



HAL
open science

Les voies de réparation de l'ADN comme source de marqueurs prédictifs dans le cancer de l'ovaire

Camille Couvert

► **To cite this version:**

Camille Couvert. Les voies de réparation de l'ADN comme source de marqueurs prédictifs dans le cancer de l'ovaire. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03456785

HAL Id: dumas-03456785

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03456785>

Submitted on 30 Nov 2021

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LES VOIES DE RÉPARATION DE L'ADN COMME SOURCE DE
MARQUEURS PRÉDICTIONNELS DANS LE CANCER DE L'OVAIRE

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : INDUSTRIE

Par Mme Camille COUVERT

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE
DE GRENOBLE

Le 19/11/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Dr Benoît BUSSER

Membres :

M. le Dr Jean BRETON (directeur de thèse)

Mme le Dr Sylvie SAUVAIGO

M. le Pr Thierry MICHY

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2021 / 2022

Doyen de la Faculté - **Pr. Michel SEVE**
Vice-Doyen Pédagogie - **Mr Pierre CAVAILLES**
Vice-Doyen Recherche – **Pr. Walid RACHIDI**

| STATUT | NOM | PRENOM | LABORATOIRE | HDR/DATE |
|--------------------|--------------------|-------------|---|----------|
| MCF | ALDEBERT | DELPHINE | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx | Oui |
| PU-PH | ALLENET | BENOIT | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS | Oui |
| PU | BAKRI | ABDELAZIZ | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS | |
| CDD | BARDET | JEAN-DIDIER | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS | |
| MCF | BATANDIER | CECILE | LBFA – INSERM U1055 | |
| PU-PH | BEDOUCHE | PIERRICK | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS | Oui |
| MCF | BELAIDI-CORSAT | ELISE | HP2, Inserm U1042 | Oui |
| MAST | BELLET | BEATRICE | - | |
| MCF | BOUCHERLE | BENJAMIN | DPM - UMR 5063 CNRS | |
| PU | BOUMENDJEL | AHCENE | LRB /INSERM U 1039 | Oui |
| MCF | BOURGOIN | SANDRINE | TIMC | |
| MCF | BRETON | JEAN | LCIB – UMR E3 CEA | Oui |
| MCF | BRIANCON-MARJOLLET | ANNE | HP2 – INSERM U1042 | Oui |
| PU | BURMEISTER | WILHEM | UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS | Oui |
| MCU-PH | BUSSER | BENOIT | Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309 | Oui |
| Professeur Emérite | CALOP | JEAN | | |
| MCF | CAVAILLES | PIERRE | IAB | |
| MCU-PH | CHANOINE | SEBASTIEN | CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309 | |
| AHU | CHEVALIER | SIMON | TIMC IMAG | |
| MCF | CHOISNARD | LUC | DPM – UMR 5063 CNRS | |
| MCU-PH | CHOVELON | BENOIT | DPM – UMR 5063 CNRS | |
| MAST | COMBE | JEROME | - | |
| PU-PH | CORNET | MURIEL | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx | Oui |
| Professeur Emérite | DANEL | VINCENT | - | |
| PU | DECOUT | JEAN-LUC | DPM – UMR 5063 CNRS | |
| MCF Emérite | DELETRAZ-DELPORTE | MARTINE | LPSS – EAM 4129 LYON | |
| MCF | DEMEILLERS | CHRISTINE | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS | Oui |
| PU-PH | DROUET | CHRISTIAN | GREPI EA7408 | Oui |
| PU | DROUET | EMMANUEL | IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale | Oui |
| MCF | DURMORT | CLAIRE | IBS – UMR 5075 CEA CNRS | Oui |
| PU-PH | FAURE | PATRICE | DPM – UMR5063 | Oui |
| MCF | FAURE-JOYEUX | MARIE | HP2 – INSERM U1042 | Oui |

| STATUT | NOM | PRENOM | LABORATOIRE | |
|---------------------|-----------------|---------------|---|-----|
| PRCE | FITE | ANDREE | - | |
| MCU-PH | GARNAUD | CECILE | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX | |
| PRAG | GAUCHARD | PIERRE-ALEXIS | - | Oui |
| MCU-PH | GERMI | RAPHAELE | IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale | Oui |
| MCF | GEZE | ANNABELLE | DPM – UMR 5063 CNRS | |
| MCF Émérite | GILLY | CATHERINE | DPM – UMR 5063 CNRS | Oui |
| PU | GODIN-RIBUOT | DIANE | HP2 – INSERM U1042 | |
| MCF | GONINDARD | CHRISTELLE | LECA – UMR CNRS 5553 | |
| Professeure Emérite | GRILLOT | RENEE | - | |
| MCF Émérite | GROSSET | CATHERINE | DPM – UMR 5063 CNRS | |
| MCF | GUIEU | VALERIE | DPM – UMR 5063 CNRS | Oui |
| CDD | HENNEBIQUE | AURELIE | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX | |
| MCF | HININGER-FAVIER | ISABELLE | LBFA – INSERM U1055 | |
| MCF | KHALEF | NAWEL | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS | Oui |
| MCF | KOTZKI | SYLVAIN | HP2 – UMR 51042 | |
| MCF | KRIVOBOK | SERGE | DPM – UMR 5063 CNRS | Oui |
| AHU | LEENHARDT | JULIEN | INSERM – U1039 | Oui |
| PU | LENORMAND | JEAN-LUC | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX | |
| PU | MARTIN | DONALD | TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS | |
| PRCE | MATTHYS | LAURENCE | - | |
| AHU | MINOVES | MELANIE | HP2 – INSERM U1042 | Oui |
| PU | MOINARD | CHRISTOPHE | LBFA - INSERM U1055 | Oui |
| PU-PH | MOSSUZ | PASCAL | IAB – INSERM U1209 | Oui |
| MCF | MOUHAMADOU | BELLO | LECA – UMR 5553 CNRS | Oui |
| MCF | NICOLLE | EDWIGE | DPM – UMR 5063 CNRS | |
| MCF | OUKACINE | FARID | DPM – UMR 5063 CNRS | Oui |
| MCF | PERES | BASILE | DPM – UMR 5063 CNRS | Oui |
| MCF | PEUCHMAUR | MARINE | DPM – UMR 5063 CNRS | Oui |
| PU | PEYRIN | ERIC | DPM – UMR 5063 CNRS | |
| AHU | PLUCHART | HELENE | TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, THEMAS | Oui |
| PU | RACHIDI | WALID | BGE/BIOMICS/ CEA | Oui |
| PR | RAVELET | CORINNE | DPM – UMR 5063 CNRS | Oui |
| PU | RIBUOT | CHRISTOPHE | HP2 – INSERM U1042 | |
| Professeure Emérite | ROUSSEL | ANNE-MARIE | - | Oui |
| PU-PH | SEVE | MICHEL | TIMC | Oui |
| MCF | SOUARD | FLORENCE | DPM – UMR 5063 CNRS | Oui |

| STATUT | NOM | PRENOM | LABORATOIRE | |
|--------------------|---------------|---------|-------------------------|-----|
| MCF | SPANO | MONIQUE | IBS – UMR 5075 CEA CNRS | |
| MCF | TARBOURIECH | NICOLAS | IBS – UMR 5075 CEA CNRS | |
| CDD | TRUFFOT | Aurélie | | |
| MCF | VANHAVERBEKE | CECILE | DPM – UMR 5063 CNRS | Oui |
| MCF | WARTHER | DAVID | DPM | |
| Professeur Emérite | WOUESSIDDJEWE | DENIS | - | |

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
 ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institute for Advanced Biosciences
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
 MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel
 MCF : Maître de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
 PU : Professeur des Universités
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
 SYMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
 UMR : Unité Mixte de Recherche
 UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

Je voudrais tout d'abord remercier Monsieur le Docteur Jean BRETON, mon directeur de thèse, qui m'a encadrée tout au long de ce travail. Merci pour vos conseils, vos idées et vos encouragements qui m'ont permis d'avancer dans l'élaboration de cette thèse. Je vous remercie également pour votre disponibilité pour les étudiants en tant que Professeur tout au long de nos études.

A Monsieur le Docteur Benoit BUSSE, de me faire l'honneur de présider le jury et d'évaluer mon travail. Pour la qualité de vos enseignements dans le cursus de Pharmacie.

A Madame le Docteur Sylvie SAUVAIGO, de me faire l'honneur de participer au jury et pour le temps consacré à la lecture de ma thèse.

A Monsieur le Professeur Thierry MICHY, pour nos échanges, pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail et pour me faire l'honneur de siéger au jury.

Je tiens également à remercier Madame le Docteur Mireille MOUSSEAU pour notre discussion qui m'a permis d'enrichir ce travail.

Merci à ma famille,

A Nicolas, qui partage ma vie et qui m'encourage au quotidien à réaliser de nouvelles choses. Merci de me faire partager tes passions, de croire en moi et de me rendre plus épanouie chaque jour.

A nos enfants, Basile et Céleste qui sont arrivés au cours de ce travail et qui ont dû partager un peu de leur temps. Merci pour la détermination et le bonheur que vous m'apportez.

A mes parents et mes sœurs, Salomé et Adèle, qui ont toujours été présents. Merci de m'avoir permis de réaliser ces études. Merci pour votre amour et votre soutien inconditionnel dans chacune de mes décisions.

A mes grands-parents Josette, Elvire, Daniel et François, merci pour votre amour, votre bienveillance et vos nombreux encouragements.

A ma belle-famille, à Najda qui m'a encouragée et motivée à réaliser cette thèse.

Merci à mes amies, avec qui nous avons partagé des moments mémorables durant ces années d'études.

SOMMAIRE

| | |
|---|-----------|
| Liste des abréviations..... | 10 |
| Liste des figures..... | 13 |
| Liste des tableaux..... | 14 |
| Liste des annexes..... | 15 |
| INTRODUCTION..... | 16 |
| PARTIE 1 Cancer de l’ovaire, voies de réparation de l’ADN et perspectives cliniques..... | 18 |
| 1. Le cancer de l’ovaire..... | 19 |
| 1.1 Définition..... | 19 |
| 1.2 Types histologiques du cancer épithélial de l’ovaire..... | 21 |
| 1.2.1 Le cancer séreux de bas grade (CSBG)..... | 22 |
| 1.2.2 Le cancer mucineux..... | 23 |
| 1.2.3 Le cancer endométriöide et à cellules claires..... | 23 |
| 1.2.4 Le cancer séreux de haut grade..... | 24 |
| 1.3 Epidémiologie et facteurs de risques..... | 26 |
| 1.3.1 Epidémiologie..... | 26 |
| 1.3.2 Facteurs de risques..... | 27 |
| 1.3.2.1 Facteurs non génétiques..... | 27 |
| 1.3.2.2 Facteurs génétiques..... | 29 |
| 1.4 Stratégie thérapeutique..... | 30 |
| 1.4.1 Traitement standard..... | 30 |
| 1.4.2 Thérapies ciblées..... | 34 |
| 1.4.2.1 Les anti-angiogéniques..... | 34 |
| 1.4.2.2 Les inhibiteurs de PARP..... | 35 |
| 1.4.3 Traitement de la récidence..... | 36 |
| 1.5 Diagnostic..... | 39 |
| 1.6 Biomarqueurs utilisés dans le cancer de l’ovaire..... | 41 |
| 1.6.1 Biomarqueurs diagnostiques..... | 42 |
| 1.6.2 Biomarqueurs de suivi..... | 45 |
| 1.6.3 Biomarqueurs prédictifs..... | 45 |
| 2. Les voies de réparation de l’ADN..... | 49 |
| 2.1 Les lésions de l’ADN..... | 50 |
| 2.1.1 Les lésions endogènes..... | 50 |
| 2.1.2 Les lésions exogènes..... | 52 |
| 2.1.2.1 Lésions liées à des agents physiques..... | 52 |
| 2.1.2.2 Lésions liées à des agents chimiques..... | 54 |
| 2.2 Les mécanismes de réparation de l’ADN..... | 55 |
| 2.2.1 La réversion directe..... | 56 |
| 2.2.2 La réparation par excision de base (BER)..... | 57 |

| | | |
|---|---|------------|
| 2.2.3 | La réparation par excision de nucléotide (NER) | 60 |
| 2.2.4 | La réparation des mésappariements (MMR)..... | 62 |
| 2.2.5 | La réparation des cassures double brin | 64 |
| 2.2.5.1 | La réparation par recombinaison non homologue (NHEJ) | 65 |
| 2.2.5.2 | La réparation par recombinaison homologue (RH) | 66 |
| 2.2.5.3 | Voies de réparations alternatives des cassures doubles brins | 67 |
| 2.3 | Utilisation clinique des voies de réparation de l'ADN dans le cancer de l'ovaire | 68 |
| 2.3.1 | Voies de réparation comme source de cibles thérapeutiques | 68 |
| 2.3.1.1 | Ciblage de PARP | 68 |
| 2.3.1.2 | Autres cibles des voies de réparation..... | 70 |
| 2.3.2 | Voies de réparation comme source de marqueurs prédictifs | 71 |
| 3. | Conclusion intermédiaire | 72 |
| PARTIE 2 Marqueurs prédictifs issus de la réparation de l'ADN dans le cancer de l'ovaire | | 73 |
| 4. | Marqueurs prédictifs dans le CSHG | 75 |
| 4.1 | BRCA1 et BRCA2..... | 75 |
| 4.1.1 | Identification et fonctions de BRCA1 et BRCA2..... | 76 |
| 4.1.2 | Rôles de BRCA1 et BRCA2 dans la réparation de l'ADN | 77 |
| 4.1.2.1 | BRCA1 | 77 |
| 4.1.2.2 | BRCA2..... | 80 |
| 4.1.3 | Mutations de BRCA1 et BRCA2..... | 81 |
| 4.1.4 | Valeur prédictive de BRCA1/2 dans le cancer de l'ovaire..... | 82 |
| 4.1.4.1 | Bénéfice des chimiothérapies à base de platine | 82 |
| 4.1.4.2 | Bénéfice des thérapies ciblées | 84 |
| 4.1.5 | Déficiences de la voie RH, valeur prédictive au-delà de la mutation BRCA..... | 90 |
| 4.1.6 | Recommandations pour les tests BRCA en pratique clinique..... | 93 |
| 4.1.6.1 | Recommandations pour des tests préventifs | 95 |
| 4.1.6.2 | Recommandations pour des tests de mutations germinales et tumorales afin d'initier une thérapie par PARPi approuvée dans le cancer de l'ovaire..... | 96 |
| 4.1.6.3 | Recommandations pour le test tumoral | 97 |
| 4.1.6.4 | Recommandations générales pour l'analyse de la tumeur | 97 |
| 4.1.7 | Procédure de test de BRCA en pratique clinique..... | 98 |
| 4.1.7.1 | Identifications des mutations germinales..... | 99 |
| 4.1.7.2 | Identification des mutations somatiques..... | 100 |
| 4.1.8 | Méthode de détection de la DRH par les "tests HRD" | 101 |
| 4.1.8.1 | Principe des tests HRD..... | 101 |
| 4.1.8.1.1 | Résultats dans le cas de la rechute sensible au platine..... | 102 |
| 4.1.8.1.2 | Résultats dans les traitements de première ligne..... | 105 |
| 4.1.9 | Conclusion intermédiaire | 107 |
| 4.2 | L'amplification d'EMSY (C11orf30)..... | 108 |

| | | |
|----------------------|--|------------|
| 4.2.1 | Identification dans le CO et fonction dans la réparation de l'ADN | 109 |
| 4.2.2 | Valeur prédictive en thérapeutique anti-tumorale | 111 |
| 4.3 | Marqueurs issus d'autres voies de réparation de l'ADN..... | 113 |
| 4.3.1 | NHEJ | 113 |
| 4.3.1.1 | DNA-PK | 114 |
| 4.3.1.2 | XRCC1 | 114 |
| 4.3.2 | NER | 116 |
| 4.3.2.1 | ERCC1 | 116 |
| 5. | Marqueurs prédictifs dans les autres cancers épithéliaux | 118 |
| 5.1 | ARID1A | 119 |
| 5.1.1 | Identification dans le cancer de l'ovaire | 119 |
| 5.1.2 | Rôle dans la réparation de l'ADN | 119 |
| 5.1.3 | Valeur prédictive..... | 120 |
| DISCUSSION | | 123 |
| | Les biomarqueurs, mise en perspective avec la pratique clinique..... | 123 |
| | Innovation et futures perspectives pour les biomarqueurs dans le cancer de l'ovaire | 126 |
| | L'altération fonctionnelle de la réparation de l'ADN, un marqueur en tant que tel ?..... | 127 |
| | Les essais de plateforme une opportunité pour l'identification de marqueurs prédictifs . | 128 |
| CONCLUSION | | 134 |
| BIBLIOGRAPHIE | | 135 |
| ANNEXES | | 150 |

