes BRCA1/2. Il s'agit de l'essai POLO qui évalue l'inhibiteur de PARP olaparib : « A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Maintenance Olaparib Monotherapy in Patients With gBRCA Mutated Metastatic Pancreatic Cancer Whose Disease Has Not Progressed on First Line Platinum Based Chemotherapy ». Les résultats de cet essai ont été présentés l'année dernière, durant le congrès annuel international de l'ASCO qui s'est tenu à Chicago du 31 mai au 04 juin 2019.⁷⁴ Ces résultats ont fait l'objet d'une session plénière au congrès, et ont ensuite été publiés au mois de juillet dans The New England Journal of Medicine.⁷⁵

Suite à la publication de ces résultats l'ANSM a octroyé l'ouverture d'un programme d'ATU de cohorte qui a débuté le 29 juin 2020.⁷⁶ Puis, en juillet 2020, l'olaparib a obtenu une AMM dans l'indication suivante «en monothérapie pour le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BCRA1/2 et dont la maladie n'a pas présenté de progression après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine ». ^{76,77}

Ce traitement conditionné par la présence d'une mutation sur les gènes BRCA1/2 germinale chez les patients atteints de cancer de la prostate vient modifier l'enjeu de la recherche de mutation dans ce cancer. Jusqu'alors le dépistage d'une mutation sur les gènes BRCA1/2 dans le cancer du pancréas n'était réalisé uniquement dans un but préventif dans des cas particuliers chez lesquels une atteinte familiale est suspectée. A plus long terme, cette recherche de mutation sera réalisée dans un but théranostique pour des cas de cancer du pancréas non nécessairement liés à une forme familiale. De plus, le déclenchement de cette recherche génétique devra donc être fait au bon moment dans le parcours patient afin que le clinicien puisse avoir les résultats dans des délais compatibles avec une prise en charge par inhibiteurs de PARP. Actuellement, cette classe thérapeutique et la recherche de mutations sur les gènes BRCA1/2 à but théranostique étant nouvelles dans le cancer du pancréas,

⁷⁴ (ASCO, s.d.)

⁷⁵ (Golan.T at al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer, 2019)

⁷⁶ (www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/, s.d.)

⁷⁷ (CHMP post authorisation summary positive opinion lynparza, May 2020)

aucune recommandation n'a encore été établie pour orienter les établissements de santé dans cette recherche. Les recommandations devront apporter des précisions sur les profils de patients à tester, sur le moment dans le parcours patient où la recherche devra être initiée, et sur les circuits à mettre en place.

D'autant plus que d'autres inhibiteurs de PARP à l'étude dans le cancer du pancréas sont susceptibles d'obtenir de nouvelles AMM dans les années à venir, potentiellement pour des patients plus largement mutés sur la voie HRR. Les questions sur l'organisation des circuits de recherche de mutations dans les cancers du pancréas u pancréas risquent de devenir de plus en plus urgentes dans les mois et années à venir.

b. Mutations des gènes BRCA1/2 et inhibiteurs de PARP dans le cancer de la prostate

Au-delà du cancer de l'ovaire, du sein et du pancréas, les inhibiteurs de PARP sont également à l'étude dans le cancer de la prostate. Ce sont presque 30 essais cliniques actuellement en cours qui évaluent ces traitements dans différents stades du cancer de la prostate. Comme pour le pancréas, la plupart de ces essais cliniques sont des essais de phase I ou phase II complétés par quelques essais de phase III :⁷⁸

- L'essai GALAHAD « A Phase 2 Efficacy and Safety Study of Niraparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and DNA-Repair Anomalies » qui a débuté en aout 2016, les premiers résultats sont attendus pour début 2020.
- L'essai « TRITON2: A Multicenter, Open-label Phase 2 Study of Rucaparib in Patients With Metastatic Castration-resistant Porstate Cancer Associated With Homologous Recombination Deficiency » a débuté en février 2017 et les résultats sont attendus pour fin 2020.
- L'essai « TRITON3: A Multicenter, Randomized, Open Label Phase 3 Study of Rucaparib Versus Physician's Choice of Therapy for Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer Associated With Homologous Recombination Deficiency » a débuté en juin 2017 et les premiers résultats sont attendus pour début 2022.
- L'essai PROfound « A Phase III, Open Label, Randomized Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Have Failed Prior Treatment With a New Hormonal Agent and Have Homologous Recombination Repair Gene Mutations » a débuté début 2017 et les résultats qui ont été positifs ont déjà été obtenu fin 2019 (plus de détails ci-dessous).

⁷⁸ (ClinicalTrials_results_Prostate, 2019)

Ici aussi ces essais cliniques évaluent l'efficacité et la tolérance des inhibiteurs de PARP pour la majorité des cas dans les cancers de la prostate aux stades avancés (stade III, IV) et avec une déficience dans la voie de réparation par recombinaison homologue (impliquant les mutations sur les gènes BRCA1/2). Parmi ces essais, des premières données de l'étude de phase III PROfound ont été présentées récemment au congrès européen de l'ESMO en septembre 2019.⁷⁹ Les résultats positifs de cette étude laissent à penser que le traitement pourrait obtenir une AMM d'ici fin 2020. Cet essai présente des résultats chez les patients porteurs de mutations sur un panel de 15 gènes impliqués dans la voie de la réparation par recombinaison homologue, dont les gènes BRCA1/2. En attendant le libellé exact de l'AMM qui sera donné par l'EMA et l'ANSM, nous pouvons déjà fortement supposer que cette AMM sera conditionnée (en accord avec la méthodologie de l'étude) par la présence de mutations sur un des gènes du panel de l'étude, donc en partie par le statut mutationnel des gènes BRCA1/2. Là aussi, la recherche du statut mutationnel des gènes BRCA1/2 et plus largement des autres gènes du panel (tels que ATM, RAD51B ou encore CHEK1, CHEK2 etc.)⁷⁹ devra être effectuée dans un but thérapeutique. Comme pour le cancer du pancréas, les établissements de santé ne déclenchent à l'heure actuelle une recherche de mutation des gènes BRCA1/2 dans le cancer de la prostate uniquement pour des raisons préventives et dans des cas de cancers familiaux suspectés. Une réorganisation dans le circuit de prise en charge sera alors à envisager pour permettre aux patients de demain d'obtenir les résultats sur le statut mutationnel des gènes du panel impliqués dans la voie de réparation par recombinaison homologue, et ce dans un délai compatible avec une éventuelle future prise en charge par inhibiteurs de PARP. Sans doute, des recommandations nationales émises par l'AFU ou l'INCa seront publiées pour encadrer ces recherches et assurer sur tout le territoire des résultats dans les temps pour l'ensemble des patients éligibles. D'autant plus que cette recherche de mutation dans le cancer de la prostate concernera un nombre de patients non négligeable puisque les patients porteurs d'une anomalie sur la voie HRR représenteraient 1/4 des CPRCm,^{80;81;82} soit, sur la base d'une estimation à 6 910 nouveaux cas CPRCm chaque année en France,⁸³ environ **1 700 patients chaque année en France**.

Dans la mesure du possible ces recommandations pourraient être publiées en concordance avec l'obtention de l'AMM des inhibiteurs de PARP afin que, si l'AMM est avérée, les cliniciens puissent se réorganiser le plus tôt possible.

⁷⁹ (ESMO_Profound, 2019)

⁸⁰ (Rozet.F et al. UroFrance_Recommandations, 2018)

⁸¹ (Mateo J., Carreira S., Sandhu S., Miranda S., Mossop H., Perez-Lopez R., et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer, 2015)

⁸² (Mateo J., 2018)

⁸³ (HAS_Commission_Transparence_XTANDI, 4 mars 2015)

c. Mutations des gènes BRCA1/2 et inhibiteurs de PARP dans le cancer du poumon

On constate que les inhibiteurs de PARP sont aussi à l'évaluation dans les cancers du poumon. Pour le moment ces études cliniques sont des essais de phase précoces (phase I ou phase II) dont les résultats ne pourront constituer une demande auprès de l'EMA pour obtention d'une AMM. Ces essais concernent pour la plupart d'entre eux les cancers du poumon à petites cellules et non à petites cellules aux stades avancés et métastatiques. Aucun essai de phase III n'est ouvert ou en cours pour le moment (en date de janvier 2020) et les essais de phase II semblent être pour la majorité d'entre eux des essais mono-bras, soit des essais qui devront être enrichis par des données issues d'essais randomisés.⁸⁴

Par exemple :

- L'essai « Rucaparib in Treating Patients With Genomic LOH High and/or Deleterious BRCA1/2 Mutation Stage IV or Recurrent Non-small Cell Lung Cancer (A Lung-MAP Treatment Trial) » a débuté début 2019, les premiers résultats sont attendus mi 2021.
- L'essai « Olaparib Monotherapy in Relapsed Small Cell Lung Cancer Patients With HR Pathway Gene Mutations Not Limited to BRCA1/2 Mutations, ATM Deficiency or MRE11A Mutations (SUKSES-B) » a débuté en août 2016, les résultats devraient être obtenus sous peu, début 2020.

On note en revanche qu'un essai de phase III avait été lancé en mars 2010 évaluant l'efficacité et la sécurité de l'inhibiteur de PARP iniparib en combinaison avec de la chimiothérapie (gemcitabine/carboplatine) dans le cancer du poumon non à petites cellules de type squameux de stade IV et nouvellement diagnostiqué. Mais cet essai clinique qui a rendu ses premiers résultats en avril 2013 n'a pas atteint son critère principal et n'a donc pas démontré une efficacité de cet inhibiteur de PARP dans cette indication. Cet essai clinique ne restreignait pas l'inclusion de patients porteurs d'une mutation sur les gènes BRCA1/2 ou plus largement déficient de la voie de la recombinaison homologue (ceci peut s'expliquer par le fait que cet essai évalue un inhibiteur de PARP en combinaison avec de la chimiothérapie et non en monothérapie⁸⁵

Les inhibiteurs de PARP sont donc encore à l'évaluation précoce dans les cancers du poumon et leurs arrivées semblent moins abouties que dans les cancers du pancréas ou de la prostate. En revanche nous pouvons nous projeter dans l'hypothèse où les essais de phase II menés actuellement rendent des résultats positifs et soient suivis d'essais de phase III randomisés dont les données pourraient être utilisées pour construire un dossier de demande d'AMM : les résultats des essais cliniques actuels de

⁸⁴ (ClinicalTrials_results_Lung_PARP, 2019)

⁸⁵ (ClinicalTrials_ECLIPSE, 2019)

phase II sont attendus au plus tôt d'ici début 2020. Dans ce cas si des essais cliniques de phase III sont conduits à la suite des essais de phase II, l'inclusion des patients pourrait débuter courant 2020/2021 au plus tôt et pourrait se terminer d'ici 2022. Les résultats de ces essais de phase III pourraient alors être obtenus environ 3 ans suivant le début des inclusions soit courant 2025 et potentiellement, en cas de résultats positifs obtenir par la suite une AMM à environ 2026. Dans cette hypothèse, la recherche du statut mutationnel des gènes BRCA1/2 (ou plus largement d'une déficience dans la voie de la recombinaison homologue) prendra un nouvel enjeu d'ici 2026 dans le cancer du poumon. Cancer dans lequel aujourd'hui la recherche des mutations sur les gènes BRCA1/2 n'est absolument pas effectuée en routine (puisque'il n'y a pas de risque ou lien familiaux actuellement établi à la différence des cancers de l'ovaire, du sein, du pancréas ou de la prostate). L'évolution de la recherche des mutations sur les gènes de la voie HRR dans la prise en charge du cancer du poumon sera donc à surveiller voire à envisager.

L'impact du dépistage des mutations des gènes BRCA1/2 sur la prise en charge des patients en oncologie va donc très certainement se renforcer au fil des années à venir allant au-delà de cancers de l'ovaire et du sein mais aussi dans les cancers du pancréas, de la prostate et éventuellement du poumon. Les établissements de santé devront demain rechercher le statut mutationnel sur ces gènes sur un nombre de patients de plus en plus important et assurer des résultats pour chacun d'entre eux pour garantir une bonne prise en charge.

2. Délais de dépistage des mutations

L'obtention des résultats de la recherche des mutations des gènes BRCA1/2 va conditionner la stratégie thérapeutique des patients dans certains cancers. Il est essentiel que les cliniciens puissent obtenir les résultats dans les temps pour élaborer sa stratégie thérapeutique avec l'ensemble des informations nécessaires et éviter de faire perdre des opportunités de traitement pour ses patients.

Pour les établissements de santé être capable de déclencher une recherche de mutations des gènes BRCA1/2 et obtenir des résultats dans les bons délais est donc crucial pour assurer une bonne prise en charge des patients. Cette capacité de recherche est aujourd'hui nécessaire pour assurer une bonne prise en charge des patientes atteintes de cancers de l'ovaire et du sein. Elle sera demain nécessaire de la même manière pour les patientes atteintes de cancer du pancréas et de la prostate.

Dans le cancer de l'ovaire :

Dans ce cancer les résultats de la recherche de mutation des gènes BRCA1/2 doivent être obtenus **en 6 semaines** suivants le diagnostic (voir **Figure 14**).⁸⁶

Pour respecter ces délais très court, les biopsies ou les blocs issus de chirurgie doivent être envoyés dès le diagnostic de la maladie pour analyses. Dans cette organisation nous y voyons deux avantages principaux :

- L'analyse à partir d'un échantillon prélevé sur la tumeur permet d'analyser les mutations qu'elles soient constitutionnelles ou somatiques pures, à la différence de l'analyse sur un échantillon sanguin. De cette manière une seule analyse est nécessaire pour obtenir le statut mutationnel de la patiente et décider de sa stratégie thérapeutique, cela permet d'éviter de multiplier les analyses par patiente et donc de réduire les délais.
- Et, grâce à cette organisation le circuit en génétique constitutionnelle n'est plus nécessaire pour avoir le statut mutationnel et décider de la stratégie thérapeutique en conséquent. Le circuit en génétique constitutionnelle étant initié et mené par les onco-généticiens, la consultation de l'onco-généticien n'a aujourd'hui plus un but théranostique mais un but préventif et familial (donc moins urgent). Les onco-généticiens sont peu nombreux en France et très sollicités (voir paragraphe III Enjeux de ressources), les délais de consultations peuvent être très longs : en moyenne d'après l'INCa les délais pour obtenir un rendez-vous sont de 12 semaines.⁸⁷ Ce qui explique que le délai moyen pour le circuit de recherche en génétique constitutionnelle est estimé à 22 semaines (d'après la même source) contre environ seulement 21 jours pour le circuit de recherche en en génétique tumorale.⁸⁸

Cette nouvelle organisation permet aussi en priorisant les circuits de réserver les consultations d'oncogénétique pour des consultations moins urgentes, et de réduire encore les délais pour obtenir les résultats.

Dans cette nouvelle organisation ce sont donc les cliniciens, oncologues ou chirurgiens, qui déclenchent eux-mêmes la recherche des mutations des gènes BRCA1/2 à partir d'échantillons tumoraux. Ils endossent alors depuis peu un nouveau rôle, le rôle de prescripteurs du test. Comme le précise les recommandations de l'INCa, au vu des implications notamment familiales en cas de mutations des gènes BRCA1/2, le prescripteur du test doit délivrer une information quant aux conséquences de la recherche des mutations aux patientes.⁸⁹ Face à la nouvelle réorganisation des

⁸⁶ (INCa_Inhibiteurs_PARP_Oct.2019, 2019)

⁸⁷ (INCa, Oncogénétique en 2017 /consultations et laboratoires, Février 2019)

⁸⁸ (Oncomip. Réseau de cancérologie Midi-Pyrénées. Référentiel régional. Biologie moléculaire. Version 4, 2016/2017)

⁸⁹ (INCa_Inhibiteurs_PARP_Oct.2019, 2019)

circuits de recherche pour tenir des délais d'obtention de résultats de 6 semaines les chirurgiens et oncologues voient leurs pratiques évoluées. Ils doivent désormais se former pour transmettre la bonne information à la patiente quant examens qui lui sont proposés.

Dans le cancer du sein :

Pour la prise en charge des cancers du sein, l'INCa recommande aux cliniciens d'obtenir des résultats en **9 semaines** à partir du diagnostic de la maladie au stade métastatique triple négatif ou RH+ hormono-résistant, délais réduit à **4 semaines** si la patiente a déjà bénéficié d'une première ligne de traitement à ces stades (voir **Figure 15**).

Pour respecter ces délais, les établissements de santé ont la possibilité, selon leur organisation et les profils de leurs patientes, de passer par le circuit en génétique tumorale puis ou en parallèle en génétique constitutionnelle, ou alors en génétique constitutionnelle exclusivement. Dans les deux situations une recherche constitutionnelle est nécessaire, recherche qui demande une consultation d'oncogénétique auprès d'un onco-généticien. En termes de délais cela signifie :

- Pour le premier circuit en génétique tumorale puis en génétique constitutionnelle (ou en parallèle) : des premiers résultats sont obtenus rapidement à partir de l'analyse de la tumeur mais sans distinction de l'origine constitutionnelle ou somatique des mutations. Une seconde analyse sur échantillon sanguin est nécessaire. Les cliniciens doivent attendre l'obtention des résultats de cette seconde analyse pour établir la stratégie thérapeutique de sa patiente. Ce circuit composé de 2 analyses consécutives peut être un frein au respect des délais, cependant il permet d'orienter uniquement les patientes porteuses d'une mutation détectée sur échantillon tumoral chez l'onco-généticien. On sait que les mutations des gènes BRCA1/2 touchent environ 7% des cancers du sein (voir iv. Epidémiologie des mutations des gènes BRCA1/2), cela permettrait donc d'orienter uniquement 7% des patientes vers une consultation d'oncogénétique. Ceci évite de surcharger les consultations d'oncogénétique, permettant de favoriser l'accès rapide à la consultation et donc d'obtention de résultats potentiellement plus rapidement.
- Ou le circuit en génétique constitutionnelle exclusivement : dans ce cas une seule analyse sur échantillon sanguin est réalisée. Dans ce cas c'est l'ensemble des patientes éligibles au test qui feraient l'objet d'une consultation d'oncogénétique. Ceci ne favorise pas le désengorgement des consultations des onco-généticiens. Bien qu'une seule analyse soit faite, les onco-généticiens qui devront recevoir 100% (versus 7% dans la situation ci-dessus) des patientes éligibles au test, rencontreront très probablement des difficultés à réduire le délai d'obtention de la première consultation (actuellement à 12 semaines) et donc à réduire leur délai d'obtention des résultats (actuellement à 22 semaines) pour l'ensemble des patientes.⁹⁰

⁹⁰ (INCa, Oncogénétique en 2017 /consultations et laboratoires, Fevrier 2019)

Les établissements doivent donc bien examiner leur situation, en fonction du nombre de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique qu'ils prennent en charge et de la capacité de leur(s) onco-généticien(s) en termes de consultation par an, pour déterminer quel est le circuit le plus optimal pour respecter les délais.