Liste des abréviations

ACMG : American College of Medical Genetics

ADN : Acide désoxyribonucléique

Alt-EJ : Jonction des extrémités "alternative"

bid : *bis in die*, deux fois par jour

BER : Réparation par excision de base (Base excision repair)

BRCA : Breast Cancer

BRCAm : Mutation BRCA

BRCAct : BRCA sauvage (wild-type)

CA125 : Antigène du cancer 125 (Cancer Antigen 125)

CCC : Cancer à cellules claires

CEO : Cancer épithélial de l'ovaire

CHIP : Chimiohyperthermie intrapéritonéale

CO : Cancer ovarien

c-NHEJ : Jonction des extrémités non homologues classique

CSBG : Cancer séreux de bas grade

CRTI : Chirurgie de réduction tumorale d'intervalle

CRTP : Chirurgie de réduction tumorale primaire

CSHG : Cancers séreux de haut grade

CT : Carboplatine/Taxane

DDR : Réponse aux dommages de l'ADN (DNA Damage Response)

dMMR : Réparation des mésappariements déficiente

DRH : Déficience de la recombinaison homologue

DSB : Cassures double brin (Double Strand Break)

EMA : Agence Européenne des Médicaments (European Medicine Agency)

ESGO : Société Européenne d'Oncologie Gynécologique (European Society of Gynecological Oncology)

ESMO : Société Européenne d'Oncologie Médicale (European Society for Medical Oncology)

FDA : Food and Drug Administration

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique

gBRCAm : Mutations germinales BRCA

GG-NER : global genome-NER

HAP : Hydrocarbures aromatiques polycycliques

HE4 : Human Epididymis-specific protein 4

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ITT : Intention to treat

MMR : Réparation des mésappariements (Mismatch Repair)

NER : Réparation par excision nucléotidique (Nucleotidic Excision Repair)

NGS : Séquençage de nouvelle génération (New Generation Sequencing)

NHEJ : Réparation par recombinaison non homologue

NIH : National Institute of Health

LOH : Loss of heterozygosity

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PARP : Poly(ADP-ribose) polymérase

PARPi : Inhibiteur de PARP

PFI : Intervalle sans progression (Progression Free Interval)

po : per os

qd : *quaque die*, chaque jour

RH : Recombinaison Homologue

ROMA : Risk of Ovarian Malignancy Algorithm

sBRCAm : Mutations somatiques BRCA

SIG : Score d'instabilité génomique

SG : Survie globale

SSA : Single Strand Annealing

SSP : Survie Sans Progression

TC-NER : Transcription-coupled-NER

TGCA : The Cancer Genome Atlas

TMEJ : Theta-mediated end joining

UV : Ultra-violet

VUS : Variants of Unknown Significance

Liste des figures

Figure 1 : Appareil reproducteur féminin

Figure 2 : Coupe transversale d'un ovaire

Figure 3 : Nombre de nouveaux cas et décès par cancer de l'ovaire dans le monde en 2020

Figure 4 : Conduite à tenir pour le diagnostic du cancer de l'ovaire

Figure 5 : Algorithme ROMA et risque de malignité d'une tumeur ovarienne

Figure 6 : la 8-oxoguanine, exemple de lésion d'oxydation de l'ADN

Figure 7 : Site abasique (AP site)

Figure 8 : Désamination de la cytosine

Figure 9 : Formation de Thymine glycol

Figure 10 : Adduits issus des lésions UV

Figure 11 : Adduit du benzopyrène et de l'ADN

Figure 12 : Pontage interbrin généré par un dérivé du platine

Figure 13 : Réversion directe de l'O⁶-méthylguanine

Figure 14 : Voie de réparation par excision de base

Figure 15 : La réparation par excision de nucléotide

Figure 16 : La réparation des mésappariements

Figure 17 : Les mécanismes de réparation des cassures doubles brins

Figure 18 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de PARP

Figure 19 : Inhibiteurs de PARP et BRCAm, mécanisme d'action

Figure 20 : Modèles de DRH induites par la surexpression du gène *EMSY*

Figure 21 : Chronologie des agents, essai de plateforme I-SPY2 dans le cancer du sein

Liste des tableaux

Tableau I : Caractéristiques des tumeurs ovariennes de type I et II

Tableau II : Caractéristiques des tumeurs épithéliales de l'ovaire

Tableau III : Association sensibilité au platine et PFI

Tableau IV : Systèmes de réparation de l'ADN associés aux types de lésions

Tableau V : Essais cliniques randomisés des inhibiteurs de PARP

Tableau VI : Sensibilité au cisplatine selon le statut tumoral ERCC1 et p53

Tableau VII : Statut d'approbation des thérapies utilisant ARID1A en tant que biomarqueur

Liste des annexes

Annexe 1 : Classification histologique des tumeurs ovariennes OMS 2014

Annexe 2 : Classifications 2018 FIGO et TNM (7ème édition) des tumeurs épithéliales de l'ovaire, trompes et péritonéales primitives

Annexe 3 : Panels de biomarqueurs pour la détection du cancer de l'ovaire au stade précoce

Annexe 4 : Biomarqueurs de résistance aux premières lignes de chimiothérapies dans le cancer de l'ovaire

Annexe 5 : Phases du cycle cellulaire

INTRODUCTION

En 2020, on estime qu'il y a eu 313 959 nouveaux cas de cancer de l'ovaire et 207 252 décès dans le monde. Le cancer de l'ovaire se classe au cinquième rang des décès par cancer chez les femmes et est responsable de plus de décès que tout autre cancer de l'appareil reproducteur féminin. Le risque pour une femme d'avoir un cancer de l'ovaire au cours de sa vie est d'environ 1 sur 78 et le risque d'en mourir est d'environ 1 sur 108. Le cancer épithélial de l'ovaire (CEO) représente environ 90 % des cancers de l'ovaire. Les patientes atteintes de CEO de stade I et II ont un taux de survie à 5 ans d'environ 75 % à 92 %. Malheureusement, la majorité des patientes ont une maladie à un stade avancé, et seulement 30% survivront plus de 5 ans. [12][13][14]

Le taux de guérison du cancer de l'ovaire n'a presque pas changé au cours des 30 dernières années. Le traitement initial des patientes atteintes d'EOC comprend une chirurgie cytoréductrice et une chimiothérapie à base de platine et de paclitaxel. L'émergence d'une analyse génomique et d'une caractérisation moléculaire de la cellule tumorale et l'apparition des thérapies ciblées efficaces telles que le bevacizumab et les inhibiteurs de la poly(adénosine diphosphate-ribose) polymérase (PARPi) ont créé l'opportunité de stratifier les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire pour leur fournir une thérapie optimale. Ces découvertes permettent de minimiser les toxicités tout en optimisant les efficacités cliniques.

Des mutations dans les gènes de réparation de l'ADN peuvent être héritées ou survenir au cours de la vie. Les déficiences héréditaires ou non dans les gènes de réparation de l'ADN prédisposent fortement les femmes à développer un cancer de l'ovaire, car l'ADN n'est pas correctement réparé et les mutations s'accumulent plus rapidement. Au-delà de la valeur pronostique des mutations des voies de réparation l'ADN, leur valeur prédictive c'est-à-dire la capacité à identifier les patientes qui bénéficient ou répondent le mieux aux thérapies existantes est un élément clé dans la prise en charge actuelle du cancer de l'ovaire.

Après avoir présenté le cancer de l'ovaire, les voies de réparation de l'ADN et les perspectives d'utilisation de leurs mécanismes dans la pratique clinique. Ce travail a pour objectif de présenter les biomarqueurs prédictifs issus des voies de réparation de l'ADN utilisés dans le cancer de l'ovaire et de présenter les essais cliniques qui ont permis de valider leur utilité clinique. Dans un second temps, certains biomarqueurs, non utilisés en pratique mais qui présentent un potentiel dans le cancer de l'ovaire seront décrits. Enfin, ce travail se termine par la mise en perspective des données recueillies avec les pratiques d'utilisation des biomarqueurs par les professionnels sur le terrain ainsi que les besoins des praticiens dans ce domaine pour améliorer la prise en charge du cancer de l'ovaire.

**PARTIE 1 Cancer de l'ovaire, voies de
réparation de l'ADN et perspectives cliniques**

1. Le cancer de l’ovaire

1.1 Définition

Les ovaires sont des glandes de l’appareil reproducteur féminin situées de part et d’autre de l’utérus [Figure 1]. Leurs fonctions essentielles sont la production des ovules, qui sont ensuite acheminés par les trompes de Fallope dans la cavité utérine, et la sécrétion des hormones sexuelles (oestrogène et progestérone) qui permettent la régulation des cycles menstruels de la femme en âge de procréer ainsi que le développement des caractères sexuels secondaires.



Figure 1 : Appareil reproducteur féminin [1]

Les tumeurs ovariennes sont définies comme “tous processus prolifératifs bénins ou malins, primitifs ou secondaires, d'aspect kystique, solide ou végétant, dont la croissance n'est pas directement liée à un dysfonctionnement hormonal” [2].

La classification histologique des tumeurs ovariennes proposée par l’OMS est la plus utilisée [Annexe 1][3]. Les tumeurs sont classées en fonction des cellules qui les composent [Figure 2] :

- Les cellules épithéliales forment la couche externe et entourent l’organe. Une transformation maligne de cette couche cellulaire est à l’origine des tumeurs épithéliales.
- Les cellules stromales constituent une couche ovarienne plus profonde, elles forment un tissu conjonctif de soutien impliqué dans la production des hormones.
- Les cellules germinales ou follicules ovariens qui contiennent les ovocytes et donnent les ovules après maturation.

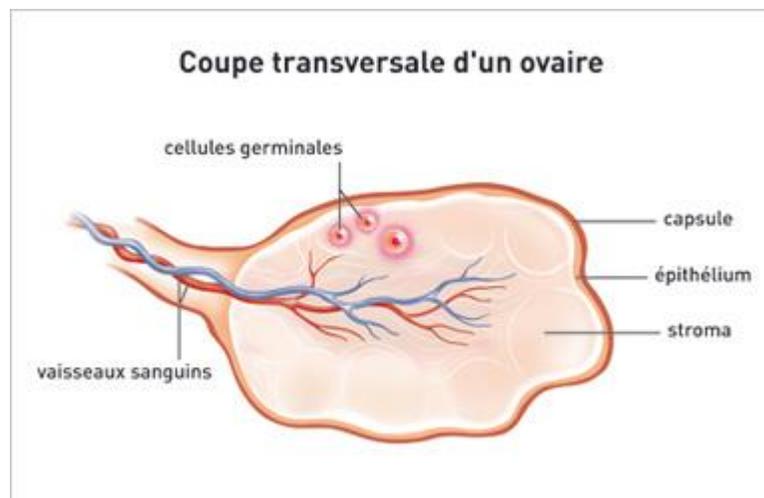


Figure 2 : Coupe transversale d'un ovaire [4]

Dans ce travail, nous traiterons les tumeurs épithéliales appelées également cancers épithéliaux de l’ovaire (CEO) qui représentent 90% des tumeurs ovariennes [5] et sont

responsables de la plupart des décès liés au cancer de l'ovaire. Les tumeurs non épithéliales, plus rares, ne seront pas abordées ici.

1.2 Types histologiques du cancer épithélial de l'ovaire

Des études histopathologiques, moléculaires et génétiques [6] ont permis d'identifier le modèle de la carcinogenèse ovarienne avec deux grandes catégories [Tableau I]. Le type I, dans lequel des lésions précurseuses ont été clairement identifiées et le type II où les tumeurs se développent *de novo* à partir de l'épithélium tubaire ou ovarien.

Les tumeurs de type I proviennent de cystadénomes bénins qui évoluent vers des tumeurs prolifératives atypiques ou borderline et finalement vers des tumeurs invasives. Au moment du diagnostic, elles sont souvent limitées à l'ovaire avec un génome stable bien que des mutations somatiques soient identifiées dans certains gènes. Chaque sous-type morphologique présente un profil moléculaire distinct caractérisé par des mutations ciblant des voies de signalisation spécifiques. Parmi les tumeurs de type I, on trouve le cancer séreux de bas grade (CSBG), le cancer mucineux, le cancer endométrioïde et le cancer à cellules claires (CCC).

Les tumeurs de type II sont plus agressives, se déclarent généralement à des stades avancés et présentent de nombreuses mutations affectant le gène *TP53* dans la majorité des cas. Les cancers séreux de haut grade (CSHG) sont des tumeurs de type II.

| | Type I | Type II |
|---------------------------------------|---|-----------------------------|
| Caractéristique clinique | indolentes | aggressives |
| Caractéristiques histologiques | Cancer séreux de bas grade Cancer mucineux Cancer endométrioïdes Cancer à cellules claires | Cancer séreux de haut grade |

Tableau I Caractéristiques des tumeurs ovariennes de type I et II

1.2.1 Le cancer séreux de bas grade (CSBG)

Le CSBG [7][8] est rare (<10% des cas) et bien qu'il soit moins agressif que le CSHG, ce cancer est plus souvent résistant aux chimiothérapies et le taux de survie à un stade avancé est faible. Les mutations caractéristiques du CSBG sont des mutations activatrices des oncogènes *BRAF*, *KRAS* et de *ERBB2*. Des études de séquençage d'exome ont également identifié *NRAS*, *USP9X* et *EIF1AX* comme gènes fréquemment mutés des cancers séreux de bas grade. Les mutations de *RAS* sont exclusives tandis que celles de *NRAS* et *EIF1AX* sont des mutations co-occurentes dans un certain nombre de tumeurs. La co-expression de ces protéines mutées semble nécessaire à la prolifération et à la survie des cellules cancéreuses.

1.2.2 Le cancer mucineux

Le cancer mucineux [9][10] est le moins répandu des cancers ovariens (environ 3%). Dans les années 2000 de nombreuses études ont montré que la plupart des cancers mucineux ovariens provenaient de métastases d'autres cancers mucineux notamment des voies gastro-intestinales, biliaires et pancréatiques. Des mutations de *KRAS* et de *TP53* sont retrouvées dans la moitié des cancers mucineux invasifs. Les mutations concomitantes de *KRAS* et *ERBB2* dans ce cancer sont globalement associées à une meilleure survie. Le séquençage des tumeurs ovariennes mucineuses montre que les gènes mutés récurrents sont *TP53*, *KRAS*, *CDKN2A*, *PIK3CA* et *PTEN*.

1.2.3 Le cancer endométriöide et à cellules claires

Les cancers à cellules claires et endométriöides [6] ont pour facteur précurseur commun la présence d'endométriöse (présence anormale de tissu utérin en dehors de la cavité utérine), les aberrations moléculaires retrouvées sont caractéristiques du processus inflammatoire provoqué par l'endométriöse qui entraîne la transition histologique vers un processus tumoral malin. Les mutations du gène *TP53*, l'activation de l'oncogène *KRAS* et l'inactivation du gène suppresseur de tumeur *PTEN* sont des évènements précoces au développement de ces tumeurs ovariennes. La surexpression de l'HNF-1 β et la mutation du gène *ARID1A* sont également retrouvées dans des formes atypiques d'endométriöses menant aux cancers endométriöides et à cellules claires. Des mutations somatiques du gène *PI3K* ont également été rapportées

pour les 2 types de cancers endométrioides et à cellules claires. En revanche, la mutation du gène *CTNNB1*, impliqué dans la prolifération cellulaire n'est retrouvée que dans le cancer endométrioidé.

1.2.4 Le cancer séreux de haut grade

Le CSHG [6][7] se développe depuis l'épithélium ovarien jusqu'à la partie distale de l'épithélium des trompes de Fallope on parle alors d'origine intra-tubaire. Il est la forme la plus agressive et la plus répandue (75% des cas) de CEO. Au niveau moléculaire, 96% des cas présentent une mutation du gène *TP53*, l'index Ki67 de prolifération est élevé et des mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont associées dans 90% des cancers séreux héréditaires de haut grade. L'amplification de *CCNE1* et de *EMSY*, ainsi que la délétion de *PTEN* sont fréquemment rencontrées. La synthèse de l'ensemble des caractéristiques selon le type histologique est présentée dans le Tableau II.

| Tumeur | Type | Précurseur | Mutations | Chimiosensibilité | Facteurs de risque génétique | Pronostic |
|-------------------------|------|----------------------------------|--|-------------------|--|-----------------------|
| CSHG | II | STIC | TP53, BRCA1, BRCA2, amplification CCNE1 et EMSY, délétion PTEN | Elevée | BRCA1, BRCA2, BRIP1, RAD51C and RAD51D | Mauvais |
| CSBG | I | Tumeurs borderline | KRAS, NRAS, BRAF, HER2, EIF1AX, USP9X | Faible | Inconnus | Intermédiaire |
| Mucineux | I | Cystadénomes, tumeurs borderline | KRAS, TP53, CDKN2A, BRAF, RNF43 | Faible | Inconnus | Favorable si localisé |
| Endométrioïde | I | Endométriose | ARID1A, HNF-1 β , PIK3CA, CTNNB1, TP53, PTEN, KRAS | Elevée | Syndrome de Lynch | Favorable |
| Cellules claires | I | Endométriose | ARID1A, HNF-1 β , PIK3CA, TP53, PTEN, KRAS | Faible | Syndrome de Lynch | Intermédiaire |

Tableau II : Caractéristiques des tumeurs épithéliales de l'ovaire

1.3 Epidémiologie et facteurs de risques

1.3.1 Epidémiologie

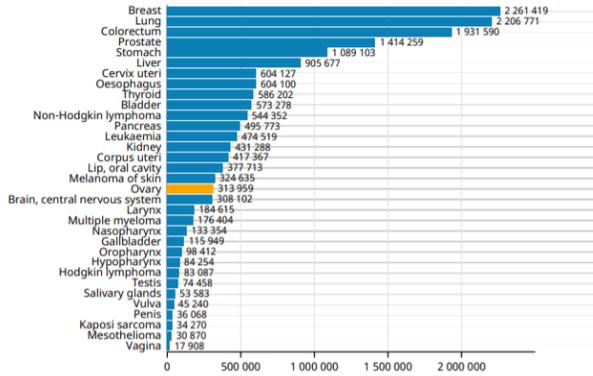
Le cancer de l’ovaire se situe au 7ème rang des cancers féminins et est la première cause de décès par cancer gynécologique [11][12]. En France, en 2018, cela concerne environ 5200 nouveaux cas et 3500 décès, ce qui en fait la 4ème cause de mortalité par cancer. Dans le monde, en 2020, 313 959 femmes sont touchées avec un âge médian de découverte de la maladie à 65 ans, cette même année la maladie a causé 207 252 décès [Figure 3]. Le taux global de survie relative à 5 ans se situe généralement entre 30% et 40% et n'a connu qu'une augmentation très modeste (de 2% à 4%) depuis 1995. Le mauvais pronostic et la mortalité du cancer de l’ovaire sont liés à une découverte souvent tardive, la tumeur croît de manière asymptomatique, et environ 75% des diagnostics sont posés à un stade avancé. Un diagnostic précoce de ce type de cancer permet une augmentation du taux de survie à 5 ans à 92%, il y a donc, dans le cancer de l’ovaire, un intérêt certain à développer la prédiction du risque génétique, la prévention et la connaissance des biomarqueurs associés au diagnostic et au traitement. [13][14]

Ovary

Source: Globocan 2020



Number of new cases in 2020, both sexes, all ages



Number of deaths in 2020, both sexes, all ages

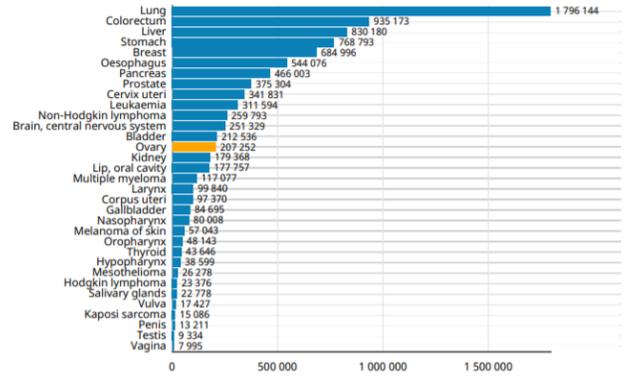


Figure 3 : Nombre de nouveaux cas et décès par cancer de l’ovaire dans le monde en 2020 [15]

1.3.2 Facteurs de risques

1.3.2.1 Facteurs non génétiques

Parmi les facteurs démographiques [16][17], l’âge est un facteur de risque et un facteur prédictif de mortalité pour le cancer de l’ovaire. Les femmes jeunes sont plus susceptibles de présenter une maladie de stade précoce et ont une meilleure tolérance aux chimiothérapies les plus agressives. Plus de 40% des femmes de 30 à 60 ans présentent une maladie de stade précoce au diagnostic, contre moins de 25% chez les plus âgées. Un âge supérieur à 65 ans est corrélé à une maladie à un stade avancé et un taux de survie inférieur, les femmes plus âgées recevant des traitements moins agressifs.

Les facteurs reproductifs [18], tels que le nombre de cycles ovulatoires ou le nombre de grossesses peuvent avoir une influence sur le développement du cancer. La théorie de "l'ovulation incessante" explique que le nombre de cycles ovulatoires totalisés sur l'ensemble de la vie d'une femme augmente le risque de développer un cancer. Chaque ovulation entraîne un processus de division et de réparation cellulaire au niveau de l'épithélium ovarien, augmentant ainsi le risque de mutations somatiques spontanées. Les résultats d'une étude cas-témoin [19] montrent que chez une femme n'ayant pas eu d'ovulation durant une période de 8,7 ans, le risque de cancer de l'ovaire était 4 fois inférieur, tous les facteurs induisant la réduction des ovulations auraient ainsi un effet protecteur. En effet, les femmes qui ont eu des enfants ont 30 à 60% de risque en moins que les femmes nullipares, et chaque grossesse supplémentaire réduit le risque d'environ 15%. La prise de contraceptifs oraux corrobore la théorie de l'ovulation incessante, l'effet protecteur est augmenté par la longueur d'utilisation des contraceptifs et présente 20% de risque en moins tous les 5 ans d'utilisation, cet effet se prolongeant même après l'arrêt. La lactation possède également un effet protecteur significatif, qui augmente avec la durée de l'allaitement.

Concernant les facteurs gynécologiques [20][21][22], les maladies pelviennes inflammatoires, telles que l'infection à *Chlamydia*, l'endométriose et la présence de kystes ovariens sont associées à une augmentation du risque de cancer de l'ovaire.

Enfin, parmi les facteurs liés aux habitudes de vie, l'obésité, de par les mécanismes hormonaux, augmente le risque de cancer et la mortalité des femmes atteintes. Un antécédent de tabagisme [18] est également associé à une augmentation de 25% du risque de décès par cancer ovarien.

1.3.2.2 Facteurs génétiques

Le facteur de risque le plus important pour le cancer de l'ovaire est un antécédent familial de la maladie [23]. Une étude cas-témoin de 2017 a démontré une augmentation du risque pour les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein, de l'utérus ou de l'ovaire chez leur mère ou leur sœur. Le risque de développer un cancer épithélial invasif de l'ovaire est augmenté d'environ 50% chez les femmes ayant un parent au premier degré avec des antécédents de cancer de l'ovaire et de 10% chez un parent au premier degré atteint d'un cancer du sein. Les mutations de *BRCA1* et de *BRCA2* comptent pour environ 40% des cas de femmes avec un antécédent familial de la maladie. Environ une patiente sur cinq atteinte d'un cancer épithélial de l'ovaire possède une mutation sur ces gènes. Pour ces femmes, le risque de développer un cancer augmente avec l'âge, inférieur à 3% à 40 ans, il passe à 10% à 50 ans et à l'âge de 80 ans il est estimé à 44% pour les mutations de *BRCA1* et à 17% pour les mutations de *BRCA2*. La salpingo-ovariectomie bilatérale est la chirurgie prophylactique proposée aux femmes porteuses de la mutation après leur maternité, elle permet de réduire le risque de survenue d'un cancer de l'ovaire de 90%. [24][25]

Le syndrome de Lynch, ou cancer colorectal héréditaire sans polypose, est à l'origine de 2% des cas et induit un risque de 20% sur la durée de vie de développer un cancer de l'ovaire. La maladie de Lynch est due à une mutation héréditaire dans les gènes de réparation de mésappariements (*MHL1*, *MSH2*, *MSH6* et *PMS2*). L'hystérectomie totale et/ou la salpingo-ovariectomie bilatérale sont considérées afin de réduire les risques chez les femmes porteuses de ces mutations.

Les résultats d'études récentes suggèrent qu'après les mutations de *BRCA1/2* et le syndrome de Lynch, les gènes *BRIP1*, *RAD51C* et *RAD51D* [26] sont les gènes les plus prédisposants pour le cancer ovarien.

1.4 Stratégie thérapeutique

1.4.1 Traitement standard

Le traitement administré est fonction, en premier lieu, du stade de la tumeur. Le cancer de l'ovaire est classé selon le système FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie Obstétrique) [annexe 2] qui prend en compte l'étendue de l'atteinte tissulaire, l'état des ganglions lymphatiques et l'ampleur des métastases. Les cancers de stade I et II, limités à la cavité pelvienne sont appelés cancers de stade précoce et les cancers de stade III et IV qui se propagent au-delà de la cavité pelvienne sont appelés cancers de stade avancé. Le taux de survie à 5 ans varie de 10 à 30% pour les femmes avec un diagnostic posé à un stade III ou IV. Les recommandations de

traitements pour le CEO sont largement inspirées par le CSHG et établies sur ce sous-type.[28][29][30]

Depuis les années 80, le traitement standard du cancer épithélial de l'ovaire correspond à une chirurgie de réduction tumorale primaire (CRTP), suivie d'une chimiothérapie adjuvante. L'objectif de la chirurgie est d'obtenir une résection complète de toute la partie macroscopiquement visible du cancer. Le cancer épithélial de l'ovaire est le cancer gynécologique le plus meurtrier, sa manifestation à un stade avancé ne rend pas toujours possible la résection tumorale, dans ce cas, plusieurs cycles de chimiothérapie néoadjuvante peuvent être administrés avant une chirurgie de réduction tumorale d'intervalle (CRTI). Ainsi, plusieurs essais cliniques randomisés (EORTC-GCG et CHORUS) ont été menés pour comparer la chirurgie primaire suivie de chimiothérapie, à une chimiothérapie néoadjuvante suivie d'une CRTI dans le but d'établir des recommandations. Ces deux études ont conclu à la non infériorité de la chimiothérapie néoadjuvante en comparaison à la résection primaire, mais toutes deux restent critiquées en raison de limitations importantes, notamment en ce qui concerne le taux de résection complète. L'essai randomisé TRUST [31] initié en 2019 a pour objectif principal de clarifier le moment optimal de l'intervention chirurgicale dans les tumeurs ovariennes de stade avancé.

Bien que la chirurgie primaire puisse être suffisante pour une maladie de stade FIGO I et II (qui représentent 25% des cas), les essais randomisés ICON et ACTION soutiennent l'utilisation d'une chimiothérapie adjuvante dans la maladie à un stade

précoce. L'association paclitaxel 175 mg/m² et carboplatine (AUC 5 ou 6), administrée par voie intraveineuse, toutes les trois semaines, durant six cycles, est le traitement de première ligne, à tous les stades, du cancer épithélial de l'ovaire. Le paclitaxel est un actif de la famille des taxanes, c'est un anti-mitotique, ou poison du fuseau, qui agit en se fixant aux microtubules et inhibe leur dépolymérisation ce qui entraîne une rigidification des cellules qui sont bloquées en métaphase. Le carboplatine est un apparenté aux agents alkylants dérivé du platine qui agit en formant des liaisons covalentes avec l'ADN ce qui inhibe sa réplication et sa transcription, et favorise la formation de radicaux libres entraînant des cassures des brins d'ADN. Au milieu des années 90, deux essais randomisés [32] ont démontré que la combinaison paclitaxel et cisplatine avait une efficacité supérieure à l'association paclitaxel-cyclophosphamide administrée initialement. Plus tard, trois nouvelles études ont prouvé que la substitution du cisplatine par du carboplatine, toujours en association au paclitaxel, avait la même efficacité mais un profil de sécurité supérieur et une meilleure facilité d'administration. En effet, le carboplatine [33] est associé à une fréquence moins élevée de nausées, de vomissements, de néphrotoxicité et d'ototoxicité. Les scores moyens de qualité de vie globale à la fin du traitement étaient statistiquement significativement meilleurs dans le bras paclitaxel-carboplatine que dans le bras paclitaxel-cisplatine (65,25 versus 51,97, respectivement ; différence = -13,28, IC à 95%). Concernant le mode d'administration, l'utilisation du cisplatine requiert une hydratation préalable réalisée par perfusion d'eau minimum 1 à 2 litres de solution de glucose à 5 pour cent, administrés en 8 à 12 heures ainsi que la dilution du médicament avant administration

tandis que le carboplatine peut être administré tel quel en dérivation d'une perfusion de solution de glucose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 % [34].