Dans le cancer du pancréas :

Dans ce cancer aucune AMM n'est encore disponible, bien que comme vu précédemment un PARPi est en cours d'étude au CHMP pour une potentielle AMM qui pourrait être obtenu d'ici fin 2020.⁹¹ Ce PARPi est l'olaparib, comme décrit plus haut, qui a fait l'objet d'une étude de phase III POLO incluant des patients porteurs d'une mutation uniquement constitutionnelle des gènes BRCA1/2 et atteints de cancers du pancréas au stade métastatique (« A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Maintenance Olaparib Monotherapy in Patients With gBRCA Mutated Metastatic Pancreatic Cancer Whose Disease Has Not Progressed on First Line Platinum Based Chemotherapy »). Au vu du caractère constitutionnelle des mutations dans l'étude nous pouvons envisager que la potentielle future AMM sera restreinte elle aussi aux mutations constitutionnelles des gènes BRCA1/2, comme c'est le cas pour les AMM actuelles dans le cancer du sein. De ce fait, la recherche des mutations BRCA1/2 dans le cancer du pancréas se fera donc très probablement via l'onco-généticien. Et malgré la saturation des onco-généticiens ceci devra sûrement se faire dans un temps rapide afin de pouvoir obtenir les résultats à temps dans la prise en charge des patients. En effet on sait que le cancer du pancréas est une maladie très agressive qui évolue vite. La survie à 1 an des cancers du pancréas aux stades avancés est estimée à 14,9% et à 5 ans seulement à 2%.⁹²

Pour les stades métastatiques le standard de traitement de la 1^{ère} ligne est :⁹³

- Le protocole Folfirinox (85 mg/m² d'oxaliplatine, 180 mg/m² d'irinotecan, 400 mg/m² de leucovorin, et 400 mg/m² de fluorouracil en bolus suivi de 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 heures, toutes les deux semaines)⁹⁴
- Ou avec gemcitabine-nabpaclitaxel (notons en revanche que le nabpaclitaxel n'est pas enregistré sur la liste en sus).

Dans l'étude actuellement en cours d'évaluation à l'EMA, l'étude POLO, on remarque que dans les critères d'inclusion les patients devaient recevoir en première ligne de traitement pour le stade métastatique, une cure de chimiothérapie à base de platine pendant au moins 16 semaines, au travers du protocole par Folfirinox ou gemcitabine notamment, suivi de l'instauration du traitement

⁹¹ (EMA_CHMP_Agenda_Octobre, 2019)

⁹² (DAVID M et coll. Management and prognosis of pancreatic cancer over a 30-year period., 2009)

⁹³ (INCa_Conduite à tenir devant des patients atteints d'adénocarcinome du pancréas, Septembre 2019)

⁹⁴ (Conroy et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer., 2011)

d'entretien par olaparib ou placebo (selon la randomisation) 4 à 8 semaines suivant la dernière dose de chimiothérapie administrée.⁹⁵ Cela signifie qu'entre le début de la première ligne de traitement du stade métastatique du cancer du pancréas et l'instauration du traitement d'entretien par PARPi se passe un temps de **20 et 24 semaines**. En cas d'AMM pour ce PARPi nous pouvons supposer que le libellé sera conforme aux critères de l'étude. En pratique donc et dans ce cas, les cliniciens auront un délai de 20 à 24 semaines à partir du diagnostic du stade métastatique du cancer du pancréas pour obtenir les résultats d'une recherche de mutations constitutionnelles des gènes BRCA1/2. Le délai d'obtention de la première consultation d'oncogénétique conditionnera en grande partie les délais d'obtention des résultats du statut mutationnel en constitutionnelle des patients.

D'après la SNFGE (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie) 70% des cancers de la prostate sont métastatiques (50% diagnostiqués d'emblée au stade métastatique et 30% de cancers localisés qui évoluent au stade métastatique).⁹⁶ Sur la base du nombre de nouveaux cas par an de cancers du pancréas évalués par l'INCa (14 184),⁹⁷ on estime à environ 9 900 nouveaux cas métastatiques par an. Il s'agit du nombre potentiel de patients qui seraient éligibles à une recherche de mutation des gènes BRCA1/2 en vue d'un traitement d'entretien par PARPi. Cela signifie donc les onco-généticiens pourront ajouter à leur patientèle ces patients pour une consultation à but théranostique. Au vu de la surcharge actuelle des onco-généticiens, les recommandations nationales devront prendre en compte ce paramètre pour assurer que les patients éligibles puissent avoir leurs résultats en 20 à 24 semaines (en fonction du futur libellé d'AMM) sur l'ensemble du territoire.

Dans le cancer de la prostate :

Pour le moment les études des PARPi dans ce cancer portent sur les stades CPRCm. A ce stade le cancer est très agressif, on estime que sa survie médiane est inférieure à 2 ans.⁹⁸ Le délai d'obtention des résultats de la recherche des mutations des gènes BRCA1/2 risquent donc d'être court. D'autant plus que si nous reprenons le cas de l'étude PROfound, le PARPi est indiqué en induction au stade CPRCm et à la rechute par NHA (New Hormonal Agent). Cela signifie que suite à la rechute après NHA (et si le futur libellé d'AMM est similaire au protocole de l'étude) le temps pour initier un traitement par PARPi sera de quelques semaines (le temps que le patient soit en état de recevoir un nouveau traitement).

Nous pouvons supposer que les recommandations nationales pourraient proposer 2 délais un urgent et un autre non urgent :

⁹⁵ (Golan.T at al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer, 2019)

⁹⁶ (SNFGE, Consultation du site, mars 2020)

⁹⁷ (INCa, Les Cancers en France l'essentiel des faits et chiffres, Edition 2019)

⁹⁸ (Lowrance WT, et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment 2018., 2018)

- Un délai urgent dans le cas où le patient CPRCm ayant rechuté par NHA n'aurait pas encore obtenu son statut mutationnel sur les gènes BRCA1/2
- Un délai non urgent avec déclenchement du test avant la rechute suite à un traitement par NHA. Dans ce cas cela signifie que l'ensemble des patients métastatiques non encore résistants à la castration seront potentiellement des patients à tester. On compte environ 19 250 patients métastatiques et traités par hormonothérapie par an, ce qui représentent un nombre important de patients à potentiellement tester. Dans ce cas le risque le plus important serait d'engorger les consultations d'oncogénétique plus qu'elles ne le sont déjà. Certainement dans cette option des circuits comme ceux recommandés dans l'ovaire seront les plus adaptés pour n'envoyer en consultation d'oncogénétique que les patients mutés qui représentent environ seulement 9% des patients (chiffre voir ci-dessus).

	Cancer de l'ovaire	Cancer du sein	Cancer du pancréas	Cancer de la prostate
Délais d'obtention des résultats	6 semaines	9 semaines, voire 4 semaines en urgence	20 à 24 semaines	A partir du diagnostic du CPRCm, dès que possible

Tableau 2 : Délais d'obtention des résultats de la recherche de mutation des gènes BRCA1/2 par type de cancer, d'après l'INCa pour le cancer de l'ovaire et du sein, et selon nos réflexions pour les cancers du pancréas et de la prostate

Que ce soit dans le cancer de l'ovaire, du sein, du pancréas ou encore de la prostate, les délais pour obtenir les résultats de la recherche d'une mutation sur les gènes BRCA1/2 en vue d'une potentielle prescription par un PARPi sont de quelques semaines (voir **Tableau 2**). Ces délais sont tous en dessous ou à la limite du délai actuellement observé en oncogénétique qui est en moyenne de 22 semaines (calculé sur la base des consultations pour un syndrome seins-ovaires ou syndrome de Lynch).⁹⁹ En revanche il semblerait que les établissements et onco-généticiens prenant conscience de l'importance de la réduction de ce délai pour assurer une bonne prise en charge des patients, s'organisent pour tendre à une rééducation. D'après l'INCa, il y aurait une réduction :

- Du délai d'obtention d'une première consultation d'oncogénétique de 14 à 12 semaines entre 2016 et 2017 malgré l'augmentation du nombre de consultation au fil des années (voir **Figure 18**)
- Du délai d'obtention des résultats, raccourci de 2 à 4 semaines entre 2016 et 2017

⁹⁹ (INCa, Oncogénétique en 2017 /consultations et laboratoires, Fevrier 2019)

Une évolution qui sera sans doute à poursuivre pour permettre aux patients au-delà des cancers gynécologiques d'obtenir leur statut mutationnel dans des temps compatibles avec les nouvelles stratégies par PARPi. Le circuit d'analyse sur la tumeur réalisée en première intention sera à privilégier dans les cas qui le permettent et selon les AMM pour limiter l'engorgement des onco-généticiens et ainsi favoriser la diminution des délais.

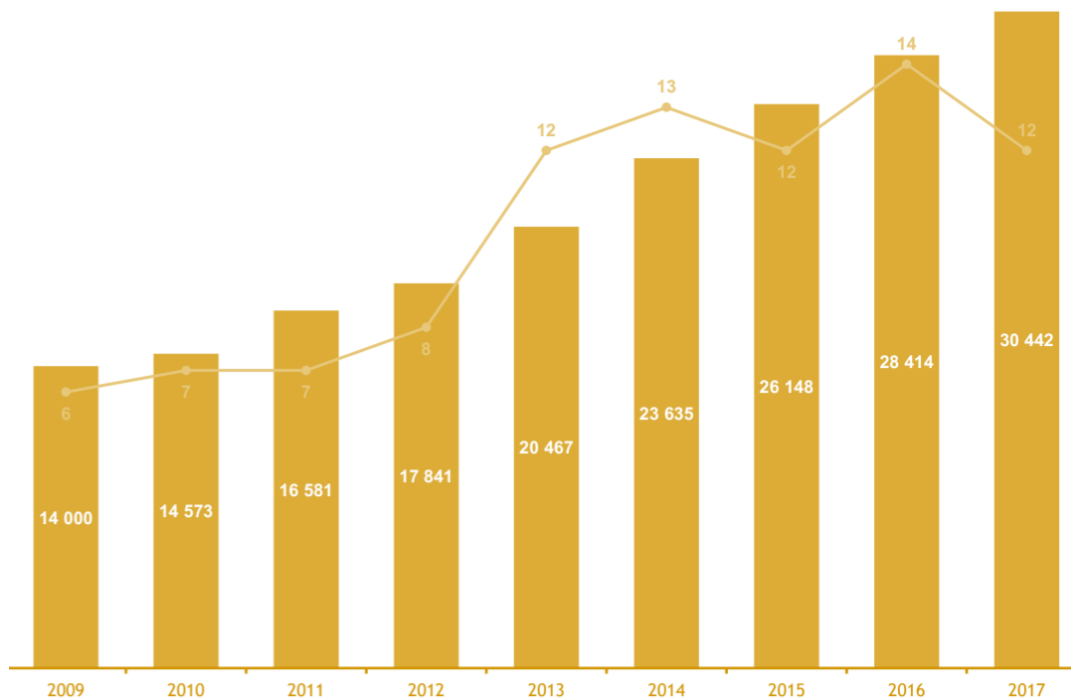


Figure 18 : Evolution du délai de consultation d'oncogénétique (●) au regard de l'évolution du nombre de cas reçus en consultation (□) d'après (INCa, Oncogénétique en 2017 / consultations et laboratoires, Février 2019).

3. Qualité des résultats

Les résultats de la recherche de mutations des gènes BRCA1/2 impactent directement la prise en charge des patients. Il est donc indispensable que ces résultats puissent être interprétables et fiables. Ceux-ci sont assurés notamment par le maintien d'une bonne qualité dans la réalisation de chaque étape du prélèvement de l'échantillon jusqu'à l'analyse. Un mauvais suivi des exigences qualité dans la réalisation de ces étapes peut rendre des résultats erronés (faux négatifs ou faux positifs), mais aussi des échantillons qui seraient non contributifs.

a. Impacts thérapeutiques de la qualité de l'analyse et des échantillons

Dans le cadre d'une recherche d'une mutation sur les gènes BRCA1/2, un faux négatif est un résultat qui affirme que le patient n'est pas porteur d'une mutation alors qu'en réalité il l'est. Dans ce cas cela

signifie que le patient ne pourra pas bénéficier d'un traitement par PARPi (hors prise en charge de la rechute du cancer de l'ovaire), il s'agit d'une perte de chance pour ce patient. A l'inverse le faux positif est un résultat qui affirme que le patient est porteur d'une mutation sur les gènes BRCA1/2 alors que dans la réalité il ne l'est pas. Dans ce cas cela peut exposer le patient à un traitement auquel il n'est pas éligible et l'exposer à des toxicités non utiles. Dans tous les cas, comme la recherche des mutations des gènes BRCA1/2 a un impact dans la stratégie thérapeutique des patients, il est essentiel de réduire au maximum des rendus de résultats faux positifs ou faux négatifs.

Il est aussi important que les échantillons prélevés soient de qualité suffisante pour permettre une bonne analyse. En cas d'échantillons non contributifs le laboratoire ne peut réaliser d'analyses et ne peut donc pas rendre de résultats aux patients. Dans ce cas un second échantillon doit être réalisé et analysé, décalant dans le temps le rendu des résultats et pouvant être une perte de chance pour le patient pour avoir son statut mutationnel à temps.

b. Bonnes pratiques pré-analytiques

La phase pré-analytique représente l'ensemble des étapes du prélèvement de l'échantillon à l'analyse. Une bonne analyse d'un échantillon est directement conditionnée par cette phase pré-analytique. Il est donc essentiel que celle-ci puisse être réalisée de la bonne manière pour préserver la qualité de l'échantillon et ainsi la fiabilité de son analyse.

Les échantillons sanguins contiennent une quantité d'ADN suffisante pour les analyser. De plus leur facilité de transport (à température ambiante) permet une conservation facile des échantillons. La phase pré-analytique lors d'analyses sur échantillons sanguins est dans la majorité des cas bien maîtrisée par les centres de santé, assurant des résultats fiables sur le territoire.

Concernant les échantillons tumoraux, la phase pré-analytique est plus complexe du fait de la fragilité des échantillons mais aussi de la multiplicité des acteurs impliqués du prélèvement de l'échantillon jusqu'à l'analyse (chirurgien, anatomopathologistes, transporteurs). Des recommandations ont été publiées et précisent les exigences qualité à respecter à chaque étape afin de préserver au maximum la qualité des échantillons tumoraux.

L'INCa précise tout d'abord que les échantillons tumoraux doivent être prélevés avant l'administration d'un traitement par chimiothérapie ou radiothérapie, qui pourrait altérer la qualité de l'ADN des cellules tumorales. Ces prélèvements tumoraux doivent également être issus d'un site métastatique (s'il y en a) représentatif du cancer, et sans électrocoagulation.^{100;101} De plus lors de la réalisation de

¹⁰⁰ *Electrocoagulation = utilisation d'un outil avec énergie électrique pour découper les tissus*

¹⁰¹ (INCa_Inhibiteurs_PARP_Oct.2019, 2019)

biopsies il est préférable d'en sélectionner 6 à 8 avec au moins 5mm d'épaisseur afin de garantir des prélèvements contenant une cellularité tumorale suffisante pour analyses.

Une fois que les échantillons sont prélevés (biopsies ou pièces opératoires) ils doivent être rapidement fixés au formol 10% tamponné neutre pour limiter le temps d'ischémie froide.¹⁰² Puis, la fixation dans le formol doit durer suffisamment longtemps pour garantir la conservation de l'ensemble des tissus du bloc (des couches superficielles aux couches les plus profondes du bloc) (voir **Tableau 3**). C'est pour ces raisons qu'il est préférable de bien découper les pièces opératoires qui seraient volumineuses et permettre au formol de pénétrer l'ensemble des tissus du bloc. L'INCa précise également de sélectionner des blocs pour fixation avec une quantité de cellules tumorales représentant au moins 20% de la surface du bloc.¹⁰¹

	Petites pièces (biopsies)	Pièces opératoires
Délai de fixation après exérèse	Immédiat	Au plus tard 2 heures à température ambiante
Temps de fixation	Idéalement entre 24h et 48h	Après découpe, entre 24h à 48h

Tableau 3 : Fixation des prélèvements pour analyses génétiques ^{103,104,105}

La fixation est réalisée au bloc opératoire pour les biopsies et au bloc opératoire ou au laboratoire d'anatomopathologiste pour les pièces opératoires (selon l'organisation de l'établissement). L'anatomopathologiste poursuit ensuite la préparation de l'échantillon en incluant en paraffine les blocs sélectionnés, prenant soin de ne pas dépasser 58°C de température d'enrobage pour ne pas altérer les échantillons à cette étape.

Que ce soit pour les échantillons issus de prélèvements sanguins ou de prélèvements tumoraux, il est nécessaire d'assurer une bonne identification et traçabilité de l'ensemble des échantillons. Assurer l'identification des échantillons et la transmissions des informations nécessaires au bon fonctionnement du circuit d'analyses fait également partie des bonnes pratiques pré-analytiques.

Actuellement nous constatons que les analyses en génétique somatique, dont les bonnes pratiques pré-analytiques sont plus complexes, respectent dans la majorité des cas les exigences qualité pour les prélèvements tumoraux issus de cancers de l'ovaire. En 2017, 11,7% des échantillons

¹⁰² *Temps pendant lequel les tissus ne sont plus alimentés par le sang et plus à température corporelle*

¹⁰³ (ICL, Consultation www.icl-lorraine.fr mars 2020)

¹⁰⁴ (Manuel de prélèvement. Laboratoire de Génétique Constitutionnelle des Cancers Fréquents. Hospices Civils de Lyon –Centre Léon Bérard)

¹⁰⁵ (INCa, Institut National du Cancer. Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire., Novembre 2018)

prélevés étaient non interprétables.¹⁰⁶ Quelques progrès sont donc à réaliser pour réduire davantage ces échantillons non contributifs.

En revanche dans le cancer de la prostate, la qualité des échantillons est plus problématique. C'est environ 30% d'échantillons non contributifs qui ont été reportés dans les essais cliniques.^{107;108} Ceci est expliqué, tout d'abord par le fait que chez les patients concernés, la tumeur primitive et la prostate ont été retirés par chirurgie plusieurs années avant le diagnostic du stade métastatique et résistant à la castration. Le bloc tumoral normalement conservé mais depuis quelques années s'est dégradé ne répondant plus aux exigences qualité. Également ceci est expliqué du fait de l'accès difficile aux amas métastatiques. En effet, la majorité des métastases dans le cancer de la prostate sont des métastases osseuses (plus de 80% des métastases en moyenne).¹⁰⁹ Leur localisation n'aident pas le chirurgien à prélever une quantité suffisante d'ADN tumoraux pour assurer une analyse contributive. Améliorer les techniques de prélèvements d'échantillons tumoraux prostatiques sera un enjeu majeur dans l'analyse des gènes BRCA1/2.

c. Accréditation des plateformes d'analyses

Suite à la réforme de la biologie médicale, est publiée en janvier 2010 une ordonnance dans le Code de la Santé Publique (article L. 6221-1 du CSP) exigeant de manière obligatoire l'accréditation des LBM pour toutes les analyses qu'ils peuvent être amenés à réaliser. Cette accréditation se base sur la norme européenne harmonisée ISO 15 189. Elle est délivrée en France par le COFRAC (Comité Français d'accréditation). Dans l'objectif d'avoir 100% des LBM accrédités sur 100% de leurs activités, le processus d'accréditation est planifié en 2 échéances :^{110;111;112}

- Au 31 décembre 2017, cette loi demande aux LBM d'être accrédités pour au moins 50% de leurs activités

- Au 1^{er} novembre 2020, pour 100% de leurs activités ayant pour objectif un diagnostic clinique

Le suivi de ces échéances est assuré par le COFRAC qui a mis en place 3 unités d'accréditation : Est, Ouest, Ile de France et territoires insulaires avec pour chacune des unités un référent COFRAC.¹¹³

¹⁰⁶ (INCa, Cancer de l'ovaire les tests de génétique somatique, Consultation août 2020)

¹⁰⁷ (de Bono.J et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NEJM. Avril 2020., 2020)

¹⁰⁸ (Chowdhury.S et al. Genomic Profiling of Circulating Tumour DNA (ctDNA) and Tumour Tissue for the Evaluation of Rucaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC), 2018)

¹⁰⁹ (G. Gandaglia, F. Abdollah, J. Schiffmann, et al. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: a population-based analysis, 2014)

¹¹⁰ (INCa, Les plateformes de génétique moléculaire des cancers, Consultation mars 2020)

¹¹¹ (LegiFrance.gouv, s.d.)

¹¹² (HAS, ÉVALUATION ET AMÉLIORATION DES PRATIQUES - Fiche Methode - Accréditation en biologie moléculaire, Mai 2014)

¹¹³ (COFRAC, Carte-LBM-sante-humaine, Juin 2019)

Les LBM doivent donc s'organiser afin de répondre aux exigences de la norme ISO 15 189 qui comprend des exigences qualité autant sur l'organisation et le management du LBM que sur sa technique. Par exemple les exigences relatives au management du laboratoire incluent un système de management de la qualité précis, une maîtrise dans le traitement des réclamations, dans l'identification et la maîtrise des non-conformités éventuelles, ainsi qu'une maîtrise des actions correctives, préventives et d'amélioration continue à mettre en place etc. De la même manière les exigences techniques incluent la formation du personnel, les conditions de travail du laboratoire, la qualité des matériaux et réactifs utilisés, l'utilisation des processus pré analytiques et analytiques établis, la qualité et le contenu du compte rendu des résultats etc.¹¹⁴

Les plateformes de génétique moléculaires faisant partie des LBM doivent donc mettre en place l'organisation nécessaire pour obtenir l'accréditation sur chacune de ses activités. La recherche de mutations des gènes BRCA1/2 en constitutionnelle et en tumorale fait partie intégrante des activités à accréditer.

Pour cela les plateformes de génétiques ont accès à des programmes d'évaluation externe de la qualité (EEQ). Le programme Gen&Tiss notamment mis en place en 2012 et issu d'une collaboration avec l'INCa, le GFCO (Groupe Francophone de cytogénomique oncologique) et l'AFAQAP (Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie et Cytologie Pathologiques) évalue la qualité des examens de génétique sur échantillons tumoraux dont l'analyse de mutation des gènes BRCA1/2.¹¹⁵ L'INCa propose également un modèle pour le compte rendu des résultats des analyses de génétique moléculaire sur échantillons tumoraux afin de garantir que l'ensemble des informations demandées par la norme ISO 15 189 soient systématiquement renseignées par la plateforme.¹¹⁶

Pour que les plateformes puissent préserver leur activité en 2020, il devient indispensable d'obtenir cette accréditation. L'accréditation pour les activités de recherche de mutations des gènes BRCA1/2 est d'autant plus cruciale que ce statut risque d'être demandé dans un nombre de tumeur croissant dans le cadre de leur prise en charge (ovaire et sein actuellement, pancréas, prostate et poumons probablement à l'avenir, voir ci-dessus). Cette norme qualité devient donc un enjeu majeur dans la préservation du diagnostic des patients et de leur prise en charge.

¹¹⁴ (COFRAC, Exigences pour l'accréditation selon les normes NF EN ISO 15189 et NF EN ISO 22870 - SH REF 02 - Révision 06, Juin 2019)

¹¹⁵ (GFCO, Consulté en mars 2020)

¹¹⁶ (INCa, Modèle de compte rendu de génétique moléculaire pour la recherche de mutations somatiques dans les tumeurs solides, Septembre 2016)

Les plateformes de génétique moléculaire se sont donc déjà organisées pour répondre aux exigences de l'accréditation. D'après la Fédération Hospitalière de France, le cap d'accréditation à 50% de l'activité fixé par le COFRAC au 31 décembre 2017 a été passé avec succès pour la plupart des LBM (cela concernerait 99,3% des LBM).¹¹⁷ Le challenge de cette fin d'année reste néanmoins d'obtenir une accréditation sur 100% de leur activité.

Concernant les analyses génétiques, nous avons évalué le nombre de LBM actuellement accrédités. Pour cela nous avons croisé la base d'annuaire des plateformes moléculaire de l'INCa¹¹⁸ qui compte 56 établissements qui possèdent au moins un LBM, avec la base de données du COFRAC (voir **Tableau 4**). Sur 51 établissements issus de l'annuaire de l'INCa, nous constatons que 10 ne sont pas accrédités sur l'analyse en constitutionnelle et 9 sur l'analyse en tumorale. Bien que la grande majorité des LMB ait obtenu l'accréditation demandée, 68% d'entre eux sont accrédités sur les deux analyses constitutionnelle et tumorale. Les autres LBM de ces établissements, soit 32% d'entre eux, doivent encore s'organiser en interne pour répondre aux exigences qualité de la norme ISO 15 189 et ce avant fin d'année 2020.

Tableau 4 : Accréditation des LBM de 51 établissements en France, par croisement entre l'annuaire des plateformes génétiques de l'INCa (qui regroupe les LBM sur 56 établissements) et entre de la base de données du COFRAC

Nom des établissements possédant des LBM	Accrédité pour Génétique constitutionnelle	Accrédité pour Génétique tumorale	Sources (COFRAC)
Pôle Laboratoire de Biologie Pathologie du CHU de Nice - Hôpital de Pasteur	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82017619
Département de Biologie du Cancer - IPC Marseille	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82082619
Site Hotel-Dieu - CHU de Nantes	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82077878

¹¹⁷ (FHF, Consulté en mars 2020)

¹¹⁸ (INCa, Annuaire des plateformes de génétique moléculaire, 2017)

Site Paul Papin - Institut de Cancérologie de l'Ouest	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82076738
Pôle Biologies Pathologie - CHU de Nimes	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82083246
Laboratoire du CH de Poitiers	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82083645
CBRS - DUPUYTREN - CHU de Limoges	OUI	NON	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82026791
Laboratoire de Biologie et de Génétique du Cancer - Centre François Baclesse	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82075938
LBM du Département de Biologie et Pathologies Médicales - IGR	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82101291
Laboratoire Institut Curie - Pôle de Médecine Diagnostic et Théranostique	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82086678
LBM des Hôpitaux Universitaires Paris Centre Pôle de Biologie Pharmacie Pathologie - Site Cochin	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82084446
Laboratoire du Département de BioPathologie - Institut Bergonié	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82084529

AP-HP - LBM des Hôpitaux Universitaires Paris-Ouest Pôle de Biologie Pathologie PUI Hygiène - Site HEGP (Hôpital Européen Georges Pompidou)	NON	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82047698
LBM de l'Est Parisien – DMU BioGeM – AP-HP. Sorbonne Université - Hôpital Saint Antoine	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82022588
LBM de l'Est Parisien – DMU BioGeM – AP-HP. Sorbonne Université - Hôpital Tenon	NON	NON	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82022588
Pôle de Bio. Médicale Site Charles Nicolle - CHU de Rouen	OUI	NON	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82032659
AP-HP LBM des Hôpitaux Universitaires La Pitié Salpêtrière - Charles Foix Pôle Bio. Méd. Pathologie	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82074478
LBM Pole de Biologie / Pathologie - Groupe Hospitalier Henri Mondor	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82083298
AP HP - LBM des HU Paris Sud - Pôle Biologie Pathologie Pharmacie (BPP) - Site Paul Brousse	NON	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82033183
AP-HP - LBM des Hôpitaux Universitaires St-Louis-Lariboisière-Fernand-Widal Pôle Bio. Physio. Patho. - Site de l'Hôpital Saint Louis	NON	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82079838

AP-HP - LBM des Hôpitaux Universitaires Paris Nord Val de Seine Pôle BioPhaRe - Site Hôpital Bichat	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82085200
Centre de Biologie Humaine - Hôpital SUD CHU Amiens	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82077718
Pole de Biologie Pathologie Génétique (PBPG) - CHRU de Lille	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82015978
Laboratoire des HUPSSD - Site d'Avicenne	NON	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82085284
CH Mulhouse - LBM du GHRMSA Hopital Emile Muller	NON	NON	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82099451
Pôle de biologie et pathologie - Hopitaux Civils de Colmar	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82094766
LBM des Hopitaux Universitaires de Strasbourg Pole de Biologie - Hopital de Hautepierre	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82085599
LBM DE L'INSTITUT DE CANCEROLOGIE JEAN GODINOT	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82083959
Pôle de Biologie Médicale et Pathologie du GH de Champagne - CHU de Reims	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82040738

INSTITUT DE CANCEROLOGIE DE LORRAINE	NON	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82082829
LBM CHU Nantes, site Hotel Dieu	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82077878
LBM DU CENTRE HOSPITALIER REGIONAL D'ORLEANS	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82084822
LBM DU CHRU DE TOURS - Hôpital Trousseau	NON	NON	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82085785
CHU Rennes - LBM Site Hopital Pontchaillou	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82083239
CHU Brest - Pôle Biologie Pathologie - HOPITAL MORVAN	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82082780
Centre Georges- François Leclerc LBM DU DBPT-Unités de Biologie Clinique et de biologie moléculaire	NON	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82060918
CHU Dijon - Hopital du bocage	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82041001
LBM - CHRU DE BESANCON - SITE JEAN MINJOZ	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82078058

Centre Léon Berard - Laboratoire de Génétique Constitutionnelle des Cancers Fréquents HCL / CLB	OUI	NON	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82085398
Centre Jean Perinn - LBM OncoGènAuvergne	OUI	NON	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82085904
LBM du CHU de Grenoble Alpes	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82085125
Hospices Civils de Lyon - Centre de Biologie et de Pathologie Sud	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82084587
CHU de Saint-Etienne - LBM DU POLE DE BIOLOGIE PATHOLOGIE	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82085128
LBM du Centre OSCAR LAMBRET	OUI	NON	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82058378
LBM du CHU de CAEN	OUI	NON	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82048978
LBM du Pôle Biologie et Pathologie du CHU de BORDEAUX	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82084735
LBM CHU de la Réunion	NON	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82099911

LBM du CHRU Montpellier	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82083770
LBM du CHU d'Angers	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82085289
LBM de l'AP-HM	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82023359
LBM POLE DES LABORATOIRES CENTRE ANTOINE LACASSAGNE	OUI	OUI	https://tools.cofrac.fr/fr/organismes/fiche.php?entite_id=82086104

Au-delà de la mise en place d'une organisation en interne suffisante pour répondre aux besoins, les établissements se voient confronter à un nouvel enjeu : l'enjeu de ressources pour garantir la fonctionnalité des circuits de recherche mis en place.

III. Enjeux de ressources pour la recherche de mutations des gènes BRCA1/2

1. Ressources humaines

A l'heure actuelle la recherche de mutations des gènes BRCA1/2 est installée en routine dans la prise en charge des cancers du sein et de l'ovaire que ce soit en consultation ou au sein des plateformes de biologie moléculaire.

a. Ressources humaines pour la réalisation de la recherche en génétique constitutionnelle

Concernant les consultations d'oncogénétique actuelles et l'activité de recherche qui en découle, l'INCa a publié un rapport en février 2019 faisant de bilan de ces activités à 2017¹¹⁹ :

Le nombre de consultations réalisées est en croissance depuis 2016 (+8%), l'année 2017 ayant comptabilisé au total 77 478 consultations (comprenant les consultations pour les patients et leurs apparentés). Il est à noter que la réalisation de ces consultations n'est pas répartie de manière homogène sur le territoire. Certaines régions, notamment les régions Pays de la Loire et PACA-Corse reportent un nombre de consultations supérieur à la moyenne comparé aux autres régions, avec plus de 140 consultations effectuées pour 100 000 habitants contre 105 en moyenne. L'activité n'est également pas répartie de manière équivalente au sein des établissements de santé mais est au contraire concentrée sur un tiers des établissements de santé qui réalisent 53% des consultations totales. Parmi les établissements les plus actifs on compte : l'Institut Curie à Paris, le complexe CHU-CLCC de Montpellier, le complexe CHU-CLCC d'Anger, le CLCC de Marseille (l'institut Paoli Calmette), le complexe CHU-CLCC de Rennes, l'Institut Gustave Roussy CLCC (IGR), l'Oncopole de Toulouse, et les établissements de l'APHP Ile de France Est. Ces 8 établissements, pour la plupart des CLCC ont centralisé près de 24 900 consultations (soit 32% de l'activité) sur l'année 2017 (dont 4 450 pour l'Institut Curie à lui seul). L'activité de consultation d'oncogénétique est donc centralisée et repose sur les ressources de quelques établissements sur le territoire.

En termes de ressources humaines alloués à ces consultations, on compte le nombre de médecins onco-généticiens à 187. Ces spécialités n'étant pas dédiée à 100% de leurs temps à la médecine génétique, cela représente en équivalent temps plein 59,50 médecins onco-généticiens et 64,30 conseillers en génétique.¹¹⁹

Sur la base d'une consultation durant en moyenne 45 minutes¹²⁰ (hors temps administratif), le nombre de consultation de 2017 représentent par équivalent temps plein de médecins onco-généticien 977 heures soit 27 semaines de consultation « pures » sans compter les autres tâches faisant partie de l'activité du médecin, telles que des tâches administratives (voir **Tableau 5**).

¹¹⁹ (INCa, Oncogénétique en 2017 /consultations et laboratoires, Février 2019)

¹²⁰ **Source spécifiée non valide.** (AP-HP, consultation de la page en Avril 2020)

Nombre de médecins onco-généticien	Nombre de consultation en 2017	Nombre de consultations/médecins onco-généticiens	Temps consacré en moyenne par consultations	Temps de consultation par médecins par an
59,50	77 478	1 302	45 min	977 heures

Tableau 5 : Activité d'oncogénétique par médecin onco-généticien sur la base des données d'activités de 2017 de l'INCa

Parmi ces activités, la part des consultations dédiées aux cancers du sein et de l'ovaire est de 71% soit la très grande majorité de l'activité actuelle.

Le nombre de tests demandés à la suite de ces consultations d'oncogénétique est également en net augmentation par rapport aux années précédentes (voir **Figure 19**) et atteint 41 148 en 2017, dont 29 404 tests réalisés pour des patients et 11 744 réalisés pour les apparentés.¹¹⁹

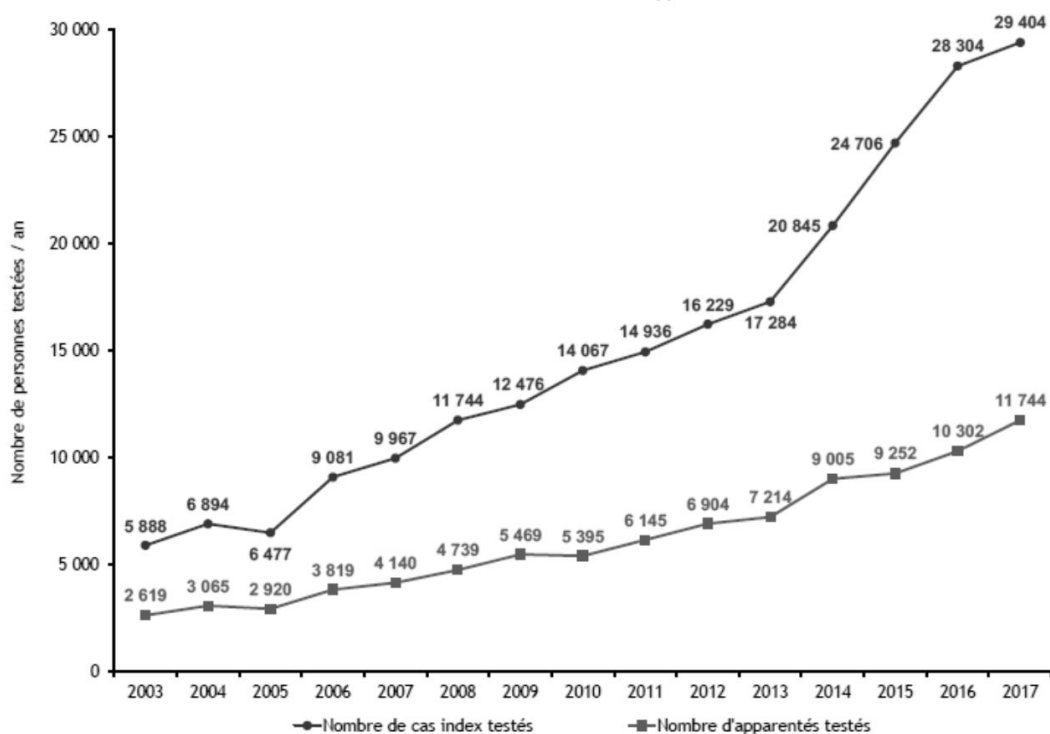


Figure 19 : Evolution du nombre de tests en génétique constitutionnelle réalisés à la suite d'une consultation d'oncogénétique chez les patients (cas index) et les apparentés au cours du temps, d'après (INCa, Oncogénétique en 2017 /consultations et laboratoires, Février 2019)

D'après ce même rapport l'activité de recherche en laboratoire est très concentrée avec 9 laboratoires qui assurent 60% de l'activité nationale. Les centres tels que le CLCC de Caen, l'Institut Curie et l'IGR réalisent plus de 2 200 tests à l'année dont la grande majorité des tests (76% pour ces 3 laboratoires)¹²¹ liés aux cancers du sein et de l'ovaire. Là aussi l'activité repose sur les ressources humaines de quelques laboratoires.

¹²¹ Syndrome sein-ovaire : 100% des tests au CLCC de Caen, 76% des tests à l'Institut Curie, 54% des tests à l'IGR.

b. Ressources humaines pour la réalisation de la recherche en génétique somatique

Actuellement on compte 28 plateformes de génétique référencées par l'INCa et la DGOS.¹²² Chaque plateforme pouvant être composée de plusieurs laboratoires d'établissements différents (LBM ou laboratoire d'anatomopathologie). Ces plateformes sont réparties sur l'ensemble du territoire (voir **Figure 20**).



Figure 20 : Répartition des 28 plateformes de génétique moléculaire de l'INCa d'après l'INCa (*INCa, Plateformes de génétique moléculaire des cancers, Consultation avril 2020*)

Elles réalisent de nombreux tests dans des cancers différents, incluant l'analyse de biomarqueurs déterminant l'accès à des thérapies ciblées comme la recherche de mutation de KRAS dans le cancer colorectal, la recherche de mutations EGFR dans le cancer du poumon ou encore la recherche de délétion 17p dans la leucémie lymphoïde chronique. On compte une vingtaine de ces biomarqueurs

¹²² (INCa, Plateformes de génétique moléculaire des cancers, Consultation avril 2020)

qui comme pour la recherche des mutations des gènes BRCA1/2 doivent être analysés de manière urgente pour assurer une prise en charge optimale de chaque patient.¹²³

Au total les plateformes de génétique moléculaire ont réalisé en 2017 des analyses en génétique somatique par NGS de 44 856 patients (toutes tumeurs confondues), soit en moyenne plus de 1 600 patients par plateforme par an (voir **Tableau 6**). A noter que ces données ne concernent uniquement les analyses réalisées par NGS et ne prennent pas en compte les analyses réalisées avec la méthode de Sanger par exemple ou autres analyses ne faisant partie de la catégorie NGS. Ces données ne représentent donc pas l'entièreté de l'activité des plateformes, bien que les analyses NGS sont de plus en plus utilisées.