Depuis, plusieurs stratégies basées sur la chimiothérapie ont tenté d'améliorer les traitements des patients atteints de cancer de l'ovaire avancé. Cependant, ni la substitution de paclitaxel par un autre médicament, tel que le docétaxel (famille des taxanes) ou la doxorubicine liposomale pégylée (agent intercalant de l'ADN), ou l'ajout d'un troisième médicament au doublet paclitaxel-carboplatine sous forme de triplet (études ICON-5 et GOG182) n'ont pu obtenir de meilleurs résultats.

La radiothérapie n'est prescrite que de manière exceptionnelle dans les cancers de l'ovaire et dans la plupart des cas face à une rechute ganglionnaire localisée médiastinale ou sus-claviculaire par exemple.

En France, depuis juin 2021, la HAS a validé l'indication de la chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) dans le cadre du traitement de carcinomes péritonéaux secondaires à un cancer de l'ovaire de stade III non résécable, dans le cadre d'une chirurgie intervallaire, c'est-à-dire après 3 cycles de chimiothérapie (résultats de l'étude OVHIPEC). La CHIP consiste à l'introduction de cisplatine (100mg/m²) en perfusion pendant 90 min et chauffé à 40°C. Les résultats de l'étude menée par W. Van Driel et ses collaborateurs ont permis d'identifier un gain de survie de 12 mois chez les patientes de stade avancé ayant reçu une CHIP par rapport aux patientes n'ayant reçu

qu'une réduction tumorale seule, ceci permettant de prévenir l'occurrence de récurrences car la surface péritonéale est le principal site de récurrence de la maladie. [35][36]

1.4.2 Thérapies ciblées

Un meilleur pronostic des CEO est lié au développement et à l'utilisation de nouveaux agents biologiques. Une connaissance approfondie de la biologie du cancer de l'ovaire a conduit à l'identification de multiples cibles moléculaires, telles que les récepteurs de facteurs de croissance, les voies de transduction du signal, les régulateurs du cycle cellulaire et les mécanismes angiogéniques. Les deux principales cibles moléculaires appliquées au traitement du cancer de l'ovaire sont les anti-angiogéniques et les inhibiteurs de poly(ADP-ribose) polymérase (ou PARPi).

1.4.2.1 Les anti-angiogéniques

La néoangiogénèse est une étape nécessaire lors de la prolifération et de l'invasion tumorale, créant ainsi un déséquilibre entre les facteurs anti-angiogéniques et pro-angiogéniques en faveur des derniers. L'une des voies impliquées dans l'initiation de l'angiogénèse tumorale est l'interaction du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) avec ses récepteurs (VEGFR-1, -2 et -3). La surexpression du VEGF est un facteur pronostique défavorable dans le cancer ovarien, car elle est associée à une progression de la tumeur et à une survie globale plus courte. D'autres éléments, tels que le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) ou le facteur de croissance

des fibroblastes (FGF) ont été impliqués dans la progression de ce cancer, son pronostic et sa résistance aux traitements anti-VEGF.

Le bevacizumab, un anticorps monoclonal dirigé contre le VEGF-A, a été la première thérapie anti-angiogénique [30] utilisée en clinique, et la plus étudiée dans le cancer ovarien. Ce sont deux grands essais prospectifs randomisés GOG218 et ICON7 qui ont étudié l'inclusion de bevacizumab au traitement de première ligne (carboplatine-paclitaxel) puis à la poursuite de son administration, seul, en tant que traitement de maintenance. Ces essais ont tous deux démontré une prolongation de la survie sans progression (SSP) de la maladie : 14.1 contre 10.3 mois dans l'essai GOG218 et 19.8 contre 17.4 dans l'essai ICON7. En juin 2020, les guidelines de l'European Society for Medical Oncology-European Society of Gynecological Oncology (ESMO-ESGO) annoncent que le bevacizumab doit être envisagé en plus du carboplatine et du paclitaxel, mais que les preuves du bevacizumab dans le contexte néoadjuvant sont moins claires et qu'il n'y a pas de preuves de niveau I pour une amélioration supplémentaire de l'efficacité. D'autres anti-angiogéniques comme le nintedanib, le cediranib et le pazopanib ont également démontré une efficacité clinique. [29]

1.4.2.2 Les inhibiteurs de PARP

Ces agents exploitent les mutations de *BRCA 1/2* et les déficiences de la réponse aux dommages à l'ADN. L'inhibition de PARP conduit à la propagation de cassures d'ADN simple brin et à l'accumulation de cassures double brin, qui nécessitent une réparation

par des mécanismes de réparation par recombinaison homologue (RH). Le développement clinique des inhibiteurs de PARP a été accéléré à la suite de données très encourageantes sur l'efficacité dans le traitement des CEO. Compte tenu de leur activité en tant qu'agents thérapeutiques et leur profil de toxicité (myélosuppression et effets gastro-intestinaux), ils ont d'abord été majoritairement étudiés comme des traitements de maintenance administrés après une première ligne de chimiothérapie de première intention. L'amélioration remarquable de la SSP dans trois essais randomisés de phase III en 2017 (NOVA/ENGOT-OV16 : SSP médiane de 21 mois pour le niraparib contre 5.5 pour le placebo, SOLO-2/ENGOT-OV21 : SSP médiane de 19.1 pour l'olaparib contre 5.5 pour le placebo et ARIEL3 avec une SSP médiane de 16.6 pour le rucaparib contre 5.4 pour le placebo) a conduit à l'approbation réglementaire du niraparib, de l'olaparib et du rucaparib comme traitements d'entretien du cancer de l'ovaire récurrent platine sensible. [37]

1.4.3 Traitement de la récurrence

Malgré un taux de rémission clinique complète après l'association chirurgie-chimiothérapie de première intention chez environ 75% des patientes, un grand nombre décèdent de la récurrence de la maladie. Une récurrence survient chez 25% des patientes atteintes d'un stade précoce de la maladie et chez plus de 80% des patientes atteintes d'un cancer avancé. Une majorité de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé présentent une rechute dans les 2 ans suivant le traitement initial par chimiothérapie combinée et seront ainsi soumises à un traitement supplémentaire. La

récidive est définie en fonction de l'intervalle sans progression (PFI-Progression Free Interval) après la fin du traitement initial.

La sensibilité au platine est définie par une réponse au traitement de première intention à base de platine. Elle permet de prédire la réponse à la réadministration d'un traitement contenant du platine [Tableau III] :

- Les patientes dont la maladie progresse ou reste stable durant la phase de traitement de première ligne ou qui rechutent dans le mois suivant le traitement sont considérées comme réfractaires au platine.
- Les patientes qui rechutent dans les 6 mois sont considérées comme résistantes au platine,
- Les patientes qui rechutent plus de 12 mois après la fin du cycle de chimiothérapie sont considérées comme sensibles au platine. Les patientes ayant une rechute entre 6 et 12 mois sont, elles, considérées comme partiellement sensibles.

Plus l'intervalle sans platine est allongé, plus les bénéfices d'une réadministration de platine sont élevés, plus particulièrement avec un intervalle supérieur à 12 mois.

| Sensibilité au platine | Résistant | | Sensible | |
|-------------------------------|---|-----------|------------------------|-----------|
| | Réfractaire | Résistant | Partiellement sensible | Sensible |
| PFI | Pendant/immédiatement après la chimiothérapie | < 6 mois | 6-12 mois | > 12 mois |

Tableau III Association sensibilité au platine et PFI

Plusieurs options de traitements de seconde ligne sont disponibles, le choix du traitement est guidé par la sensibilité au platine vue précédemment. Dans le cas de patientes sensibles ou partiellement sensibles, celles-ci continueront d'être traitées par une chimiothérapie à base de platine. Pour les patientes n'ayant pas reçu de bevacizumab, le traitement de deuxième ligne peut inclure ce dernier au complexe de chimiothérapie. En effet, les résultats de l'essai randomisé OCEANS montrent que les patientes présentant des facteurs de morbidité importants (ascite et/ou épanchement pleural), qui n'ont pas reçu de bevacizumab en première ligne et connaissent une rechute sensible au platine, peuvent encore bénéficier de l'ajout du bevacizumab au traitement de seconde ligne (SSP 12.4 mois avec bevacizumab (15 mg/kg) contre 8.4 mois avec la chimiothérapie seule). Chez les patientes qui présentent des mutations de *BRCA1* ou *BRCA2* (germinale et/ou somatique) et un cancer épithélial avancé de haut grade (stades FIGO III et IV), on recommande l'olaparib en monothérapie dans le cadre du traitement d'entretien. Cette recommandation est effective uniquement pour les patientes en réponse partielle ou complète d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine.

Dans le cas d'une résistance, une option sans platine, la trabectedine associée à la doxorubicine liposomale pégylée a par exemple permis d'obtenir de bons résultats de survie sans progression et survie globale (essai INOVATYON). Il n'existe cependant pas de standard, les recommandations se tournent plutôt vers une monochimiothérapie (doxorubicine LP, paclitaxel, topotecan, gemcitabine) associée à du bevacizumab si celui-ci n'a pas été reçu en première ligne. [38][39][40][41]

La résistance au traitement est l'un des facteurs d'échec thérapeutique les plus importants dans le cancer ovarien avancé. Il existe une chimiorésistance intrinsèque, où les cellules cancéreuses sont intrinsèquement résistantes aux traitements médicamenteux. Ceci est lié aux caractéristiques des cellules cancéreuses qui sont modifiées biologiquement : réduction de l'absorption, augmentation de l'efflux, augmentation de la détoxification des médicaments chimiothérapeutiques, inhibition de l'apoptose. Il existe également une chimiorésistance qui peut être acquise au cours du traitement, liée aux altérations génétiques et épigénétiques qui aident les cellules cancéreuses à s'adapter à la chimiothérapie, au stress, aux dommages de l'ADN et à l'apoptose. La compréhension des mécanismes de chimiorésistance est essentielle pour développer des traitements permettant de la surmonter. Aujourd'hui, il n'existe pas de tests spécifiques pour déceler les patientes qui rencontreront une chimiorésistance.

1.5 Diagnostic

Bien qu'il puisse survenir de manière fortuite et en l'absence de symptôme lors d'un examen de suivi gynécologique ou une échographie, dans la majorité des cas, le diagnostic est évoqué à un stade avancé de la tumeur. Dans ce cas les signes cliniques peuvent inclure une altération de l'état général de la patiente, des douleurs pelviennes ou abdominales, une augmentation du volume abdominal due à une masse ou à une ascite, des pertes vaginales anormales, des symptômes de compression

abdominopelvienne ou de compression veineuse, une dyspnée et une douleur thoracique. [42]

En cas de suspicion de néoplasie ovarienne, l'approche diagnostique est d'abord basée sur l'examen clinique minutieux de la patiente qui doit inclure un examen clinique complet en particulier un examen abdominal, une palpation des aires ganglionnaires, des touchers pelviens et une mesure du poids. Après l'évaluation clinique, des tests diagnostiques et biochimiques supplémentaires sont demandés pour aider au diagnostic différentiel d'une masse pelvienne. Parmi ces tests complémentaires, une échographie pelvienne par voie suspubienne et endovaginale [figure 4] ainsi qu'une IRM pelvienne et un scanner thoraco-abdomino-pelvien doivent être demandés pour confirmer et caractériser la présence de lésions, pour évaluer l'extension de la tumeur, pour identifier une maladie non résecable et pour exclure une maladie métastatique non ovarienne. Lorsqu'une tumeur est suspecte de malignité à l'imagerie, le dosage des marqueurs tumoraux CA-125 et HE4 est recommandé (voir partie f. Biomarqueurs diagnostiques). Néanmoins, le diagnostic du cancer épithélial de l'ovaire reste chirurgical car seul l'examen anatomopathologique confirme le diagnostic définitif. Lorsque la patiente n'est pas éligible à une résection tumorale, une biopsie diagnostique radiologiquement guidée ou une laparoscopie doivent être demandées chaque fois qu'une chimiothérapie néoadjuvante est envisagée. [43]

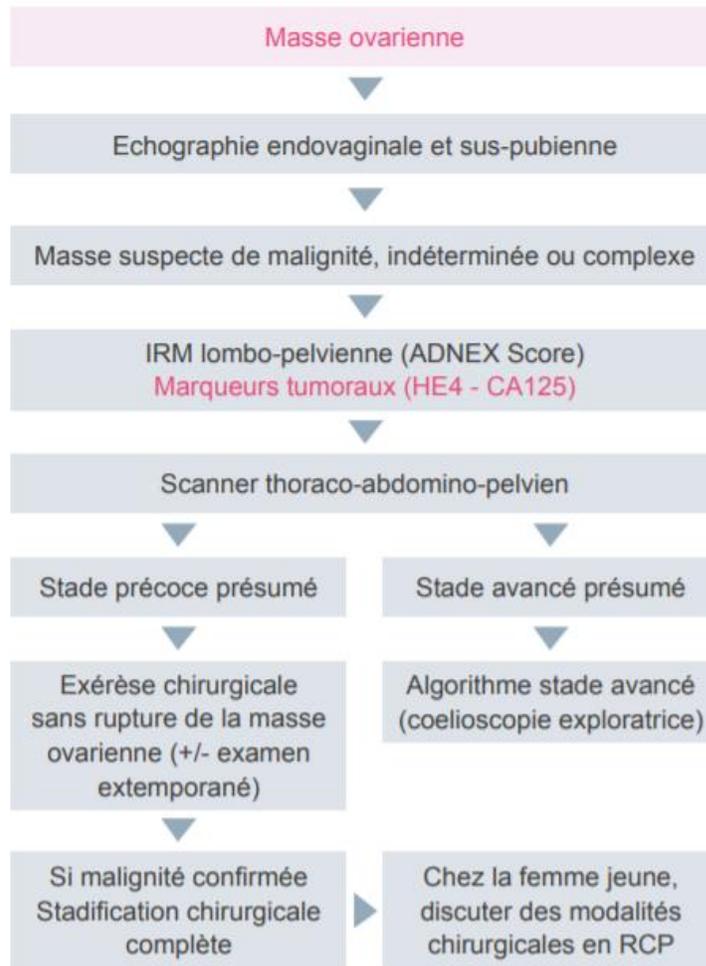


Figure 4 : Conduite à tenir pour le diagnostic du cancer de l'ovaire [44]

1.6 Biomarqueurs utilisés dans le cancer de l'ovaire

D'après le *Biomarkers Definitions Working Group* du NIH (National Institute of Health), un biomarqueur est « une caractéristique qui peut être objectivement mesurée et évaluée en tant qu'indicateur de processus biologiques normaux, de processus pathogènes ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique » [45]. Les biomarqueurs sont utilisés pour établir des "preuves de concept" dans les

évaluations précoces d'efficacité et de sécurité dans les études *in vitro*, *in vivo* ou dans les essais cliniques. Ils peuvent être utilisés comme outils de diagnostic pour l'identification des patients atteints d'une pathologie, comme outils de stratification de la maladie ou comme mesure de son étendue. Les biomarqueurs interviennent également comme indicateurs pronostiques ou sont utilisés pour la prédiction et le suivi des réponses à une intervention.