Localisation	Nombre de patients
Ovaire	3025
Côlon-rectum	12066
Tumeurs gastro-intestinales (GIST)	1044
Mélanome de la peau	3207
Poumon	18022
Neuroblastomes	29
Gliomes	230
Glioblastomes	343
Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et leucémies aiguës myéloblastiques (LAM)	1963
Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)	0
Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	1340
Syndromes myéloprolifératifs (SMP) hors LMC	1519
Syndromes myélodysplasiques (SMD)	2074
TOTAL	44 862

Tableau 6 : « Activité détaillée de génétique somatique par NGS » en 2017 en France d'après (INCa, lesdonners.e-cancer.fr/Les tests de génétique somatique, 2017)

Les analyses des gènes BRCA1/2 sont ici comptabilisés uniquement dans les tests réalisés dans les cancers de l'ovaire et représentent environ 7% de l'activité. A la différence de la répartition de l'activité des onco-généticiens, l'analyse des gènes BRCA1/2 représentait en 2017 qu'une petite proportion de l'activité des plateformes de génétique. De manière générale on constate que les ressources des

¹²³ (INCa, lesdonners.e-cancer.fr/Les tests de génétique somatique, 2017)

plateformes de génétique moléculaire sont concentrées sur d'autres types d'activités que la recherche de mutation des gènes BRCA1/2.

c. Evolutions à venir

Dans le cancer de l'ovaire :

La recherche des mutations des gènes BRCA1/2 en génétique somatique a été réalisée ces dernières années particulièrement dans le cadre des cancers de l'ovaire. Ceci s'explique par le fait d'une part que les PARPi ont obtenu des accès au marché en premier lieu dans cette pathologie et que la proportion des mutations exclusivement somatiques dans ce cancer s'élève à 25% parmi les patientes porteuses d'une mutation (voir Origine des mutations des gènes BRCA1/2).

On constate avec logique donc une très forte de croissance du nombre de patientes qui ont bénéficié d'un test en génétique somatique entre 2016 et 2017 : 1 608 patientes en 2016 à **3025 en 2017** soit plus du double en seulement 1 an.¹²⁴ De plus, avec les nouvelles recommandations de l'INCa publiées en octobre 2019, il est attendu que ce nombre augmente encore dans les mois à venir. Suivant ces recommandations il devrait s'élever au nombre de nouveaux cas de cancer de l'ovaire par an, estimé à **5 193 en France en 2018** (voir Epidémiologie des mutations des gènes BRCA1/2). Soit une croissance en nombre de patientes testées en génétique somatique de plus de **70%** entre 2017 et d'ici 2021 !

Dans le cancer du sein :

La situation sur la recherche en génétique somatique dans le cancer du sein est assez différente. Bien que le syndrome ovaire-sein est bien connu de l'ensemble des cliniciens, cela concerne les mutations constitutionnelles, de plus les PARPi ont obtenu des accès au marché dans le cancer du sein que depuis 2019. Ceci explique que dans le rapport de l'INCa la recherche des mutations somatiques des gènes BRCA1/2 n'est en 2017 pas référencée et que les recherches en génétique somatique réalisées chez les patients atteints de cancers du sein portent uniquement sur la recherche de l'amplification du biomarqueur HER2.¹²⁵

Néanmoins la recherche en génétique somatique dans le cancer du sein est en pleine évolution et le nombre de patients bénéficiant de cette recherche est attendu en forte augmentation pour 2020. D'après la base de données ESME « Epidemio-Strategie Médico-Economique »¹²⁶ il y aurait entre 13 562 et 22 703 nouveaux cas de cancers du sein métastatiques par an en France, dont 76% qui

¹²⁴ (INCa, [lesdonnees.e-cancer.fr/Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers](http://lesdonnees.e-cancer.fr/Plateformes_hospitalieres_de_genetique_moleculaire_des_cancers), 2018)

¹²⁵ (INCa, [lesdonners.e-cancer.fr/Cancer du sein - les tests de génétique somatique](http://lesdonners.e-cancer.fr/Cancer_du_sein_-_les_tests_de_genetique_somatique), 2017)

¹²⁶ ESME est un programme de recherche et développement lancé en 2014 à l'initiative d'Unicancer qui a pour objectif de collecter et centraliser les données en vie réelle de patients atteints de cancer en France, dont une cohorte de patients atteints d'un cancer du sein (Unicancer)

seraient HER2- (TN et RH+).¹²⁷ Cela représente donc environ **10 307 à 17 254 patients** qui sont éligibles à une recherche de mutation des gènes BRCA1/2 (à noter que ces chiffres peuvent être légèrement surestimés car ils ne prennent pas en compte le nombre de patients HER2-RH+ et sensibles à l'hormonothérapie qui ne sont pas éligibles aux PARPi ni à une test génétique). Considérant ce biais et à défaut de données plus précises dans la littérature nous prendrons ces chiffres (10 307 à 17 254) comme une estimation maximale du nombre de patients éligibles à une recherche des mutations des gènes BRCA1/2. En se basant sur le circuit génétique des dernières recommandations de l'INCa d'octobre 2019 (voir **Figure 15**), et dans l'hypothèse où les patients qui seront orientés directement vers une consultation d'oncogénétique seront minoritaires, on compte une augmentation maximale de 10 307 à 17 254 patients par an à prendre en charge par les plateformes de génétiques, soit environ entre 368 et 616 nouveaux patients à se répartir entre les 28 plateformes de l'INCa.

Dans ce modèle cela signifie également que parmi ces patients, les 6% porteurs d'une mutation seront redirigés vers une consultation d'oncogénétique, consultation d'oncogénétique qui était jusqu'alors effectué qu'en cas d'antécédant familiaux et suspicion de syndrome ovaire-sein. Dans ce contexte et prenant en compte le fait que parmi les patients chez lesquels une mutation sur les gènes BRCA1/2 a été détectée en génétique somatique, 20 à 30% présentaient des antécédents familiaux¹²⁸ et donc qui étaient déjà inclus dans les consultations d'oncogénétique, on estime à entre 495 et 725 patients par an le nombre de patients supplémentaire à inclure aux consultations d'oncogénétique (voir **Tableau 7**).

Nombre de patients atteints de cancers du sein métastatique HER2- estimé en France par an	10 307 à 17 254 patients
Nombre de patients envoyés en consultation d'oncogénétique suite à une mutation détectée en génétique somatique (6%)	618 à 1 035 patients
Nombre de patients avec antécédents familiaux déjà comptabilisé dans les consultations d'oncogénétique actuels (20 à 30%)	123 à 310 patients
Nombre de patients supplémentaire redirigé en consultation d'oncogénétique par an	495 à 725 patients

Tableau 7 : Calcul du nombre de patients supplémentaires redirigés en consultation d'oncogénétique par an dans le cadre de la prise en charge du cancer du sein et suivant le schéma des recommandations de l'INCA d'octobre 2019

Dans ce modèle de recherche des mutations des gène BRCA1/2 pour le cancer du sein on constate donc une forte augmentation du nombre de patients à tester en génétique somatique notamment.

¹²⁷ (ESME Academic Real World Data Platform on Metastatic Breast Cancer Statistical outputs V 0.7, 22 mars 2019)

¹²⁸ (INCa, Cancer du sein_Antécédents familiaux, Consultation Avril 2020)

Cancer du pancréas :

On estime à 9 900 le nombre de patients atteints de cancer du pancréas métastatiques par an, patients qui seront susceptibles de bénéficier d'une recherche de mutations constitutionnelles des gènes BRCA1/2 au regard des futures indications (voir Mutations des gènes BRCA1/2 et inhibiteurs de PARP dans le cancer du pancréas). Dans l'hypothèse émise précédemment où les onco-généticiens devront assumer la recherche des mutations BRCA1/2 de ces patients cela signifie qu'ils devront ajouter à leurs consultations **9 900 patients par an**. Comptabilisant déjà 77 478 consultations par an, cela représente une **augmentation de 12% de leur activité** qui atteindra ainsi les 87 378 consultations par an. Ceci est sans compter les consultations des apparentés qui feront suite à la détection d'une mutation chez ces patients. Estimant entre 5 à 6% le nombre de patients porteurs d'une mutation des gènes BRCA1/2 dans le cancer du pancréas, cela représenterait entre 495 et 594 patients détectées comme mutés. En comptant au moins 1 consultation d'oncogénétique pour les apparentés, cela représenterait encore entre **495 et 594 consultations supplémentaires** à envisager d'ici 2020/2021 pour les onco-généticiens.

Dans le cancer de la prostate :

Chaque année, environ 7 000 nouveaux cas de cancer de la prostate métastatiques et résistants à la castration sont diagnostiqués.⁸³ Ce sont ces patients qui seront éligibles à un traitement par inhibiteur de PARP en cas de mutation confirmée (voir Mutations des gènes BRCA1/2 et inhibiteurs de PARP dans le cancer de la prostate). Après diagnostic, la survie globale estimée pour ces patients est d'environ 2 ans.⁹⁸ Cela signifie qu'au moment de l'octroi de l'AMM de l'olaparib dans cette indication (seul PARPi dont le dossier est actuellement à l'étude auprès de l'EMA) la prévalence de patients à tester serait alors, dans l'estimation, la plus haute de **14 000 patients**. Ces 14 000 patients seront très probablement adressés pour une recherche tumorale, cela signifie donc que les plateformes de génétiques moléculaires devront assumer la recherche de mutations pour 14 000 nouveaux patients supplémentaire, et ce à compter de fin 2020, date à laquelle l'olaparib pourrait obtenir son AMM. Sur les années 2022 à 2023 le nombre de patients à tester correspondra à l'incidence de nouveaux cas de CPRCm par an, soit 7 000 par an.

Parmi les 14 000 patients qui seront éligibles à une recherche tumorale de mutations des gènes BRCA1/2, environ 10% seront porteurs d'une mutation sur les gènes BRCA1/2.¹²⁹ Cela représente 1 400

¹²⁹ 1/4 des CPRCm présenteraient une anomalie génétique sur les gènes de la voie HRR (voir Mutations des gènes BRCA1/2 et inhibiteurs de PARP dans le cancer de la prostate) dont 40% dus à une mutation sur les gènes BRCA1/2 (d'après (de Bono.J et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NEJM. Avril 2020., 2020)

patients. Ces 1 400 patients devront dans un second temps être adressés en consultations d'oncogénétiques pour évaluer les portées familiales des mutations détectées. Avec une mutation sur 2 dans le cancer de la prostate qui serait constitutionnelle,¹³⁰ cela signifierait que 700 patients seront porteurs d'une mutation constitutionnelle des gènes BRCA1/2, dont leurs familles seront également adressées en consultation d'oncogénétique pour pouvoir bénéficier d'une recherche prophylactique des mutations de gènes BRCA1/2. En comptant au moins 1 consultation d'oncogénétique pour les apparentés, cela représenterait environ **2 100** (1 400 + 700) **consultations supplémentaires** à envisager d'ici 2021 pour les onco-généticiens.

	Dans le cancer de l'ovaire	Dans le cancer du sein	Dans le cancer du pancréas	Dans le cancer de la prostate	TOTAL
Nombre de patient(e)s supplémentaires à prendre en charge par les plateformes (pour analyses tumorales)	2 168	618 à 1 035	-	14 000	16 786 à 17 203
Nombre de patient(e)s supplémentaires à prendre en charge par les onco-généticiens	542	495 à 725	495 et 594	1 400	2 932 à 3 261

Tableau 8 : Récapitulatif du nombre de patient(e)s supplémentaires à prendre en charge par les plateformes et les onco-généticiens pour recherche des mutations des gènes BRCA1/2 par organe et d'ici 2020 à 2021

Dans les mois à venir, une augmentation certaine du nombre de patients chez qui sera indiquée une recherche de mutations des gènes BRCA1/2 constitutionnelle ou tumorale est à anticiper de la part des plateformes et des onco-généticiens. Les plateformes de génétique moléculaire qui réalisaient des tests pour 44 862 patients en 2017, constateront une augmentation de leur activité d'après notre estimation d'environ 27,7% (voir **Tableau 6** et **Tableau 8**). Pour pouvoir recevoir cette nouvelle population de patients les plateformes de génétiques moléculaires doivent dès aujourd'hui s'assurer de leur capacité en termes d'activité et envisager si nécessaire le renforcement des équipes humaines mais aussi des matériaux nécessaires.

¹³⁰ (Abida.W et al. Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. JCO Precis Oncol., 2017)

Dans ce modèle les onco-généticiens n'auront à anticiper une augmentation de leur activité que d'environ 3,9% par rapport à leurs activités de 2017 (voir **Tableau 8**). Dans ce modèle l'activité des onco-généticiens semble être préservée. Néanmoins notons qu'est comptabilisée ici uniquement l'activité liée à la recherche de mutations des gènes BRCA1/2 chez les patients, ce chiffre ne prend pas en compte les consultations d'oncogénétiques qui seront à proposer aux apparentés des patients chez qui une mutation aura été détectée. De plus ce calcul est réalisé dans le schéma au sein duquel les patients atteints de cancers du sein métastatiques seront orientés dans un premier temps vers une recherche de mutations tumorales. Cette croissance de 3,9% est donc une croissance probablement sous-estimée.

Nous rappelons ici que l'augmentation de l'activité estimée que ce soit pour les plateformes ou pour les onco-généticiens porte uniquement sur les évolutions de l'activité liée à la recherche d'une mutation des gènes BRCA1/2. L'activité en termes de recherche et consultations sera également impactée par les évolutions de recherche génétiques au-delà des gènes BRCA1/2.

2. Nouvelle technique pour dépister les mutations des gènes BRCA1/2 : analyse de l'ADNtc

Comme les cellules normales, les cellules tumorales relâchent dans la circulation sanguine leur ADN qui est nommé ADNtc. L'ADNtc pour ADN Tumoral Circulant est décrit pour la première fois en 1948.¹³¹ Il correspond à un fragment de l'ADN issu directement de cellules tumorales et circulant dans la circulation sanguine. Les récents travaux en oncologie se sont orientés vers la détection de l'ADNtc. L'ADNtc provient à la fois des cellules de la tumeur primaire, mais aussi des métastases ou micro métastases. La présence d'ADN tumoral dans la circulation sanguine provient de phénomènes tels que l'apoptose ou la nécrose des cellules tumorales. La quantité d'ADNtc retrouvé est ainsi corrélée aux développements de cellules tumorales.^{132;133}

Des chercheurs ont travaillé sur cet ADNtc pour l'isoler de l'ADN circulant issu des cellules non tumorales et pouvoir ensuite l'analyser pour détecter d'éventuelles mutations. Cela à commencer par le cancer du poumon pour lequel la technique d'analyse des ADNtc a démontré une sensibilité et spécificité notamment pour la recherche de mutation EGFR. Par exemple, l'osimertinib, inhibiteur de

¹³¹ (Mandel P, Metais P. Les acides nucléiques du plasma sanguin chez l'homme., 1948)

¹³² (Wang.J et al. Application of liquid biopsy in precision medicine: opportunities and challenges. Front. Med., 2017)

¹³³ (Stroun.M et al. Isolation and characterization of DNA from the plasma of cancer patients. Eur J Cancer Clin Oncol, 1987)

la tyrosine kinase, est indiqué dans le cancer du poumon non à petites cellules chez les patients porteurs d'une mutation activatrice du récepteur du facteur de croissance épidermique EGFR détectée à partir d'un échantillon tissulaire ou à partir de l'analyse de l'ADNtc issu de biopsie liquide. Est précisé dans le RCP de la molécule que les techniques d'analyses pouvant être utilisées sont bien évidemment seules les techniques dont la robustesse a été démontrée à l'issue de différents essais.¹³⁴

Plus récemment, l'application de l'analyse de l'ADNtc a également été investiguée pour la recherche de mutations sur les gènes BRCA1/2, motivée par les nombreux avantages que présente de cette technique.

a. Avantages comparés aux inconvénients de l'analyse sur ADNtc

L'analyse de l'ADNtc pour recherche de mutations génétiques présente trois grands avantages¹³² :

- Le premier lorsque le prélèvement d'un échantillon tumoral ou de biopsies tissulaires n'est pas possible ou difficilement réalisable. L'ADNtc qui est prélevé à partir de biopsies liquides permet de réaliser des analyses sans ces contraintes.
- De plus, les modalités de cette analyse permettent un meilleur suivi de l'évolution génétique des cellules tumorales dans le temps, jusqu'à lors limité. En effet, la réalisation de biopsies liquides, moins invasives, est un acte plus répétable chez un patient que la réalisation de biopsies tumorales qui comportent plus de risques (inflammatoires, hémorragiques etc).
- Enfin, les résultats provenant de l'analyse de l'ADNtc caractérisent mieux le statut mutationnel de l'ensemble des cellules tumorales. En effet, l'ADNtc provient de l'ensemble des sites tumoraux (tumeur primaire, micro métastases, métastases), à la différence des biopsies tissulaires qui sont réalisées sur des sites tumoraux bien précis.

Cette option est donc prometteuse pour pallier aux limites de l'analyse sur échantillons tumoraux. A noter également que cette technique permettrait une analyse à la fois constitutionnelle et somatique en un seul temps optimisant ainsi les délais de recherche et de prise en charge thérapeutique.

Néanmoins cette technique, nouvelle, présente à l'heure actuelle des limites : la sensibilité et la spécificité de cette technique n'étant pas encore validée (à l'exception semble-t-il de l'analyse du statut mutationnel du récepteur EGFR) les risques de diagnostiquer des faux positifs ou faux négatifs sont à prendre en compte.

¹³⁴ (RCP_Tagrisso (osimertinib))

	Analyse d'ADN tumoral sur biopsie tissulaire	Analyse d'ADN germinale sur échantillon sanguin	Analyse d'ADNtc
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Caractérise l'ADN des cellules tumorales - Sensibilité et spécificité de la technique prouvées 	<ul style="list-style-type: none"> - Peu invasive - Sensibilité et spécificité de la technique prouvées 	<ul style="list-style-type: none"> - Peu invasive - Répétable dans le temps - Garantit un suivi de l'évolution du statut mutationnel de l'ADN tumoral - Hétérogénéité tumorale prise en compte - Réalisable même lorsque aucune masse tumorale n'est encore détectable par imagerie ou lorsque la masse tumorale est inaccessible par biopsie tissulaire
Limites	<ul style="list-style-type: none"> - Besoin de plusieurs biopsies, très invasif - Risques pour le patient - Hétérogénéité tumorale peu prise en compte - Non réalisable quand la tumeur est inaccessible - Non réalisable quand les masses tumorales ont été retirées par chirurgie et que les échantillons ne sont plus disponibles 	<ul style="list-style-type: none"> - Ne caractérise pas l'état mutationnel de l'ADN des cellules tumorales 	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilité et spécificité de la technique non encore valides.

Figure 21 : Avantages et limites comparés des techniques disponibles pour recherche de mutations d'après (Wang.J et al. Application of liquid biopsy in precision medicine: opportunities and challenges. *Front. Med.*, 2017), (Parikh AR, Leshchiner I, Elagina L, et al. Liquid versus tissue biopsy for detecting acquired resistance and tumor heterogeneity in gastrointestinal cancers., 2019)

b. Applications à la recherche de mutations des gènes BRCA1/2

La recherche de mutations sur les gènes BRCA1/2 sur ADNtc n'est à l'heure actuelle pas faite en routine. Mais des premières études ont montré l'intérêt mais également la faisabilité de l'application de cette technique d'analyse pour la recherche de mutation des gènes BRCA1/2.

Par exemple dans le cancer de l'ovaire : récemment des études mirent en évidence l'existence d'une hétérogénéité intra-tumoral dans les tumeurs ovariennes.^{135;136} Ceci pouvant expliquer la différence entre le nombre de mutations somatiques des gènes BRCA1/2 qui peuvent être détectées à partir d'échantillons tumoraux et le nombre plus important de mutations détectées à partir de biopsies liquides avec analyse de l'ADNtc. Ce fut le cas par exemple dans l'étude de M.Ratajska.

Le premier intérêt de développer une analyse sur ADNtc dans le cancer de l'ovaire serait donc de diagnostiquer plus largement les patientes porteuses d'une mutations somatiques des gènes BRCA1/2, là où l'analyse sur échantillons tumoraux a montré des limites.

Bien que l'analyse sur ADNtc présentent de nombreux avantages, elle n'est en revanche à l'heure actuelle pas encore aboutie et certains éléments semblent encore incompris. Par exemple, il a été observé dans plusieurs échantillons des fragments d'ADNtc de tailles très différentes, dont certains très fragmentés. Avec également des concentrations d'échantillons variants d'un échantillon à un autre. Ceci serait expliqué par le choix méthodes de préparation des échantillons utilisées : l'utilisation du plasma, à la différence du sérum, serait plus approprié pour garantir la concentration en ADNtc de l'échantillon, également l'utilisation de techniques évitant l'hémolyse de l'échantillon persévérerait l'ADNtc de la fragmentation.¹³⁵ Même si certaines méthodologies semblent être plus favorables que d'autres, des procédures valides et standardisées restent encore à définir. Ces procédures permettront de garantir les bonnes pratiques pré analytiques, ainsi que des méthodes fiables (évitant faux positifs/faux négatifs) et d'étendre ainsi cette technique dans la recherche de mutation des gènes BRCA1/2 dans le cancer de l'ovaire, voir d'autres types de cancer. La méthode est aujourd'hui en cours de développement, également au sein d'étude clinique, comme l'essai FIRST, dont le protocole inclus une analyse de l'ADNtc pour recherche d'anomalies sur les gènes de la voie HRR, en plus de l'analyse de blocs tumoraux. Les premiers résultats de cet essai encore en cours de recrutement sont attendus pour juillet 2021.¹³⁷ Des prochains résultats dans les années à venir permettront donc d'affiner et démocratiser cette technique au cancer de l'ovaire.

¹³⁵ (Ratajska.M et al. Detection of BRCA1/2 mutations in circulating tumor DNA from patients with ovarian cancer , 2017)

¹³⁶ (Neumann.M.H.D et al. ctDNA and CTCs in Liquid Biopsy- Current Status and Where We Need to Progress, 2018)

¹³⁷ (FIRST, 2020)

Aussi, développer cette technique pour rechercher les mutations des gènes BRCA1/2 semble particulièrement intéressant dans le cancer de la prostate.

Dans ce cancer les patients éligibles à une recherche de mutations des gènes BRCA1/2 et qui pourront bénéficier d'un traitement par PARPi seront dans un premier temps les patients atteints du stade CPRCm. Il s'agit d'un stade avancé de la maladie. Cela signifie que ces patients ont déjà reçu des traitements antérieurs, dont la majorité d'entre eux une exérèse chirurgicale qui est la prise en charge standard des cancers de la prostate localisés.¹³⁸ Les patients dont la maladie a évolué au stade CPRCm n'ont donc pour la majorité d'entre eux plus de prostate et de tumeur primitive. La réalisation d'analyses sur tissu tumoral peut dans ce cas se faire de 2 manières :

- Soit une analyse sur le bloc tumoral issu de l'exérèse chirurgicale qui a été conservé en laboratoire d'anatomopathologie.

Dans ce cas, l'inconvénient est que les blocs tumoraux conservés sont archivés depuis plusieurs années. Le cancer de la prostate étant une maladie qui évolue lentement dans les phases précoces, l'exérèse chirurgicale peut avoir été réalisée 10 ans avant l'évolution au stade métastatique et résistant à la castration de la maladie. Durant toutes ces années la qualité des blocs peut donc s'être détériorée, d'autant plus que les pratiques à l'époque ne respectaient pas les bonnes pratiques pré-analytiques actuelles qui permettent de garantir la qualité des tissus pour analyses et recherches génétiques. L'analyse NGS sur ces blocs est donc difficile voire impossible selon l'état de conservation.

Au-delà de la difficulté d'analyse, les résultats ne prendront pas en compte la possibilité d'évolution de la génétique de la tumeur et risque de manquer une mutation qui se serait développée au cours de l'évolution de la maladie.

- Soit à partir de biopsies réalisées sur les métastases présentes au moment du stade CPRCm.

Dans ce cas il est à prendre en compte que la majorité des métastases dans le cancer de la prostate sont des métastases osseuses (plus de 80% des métastases en moyenne)¹³⁹ et sont très difficilement accessibles avec des faibles taux de réussite pour réaliser des biopsies.¹⁴⁰

C'est notamment pour ces raisons que les études cliniques qui ont investigué l'olaparib ou le rucaparib dans le CPRCm, réfèrent un taux d'échec sur les tests tumoraux d'environ 30%.^{141;142} Ce taux d'échec

¹³⁸ (Rozet.F et al. UroFrance_Recommandations, 2018)

¹³⁹ (G. Gandaglia, F. Abdollah, J. Schiffmann, et al. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: a population-based analysis, 2014)

¹⁴⁰ (Sailer.V et al. Bone biopsy protocol for advanced prostate cancer in the era of precision medicine. , 2018)

¹⁴¹ (de Bono.J et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NEJM. Avril 2020., 2020)

¹⁴² (Chowdhury.S et al. Genomic Profiling of Circulating Tumour DNA (ctDNA) and Tumour Tissue for the Evaluation of Rucaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC), 2018)

est particulièrement élevé, à la différence par exemple des taux d'échec comptabilisés suite à la réalisation de tests tumoraux initiés dans les études cliniques investiguant les PARPi dans le cancer de l'ovaire qui s'élèvent à environ 7%.¹⁴³ Ceci est d'autant plus problématique pour le dépistage des patients porteurs d'une mutation des gènes BRCA1/2 dans le cancer de la prostate que l'analyse tumorale est essentielle dans ce cancer puisque qu'une mutation sur 2 dans ce cancer serait de type somatique exclusive.¹⁴⁴

Face à ces limites la technique d'analyse sur ADNtc devient donc une vraie alternative pour le dépistage des patients atteints de cancer de la prostate.

Les méthodes de recherche de mutations des gènes BRCA1/2 sur ADNtc ont donc été investiguées dans le cancer de la prostate. A l'heure actuelle les comparaisons entre les analyses réalisées à partir d'échantillons tumoraux et à partir d'ADNtc montrent des résultats similaires entre les deux techniques. Les altérations retrouvées à partir de l'analyse sur échantillons tumoraux sont également retrouvées à partir des analyses de l'ADNtc issus de biopsies liquides (voir **Figure 22**).^{145;142}

¹⁴³ Dans l'étude SOLO-1, 341 tests tumoraux ont été réalisés dont 27 qui ont échoué d'après (Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer., 2018)

¹⁴⁴ (Abida.W et al. Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. JCO Precis Oncol., 2017)

¹⁴⁵ (Alexander W Wyatt et al. Concordance of Circulating Tumor DNA and Matched Metastatic Tissue Biopsy in Prostate Cancer, Décembre 2017)

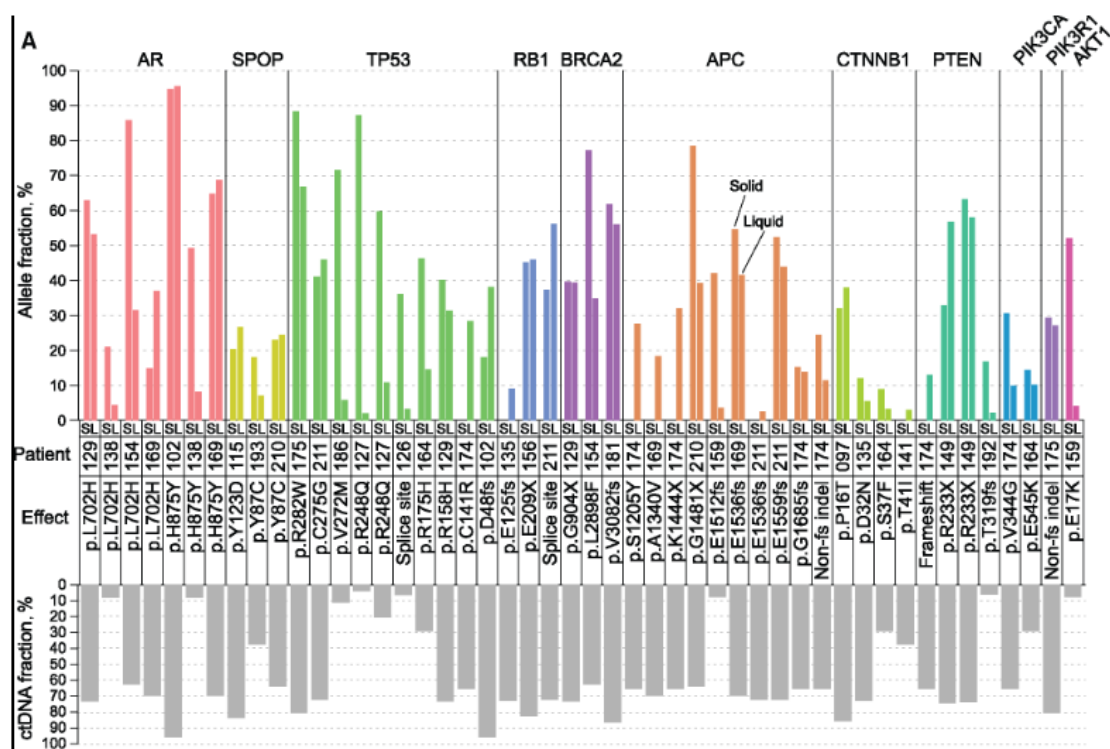


Figure 22 : Comparaison les fréquences des variants ayant un intérêt clinique dans le CPCRm retrouvées sur biopsies solides (S) et sur biopsies liquides avec analyse de l'ADNtc (S) d'après (Alexander W Wyatt et al. Concordance of Circulating Tumor DNA and Matched Metastatic Tissue Biopsy in Prostate Cancer, Décembre 2017)

Dans le cancer de la prostate, les résultats des différentes études sur la technique d'analyse à partir d'ADNtc encouragent donc l'application de cette technique plus largement en routine. L'AMM des PARPi dans ce cancer étant attendue à partir de fin d'année 2020, les plateformes de génétiques moléculaires ont peu de temps pour insérer cette nouvelle technique dans leur activité.

3. Bases de données

Grâce aux NGS et à la démocratisation depuis plusieurs années de l'analyse des gènes BRCA1/2 et plus largement du génome humain, de plus en plus d'informations génétiques sont récoltées. Ces informations portent notamment sur les différents variants retrouvés pour un gène ainsi que leur classification en tant que variants pathogènes, variants neutres ou variants de signification inconnue. Avec l'accroissement de la quantité d'information recueillie, il est apparu très vite nécessaire de répertorier ces données et de les rendre accessibles aux plateformes de génétique. Des bases de données ont ainsi été créées. L'alimentation de ces bases de données permet ainsi l'affinage de la compréhension et classification des variants et ainsi une meilleure interprétation des variants retrouvés dans un échantillon.

Actuellement plusieurs bases de données internationales sont disponibles et mises en ligne. Certaines bases de données rassemblent des informations sur l'intégralité des analyses du génome telles que les bases internationales OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) pour la plus ancienne et publiée pour la première fois en 1968,¹⁴⁶ HGMH (Human Gene Mutation DataBase) disponible depuis 1996,¹⁴⁷ ClinVar mise en place plus tard en avril 2013,¹⁴⁸ ou encore MedGen, BIC (Breast Cancer Information Core), LOVD (Leiden Open Variation Database), Clinvar etc.

D'autres bases de données répertorient des informations plus spécifiques à un gène ou une pathologie. C'est le cas pour la base BRCAShare, créée en avril 2015¹⁴⁹ ou encore BRCAExchange créée en 2017¹⁵⁰ qui sont dédiées toutes deux à la classification des informations relatives aux mutations des gènes BRCA1/2.

Malgré l'existence de ces nombreuses bases de données, l'interprétation des variants n'est aujourd'hui pas encore totalement fiable. Ceci est dû notamment au fait qu'une grande hétérogénéité dans la classification des variants a été constatée entre toutes ces bases de données. L'étude Vail.PJ et al.2015 a comparé les différents classements des variants des gènes BRCA1/2 de 5 bases de données : BIC, LODV, ClinVar, UMD (Universal Mutation Database) et HGMD. Cette étude a mis en avant dans un premier temps l'hétérogénéité des critères de classifications et niveau de certitude des classements entre ces bases de données. Elle montre également une disparité des classifications des variants entre les 5 bases de données. Par exemple sur 116 variants présents dans les 5 bases de données et classés comme pathogènes dans au moins 1 d'entre elles, seulement 4 variants ont été classés comme pathogène dans l'ensemble des 5 bases de données étudiées. Pour les autres variants analysés les classements divergent entre les bases. On constate également dans cette étude que plus le nombre de bases de données croisées augmente et plus les classifications des variants divergent, notamment pour les variants qui sont classés dans la catégorie VUS (Variant Unknown Significant) soit les variants de classification inconnue (voir **Figure 23**).

¹⁴⁶ (Amberger JS, Bocchini CA, Scott AF, Hamosh A. OMIM.org: leveraging knowledge across phenotype-gene relationships. , Jan 2019)

¹⁴⁷ (David N. Cooper, Edward V. Ball, Michael Krawczak, The human gene mutation database, Nucleic Acids Research, Volume 26, Issue 1 , January 1998)

¹⁴⁸ (Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, et al. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. Nucleic Acids Res. , 2014)

¹⁴⁹ (Bérout C, Letovsky SI, Braastad CD, et al. BRCA Share: A Collection of Clinical BRCA Gene Variants. , 2016)

¹⁵⁰ (Cline MS, Liao RG, Parsons MT, et al. BRCA Challenge: BRCA Exchange as a global resource for variants in BRCA1 and BRCA2. PLoS Genet. 2018;14(12):e1007752., 2018 Dec 26.)

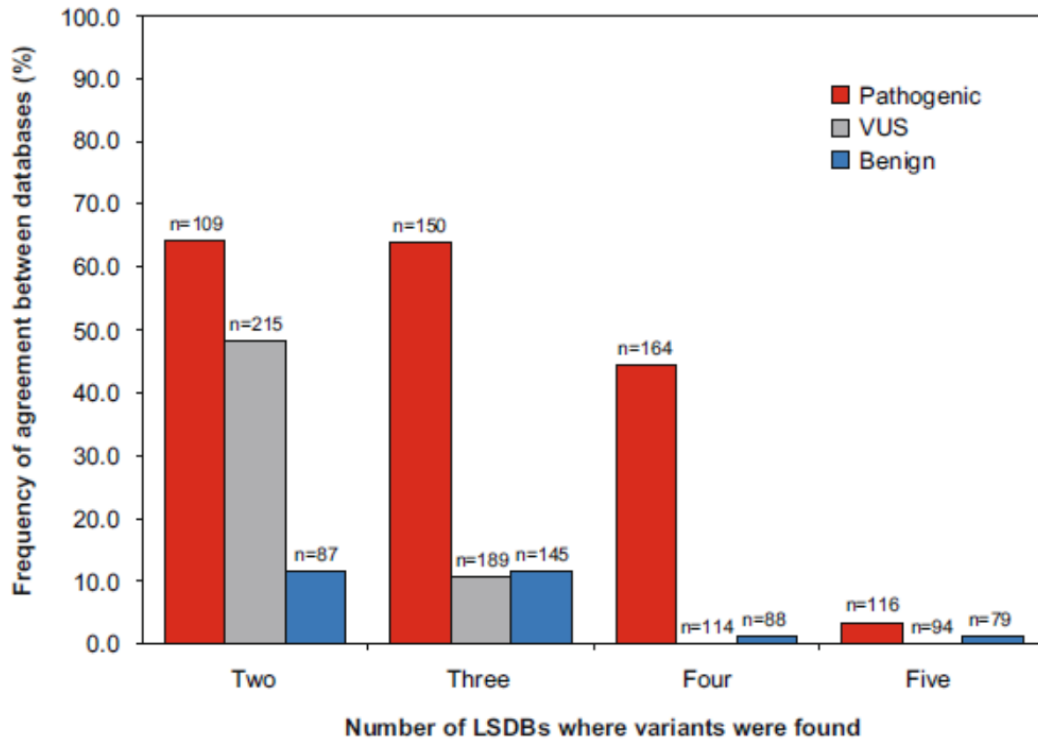


Figure 23 : Taux de concordance entre les classifications des variants des gènes BRCA1/2 entre les bases de données BIC, LODV, ClinVar, UMD et HGMD d'après (Vail PJ, Morris B, van Kan A, et al. Comparison of locus-specific databases for BRCA1 and BRCA2 variants reveals disparity in variant classification within and among databases. , 2015)

L'utilisation de ces bases de données présente donc quelques limites. L'interprétation des variants détectés au sein d'un échantillon sera dans la majorité des cas différentes d'une base de données à une autre. Cette interprétation pouvant avoir un impact direct sur la prise en charge des patients il devient essentiel de clarifier les critères de classification.

Pour pallier ces limites, des logiciels de bio-informatiques ont été développés. Ces logiciels ont pour objectifs de filtrer les données de différentes bases de données, de les analyser et par la suite d'interpréter les variants. Cela permet de ne pas se fier à une seule base de données mais d'en compiler plusieurs. C'est le cas du logiciel Alamut créé en 2007 par la compagnie Interactive Biosoftware appartenant à Sophia Genetics.¹⁵¹

Également c'est dans ce même objectif que le plan France Médecine Génomique 2025 a dédié une partie de son plan à la gestion et création d'une base de données nationale. Ce plan prévoit d'ici 2025 le déploiement d'un réseau entre les plateformes génétiques de France pour collecter les données et les centraliser. L'outil qui sera appelé le CAD permettra également une classification et interprétation des données, ainsi qu'un archivage et conservation des informations recueillies.¹⁵² Il sera donc d'ici les

¹⁵¹ (Interactive BioSoftware, s.d.)