1.6.1 Biomarqueurs diagnostiques

Lors du diagnostic biologique, le dosage du marqueur CA125 (*Cancer Antigen 125*) est recommandé dans le cas d'une tumeur ovarienne suspecte de malignité. L'antigène tumoral 125 est une glycoprotéine de haut poids moléculaire (MUC16) normalement exprimée sur les tissus dérivés des cellules épithéliales du colons et mullériennes et exprimée de manière aberrante dans certains cancers dont la leucémie, le cancer du sein, du poumon, de l'estomac et de l'ovaire. Les taux de CA125 sont élevés dans plus de 80% des cas de cancer de l'ovaire (plus de 90% dans les stades avancés mais seulement 50% chez les malades en stades précoces). Cependant, de nombreuses affections non cancéreuses présentent des niveaux élevés de CA125, la moitié des femmes ont un taux sérique normal au stade précoce de la maladie et dans 20% des cas le taux est normal à tous les stades du cancer. Ce marqueur présente ainsi un manque de spécificité et de sensibilité pour le dépistage et le diagnostic des tumeurs ovariennes de stade précoce.

Une surexpression du marqueur sérique HE4 (*Human Epididymis-specific protein 4*), indépendante de celle du CA125, a été identifiée chez les patientes dès les premiers stades du cancer de l'ovaire. Lorsqu'une masse ovarienne est indéterminée à l'imagerie c'est le dosage du marqueur HE4 qui est recommandé, celui-ci possède une expression effective dans 50% des cancers qui n'expriment pas le CA125. Dans les formes précoces, c'est le marqueur qui offre la meilleure sensibilité : 66,10% pour le CA125 contre 76,20% pour HE4.

Dans le but d'améliorer la sensibilité et la spécificité du diagnostic le score ROMA (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*) a été développé et est utilisé par les chirurgiens dans le cancer de l'ovaire. Cet algorithme permet d'évaluer le risque de malignité [Figure 5] en se basant sur la mesure des deux marqueurs sériques CA125 et HE4 associée à l'évaluation du statut ménopausal de la patiente. Dans les formes précoces cet algorithme permet d'obtenir une sensibilité de 85,70% et sa valeur prédictive négative se situe entre 98 et 100%, garantissant que la masse observée soit bénigne si la patiente se situe dans la catégorie de risque faible. [44][46]

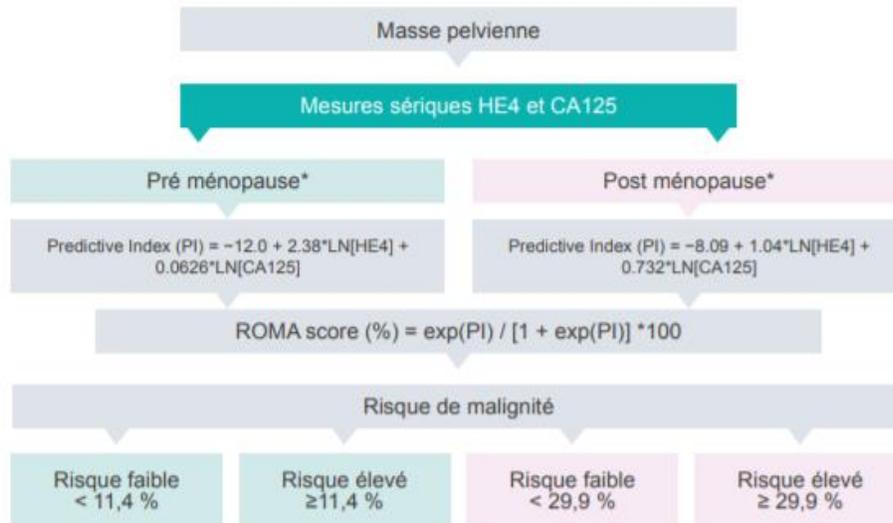


Figure 5 : Algorithme ROMA et risque de malignité d'une tumeur ovarienne [44]

En raison d'une faible sensibilité et spécificité des marqueurs seuls, la recherche s'oriente, comme dans le cas de l'algorithme ROMA, vers la combinaison d'un panel de biomarqueurs étudié pour le diagnostic de la maladie. La combinaison CA125, HE4, ACE (antigène carcino embryonnaire), et VCAM-1 (protéine d'adhésion aux cellules vasculaires) a été identifiée comme l'une des combinaisons de biomarqueurs diagnostiques la plus efficace pour le cancer de l'ovaire au stade précoce, atteignant une sensibilité de 86% et une spécificité de 98%. Des études [annexe 3] ont rapporté la meilleure performance pour le panel CA125 associé à CA19-9, EGFR, G-CSF, Eotaxin, IL-2R, cVCAM et MIF qui ont permis d'améliorer la sensibilité à 98.2% et la spécificité à 98.7% dans le diagnostic du cancer de l'ovaire de stade précoce. [47]

1.6.2 Biomarqueurs de suivi

À ce jour, seuls deux marqueurs : CA125 et HE4 ont été approuvés pour évaluer la réponse au traitement et le pronostic. La mesure du taux sérique de l'antigène CA125 est devenue une composante standard de la prise en charge systématique des femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé, il existe une relation inverse entre le taux sérique de CA125 et la survie. Un taux inférieur à 35 U/mL est considéré comme normal, la baisse de ce taux indique une réponse positive à la chimiothérapie, à l'inverse, son augmentation indique une évolution de la maladie ou une récurrence. Dans le cas de HE4 sa concentration augmente de 2 à 5 mois avant une récurrence clinique ce qui en fait un marqueur intéressant pour le suivi thérapeutique.[44][46]

1.6.3 Biomarqueurs prédictifs

On parle de biomarqueur prédictif lorsque la présence ou la modification du biomarqueur prédit qu'un individu est plus susceptible de subir un effet favorable ou défavorable de l'exposition à un produit médical ou à un agent environnemental. [48]

L'essai GOG218, qui avait pour objectif d'étudier le bénéfice de l'ajout de bevacizumab a permis d'identifier la cytokine inflammatoire IL6 (parmi 7 marqueurs testés : IL6, Ang-2, OPN, SDF-1, VEGFD, IL6R, et GP130) comme biomarqueur prédictif dans le cancer épithélial de l'ovaire. La cytokine inflammatoire IL6 pourrait être prédictive du bénéfice thérapeutique du bevacizumab lorsque celui-ci est associé à la combinaison

carboplatine-paclitaxel en traitement de maintenance. Les résultats de l'étude corroborent des résultats déjà observés chez les patients atteints de cancer du rein et traités par des anti-angiogéniques. L'IL6 plasmatique pourrait permettre de définir les patients atteints de tumeurs ovariennes susceptibles de bénéficier de l'ajout du bevacizumab à la chimiothérapie standard. [49][50]

Différents biomarqueurs prédictifs de résistance aux chimiothérapies utilisés dans le cancer ovarien ont été identifiés et la connaissance de leur mécanisme d'action a permis de comprendre leur lien avec la résistance aux traitements. Comme nous l'avons vu précédemment, la résistance aux traitements est l'un des facteurs d'échec thérapeutique les plus importants dans la prise en charge du cancer de l'ovaire. Ainsi, la connaissance du rôle des biomarqueurs dans la résistance présente de nombreux bénéfices. Tout d'abord, ils permettent de comprendre les mécanismes moléculaires de la résistance et ainsi de concevoir de nouvelles stratégies thérapeutiques pour vaincre ce phénomène. Ils permettent la planification d'une meilleure stratégie pour améliorer la prise en charge des patients et leur observance. Enfin, l'objectif fondamental serait de pouvoir prédire la sensibilité de la tumeur au schéma thérapeutique et choisir les patientes qui y répondront, permettant de prévenir les effets toxiques pour les patientes non répondantes.

Le premier mécanisme cellulaire à l'origine de résistance est l'apoptose, ce mécanisme permet aux cellules d'échapper à la cytotoxicité induite par les médicaments. Les voies PI3K/AKT et ERK1/2 sont au centre de l'activité anti-apoptotique. De nombreuses

protéines interagissent avec ces voies afin de prévenir la mort cellulaire en échappant au phénomène d'apoptose, avec par exemple, l'augmentation de l'expression de l'IGFR1 (récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline 1) [51] ou de PIK (phosphatidylinositol-3-OH kinase) [52]. La résistance aux chimiothérapies peut également être induite par une activité d'efflux des médicaments par les cellules, celle-ci peut se traduire par une suractivité des pompes d'efflux de médicaments ATP-binding cassette médiée par la protéine HER2, ou par une activité accrue des transporteurs de médicaments P-gp (Glycoprotéine P) et de la protéine de résistance pulmonaire (LRP) [53]. L'efficacité des médicaments chimiothérapeutiques est également modulée par l'adhésion cellulaire et l'invasion tumorale. Par exemple, la régulation à la baisse de l'isoforme 1 de la chaîne alpha-1 du collagène XII (COL12A1) provoque le remodelage de la matrice extracellulaire et la migration de la tumeur [52]. D'autres protéines comme la molécule d'adhésion des cellules vasculaires du mésothélium-1 (VCAM1) sont régulées à la hausse chez les non-répondeurs et sont connues pour médier l'invasion tumorale par la transition épithéliale et mésenchymateuse. Les protéines des voies de survie cellulaires sont des marqueurs importants de la résistance à la chimiothérapie avec l'activation des protéines pro-survie telles que la survivine, p21 et p53 médiée par HER2. Enfin, la métabolisation des médicaments est courante dans les cellules tumorales chimiorésistantes et permet d'éliminer les molécules actives et d'échapper à l'effet cytotoxique. La régulation positive d'HER2 augmente l'expression des protéines du métabolisme des médicaments, dont la glutathion S-transférase P1 (GSTP1) et le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) [55].

Les protéines présentées ci-dessus sont différentiellement exprimées dans le tissu du cancer ovarien de patientes non répondantes aux combinaisons de première intention, cependant aucun de ces marqueurs n'est aujourd'hui utilisé en routine. Le détail de l'ensemble des biomarqueurs de résistance identifiés associés aux chimiothérapies est disponible en annexe 4. [56]

Comme nous venons de le voir, la notion de prédictif pour qualifier un biomarqueur peut faire référence à plusieurs éléments : la réponse qu'elle soit favorable ou défavorable mais aussi le phénomène de résistance. Les biomarqueurs prédictifs peuvent également être issus de différentes sources, l'étude GOG218 porte sur des biomarqueurs sanguins mais le principal objectif de ce travail de thèse est d'identifier les biomarqueurs prédictifs issus des voies de réparation de l'ADN que nous allons étudier ensuite. L'ensemble des résultats est présenté dans la Partie 2 : *biomarqueurs prédictifs issus de la réparation de l'ADN*.

2. Les voies de réparation de l'ADN

Les différentes voies de réparation de l'ADN constituent un élément majeur du maintien de l'intégrité cellulaire en réponse aux dommages de l'ADN (DDR, DNA damage response). Chaque jour, l'ADN est soumis à de nombreux dommages d'origines endogènes et exogènes et les voies de réparation de l'ADN sont essentielles pour le maintien de la stabilité génomique et la survie. Des phénomènes de dérégulation de la DDR peuvent induire une instabilité génomique qui favorise le développement de cancers et affecte la réponse aux médicaments utilisés en chimiothérapie ciblant l'ADN. La perte de l'un des mécanismes de réparation peut conduire à la dépendance à une voie compensatoire et le ciblage de cette voie peut rendre cytotoxiques les dommages endogènes à l'ADN par un processus appelé létalité synthétique. C'est ainsi que les voies de réparation de l'ADN sont à l'origine de deux phénomènes majeurs, tout d'abord, les cascades de protéines qui les composent peuvent être à l'origine de biomarqueurs pronostiques de la survie et/ou prédictifs de la réponse aux traitements mais peuvent également être des sources de cibles thérapeutiques.

Dans cette partie, après une description de l'origine des lésions de l'ADN les plus courantes, nous présenterons les mécanismes de réparation qui y font face et les protéines spécifiques associées à chaque voie. Ensuite, nous aborderons les perspectives d'utilisation en clinique des voies de réparation de l'ADN, comme source de cibles thérapeutiques, puis, comme source de marqueurs prédictifs, sujet principal de ce travail.

2.1 Les lésions de l'ADN

Les lésions de l'ADN affectent toutes les cellules et se produisent à un taux de 10 000 à 1 000 000 lésions moléculaires par cellule et par jour. Des dommages non réparés ou mal réparés peuvent entraîner de graves aberrations ou mutations génomiques, affectant potentiellement la survie des cellules. Les dommages de l'ADN peuvent être catégorisés en deux groupes selon leur origine endogène ou exogène. [57]

2.1.1 Les lésions endogènes

La majorité des dommages endogènes de l'ADN sont des lésions d'oxydation liées à la formation d'espèces réactives de l'oxygène qui réagissent directement avec l'ADN. Il existe plus de 100 types de lésions d'oxydation mais la 8-oxoguanine [Figure 6] est la plus fréquemment étudiée. Ces réactions de l'ADN avec des molécules de son environnement peuvent, entre autres, alimenter le développement de maladies neurologiques et de cancers sporadiques.

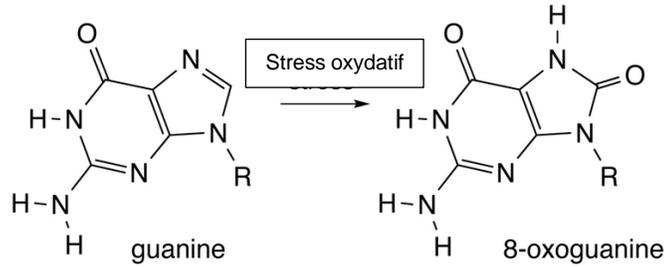


Figure 6 : la 8-oxoguanine, exemple de lésion d'oxydation de l'ADN [58]

Les sites abasiques [Figure 7] sont également fréquemment rencontrés et conduisent à des lésions simples brin de l'ADN. Ils sont créés de manière continue dans l'ADN lors d'hydrolyse spontanée de la liaison N-glycosylée ou lorsque celle-ci est clivée par une ADN glycosylase afin de générer un intermédiaire dans la voie de réparation par excision de base (BER).

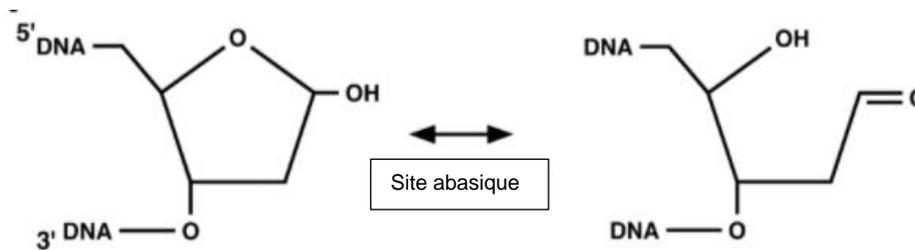


Figure 7 : Site abasique [59]

La désamination spontanée de bases de l'ADN [Figure 8] est une source majeure de mutagenèse spontanée, les bases adénine (A), cytosine (C), guanine (G) et 5-méthylcytosine perdent leur amine exocyclique et deviennent uracile (U), hypoxanthine, xanthine et thymine.

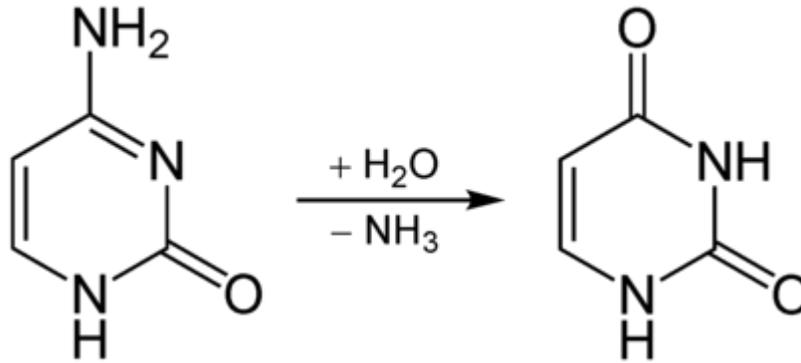


Figure 8 : Désamination de la cytosine en uracile [60]

Enfin, des erreurs de réplication surviennent avec la substitution, la suppression de base ou l'insertion d'un désoxynucléotide complémentaire incorrect par l'ADN polymérase. Ces modifications sont à l'origine de mésappariements (ou mismatch) des brins d'ADN.

2.1.2 Les lésions exogènes

2.1.2.1 Lésions liées à des agents physiques

Parmi les sources de dommages de l'ADN l'exposition à des rayonnements ionisants lors d'une radiothérapie par exemple, peut causer des dommages directs ou indirects conduisant à des changements de structure et affectant la stabilité nucléaire. Les rayonnements ionisants sont composés des rayons alpha, bêta, gamma, neutrons et rayons X et produisent des lésions de bases similaires à celles générées par les radicaux libres. Les lésions majeures comprennent la 8-oxoguanine [Figure 6], la thymine glycol [Figure 9] et les formamidopyrimidines. En plus de ces lésions

d'oxydation, les rayonnements ionisants provoquent également des cassures simples et doubles brins.

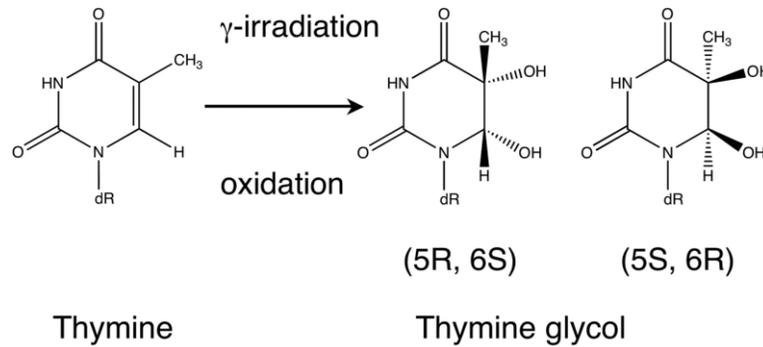


Figure 9 : Formation de Thymine glycol [61]

Les rayonnements UV sont également des facteurs environnementaux exogènes induisant des photoproduits 6,4 ou des dimères de cyclopyrimidines par la création de ponts entre des pyrimidines adjacentes [Figure 10].

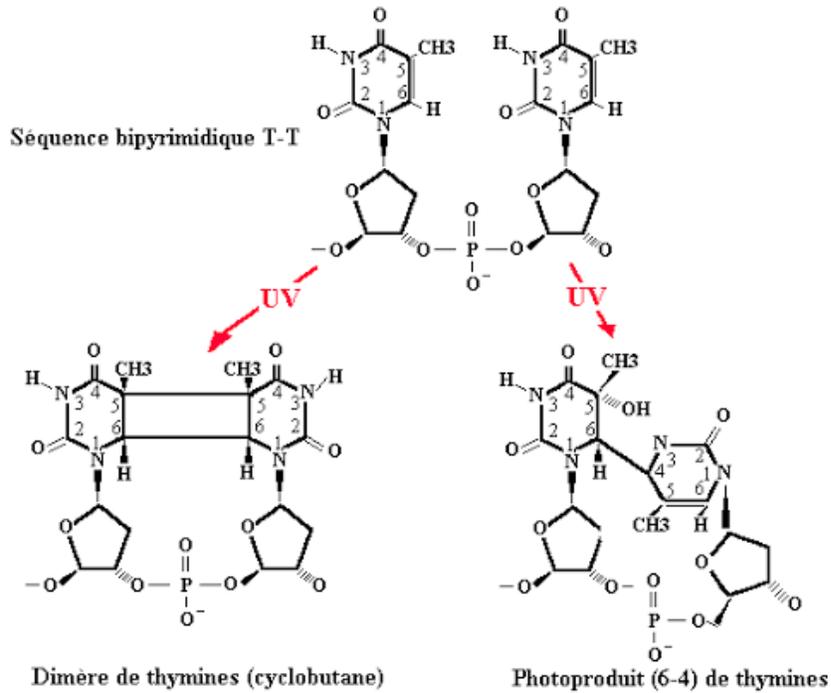


Figure 10 : Adduits issus des UV [62]

2.1.2.2 Lésions liées à des agents chimiques

Parmi les agents exogènes d'origine chimique, on retrouve des substances génotoxiques telles que les amines aromatiques, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), présents notamment dans la fumée de cigarette ou les pesticides. Le benzopyrène, connu pour son haut potentiel mutagène, est un HAP produit lors du phénomène de combustion. Après métabolisation, cette molécule se lie à l'ADN par une liaison covalente et va ainsi induire la formation d'un adduit [Figure 11].

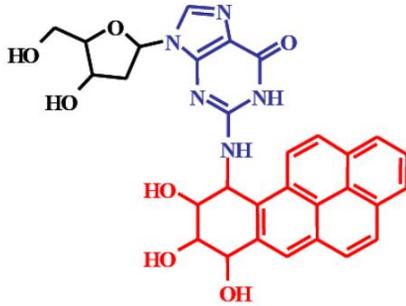


Figure 11 : Adduit du benzopyrène et de l'ADN [63]

Les médicaments, dont les anticancéreux, sont également des agents chimiques qui provoquent des lésions de l'ADN. Les agents alkylants et apparentés (nitroso-urées, tétrazines, aziridines, bischloroéthylamines et dérivés platinés [Figure 12]), sont à l'origine de lésions intra et inter-brins de l'ADN et de produits d'alkylation tel que l'O⁶-méthylguanine, cause principale de mort des cellules cancéreuses.

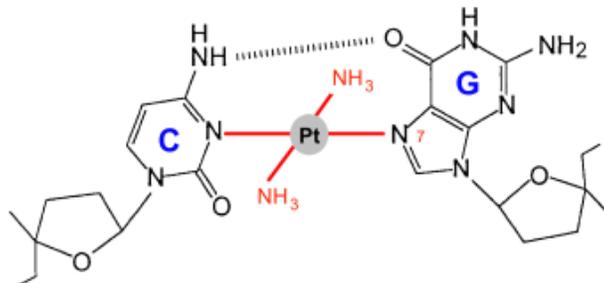


Figure 12 : Pontage interbrin généré par un dérivé du platine [64]

2.2 Les mécanismes de réparation de l'ADN

Une fois l'ADN endommagé, des protéines agissent comme des "capteurs" de la lésion et déclenchent une DDR. Cette réponse regroupe un ensemble de mécanismes qui détectent les dommages à l'ADN, signalent leur présence aux molécules effectrices,

effectuent la réparation ou enclenchent des phénomènes tels que l'arrêt du cycle cellulaire ou l'apoptose. On distingue cinq mécanismes de réparation de l'ADN pouvant intervenir de manière interdépendante, ceux-ci sont mobilisés de manière préférentielle selon le type de lésion initiale regroupées ci-dessous [Tableau IV].

| Exemple de lésions | Mécanisme de réparation |
|--|--|
| Bases alkylées | Réversion directe |
| Lésions d'oxydation Sites abasiques Désamination des bases Bases alkylées Cassures simple brin | Réparation par excision de base (BER) |
| Adduits à l'ADN encombrants Pontages | Réparation par excision de nucléotide (NER) |
| Mésappariement des bases | Réparation des mésappariements (MMR) |
| Cassures double brin de l'ADN | Réparation par recombinaison homologue (RH) Réparation par recombinaison non homologue (NHEJ) Voies alternatives : Alt-NHEJ et Single Strand Annealing (SSA) |

Tableau IV : Systèmes de réparation de l'ADN associés aux types de lésions [57]

2.2.1 La réversion directe

Ce système irréversible permet, par le biais d'une alkylguanine alkyltransférase, telle que l'O⁶-méthylguanine méthyltransférase, de catalyser le transfert du méthyle présent sur l'oxygène de la base ADN sur l'une des cystéines du site actif de l'enzyme [Figure 13]. La lésion potentiellement mutagène est ainsi éliminée et la guanine d'origine est

restaurée. L'enzyme est ensuite ubiquitinylée et dégradée par protéolyse. Cette réparation est considérée comme un facteur de résistance à certains médicaments alkylants de l'ADN tel que le témozolomide, utilisé dans les cancers cérébraux. [65][66][67]

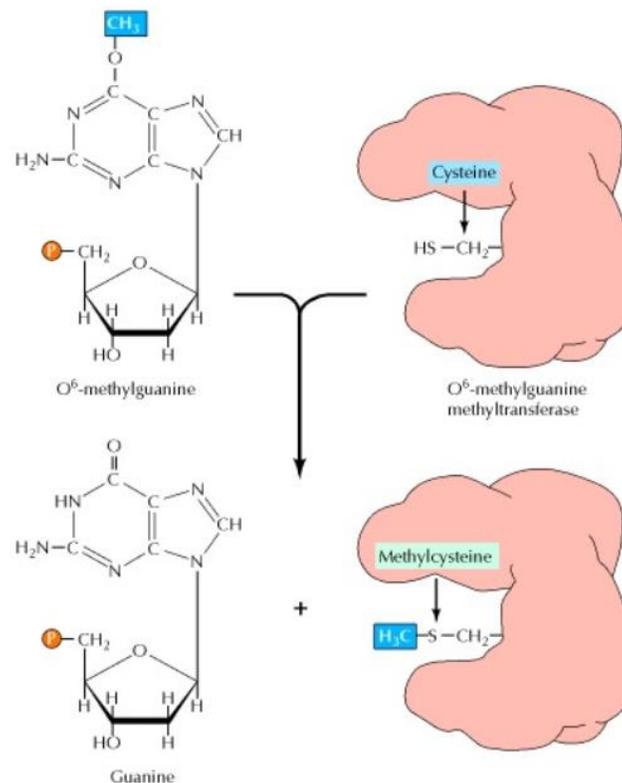


Figure 13 : Réversion directe de l'O⁶-méthylguanine [66]

2.2.2 La réparation par excision de base (BER)

Le système de réparation par excision de base permet de réparer une grande variété de lésions de l'ADN souvent peu encombrantes mais néanmoins mutagènes : les lésions d'oxydation, celles issues de la désamination, d'alkylation, les lésions

impliquant une base manquante et les cassures simple brin telles que celles induites par les rayonnements ionisants. Quatre activités enzymatiques sont essentielles au fonctionnement de la voie BER [Figure 14] : les activités ADN glycosylase, endonucléase AP, ADN polymérase et ligase. Lorsqu'une base est endommagée, celle-ci est reconnue puis excisée par une ADN-glycosylase qui hydrolyse le lien N-glycosidique laissant un site abasique sur le brin d'ADN. Un site abasique créé à partir de glycosylases monofonctionnelles engage la cellule dans la voie de réparation par *short patch*, tandis que les glycosylases bifonctionnelles (qui possèdent une activité lyase de coupure des liaisons phosphodiester d'ADN, en plus de l'activité glycolase) initient la voie de réparation par *long patch* du BER :

- Dans la réparation *short patch* (prédominante), le site abasique est le substrat de l'endonucléase AP (APE1 dans les cellules humaines), qui clive la liaison phosphodiester 5' au site abasique et génère un résidu hydroxyle à l'extrémité 3' tout en laissant un phosphate de désoxyribose (dRP) à l'extrémité 5'. Cette lacune de réparation est adaptée par l'activité 5'-dRP lyase de POL β , suivie du remplissage de la lacune nucléotidique unique par POL β et de la ligature par LIG1 (ADN ligase 1) ou un complexe de LIG3/XRCC1 (protéine de complémentarité croisée de réparation aux rayons X1).
- Dans la réparation *long patch*, la lacune de réparation laissée par la glycosylase bifonctionnelle est adaptée par l'activité 3'phosphodiesterase de APE1. Par la suite, POL β (dans les cellules non proliférantes) ou POL δ / ϵ (dans les cellules proliférantes), en association avec la molécule PCNA, contribuent à la synthèse des nucléotides manquant par la formation d'un chevauchement, éliminé par la

suite par l'enzyme FEN1. La continuité du brin d'ADN est ensuite assurée par
LIG1. [68][69]