¹⁵² (France Medecine Genomique 2025 - Aviesan , Février 2016)

années à venir intéressant d'analyser comment cette nouvelle source de données s'insère dans les pratiques des plateformes de génétique en France et si d'ici 2025 celle-ci constituera une vraie alternative aux bases de données disponibles actuelles.

La construction d'une telle base de données nationale aura un vrai impact à l'avenir notamment dans la mesure où les grandes firmes spécialisées dans la big data telles que les GAFAMS (Google, Apple, Facebook, Amazon, Microsoft, Samsung) sont séduites par ce nouveau marché de la gestion des données de santé.¹⁵² Leurs grandes capacités en termes de ressources et de technologies pourraient leur permettre de développer des systèmes robustes et à grande échelle rapidement. Les GAFAMS pourraient fort probablement obtenir un futur monopole sur la gestion des données issues du génome humain. Il sera donc important que les plateformes en France soient capables d'avoir les ressources nécessaires leur garantissant autonomie et indépendance dans les gestions des données et leurs interprétations, ceci incluant bien sûr les informations relatives aux mutations des gènes BRCA1/2.

IV. Enjeux de financement

Comme toute analyse la recherche de mutation sur les gènes BRCA1/2 représente un coût pour les plateformes de génétique qui réalisent ces examens. Cette analyse est depuis 2015 financée par l'enveloppe intitulée Mission d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation (MERRI), elle-même étant rattachée à l'enveloppe nationale de financement des missions d'intérêt général d'aide à la contractualisation (MIGAC) attribuée aux établissements de santé selon le code de la sécurité sociale.¹⁵³

C'est parce que l'analyse des gènes BRCA1/2 (que ce soit en génétique constitutionnelle ou en génétique somatique) intègre le Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature (RIHN) que celle-ci est éligible au financement MERRI.

¹⁵³ (Ministère des affaires sociales, de la santé et droit de la femme. INSTRUCTION N° DGOS/PF4/2015/258 du 31 juillet 2015., 2015)

1. Le RIHN

Créé en juillet 2015 via l'instruction N° DGOS/PF4/2015/258, le RIHN constitue une liste d'actes dit innovants de biologie et d'anatomocytopathologie non encore enregistrés à la nomenclature.

La mise en place du RIHN s'inscrit dans le modèle de soutien à l'innovation de la Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS) au travers la mise en place de processus « précoces et conditionnels » qui regroupent 3 piliers : la création du processus des ATU pour les médicaments innovants, la création du forfait innovations pour les dispositifs médicaux et actes innovants, et la mise en place du RIHN pour les actes innovants de biologies et anatomocytopathologie.¹⁵³

Pour être inscrit sur la liste du RIHN les actes de biologie et d'anatomocytopathologie doivent répondre notamment aux critères suivants :

«

- Présentent un caractère innovant
- Sont décrits sous forme d'acte global
- Font l'objet d'un recueil prospectif et comparatif de données cliniques ou médico-économique. »¹⁵³

Les actes inscrits aux RIHN peuvent ainsi bénéficier de financement sous des modalités de prises en charge dédiées. Plus précisément le budget du RIHN est prélevé sur l'enveloppe MERRIG03. Chaque année, la dotation du RIHN est calculée en fonction de l'activité déclarée sur l'année n-1 en se basant sur la valorisation des actes fixés dans le RIHN. La déclaration de l'activité est réalisée par les établissements de santé et remontée aux ARS via le logiciel dit Fichier Supplémentaire du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (FICHSUP).¹⁵³

a. Tarification des actes du RIHN

La recherche de mutations sur les gènes BRCA1/2 est inscrite dans le RIHN sous le référentiel de l'acte d'analyse par NGS. Au sein du RIHN l'analyse par NGS est référée pour la partie génétique constitutionnelle ainsi que pour la partie génétique somatique. Dans chacune de ces deux parties des codes-actes sont attribués à 3 types d'analyses NGS suivant le nombre de kilobases analysées. L'analyse des gènes BRCA1/2 pouvant être réalisée au travers d'analyses sur un panel de gènes plus largement défini, celle-ci peut être affiliée aux 3 actes NGS référencés dans le RIHN :¹⁵⁴

- Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20kb
- NGS > 20 kb et < 100 kb

¹⁵⁴ (Ministère des solidarités et de la santé. RIHN 2020.)

- NGS > 100 kb et < 500 kb

La valorisation de ces actes est indiquée chaque année dans la liste du RIHN (voir **Tableau 9** et **Tableau 10**).

Code-acte RIHN	Libellé de l'acte RIHN	Valorisation maximale
N350	Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20kb (cas index)	882,90 €
N351	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb (cas index)	1 503,90 €
N352	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb (cas index)	2 205,90 €

Tableau 9 : Tarification des actes par NGS en génétique constitutionnelle au sein du RIHN¹⁵⁴

Code-acte RIHN	Libellé de l'acte RIHN	Valorisation maximale
N452	Forfait séquençage haut débit (NGS) < 20kb (cas index)	882,90 €
N453	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 20 kb et < 100 kb (cas index)	1 503,90 €
N454	Forfait séquençage haut débit (NGS) > 100 kb et < 500 kb (cas index)	2 205,90 €

Tableau 10 : Tarification des actes par NGS en génétique somatique au sein du RIHN¹⁵⁴

b. Prise en charge des actes du RIHN

Au sein de l'enveloppe MERRI G03 il est à noter qu'il est également intégré, en plus du financement des actes du RIHN, le financement des actes appelés hors nomenclature et « susceptibles de faire l'objet d'une proposition de prise en charge ultérieure par la collectivité ».¹⁵⁸ Ces actes font partie de la Liste complémentaire (LC). Et le financement via les enveloppes annuelles MERRI G03 est un financement global prenant en compte l'ensemble des actes du RIHN avec ceux de la LC déclarés par les établissements.

Nous avons analysé le financement de l'enveloppe MERRI depuis 2016 en le comparant aux activités déclarés par les établissements du territoire sur l'année n-1 (voir **Tableau 11**). Nous constatons que l'enveloppe MERRI est fixe d'année en année. Son montant s'élève à 380 Millions d'euros et n'a pas évolué depuis 2016. En revanche, les activités déclarées dans le logiciel FICHSUP augmentent elles fortement chaque année, représentant un coût total de 430,5 millions d'euros en 2016 et 694 millions d'euros en 2018, soit une augmentation de 60% en seulement 2 ans ! L'augmentation du coût total de l'activité déclarée est tout à fait cohérent avec l'accroissement du nombre de tests réalisés par les plateformes de génétique constatée dans le paragraphe Ressources humaines.

	Montants déclarés dans FICHSUP à l'année n-1	Enveloppe nationale MERRI G03 allouée	Taux de financement par rapport aux actes déclarés par les établissements
2016 ^{155;156}	430,5 M€▪	380,0 M€□	88,2%
2017 ¹⁵⁷	666,99 M€●	380,0 M€ ¹⁵⁸ ○	57%
2018 ¹⁵⁹	694 M€	380,0 M€	54,8%
2019	ND	380,1 M€ ¹⁶⁰	ND
2020	ND	380,1 M€ ¹⁶¹	ND

Tableau 11 : Financements annuels de l'enveloppe MERRI en fonction des activités déclarées sur la base des publications du Ministère des solidarités et de la santé – page MERRI (M€ : Millions d'euros). (ND = non disponible)

▪ Total des déclarations FICHSUP 2015 RIHN (119,1 M€) et déclarations FICHSUP 2015 LC (311,5 M€)¹⁵⁵

□ Somme :

- de la dotation MERRI attribuée au sein de la première circulaire (285,0 M€) correspondant à 75% des dotations de 2015¹⁵⁶

- de la dotation MERRI attribuée au sein de la seconde circulaire (95,0 M€) correspondant à : 25% de l'activité déclarée FICHSUP 2015 avec une valorisation à 100% des actes du RIHN et à 74,15% des actes de la LC, ainsi qu'à 25% des dotations aux laboratoires réalisés en 2015 (7,5 M€)¹⁵⁵

● Total des déclarations FICHSUP 2016 RIHN (245,18 M€) et déclarations FICHSUP 2016 LC (421,80 M€)¹⁵⁷

○ Somme :¹⁵⁸

- de la dotation calculée à partir de la dotation MERRI attribuée dans l'enveloppe 2016 au prorata de 75% (285,07 M€)

¹⁵⁵ (Ministère des solidarités et de la santé. Les données MERRI 2016. Actes hors nomenclature - Crédits C2 - 2016)

¹⁵⁶ (Ministère des solidarités et de la santé. Les données MERRI 2016. Actes hors nomenclature - Crédits C1 - 2016)

¹⁵⁷ (Ministère des solidarités et de la santé. Les données MERRI 2017. Actes hors nomenclature - Crédits C1 - 2017, 2017)

¹⁵⁸ (Ministère des affaires sociales et de la santé. CIRCULAIRE N° DGOS/R1/2017/164 du 9 mai 2017 relative à la campagne tarifaire et budgétaire 2017 des établissements de santé, Mai 2017)

¹⁵⁹ (Ministère des solidarités et de la santé. Les données MERRI 2018. Actes hors nomenclature - 2018 - document explicatif, 2018)

¹⁶⁰ (Ministère des solidarités et de la santé. CIRCULAIRE n° DGOS/R1/2019/233 du 07 novembre 2019 relative à la campagne tarifaire et budgétaire 2019 des établissements de santé., 2019)

¹⁶¹ (Ministère des solidarités et de la santé. CIRCULAIRE n° DGOS/R1/2020/60 du 20 avril 2020 relative à la campagne tarifaire et budgétaire 2020 des établissements de santé., 2020)

- de la dotation calculée à partir des déclarations de l'activité dans FICHSUP correspondant à : 25% de l'activité déclarée au sein du RIHN valorisée à 100% (61,29 M€) et à 25% de l'activité déclarée au sein de la LC valorisée en 2017 à 32% (33,7 M€)

Après réception de l'enveloppe MERRI G03, la partie des coûts avancés par les établissements et non couverte par l'enveloppe, qui représentent environ la moitié des activités en 2018, sont à la charge de l'établissement de santé. L'enveloppe MERRI G03 attribuée aux établissements de santé ne permet donc pas de couvrir l'entièreté des leurs coûts relatifs aux actes de recherche génétique par NGS et ainsi relatif à la recherche de mutations des gènes BRCA1/2. Dans cette situation il est facile de se rendre compte que d'un côté les établissements de santé à forte activité sont en capacité d'absorber ce déficit, mais que d'un autre côté, les établissements à activité plus réduite ou encore les établissements privés sont plus en difficulté pour prendre à leur charge ces coûts. Ceci du fait que les établissements à fortes activités ont une organisation telle qu'elle leur permet de générer des bénéfices sur certains actes pouvant combler le déficit sur d'autres. Les plus petites établissements référant moins d'activités ont une organisation plus réduite ne leur permettant pas toujours de pouvoir mettre en place un tel système pour compenser les actes déficitaires. Ces derniers, et d'autant plus pour les établissements privés à but lucratif (telles que les cliniques privées), peuvent ainsi se retrouver en difficulté financière pour réaliser les tests de diagnostic nécessaire à la bonne prise en charge des patients en oncologie. Cette différence de capacité à absorber des déficits entre les établissements accentue l'inégalité territoriale d'accès aux soins, en l'occurrence d'accès aux analyses de dépistage.

Alors que le nombre de patients éligibles à un dépistage de mutations des gènes BRCA1/2 ne va cesser d'augmenter dans les années à venir, la question du financement des actes qui en découlent devient cruciale. Il est à espérer que l'enveloppe MERRI G03 soit plus conséquente dans les années à venir et plus cohérente avec les actes déclarés sur le territoire. Sur ce sujet, Madame la secrétaire d'Etat Christelle Dubos auprès de la ministre Madame Agnès Buzyn avait annoncé en 2019 que l'enveloppe fermée MERRI G03 serait en 2022 plus consacrée aux actes du RIHN. Ceci sera la conséquence d'une inscription à la nomenclature des actes de la LC qui y seraient éligibles d'ici 2022. Cette sortie d'actes de la LC permettrait alors de libérer une partie de l'enveloppe MERRI G03 pour la réattribuer au financement des actes du RIHN.¹⁶² D'après ces échanges il n'est donc pas prévu une augmentation de l'enveloppe MERRI G03 mais une réorganisation des financements au sein de cette enveloppe. Par ailleurs notons également que les actes de la LC étaient valorisés en 2017 à 32% (voir **Tableau 11**) et représentaient 33,7M€ soit 8% de l'enveloppe MERRI G03 attribuée cette même année. Nous pouvons

¹⁶² (Senat Séance du 12 février 2019 (compte rendu intégral des débats) - Remboursement des actes de biologie médicale innovants, 2019)

alors nous demander si la sortie des quelques actes de la LC va réellement libérer un budget conséquent permettant un meilleur financement des actes du RIHN à l'avenir.

Plus largement, nous pouvons aussi nous demander quand les analyses par NGS seront-elles des analyses rattachées à la nomenclature ? Analyses qui sont réalisées aujourd'hui en routine dans les laboratoires de biologie moléculaire, en France et en Europe. La qualification d'actes « innovants » pour ce type d'analyse ne serait donc pas à revoir ?

2. Nouveaux enjeux pour les laboratoires effecteurs

En 2018, la DGOS publie une nouvelle circulaire DGOS/PF4/DSS/1A/2018/101 qui clarifie les règles de financement au sein de l'enveloppe MERRI G03.¹⁶³

Dans cette nouvelle circulaire, un point nouveau apparaît : désormais l'établissement prescripteur du test, c'est-à-dire celui qui déclenche une recherche de mutation chez un de ses patients, sera l'établissement éligible au financement MERRI. L'établissement effecteur du test, c'est-à-dire les laboratoires de biologies moléculaires qui réalisent les analyses, facturent à l'établissement prescripteur les frais relatifs aux actes réalisés. Les établissements effecteurs facturent d'après les prix indicatifs référencés dans la liste du RIHN (voir **Tableau 9** et **Tableau 10**). Cette nouvelle organisation n'est pas sans conséquence sur l'activité des analyses de biologie moléculaire.

La première difficulté qui en découle est que pour les prescripteurs du test qui ne seraient pas rattachés à un établissement de santé, par exemple pour les professionnels de santé exerçant en libéral, ils leur sera attribué directement une facture de la part du laboratoire de biologie moléculaire suite à une prescription d'analyse génétique. Prenant en compte le fait que l'enveloppe MERRI G03 rembourse les actes à hauteur de 54,8% (pour l'année 2018, voir **Tableau 11**), la prescription des tests représente alors un déficit financier pour ces professionnels de santé. Une organisation entre les professionnels de santé et les établissements peut se mettre en place pour que la prescription du test puisse être rattachée à un établissement de santé et que les coûts puissent être absorbés par ce dernier et non par le professionnel de santé lui-même. Néanmoins ces difficultés financières pourraient représenter un motif de non prescription des tests d'analyses génétiques chez les professionnels de santé exerçant en libéral, et creusant ainsi les différences de prise en charge des patients qu'ils soient suivis par un professionnels de santé libéral ou suivi au sein d'un établissement de santé.

¹⁶³ (Ministère des solidarités et de la santé. INSTRUCTION N°DGOS/PF4/DSS/1A/2018/101 du 16 avril 2018, 2018)

Également faisant suite à cette nouvelle circulaire de 2018, il est à noter que les prix des actes référencés aux RIHN sont définis seulement à titre indicatif. Les laboratoires sont donc libres de facturer leurs analyses à des montants plus ou moins élevés. En effet, c'est ce qui fut constaté : il semblerait que certains laboratoires de biologies moléculaires facturent des tests de panels de gènes avec des coûts plus élevés, accentuant sur le long terme les difficultés des établissements de santé à absorber les coûts relatifs aux actes de NGS prescrits.¹⁶² Les pratiques de facturations pouvant être caractérisées d'excessives, avaient été signalées début 2019, lors des discussions au sénat, à la secrétaire d'Etat auprès du ministère des solidarités et de la santé. Ce qui n'a pour le moment pas conduit à de mesures particulières. Alors que des règles plus strictes concernant les coûts facturés comparés aux coûts indiqués pour chaque acte du RIHN permettrait probablement de mieux encadrer les dépassements de prix et une meilleure régulation du financement.

Nous constatons également que cette nouvelle circulaire 2018 apporte plus de souplesse quant au choix de l'établissement effecteur par l'établissement prescripteur, l'établissement effecteur pouvant être un établissement public ou un établissement privé. Suite à cela il semblerait que les établissements prescripteurs se tourneraient de plus en plus vers des laboratoires privés voir des laboratoires étrangers proposant des actes tarifs financièrement plus intéressants. Comme par exemple l'entreprise américaine Myriad Genetics, implantée en France qui propose des solutions de détection des mutations des gènes BRCA1/2 constitutionnelles et/ou somatiques. Ceci fait entrer dans ce système de financement un nouveau paramètre : une compétitivité de coûts entre les établissements effecteurs nationaux voir internationaux. Dans cette organisation nous pouvons y voir premièrement l'avantage d'une baisse des coûts des actes par NGS engendrée par la pression compétitive nouvelle sur ce marché des analyses de biologie moléculaire. Également, le choix plus large des établissements pouvant être effecteurs des analyses garantit une meilleure absorption des demandes de tests dans un contexte où le nombre de patients éligibles à une analyse NGS continue d'augmenter d'années en années. En revanche face à ces avantages il est à craindre que la pression compétitive et les baisses de coûts qui en découlent puissent porter atteinte au bon fonctionnement des laboratoires de biologie moléculaire (les ressources suffisantes au respect des bonnes pratiques pré-analytiques et analytiques seront-elles préservées ?), voir également à la place des plateformes labellisées par l'INCa dans la prise en charge nationale des analyses génétiques. Les plateformes nationales labellisées par l'INCa apparaissent comme des choix moins privilégiés comparés à des établissements effecteurs moins coûteux. Rappelons d'ailleurs que ces dernières ont déjà enregistré en 2019 une baisse de leurs activités.¹⁶² Un autre inconvénient dans ce schéma d'organisation qui se profile est que cette externalisation des tests vers des plateformes privées entraîne une perte d'activité collective à l'échelle nationale et ainsi une perte dans la récolte de données, qui fait partir rappelons-le du plan France Génomique 2025. La France qui a pour objectif de développer ses capacités et ses

connaissances en termes d'analyses génétiques pourrait rencontrer des difficultés quant à récolter les données scientifiques suffisantes pour atteindre ses ambitions.

Le financement des analyses par NGS et à travers cela, des analyses des mutations des gènes BRCA1/2, ne paraît aujourd'hui pas suffisant notamment au vu de l'accroissement des demandes à venir concernant ces analyses. Une réorganisation du financement apparaît comme nécessaire pour garantir l'accès à ces tests à l'ensemble des patients de demain qui en auraient besoin. Cette réorganisation pourrait être une augmentation de l'enveloppe MERRI G03 allouée chaque année ou encore l'inscription à la nomenclature des analyses NGS.