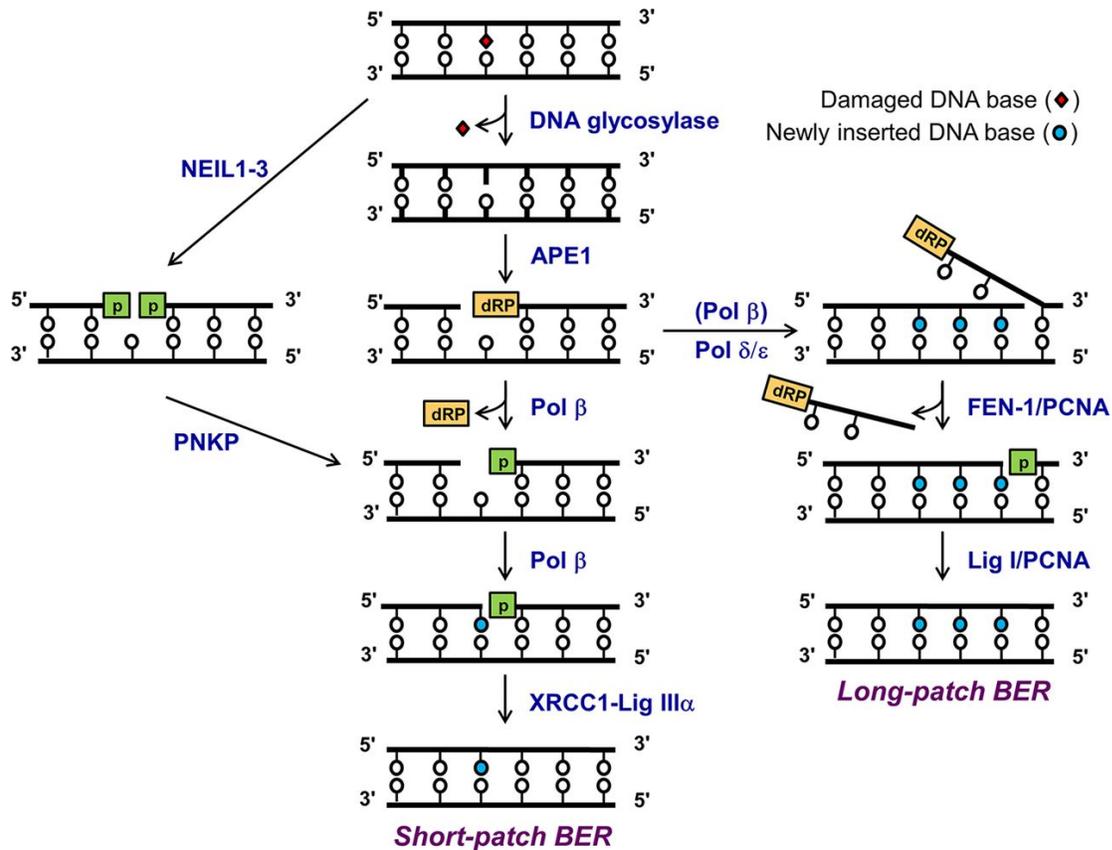


Figure 14 : Voie de réparation par excision de base (BER) [69]

PARP1 fonctionne comme un capteur de dommages à l'ADN, il est activé par des lésions d'ADN et forme des chaînes PAR (polymères de Poly(ADP)ribose) qui servent de plateformes d'amarrage pour les facteurs de réparation de l'ADN présentant une grande complexité biochimique. PARP1 peut interagir physiquement et fonctionnellement avec XRCC1, qui joue un rôle majeur dans la voie BER. Une étude récente indique que le domaine BRCA1 C Terminus (BRCT) de XRCC1 se lie directement à la chaîne PAR et médie le recrutement précoce de XRCC1 aux lésions

d'ADN. Par ailleurs, plusieurs études ont également démontré que PARP1 est capable d'interagir avec les facteurs clés de la voie BER, y compris la glycosylase, la protéine XRCC1, la polymérase, la ligase III et le facteur PCNA. Bon nombre de ces facteurs peuvent subir un phénomène de polyADP-ribosylation induit par PARP1. PARP2 a également été identifié comme interagissant avec les protéines de la voie BER telles que XRCC1, Pol β et DNA ligase III. [68] L'intervention de PARP est ainsi un élément critique de la réparation par la voie BER, son inhibition par les PARPi induit une déficience de cette voie et une accumulation de lésions de l'ADN.

2.2.3 La réparation par excision de nucléotide (NER)

Le *Xeroderma Pigmentosum* (XP) est une maladie caractérisée par la déficience dans le système de réparation par excision de nucléotide et est caractérisée par une extrême sensibilité au soleil et aux rayons UV. La voie NER permet d'éliminer les lésions provoquées par les rayonnements UV ou les adduits volumineux qui entraînent une déformation de la double hélice d'ADN. Cette voie comporte deux mécanismes différents [Figure 15] : le GG-NER (*global genome-NER*), qui répare les brins d'ADN non transcrits et le TC-NER (*transcription-coupled-NER*), qui intervient lorsque les lésions se situent sur une portion d'ADN en cours de transcription.

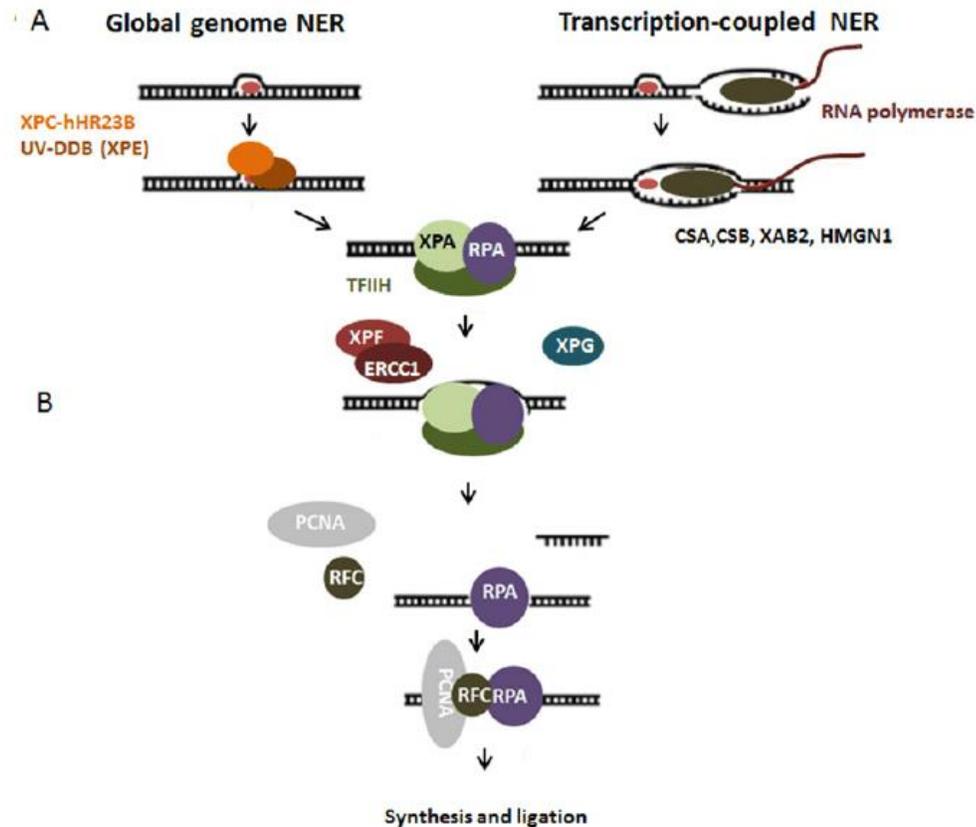


Figure 15 : La réparation par excision de nucléotide [71]

Dans le GG-NER (prédominant), la lésion est reconnue par le complexe entre les protéines XPC (*Xeroderma Pigmentosum*, groupe de complémentation C) et RAD23b (*UV excision repair protein*). Lorsque les lésions sont induites par les UVs, le complexe UV-DDB (XPE-binding factor et DDB), se fixe directement au niveau des lésions et stimule la liaison du complexe XPC-RAD23b. XPC est alors le substrat du facteur d'initiation de la transcription II H (TFIIH), un complexe composé d'une dizaine de protéines : des hélicases qui permettent le maintien de l'ouverture de la double hélice, XPA qui vérifie la présence de la lésion et RPA, qui se lie à l'ADN non endommagé. La nucléase XPG incise le brin endommagé en 3' et XPF-ERCC1 incise le brin

endommagé en 5'. La resynthèse du brin est ensuite assurée par l'ADN Polymérase (POL δ ou ϵ) associée à PCNA et RFC et la ligation par l'ADN ligase 3 (LIG3)

Dans le cas du TC-NER, l'ARN Polymérase II arrête sa progression au niveau de la lésion et provoque l'intervention de deux protéines spécifiques CSA (Cockayne Syndrome protéine A, ou ERCC8) et CSB (Cockayne Syndrome protéine B, ou ERCC6). Une fois au niveau de la lésion, le complexe CSA-CSB induit une translocation inverse de l'ARN Polymérase II, le site de la lésion est alors exposé et le facteur TFIIH est recruté induisant la même cascade de réparation que dans le GG-NER. [65][67]

2.2.4 La réparation des mésappariements (MMR)

La voie MMR est activée lors de la présence de mésappariements de bases produits par les ADN polymérase pendant la réplication, ou de phénomènes d'insertion ou délétion de nucléotides [Figure 16]. L'hétérodimère MSH2/MSH6 reconnaît le mésappariement tandis que l'hétérodimère MSH2/MSH3 reconnaît les erreurs de type insertion/délétion de nucléotides. Une fois la lésion reconnue le dimère MSH2/MSH6 entre dans une réaction ATP-dépendante permettant d'enclencher la cascade de réparation de la voie MMR. Le complexe MLH1/PMS2 est alors recruté au niveau du brin d'ADN, et, le tétramère composé des dimères MSH2/MSH6 et MLH1/PMS2 se déplace le long du brin d'ADN et permet la digestion, par l'action de l'exonucléase I (EXO1), du brin d'ADN contenant le mésappariement. Le brin opposé est stabilisé par

la protéine RPA durant le processus et le PCNA joue un rôle important à la fois dans l'étape d'initiation du MMR et dans la synthèse d'ADN ultérieure. POL δ , RFC, HMGB1 (*high mobility group box 1*) et LIG1 permettent les dernières étapes de la nouvelle synthèse et ligation de l'ADN.

Le syndrome de Lynch est une maladie héréditaire causée par une mutation des gènes *hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH6*, ou *hPMS2* qui interviennent dans la réparation des mésappariements. Ce syndrome est à l'origine de 2% des cas de cancer de l'ovaire.

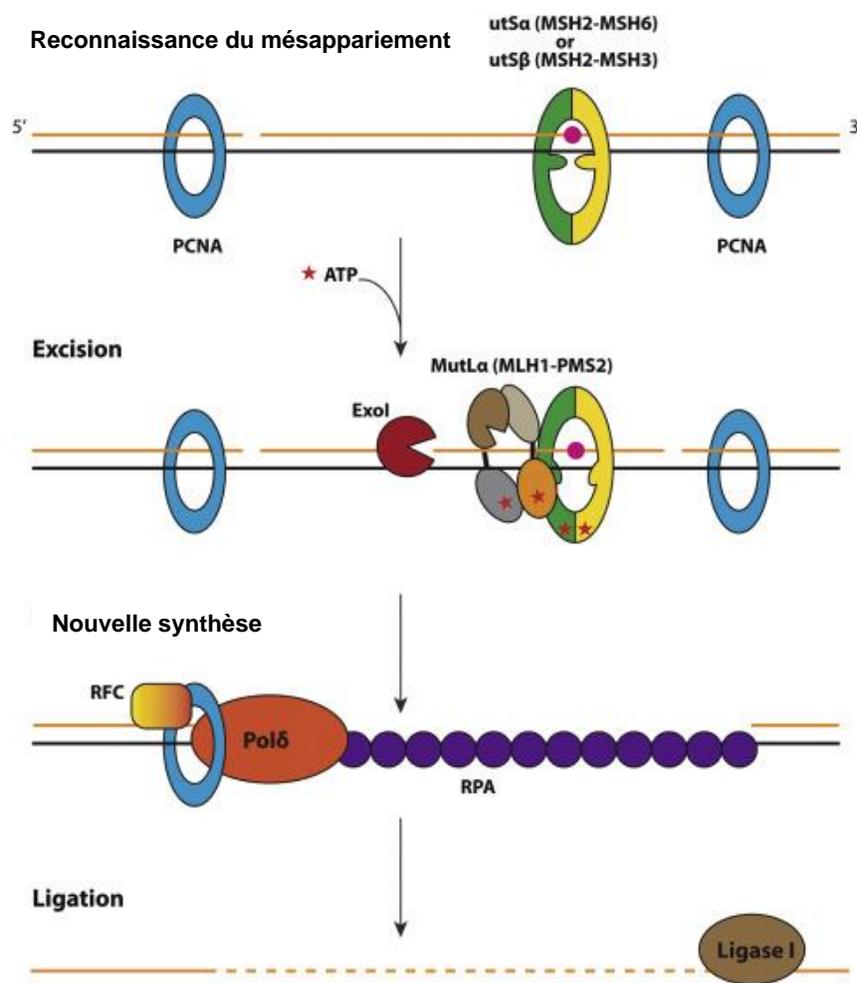


Figure 16 : La réparation des mésappariements [72]

2.2.5 La réparation des cassures double brin

Les cassures double brin sont induites par de nombreux agents physiques et chimiques (rayonnements, médicaments anticancéreux), plusieurs voies de recombinaison de l'ADN entrent en jeu pour leur réparation. Les cassures doubles brins sont de préférence réparées par deux voies concurrentes majeures : la jonction des extrémités non homologues dite "classique" (c-NHEJ) et la recombinaison homologue (RH). En outre, les cassures doubles brins peuvent être soumises à une autre voie de réparation par jonction des extrémités "alternative" (Alt-EJ), également appelée theta-mediated end joining (TMEJ) ou par le mécanisme SSA (Single Strand Annealing). [Figure 17] [73]

Le choix du mécanisme de réparation (c-NHEJ, RH ou voie alternative) est déterminé par plusieurs facteurs : la complexité de la cassure, l'arrière-plan génétique ou génomique, l'état de la chromatine et la phase du cycle cellulaire [Annexe 5]. La voie c-NHEJ intervient tout au long du cycle cellulaire, tandis que la voie RH se base sur le brin non endommagé pour réparer la lésion, et est donc limitée à la fin de la phase S/G2. Au niveau de la chromatine, l'équilibre entre c-NHEJ et RH se joue principalement entre BRCA1 et 53BP1. Alors que 53BP1 est médiateur de la voie c-NHEJ et joue un rôle essentiel dans la réparation des cassures doubles brins programmées, BRCA1 joue un rôle d'antagoniste de 53BP1 et va intervenir en faveur de la résection de la cassure et de la réparation par recombinaison homologue.