Conclusion

Le statut mutationnel des gènes BRCA1/2 est une information déterminante pour définir les stratégies thérapeutiques des patients atteints de cancer de l'ovaire, du sein, du pancréas, et demain pour les patients atteints de cancer de la prostate et d'autres types de cancers à plus longs termes. C'est en effet une des informations qui est prise en compte par les cliniciens pour inclure ou non des thérapies ciblées, les inhibiteurs de PARP, dans les séquences thérapeutiques de ces patients. La connaissance de ce statut est également une information essentielle pour les porteurs sains qui pourront bénéficier d'un suivi adapté pour prévenir l'apparition de cancer pour cette population à risque.

Face au besoin thérapeutique des patients et aux besoins des cliniciens de connaître ce statut mutationnel, les laboratoires de biologie moléculaire sont fortement sollicités pour réaliser ces analyses sur les gènes BRCA1/2. Ils doivent désormais fournir des résultats dans des délais compatibles avec les délais de prise en charge des patients, soit en quelques semaines maximum, tout en respectant les bonnes pratiques pré-analytiques et analytiques déterminées par les communautés scientifiques. Aussi, face à un nombre de patients croissant devant bénéficier d'une recherche de mutations des gènes BRCA1/2, les ressources des établissements acteurs dans ces analyses doivent pouvoir suivre cette nouvelle demande et anticiper celle à venir. Cela a déjà pu être intégré et anticipé dans certains établissements de santé, dans d'autres des difficultés, notamment financières, persistent. L'égalité d'accès aux analyses génétiques (pour le patient mais aussi pour ses apparentés) et par conséquent aux soins (ici plus particulièrement l'accès aux nouvelles thérapies ciblées : les PARPi) sur l'ensemble du territoire est mise à risque.

Il devient essentiel que l'ensemble des établissements de santé sur le territoire puissent à la fois bénéficier des ressources suffisantes, que ce soit des ressources technologiques, humaines ou encore financières, et aussi faire de la mise en place d'une organisation de recherche de mutations des gènes BRCA1/2 une priorité. Pour cela la prise en compte de la place des analyses génétiques en oncologie doit également être intégrée au niveau national, par la DGOS et le ministère de la santé et des solidarités notamment, pour allouer aux établissements de santé et aux laboratoires de biologie moléculaire les ressources qui seront jugées nécessaires au vu des enjeux de demain.

Au-delà des gènes BRCA1/2, d'autres gènes sont aussi impliqués dans la voie de la recombinaison homologue. Des mutations pathogènes sur ces gènes pourraient elles aussi altérer le mécanisme de réparation de l'ADN. C'est ce qui a été étudié dans l'essai clinique de phase III PROfound : la recherche du statut mutationnel sur un panel de 15 gènes (incluant les gènes BRCA1/2) a été effectuée pour chaque patient randomisé dans l'essai. Ainsi des mutations génétiques sur les gènes tels que CDK12,

ATM, CHEK1, CHEK2, RAD51B, RAD51C et d'autres ont été isolées. L'essai a ainsi démontré l'efficacité du PARPi à l'étude chez ces patients porteurs d'autres mutations que sur les gènes BRCA1/2.¹⁶⁴ Cela laisse à penser qu'au-delà de la recherche de mutations limitée aux gènes BRCA1/2, la recherche des mutations plus largement sur les gènes de la voie HRR pourra fournir des informations qui seront à intégrer dans les réflexions sur les futures stratégies thérapeutiques à adopter. Les questions qui se posent alors sont : les laboratoires de biologie moléculaire seront-ils en capacité de rechercher, en plus des mutations des gènes BRCA1/2, des mutations sur un tel panel de gènes ? Ou encore, les informations sur les gènes autres que les gènes BRCA1/2 rassemblées dans les bases de données sont/seront-elles suffisantes pour permettre la qualification de mutations pathogènes ou non pathogènes des variants détectés ? Ces questions ne sont pas encore à l'ordre du jour mais elles le seront peut-être demain.

Les analyses génétiques en oncologie sur les gènes BRCA1/2 et plus largement sur d'autres gènes réservent encore des questions et des discussions à venir qui se promettent d'être riches et de tirer davantage la médecine de demain vers une médecine de précision voire une médecine personnalisée.

¹⁶⁴ (de Bono.J et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. NEJM. Avril 2020., 2020)

Bibliographie

- (s.d.). Récupéré sur Interactive BioSoftware: <https://www.interactive-biosoftware.com/genetic-software-company/>
- ABC4. (2018 Juill). 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4). *Annals of Oncology* 29.
- Abida.W et al. Prospective Genomic Profiling of Prostate Cancer Across Disease States Reveals Germline and Somatic Alterations That May Affect Clinical Decision Making. *JCO Precis Oncol.* (2017). *JCO Precis Oncol.*
- Adamson, Brittany Susan. A Genome-Wide Study of Homologous Recombination in Mammalian Cells Identifies RBMX, a Novel Component of the DNA Damage Response. (2012). *Doctoral dissertation, Harvard University.*
- AFU_recommandations_2018. (2019, Novembre). Récupéré sur AFU: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-17>
- Alexander W Wyatt et al. Concordance of Circulating Tumor DNA and Matched Metastatic Tissue Biopsy in Prostate Cancer. (Décembre 2017). *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, Volume 109, Issue 12, djx118, <https://doi.org/10.1093/jnci/djx118>.
- Amberger JS, Bocchini CA, Scott AF, Hamosh A. OMIM.org: leveraging knowledge across phenotype-gene relationships. . (Jan 2019). *Nucleic Acids Res.*, 47(D1):D1038-D1043. doi:10.1093/nar/gky1151.
- ANSM_Lynparza. (s.d.). Récupéré sur <https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-de-cohorte-en-cours/Liste-des-ATU-de-cohorte-en-cours/LYNPARZA-100-mg-comprime-pellicule>
- ANSM_RCP_Lynparza. (s.d.). Récupéré sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=64748533>
- ANSM_RCP_Zejula. (s.d.). Récupéré sur <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=67707919>
- ANSM_talazoparib. (s.d.). Récupéré sur ANSM: <https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/Liste-des-ATU-arretees/TALAZOPARIB-0-25-mg-gelule>
- Antoniou.A et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. (2003). *Am. J. Hum. Genet.* 2003 ; 72 :117-30.
- AP-HP. (consultation de la page en Avril 2020). Consultation d'oncogénétique. <https://www.aphp.fr/consultation-doncogenetique>. Récupéré sur <https://www.aphp.fr/consultation-doncogenetique>
- Arcagy.org. (s.d.). Récupéré sur <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/facteurs-de-risque/l-heredite.html/>
- Arcagy.org. (s.d.). Récupéré sur <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/therapies-ciblees/les-inhibiteurs-de-la-parp.html/>

Arcagy.org/appareil-digestif/cancer-pancreas. (s.d.). Récupéré sur <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancer-pancreas/facteurs-de-risque/les-facteurs-constitutionnels.html/>

ASCO. (s.d.). Récupéré sur ASCO: <https://www.asco.org/about-asco/press-center/news-releases/maintenance-therapy-parp-inhibitor-olaparib-delays-progression>

Béroud C, Letovsky SI, Braastad CD, et al. BRCA Share: A Collection of Clinical BRCA Gene Variants. . (2016). *Hum Mutat.*, 37(12):1318-1328. doi:10.1002/humu.23113.

Beroud.C et al. BRCA Share: A Collection of Clinical BRCA Gene Variants. (2016). *Human Mutation, Wiley, 2016, Next Generation Sequencing and Human Genetic Disease, 37 (12), pp.1318-1328. ff10.1002/humu.23113 hal-01670197.*

Brcfrance.fr/suivi-brca/. (2019, 04 02). Récupéré sur BRCAFrance: www.brcafrance.fr/suivi-brca/

C.Lord, J.Ashworth. The DNA damage response and cancer therapy. (2012). *Nature*.

Capoluongo.E et al. Guidance Statement On BRCA1/2 Tumor Testing in Ovarian Cancer Patients. (2017).

Caputo.S et al. Description and analysis of genetic variants in French hereditary breast and ovarian cancer families recorded in the UMD-BRCA1/BRCA2 databases. *Nucleic Acids Res.* (2012).

Castro, E et al. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. (2019). *Clin Oncol.* 2019 Feb 20;37(6).

CHMP post authorisation summary positive opinion lynparza. (May 2020). *EMA/CHMP/282935/2020.*

Chowdhury.S et al. Genomic Profiling of Circulating Tumour DNA (ctDNA) and Tumour Tissue for the Evaluation of Rucaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC). (2018). *ESMO 2018 - Poster Discussion session - Annals of Oncology (2018) 29 (suppl_8): viii271-viii302. 10.1093/annonc/mdy284.*

Cline MS, Liao RG, Parsons MT, et al. BRCA Challenge: BRCA Exchange as a global resource for variants in BRCA1 and BRCA2. *PLoS Genet.* 2018;14(12):e1007752. (2018 Dec 26.). doi:10.1371/journal.pgen.1007752.

ClinicalTrials_ECLIPSE. (2019, Décembre). Récupéré sur Clinicaltrials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01082549?term=PARP&cond=Lung+Cancer&hase=2&draw=2&rank=1>

ClinicalTrials_results_Lung_PARP. (2019, Décembre). Récupéré sur Clinicaltrials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01082549?term=PARP&cond=Lung+Cancer&hase=2&draw=2&rank=1>

ClinicalTrials_results_Pancreas. (2019, Novembre). Récupéré sur Clinical Trials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Pancreas+Cancer&term=PARP&cntry=&state=&city=&dist=>

ClinicalTrials_results_Prostate. (2019, Novembre). Récupéré sur Clinicaltrials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Prostate+Cancer&term=PARP&cntry=&state=&city=&dist=>

COFRAC. (Juin 2019). *Carte-LBM-sante-humaine*. Récupéré sur https://www.cofrac.fr/fileadmin/user_upload/cofrac/carte-LBM-sante-humaine-juin2019_Bdef.pdf

- COFRAC. (Juin 2019). Exigences pour l'accréditation selon les normes NF EN ISO 15189 et NF EN ISO 22870 - SH REF 02 - Révision 06.
https://tools.cofrac.fr/fr/documentation/index.php?fol_id=60.
- Cohen-Haguenauer, Odile. Hereditary predisposition to breast cancer (1): genetics. (Fev 2019). *Med Sci (Paris) Volume 35, Number 2*, 138 - 151.
- Conroy et al. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer. (2011). *N Engl J Med*.
- DAVID M et coll. Management and prognosis of pancreatic cancer over a 30-year period. (2009). *British J of Cancer*, 101, 215-218.
- David N. Cooper, Edward V. Ball, Michael Krawczak, The human gene mutation database, *Nucleic Acids Research*, Volume 26, Issue 1 . (January 1998). Pages 285–287,
<https://doi.org/10.1093/nar/26.1.285>.
- de Bono.J et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *NEJM*. Avril 2020. (2020). *NEJM*, Supplementary Table S2.
- de Mestier et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma in BRCA2 mutation carriers. (2016). *Society for Endocrinology 2016; Volume 23: Issue 10. Pages T57–T67*.
- E.Castro&al. (2013). Germline BRCA Mutations Are Associated With Higher Risk of Nodal Involvement, Distant Metastasis, and Poor Survival Outcomes in Prostate Cancer. *Journal Of Clinical Oncology*.
- E.Moyou. (2019). Nombre-femme-population-france;
<https://fr.statista.com/statistiques/472123/nombre-femme-population-france/>.
- EMA_CHMP_Agenda_Octobre. (2019, Octobre). *EMA/agenda-chmp*. Récupéré sur
https://www.ema.europa.eu/en/documents/agenda/agenda-chmp-agenda-14-17-october-2019-meeting_en.pdf
- EMA_Lynparza_Breast_Cancer. (2019). CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Lynparza. *EMA/CHMP/146940/2019*.
- EMA_Lynparza_Ovarian_Cancer_1L. (2019). CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Lynparza. *EMA/CHMP/232262/2019*.
- EMA_Lynparza_Ovarian-Cancer_2L. (2014). CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Lynparza. *EMA/CHMP/632090/2014*.
- EMA_Lynparza_Ovarian-Cancer_2L. (2018). CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Lynparza. *EMA/CHMP/86143/2018*.
- EMA_Rubraca_Ovarian_Cancer. (2018). CHMP summary of positive opinion for Rubraca. *EMA/CHMP/723380/2017*.
- EMA_Rubraca_Ovarian_Cancer. (2018). CHMP summary of positive opinion for Rubraca. *EMA/CHMP/723380/2017*.
- EMA_Talzenna_Breast-Cancer. (2019). CHMP post-authorisation summary of positive opinion for Talzenna . *EMA/CHMP/232257/2019*.
- EMA_Zejula_Ovarian_Cancer. (2017). CHMP summary of positive opinion for Zejula. *EMA/CHMP/574018/2017*.
- ESME Academic Real World Data Platform on Metastatic Breast Cancer Statistical outputs V 0.7. (22 mars 2019).

ESMO_Profound. (2019). Récupéré sur <https://www.esmo.org/Press-Office/Press-Releases/ESMO-Congress-prostate-cancer-olaparib-Profound-Hussain>

FHF. (Consulté en mars 2020). Récupéré sur <https://www.fhf.fr/Offre-de-soins-Qualite/Plateaux-medico-techniques/Accreditation-des-laboratoires-de-biologie-medicale>

FIRST. (2020, Uptaed Avril 2020). Récupéré sur ClinicalTrials: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03602859>

France Medecine Genomique 2025 - Aviesan . (Fevrier 2016).

France-genomique. (s.d.). Récupéré sur <https://www.france-genomique.org/expertises-technologiques/genome-cible/>

Friend.S et al. Breast cancer information on the web. *Nature Genet* 1995 11 : 238-239. (1995). *Nature Genet*.

G. Gandaglia, F. Abdollah, J. Schiffmann, et al. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: a population-based analysis. (2014). *Prostate*, 74 (2014), pp. 210-216, doi:10.1002/pros.22742.

GFCO. (Consulté en mars 2020). *Gen&Tiss*. Récupéré sur http://www.gfco.fr/index.php?rub=genatiss_

Golan.T at al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. (2019). *N.Engl.J.Med*.

Groupe génétique et cancer ; La ligue contre le cancer. (2012). *Le risque familial du cancer du sein et/ou de l'ovaire*.

Hartlerode.AJ, Scully.R. Mechanisms of double-strand break repair in somatic mammalian cells. (2009). *Biochem J*. 2009;423(2): 157-168.

HAS. (Mai 2014). ÉVALUATION ET AMÉLIORATION DES PRATIQUES - Fiche Methode - Accréditation en biologie moléculaire.

HAS. (Mai 2016). Prise en charge du mélanome par les nouvelles immunothérapies Anti-PD1 OPDIVO et KEYTRUDA.

HAS_Comission_Transparence_RUBRACA. (2019). RUBRACA_09102019_AVIS_CT17654.

HAS_Comission_Transparence_XTANDI. (4 mars 2015). XTANDI_04032015_AVIS_CT13973.

HAS_Commission de la Transparence_KALYDECO. (Juillet 2019). https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17670_KALYDECO_PIC_EI_Avis2_CT17670.pdf.

HAS_Ervebo. (Février 2020).

Hollis.RL et al. Distinct implications of different BRCA mutations: efficacy of cytotoxic chemotherapy, PARP inhibition and clinical outcome in ovarian cancer. (2017). *Onco Targets Ther*.

ICL, I. d. (Consultation www.icl-lorraine.fr mars 2020). Manuel de prélèvement dans le cadre des analyses de biologie moléculaire en pathologie tumorale. Version 10. Institut de Cancérologie de Lorraine. Disponible sur http://www.icl-lorraine.fr/images/PDF/qualite/Manuel_prelevement_bio_mol_V13.pdf.

Iglehart.JD_Silver.DP. (2009). Synthetic lethality--a new direction in cancer-drug development;. *N Engl J Med*, 361(2):189-91.

INCa. (2017). Annuaire des plateformes de génétique moléculaire.

- INCa. (2017). [lesdonnees.e-cancer.fr/Cancer du sein - les tests de génétique somatique](http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/Les-tests-de-genetique-somatique/Cancer-du-sein-les-tests-de-genetique-somatique).
<http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/Les-tests-de-genetique-somatique/Cancer-du-sein-les-tests-de-genetique-somatique>.
- INCa. (2017). [lesdonnees.e-cancer.fr/Les tests de génétique somatique](http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/Les-tests-de-genetique-somatique/Les-tests-de-genetique-somatique#ind30304). Récupéré sur
<http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/Les-tests-de-genetique-somatique/Les-tests-de-genetique-somatique#ind30304>
- INCa. (2018). [lesdonnees.e-cancer.fr/Plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers](http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/Les-tests-de-genetique-somatique/Cancer-de-l-ovaire-les-tests-de-genetique-somatique). <http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/Les-tests-de-genetique-somatique/Cancer-de-l-ovaire-les-tests-de-genetique-somatique>.
- INCa. (2019). Les cancers en France l'essentiel des faits et chiffres/Édition 2019.
- INCa. (Avril 2017). *INCa_Plaquette_Femmes_porteuses_d_une_mutation_de_BRCA1_ou_BRCA2* .
- INCa. (Consultation août 2020). Cancer de l'ovaire les tests de génétique somatique.
<http://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/Les-tests-de-genetique-somatique/Cancer-de-l-ovaire-les-tests-de-genetique-somatique>.
- INCa. (Consultation Avril 2020). Cancer du sein_Antécédents familiaux. <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Facteurs-de-risque/Antecedents-familiaux>.
- INCa. (Consultation avril 2020). *Plateformes de génétique moléculaire des cancers*. Récupéré sur
<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Missions-et-localisation-des-plateformes>
- INCa. (Consultation mars 2020). *Les plateformes de génétique moléculaire des cancers*. Récupéré sur
<https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-therapies-ciblees/Les-plateformes-de-genetique-moleculaire-des-cancers/Le-programme-d-assurance-qualite-des-plateformes>
- INCa. (Décembre 2017). Oncogénétique en 2016/Consultations et laboratoires.
- INCa. (Edition 2019). Les Cancers en France l'essentiel des faits et chiffres.
- INCa. (Fevrier 2019). Oncogénétique en 2017 /consultations et laboratoires.
- INCa. (Janvier 2017). Oncogénétique en 2015/Consultations et laboratoires.
- INCa. (Juillet 2019). *INCA_Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018*.
- INCa. (Novembre 2018). Institut National du Cancer. Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire.
- INCa. (Septembre 2016). Modèle de compte rendu de génétique moléculaire pour la recherche de mutations somatiques dans les tumeurs solides.
- INCa. Cancer de l'ovaire et inhibiteur de PARP: parcours des patientes en génétique oncologique. (Janvier 2017).
- INCa. Prédipositions génétiques. www.e-cancer.fr (consulté le 20/10/2019). (s.d.).
- INCa_Conduite à tenir devant des patients atteints d'adénocarcinome du pancréas. (Septembre 2019).
- INCa_Inhibiteurs_PARP_Oct.2019. (2019). Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique, collection Outils pour la pratique, INCa, octobre 2019.

- INCa_prédisposition génétique*. (s.d.). Récupéré sur <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire/Les-predispositions-genetiques>
- J.deBono&al. (Presented at ESMO Annual Meeting, 27 September–1 October 2019, Barcelona, Spain). Poster_Central, prospective detection of homologous recombination repair gene alterations in tumour tissue from >4000 men with metastatic castration-resistant prostate cancer screened for the PROfound study. *ESMO_Poster no. 847PD*.
- JM Hall, MK Lee, B Newman, JE Morrow, LA Anderson, B Huey, MC King. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. (1990). *Science 21 Dec 1990:Vol. 250, Issue 4988, pp. 1684-1689*.
- Kanaar.K&al. (2008). *EMBO Journal* 2008; 27, 581–588.
- King MC. et al. Breast and Ovarian Cancer Risks Due to Inherited Mutations in BRCA1 and BRCA2. (2003). *Science 24 Oct 2003, Vol. 302, Issue 5645, pp. 643-646*.
- Landrum MJ, Lee JM, Riley GR, et al. ClinVar: public archive of relationships among sequence variation and human phenotype. *Nucleic Acids Res.* . (2014). 42(Database issue):D980-D985. doi:10.1093/nar/gkt1113.
- Lawrence.J. Guidelines for Validation of Next-Generation SequencingBased Oncology Panels. (2017).
- LegiFrance.gouv. (s.d.). *Atricle L6221-1*. Récupéré sur <https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000027480486&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20130601>
- Lowrance WT, et al. Castration-Resistant Prostate Cancer: AUA Guideline Amendment 2018. (2018). *J Urol.*, 200(6):1264-72.
- Luo.G et al. Pancreatic cancer: BRCA mutation and personalized treatment. . (2015). *Expert Review of Anticancer Therapy*151223–1231.
- Mandel P, Metais P. Les acides nucléiques du plasma sanguin chez l'homme. (1948). *C R Seances Soc Biol Fil.* , 142: 241-243. .
- Manuel de prélèvement. Laboratoire de Génétique Constitutionnelle des Cancers Fréquents. Hospices Civils de Lyon –Centre Léon Bérard. (s.d.). Disponible sur www.centreleonberard.fr/sites/default/files/2018-09/gen-annexe-010_v7-manuel-prelevement.pdf .
- Mateo J., C. H. (2018). Clinical outcome of prostate cancer patients with germline DNA repair mutations: retrospective analysis from an international study . *Eur_Urol*, 73 (5) : 687-693.
- Mateo J., Carreira S., Sandhu S., Miranda S., Mossop H., Perez-Lopez R., et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. (2015). *N Engl J Med*, 373 (18) : 1697-1708.
- Mavaddat.N et al. Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE. (2013). *JNCI: Journal of the National Cancer Institute, Volume 105, Issue 11, 5 June 2013, Pages 812–822*.
- Mercier-Vogel et al. Inhibiteurs de la PARP: nouvelle arme thérapeutique pour les cancers du sein et de l'ovaire. (2011). *Rev Med Suisse* 2011;7(296):1137-40.
- Ministère des affaires sociales et de la santé. CIRCULAIRE N° DGOS/R1/2017/164 du 9 mai 2017 relative à la campagne tarifaire et budgétaire 2017 des établissements de santé. (Mai 2017). http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2017/05/cir_42248.pdf.

- Ministère des affaires sociales, de la santé et droit de la femme. INSTRUCTION N° DGOS/PF4/2015/258 du 31 juillet 2015. (2015). http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2015/08/cir_39897.pdf.
- Ministère des solidarités et de la santé. Les données MERRI 2016. Actes hors nomenclature - Crédits C1 - 2016. (s.d.). https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/xlsx/actes-hn-labos_details-c1-2016.xlsx.
- Ministère des solidarités et de la santé. Les données MERRI 2016. Actes hors nomenclature - Crédits C2 - 2016. (s.d.). https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/xlsx/ahn_credits_c2_2016.xlsx.
- Ministère des solidarités et de la santé. Les données MERRI 2017. Actes hors nomenclature - Crédits C1 - 2017. (2017). https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/xlsx/actes-hn_lab0_c1-2017_v11_20170601_lmt.xlsx.
- Ministère des solidarités et de la santé. Les données MERRI 2018. Actes hors nomenclature - 2018 - document explicatif. (2018). https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/ahn_regles-delegation-merrig03_v1-1_20181205_pf4.pdf.
- Ministère des solidarités et de la santé. CIRCULAIRE n° DGOS/R1/2019/233 du 07 novembre 2019 relative à la campagne tarifaire et budgétaire 2019 des établissements de santé. (2019). http://circulaires.legifrance.gouv.fr/pdf/2019/11/cir_44876.pdf.
- Ministère des solidarités et de la santé. CIRCULAIRE n° DGOS/R1/2020/60 du 20 avril 2020 relative à la campagne tarifaire et budgétaire 2020 des établissements de santé. (2020). <https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf/circ?id=44962>.
- Ministère des solidarités et de la santé. INSTRUCTION N°DGOS/PF4/DSS/1A/2018/101 du 16 avril 2018. (2018). http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2018/04/cir_43288.pdf.
- Ministère des solidarités et de la santé. RIHN 2020. (s.d.). https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/xlsx/ahn_rihn_v2020.xlsx.
- Mitra A, Jameson C, Barbachano Y, et al. Overexpression of RAD51 occurs in aggressive prostatic cancer. *Histopathology*. (2009). 55:696-704.
- Moore K, Colombo N, Scambia G, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. (2018). *N Engl J Med*, 379:2495-505. DOI: 10.1056/NEJMoa1810858.
- Neumann.M.H.D et al. ctDNA and CTCs in Liquid Biopsy- Current Status and Where We Need to Progress. (2018). *Computational and Structural Biotechnology journal*16 (2018) 190-195.
- Oh.M. (2019 Jun). The association of BRCA1 and BRCA2 mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. *The Prostate*.
- Oncomip. Réseau de cancérologie Midi-Pyrénées. Référentiel régional. Biologie moléculaire. Version 4. (2016/2017).
- Parikh AR, Leshchiner I, Elagina L, et al. Liquid versus tissue biopsy for detecting acquired resistance and tumor heterogeneity in gastrointestinal cancers. (2019). *Nat Med.*, 25(9):1415-1421.
- Plon SE, Eccles DM, Easton D, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. . (2008). *Hum Mutat* 2008 ; 29 : 1282–1291.
- R.Wooster et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. (1994). *Sciences*.

- Ratajska.M et al. Detection of BRCA1/2 mutations in circulating tumor DNA from patients with ovarian cancer . (2017). *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 60), pp: 101325-101332.
- Ray-Coquard.I et al. Cancers de l’ovaire BRCA. Nice Saint-Paul de Vence 2016. . (2018). *arcagy.org*, www.arcagy.org/arcagyorganisation-et-recherche/assets/files/espace-recherche-pdf/saint-paul-de-vence-2016/4-prise-en-charge-BRCA-ovaire-recommandations.pdf (consulté le 21/10/2019).
- RCP_Tagrisso (osimertinib). (s.d.). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tagrisso-epar-product-information_fr.pdf.
- Rosen EM, Pishvaian MJ. Targeting the BRCA1/2 Tumor Suppressors. *Current Drug Targets*, 2014; 15 : 17-31. . (2014).
- Rozet.F et al. *UroFrance_Recommandations*. (2018). Récupéré sur <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/recommandations-francaises-du-comite-de-cancerologie-de-lafu-actualisation-17>
- Sailer.V et al. Bone biopsy protocol for advanced prostate cancer in the era of precision medicine. . (2018). *Cancer*, 124: 1008-1015. doi:10.1002/cncr.31173.
- Senat Séance du 12 février 2019 (compte rendu intégral des débats) - Remboursement des actes de biologie médicale innovants*. (2019, Février). Récupéré sur senat.fr: <https://www.senat.fr/seances/s201902/s20190212/s20190212006.html>
- SNFGE, S. N.-E. (Consultation du site, mars 2020). Récupéré sur SNFGE: <https://www.snfge.org/content/cancer-du-pancreas-1>
- StPaul_Selle.F&at. (2019). Cancer de l'ovaire en première ligne. Actualités chirurgicales et médicales. *Saint Paul de Vence*, <https://arcagy.org/arcagy-gineco-organisation-et-recherche/gineco/2396>.
- Stroun.M et al. Isolation and characterization of DNA from the plasma of cancer patients. *Eur J Cancer Clin Oncol*. (1987). *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23(6): 707–712.
- The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. (2011). *Nature*.
- The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. (2011). *Nature*.
- Unicancer. (s.d.). ESME_Améliorer la prise en charge des patients à partir de données de vie réelle en cancérologie. <http://www.unicancer.fr/esme-ameliorer-prise-en-charge-patients-partir-donnees-vie-reelle-en-cancerologie>.
- Urofrance/Cancer-de-prostate-aspects-genetiques*. (2019, Décembre). Récupéré sur <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/cancer-de-prostate-aspects-genetiques-du-cancer-de-la-prostate>
- V.Lavoué. Partie 1 rédigée sur la base de la recommandation nationale de bonnes pratiques cliniques en cancérologie intitulée « Conduites à tenir initiales devant des patientes atteintes d’un cancer épithélial de l’ovaire ». (2018). élaborée par FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY et labélisé par l'INCa.
- Vail PJ, Morris B, van Kan A, et al. Comparison of locus-specific databases for BRCA1 and BRCA2 variants reveals disparity in variant classification within and among databases. . (2015). *J Community Genet*, 6(4):351-359. doi:10.1007/s12687-015-0220-x.

- Valerie.K, Povrik.LF. Regulation and mechanisms of mammalian double-strand break repair. (2003). *Oncogene* 2003;22: 5792-5812.
- Vergote.I et al. Current perspectives on recommendations for BRCA genetic testing in ovarian cancer patients. *Eur J Cancer*. (2016). *J Cancer*.
- Wang.J et al. Application of liquid biopsy in precision medicine: opportunities and challenges. *Front. Med*. (2017). *Front. Med. 2017, 11(4): 522–527*.
- Winter.C. (2016). Winter C, et al. Targeted sequencing of BRCA1 and BRCA2 across a large unselected breast cancer cohort suggests that one-third of mutations are somatic. 2016;27(8):1532-8. *Ann Oncol*.
- www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/. (s.d.). Récupéré sur <https://www.anism.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/ATU-arretees/Liste-des-ATU-arretees/LYNPARZA-100-mg-comprime-pellicule2>
- www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Cancer-du-sein-chez-lhomme. (s.d.). Récupéré sur INCa: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Cancer-du-sein-chez-lhomme>.

Liste des figures

Figure 1 : Gènes BRCA1 et BRCA2 d'après (Groupe génétique et cancer ; La ligue contre le cancer, 2012)	16
Figure 2 : Composition d'une double hélice d'ADN - Adamson, Brittany Susan. 2012. A Genome-Wide Study of Homologous Recombination in Mammalian Cells Identifies RBMX, a Novel Component of the DNA Damage Response. Doctoral dissertation, Harvard University.....	17
Figure 3 : Etapes de synthèse d'une protéine.....	18
Figure 4 : Les différents mécanismes de réparation de l'ADN en fonction du type de lésion d'après C.Lord&J.Ashworth. (2012). The DNA damage response and cancer therapy. Nature	19
Figure 5 : Cassure double brin.....	20
Figure 6 : Risque cumulé de développer un cancer du sein (◆) et de l'ovaire (▪) chez les femmes porteuses de la mutation BRCA1 d'après Antoniou et al – Am. J. Hum. Genet. 2003 ; 72 :117-30,	26
Figure 7 : Risque cumulé de développer un cancer du sein (-), de l'ovaire (■■■) et du sein controlatéral (- -) chez les femmes porteuses de la mutation BRCA1 d'après (Mavaddat.N et al. Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE, 2013).....	27
Figure 8 : Risque cumulé de cancer du sein (◆) et de l'ovaire (▪) chez les femmes porteuses de la mutation BRCA2 d'après Antoniou et al – Am. J. Hum. Genet. 2003 ; 72 :117-30.....	27
Figure 9 : Risque cumulé de développer un cancer du sein (-), de l'ovaire (■■■) et du sein controlatéral (- -) chez les femmes porteuses de la mutation BRCA2 d'après (Mavaddat.N et al. Cancer Risks for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results From Prospective Analysis of EMBRACE, 2013).....	28
Figure 10 : Courbe de Kaplan-Meier de la survie spécifique chez des patients atteints de cancer de la prostate métastatique et résistant à la castration non mutés versus mutés sur le gène BRCA2 (CCS = Cause-specific survival) d'après (Castro, E et al. PROREPAIR-B: A Prospective Cohort Study of the Impact of Germline DNA Repair Mutations on the Outcomes of Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer, 2019).....	32
Figure 11 : Mécanisme de mort cellulaire par létalité synthétique induit par une inhibition de PARP et dans le cas d'une cellule porteuse d'une mutation des gènes BRCA1/2 (cas D), d'après (Iglehart.JD_Silver.DP, 2009).....	34
Figure 12 : Parcours génétique au diagnostic d'un cancer de l'ovaire, d'après Cancer de l'ovaire et inhibiteur de PARP : parcours des patientes en génétique oncologique, collection Outils pour la pratique, INCa, janvier 2017.....	41

Figure 13 : Parcours génétique à la rechute d'un cancer de l'ovaire, d'après Cancer de l'ovaire et inhibiteur de PARP : parcours des patientes en génétique oncologique, collection Outils pour la pratique, INCa, janvier 2017.....	42
Figure 14 : Parcours en génétique oncologique en vue d'une prescription d'un inhibiteur de PARP conditionnée par la présence d'une mutation BRCA constitutionnelle et/ou tumorale d'après les recommandations de l'INCa « Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique, collection Outils pour la pratique » octobre 2019	44
Figure 15 : Parcours en génétique oncologique en vue d'une prescription d'un inhibiteur de PARP conditionnée par la présence d'une mutation BRCA constitutionnelle d'après les recommandations de l'INCa « Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique, collection Outils pour la pratique » octobre 2019	47
Figure 16 : Techniques amplicon et capture d'après (Lawrence.J. Guidelines for Validation of Next-Generation SequencingBased Oncology Panels, 2017).....	49
Figure 17 : avantages et inconvénients des techniques par amplicon et capture d'après (Capoluongo.E et al. Guidance StatementOn BRCA1/2 TumorTestinginOvarian Cancer Patients, 2017)	50
Figure 18 : Evolution du délai de consultation d'oncogénétique (●) au regard de l'évolution du nombre de cas reçu en consultation (□) d'après (INCa, Oncogénétique en 2017 /consultations et laboratoires, Février 2019).	63
Figure 19 : Evolution du nombre de tests en génétique constitutionnelle réalisés à la suite d'une consultation d'oncogénétique chez les patients (cas index) et les apparentés au cours du temps, d'après (INCa, Oncogénétique en 2017 /consultations et laboratoires, Février 2019)	76
Figure 20 : Répartition des 28 plateformes de génétique moléculaire de l'INCa d'après l'INCa (INCa, Plateformes de genetique moléculaire des cancers, Consultation avril 2020).....	77
Figure 21 : Avantages et limites comparés des techniques disponibles pour recherche de mutations d'après (Wang.J et al. Application of liquid biopsy in precision medicine: opportunities and challenges. Front. Med., 2017), (Parikh AR, Leshchiner I, Elagina L, et al. Liquid versus tissue biopsy for detecting acquired resistance and tumor heterogeneity in gastrointestinal cancers., 2019)	85
Figure 22 : Comparaison les fréquences des variants ayant un intérêt clinique dans le CPRCm retrouvées sur biopsies solides (S) et sur biopsies liquides avec analyse de l'ADNtc (S) d'après (Alexander W Wyatt et al. Concordance of Circulating Tumor DNA and Matched Metastatic Tissue Biopsy in Prostate Cancer, Décembre 2017).....	89
Figure 23 : Taux de concordance entre les classifications des variants des gènes BRCA1/2 entre les bases de données BIC, LODV, ClinVar, UMD et HGMD d'après (Vail PJ, Morris B, van Kan A, et al. Comparison of locus-specific databases for BRCA1 and BRCA2 variants reveals disparity in variant classification within and among databases. , 2015).....	91

Liste des tableaux

Tableau 1 : Différences entre les recommandations de l'INCa de 2017 et celles de 2019 pour la recherche de mutation des gènes BRCA1/2 dans le cadre d'un cancer de l'ovaire.....	45
Tableau 2 : Délais d'obtention des résultats de la recherche de mutation des gènes BRCA1/2 par type de cancer, d'après l'INCa pour le cancer de l'ovaire et du sein, et selon nos réflexions pour les cancers du pancréas et de la prostate.....	62
Tableau 3 : Fixation des prélèvements pour analyses génétiques ''.....	65
Tableau 4 : Accréditation des LBM de 51 établissements en France, par croisement entre l'annuaire des plateformes génétiques de l'INCa (qui regroupe les LBM sur 56 établissements) et entre de la base de données du COFRAC	68
Tableau 5 : Activité d'oncogénétique par médecin onco-généticien sur la base des données d'activités de 2017 de l'INCa	76
Tableau 6 : « Activité détaillée de génétique somatique par NGS » en 2017 en France d'après (INCa, lesdonners.e-cancer.fr/Les tests de génétique somatique, 2017).....	78
Tableau 7 : Calcul du nombre de patients supplémentaires redirigés en consultation d'oncogénétique par an dans le cadre de la prise en charge du cancer du sein et suivant le schéma des recommandations de l'INCA d'octobre 2019.....	80
Tableau 8 : Récapitulatif du nombre de patient(e)s supplémentaires à prendre en charge par les plateformes et les onco-généticiens pour recherche des mutations des gènes BRCA1/2 par organe et d'ici 2020 à 2021	82
Tableau 9 : Tarification des actes par NGS en génétique constitutionnelle au sein du RIHN	94
Tableau 10 : Tarification des actes par NGS en génétique somatique au sein du RIHN.....	94
Tableau 11 : Financements annuels de l'enveloppe MERRI en fonction des activités déclarées sur la base des publications du Ministère des solidarités et de la santé – page MERRI (M€ : Millions d'euros). (ND = non disponible)	95

Abbreviations

ABC4 : Advanced Breast Cancer 4

ADNtc : ADN tumoral circulant

AFAQAP : Association Française d'Assurance Qualité en Anatomie et Cytologie Pathologiques

AFU : Association Française d'Urologie

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ARS : Agence Régional de Santé

ASCO : American Society of Clinical Oncology

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BIC : Banque de données Internationale

CHPM : Committee for Medicinal Products for Human use

CLCC : Centre de Lutte Contre le Cancer

COFRAC : Comité Français d'accréditation

CPRCm : Cancer de la Prostate Résistant à la castration et métastatique

CSP : Code de la Santé Publique

DGOS : Direction Générale de l'Offre de Soins

EMA : European Medical Agency

ESME : Epidémiologie-Stratégie Médico-Economique

ESMO : European Society of Medical Oncology

FICHSUP : Fichier Supplémentaire du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

GFCO : Groupe Francophone de cytogénomique oncologique

HRR : Homologous recombination repair

LBM : Laboratoire de Biologie Médicale

INCa : Institut National du Cancer en France

MERRI : Mission d'enseignement, de recherche, de référence et d'innovation

MIGAC : Missions d'intérêt général d'aide à la contractualisation

NHEJ : Non-homologous end joining

NHA : New Hormonal Agent

NGS : Next-Generation Sequencing

PARP : poly(ADP-ribose) polymérase

PARPi : Inhibiteur de PARP

PCR : Polymerase Chain Reaction

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RIHN : Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature

SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologi

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.