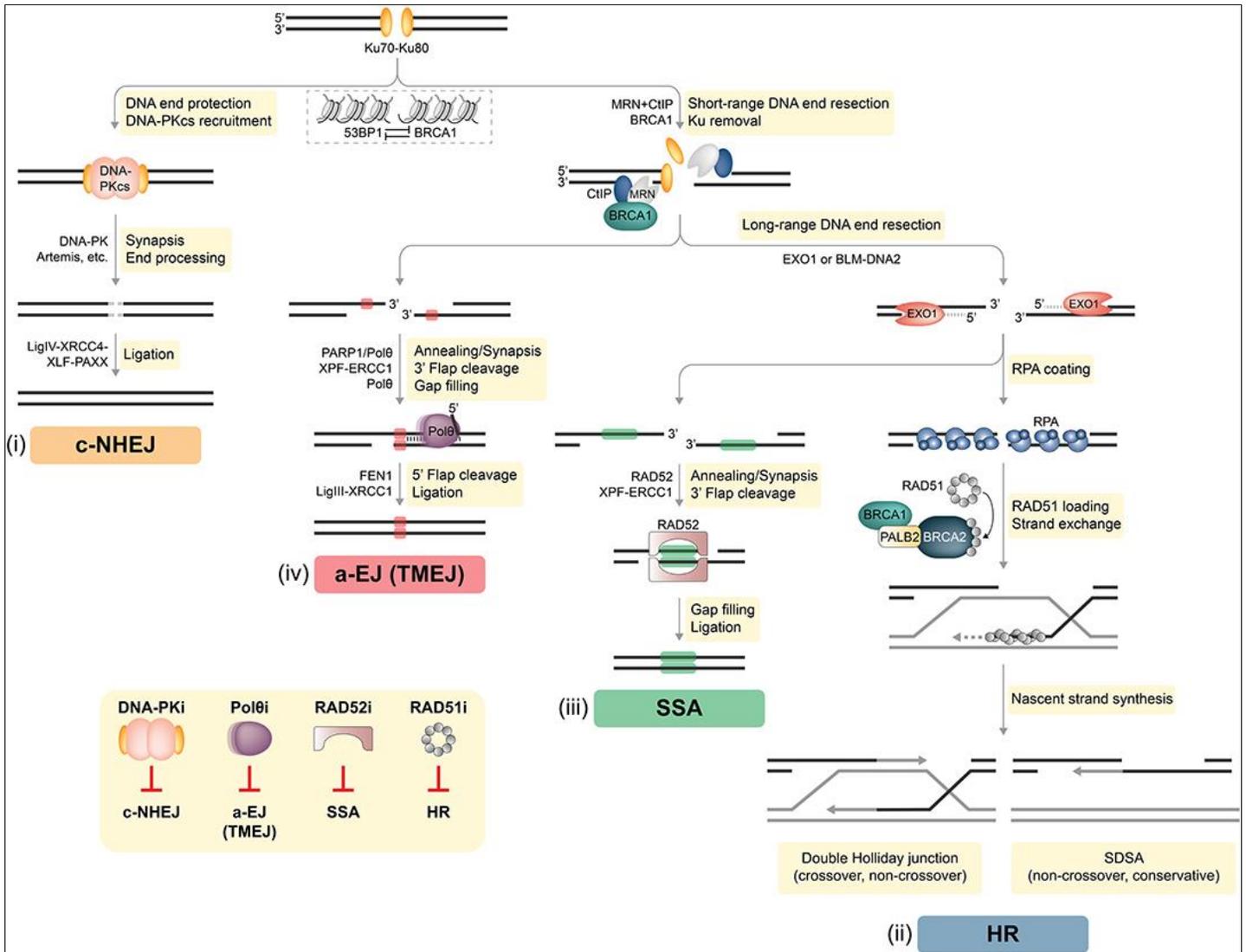


Figure 17 : Les mécanismes de réparation des cassures doubles brins [74]

2.2.5.1 La réparation par recombinaison non homologue (NHEJ)

La voie de réparation c-NHEJ consiste à lier les extrémités double brin induites par la cassure, c'est la voie qui est responsable de la plupart des réparations de cassures doubles brins dans les cellules mammifères. Dans cette voie, 53BP1 joue un rôle clé dans le recrutement des composants de la cascade de réparation. L'hétérodimère KU

(KU70 et KU80) et le premier à intervenir au niveau de la cassure pour éviter la résection des brins et servir de base à l'intervention des autres protéines Artemis, XRCC4-XLF et la ligase 4. Ensuite, DNA-PKcs, membre de la famille des protéines kinase PI3K, est activé et induit une phosphorylation des protéines du complexe ainsi que son autophosphorylation. Le facteur Artemis par son activité exonucléasique va permettre la préparation des extrémités, enfin, le complexe XRCC4-ligase 4 induit la ligation et restaure la continuité de la double hélice.

2.2.5.2 La réparation par recombinaison homologue (RH)

Dans le cas où la voie c-NHEJ est inappropriée ou échoue à effectuer la réparation, les extrémités des cassures nécessitent l'élimination de KU et une résection finale de l'ADN. La recombinaison homologue est alors initiée par l'activation du complexe MRN (MRE11-RAD50-NBS1) par CtIP. Le complexe se fixe au niveau de la cassure double brin et recrute ATM au niveau de l'ADN. L'action exonucléasique de MRN permet la formation de deux extrémités simples brins qui vont être protégées par RPA. Les étapes cruciales de la voie RH sont ensuite l'activation de la phosphorylation de RAD51 et l'accumulation de RAD51, qui sont dépendantes des protéines BRCA1 et BRCA2. Pour que le brin envahisse l'ADN matrice, RAD54 et RAD54B éliminent RAD51 et permettent d'amorcer la synthèse par les polymérase.

Une nouvelle synthèse du brin par l'ADN polymérase est ensuite induite en se servant du chromosome intact comme matrice. Cette étape passe par la formation d'une

structure intermédiaire nommée jonction de Holliday, puis les deux fragments originaux d'ADN sont restaurés par le biais des resolvases.

2.2.5.3 Voies de réparations alternatives des cassures doubles brins

La voie Alt-EJ est génétiquement distincte de la voie NHEJ classique qui est dépendante de Ku et de la voie RH, dépendante de RAD51. Cette voie requiert la présence de régions de micro-homologie (2 à 20 paires de bases) exposées après une résection médiée par le complexe MRN. Une résection longue va plutôt induire les voies HR ou SSA, tandis qu'une résection courte sera en faveur de la voie Alt-EJ. L'implication de PARP1 est également une caractéristique de cette voie en facilitant le recrutement de l'ADN polymérase θ (Pol θ). Cette polymérase a été récemment identifiée comme un facteur clé de la voie Alt-EJ en limitant la nucléation de RAD51 sur l'ADN simple brin. Le domaine Pol θ -hélicase déplace RPA des queues d'ADN simple brins, tandis que le domaine Pol θ -polymérase favorise leur synapsis, facilitant ainsi l'hybridation et le remplissage ultérieur des espaces. L'étape essentielle de ligature au cours de l'Alt-EJ est réalisée par le complexe ADN ligase III α -XRCC1.

Contrairement à l'Alt-EJ, la SSA nécessite une résection terminale d'ADN plus étendue (>20 pb) suivie d'un synapsis médié par RAD52 de séquences homologues répétées en tandem. Il n'a pas encore été déterminé si ces voies alternatives servent principalement de voies de secours dans les cellules de mammifères déficientes en c-NHEJ ou RH, ou sont favorisées à des locus génomiques spécifiques. [73]

2.3 Utilisation clinique des voies de réparation de l'ADN dans le cancer de l'ovaire

Les voies de réparation de l'ADN sont sources de perspectives cliniques prometteuses dans la prise en charge des cancers ovariens (CO), en tant que cibles thérapeutiques ou pour leur valeur prédictive de la réponse aux traitements anticancéreux.

2.3.1 Voies de réparation comme source de cibles thérapeutiques

Les voies de réparation de l'ADN sont à l'origine d'une baisse d'efficacité de la radiothérapie et des médicaments anticancéreux. Les voies de réparation sont activées et leurs mécanismes permettent de retirer les lésions avant que celles-ci ne soient toxiques pour la cellule. Par ailleurs, certaines voies de réparation sont inactivées dans le cancer de l'ovaire, c'est le cas dans les cancers *BRCA* mutés qui induisent une carence dans la voie de recombinaison homologue. Ces deux éléments font des voies de réparation de l'ADN des cibles prometteuses pour le traitement du cancer de l'ovaire.

2.3.1.1 Ciblage de PARP

Le concept de létalité synthétique est l'une des approches les plus prometteuses pour les traitements du cancer et est basée sur l'exploitation des défauts de régulation des voies de réparation de l'ADN. C'est le mécanisme qui est utilisé par les inhibiteurs de

PARP [Figure 18] qui ont été vus précédemment comme nouvelles stratégies thérapeutiques dans le cancer de l’ovaire. Les cellules qui présentent un défaut dans les voies de recombinaison homologue (mutations de *BRCA1* ou de *BRCA2*, par exemple) meurent en présence d’inhibiteurs de PARP qui n’auraient pas été toxiques dans une cellule fonctionnelle. PARP1 et PARP2 sont des senseurs clés des dommages de l’ADN et sont cruciaux dans l’activation des cascades de réparation simple brins et dans la voie BER. Leur inhibition provoque l’accumulation de cassures doubles brins, normalement réparées par la voie RH. Dans les cellules déficientes de cette voie, l’inhibition de PARP résulte en l’arrêt du cycle cellulaire et l’apoptose des cellules cancéreuses par létalité synthétique.

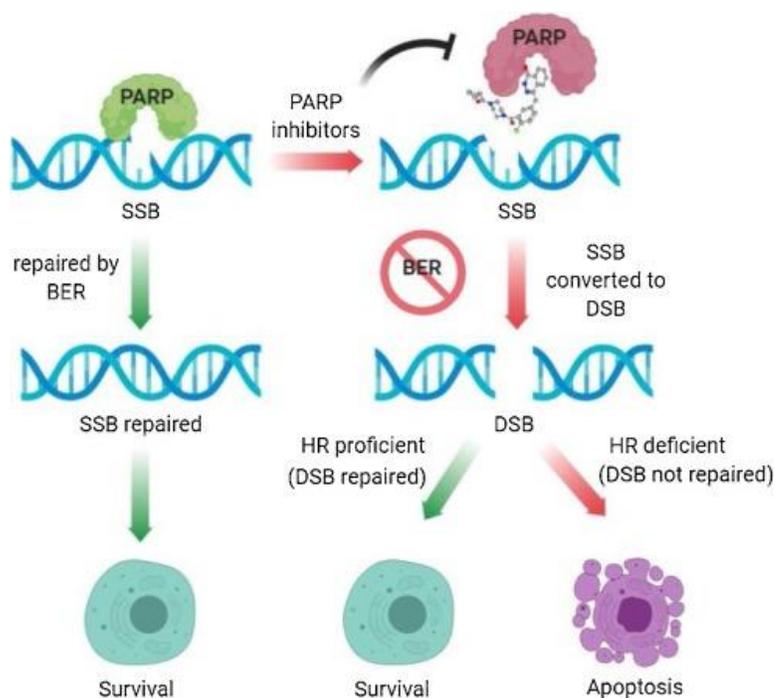


Figure 18 : Mécanisme d’action des inhibiteurs de PARP [75]

D'autres mécanismes en dehors des mutations *BRCA* peuvent également entraîner des altérations de la voie RH et par conséquent conduire à un bénéfice clinique des inhibiteurs de PARP. L'olaparib, le niraparib et le rucaparib sont des inhibiteurs de PARP utilisés pour traiter le cancer de l'ovaire. Ils sont plus actifs dans les tumeurs avec une mutation *BRCA* mais sont également autorisés comme traitement d'entretien chez les patientes qui présentent une réponse aux traitements à base de platine. Chez les patientes présentant diverses altérations de la voie RH (mutations germinales, mutations somatiques et modifications épigénétiques), le traitement par inhibiteurs de PARP prolonge le temps de progression de la maladie. Environ la moitié des cancers sévères de haut grade posséderaient un degré de déficit de RH et seraient ainsi susceptibles de bénéficier des PARPi. [75]

2.3.1.2 Autres cibles des voies de réparation

D'autres approches non utilisées dans la pratique clinique, sont explorées et comprennent l'utilisation d'inhibiteurs d'autres voies. Des inhibiteurs d'ATM, une protéine clé de la voie RH en réponse aux cassures doubles brins, ont démontré au cours d'études précliniques une sensibilisation des cellules aux radiations ionisantes et aux agents induisant des cassures double brins. ATM possède une relation de létalité synthétique avec PARP1 et des modèles précliniques prédisent une sensibilité accrue aux inhibiteurs de PARP des cellules déficientes d'ATM. ATR est une kinase essentielle de la réponse aux dommages de l'ADN activée en réponse à un stress réplicatif et lorsque la fourche de réplication est bloquée. Les cellules cancéreuses, où

le niveau de stress réplicatif est élevé, sont plus susceptibles de passer par l'activation d'ATR pour la survie. Des inhibiteurs d'ATR ont été testés en phase I, seuls et en combinaison avec d'autres médicaments (olaparib, carboplatine) et présentent des résultats positifs. Sont également en développement des inhibiteurs de CHK1 (cible de la phosphorylation d'ATR), en administration seule, dans le cadre de tumeurs *BRCA* sauvages et résistantes au platine ou en combinaison avec des inhibiteurs de PARP car un effet synergique est observé entre les deux molécules. Enfin, les inhibiteurs de Wee1 associés à du carboplatine, ont démontré une activité en phase II chez des patientes avec un cancer p53 muté et résistant au platine avec un taux de réponse de 43%. Dans une autre étude de phase II l'association d'un inhibiteur de Wee1 au duo paclitaxel-carboplatine chez les patientes platine sensibles a montré une amélioration de la SSP. [76]

2.3.2 Voies de réparation comme source de marqueurs prédictifs

Les protéines impliquées dans chacune des différentes voies de la réparation de l'ADN semblent posséder un rôle essentiel dans la chimiosensibilité des cancers ovariens. Ainsi, l'altération ou le défaut de régulation des protéines de réparation apparaissent comme constituant des marqueurs intéressants de prédiction de l'efficacité de la chimiothérapie. L'utilisation de biomarqueurs issus de la réparation de l'ADN permettrait de mieux préciser le profil biologique des tumeurs, ce qui pourrait contribuer à personnaliser le traitement. L'objectif est la validation de biomarqueurs de chacune des voies de réparation afin de guider le choix thérapeutique selon les patients. Des

biomarqueurs robustes et validés pour identifier les défauts des voies de réparation qui sont exploitables à la fois pour la thérapie cytotoxique conventionnelle et pour des agents ciblant la réparation sont nécessaires pour stratifier efficacement les patients.

3. Conclusion intermédiaire

Dans cette première partie, nous avons pu étudier les caractéristiques du cancer de l'ovaire. Sa forte mortalité est due à un ensemble de facteurs dont un diagnostic majoritairement tardif à un stade avancé de la maladie et des récurrences fréquentes liées à une chimiosensibilité variable selon les caractéristiques de la tumeur et un développement de résistance aux traitements de référence. Ces dernières années, de nouvelles perspectives cliniques ont émergé proposant de nouvelles stratégies thérapeutiques telles que les anti-angiogéniques ou les inhibiteurs de PARP associées à la recherche de biomarqueurs à la fois de diagnostic, de suivi mais surtout prédictifs, permettant d'améliorer la réponse aux traitements. Les voies de réparations de l'ADN ont été identifiées comme source de cibles thérapeutiques et de biomarqueurs prédictifs.

**PARTIE 2 Marqueurs prédictifs issus de la
réparation de l'ADN dans le cancer de l'ovaire**

L'objectif de cette partie II est de décrire un certain nombre de biomarqueurs originaires des voies de réparation de l'ADN, qui sont déjà utilisés en pratique clinique, ou qui sont seulement identifiés et font l'objet de protocoles de recherche.

Les biomarqueurs prennent une place de plus en plus importante dans la prise en charge et le traitement du cancer épithélial de l'ovaire. Des travaux récents et de nombreuses études ont commencé à décrire des biomarqueurs cliniquement significatifs. L'objectif est de pouvoir utiliser ces biomarqueurs pour stratifier les patientes à un stade précoce et identifier celles qui pourront bénéficier d'un traitement adjuvant à base de platine ou d'une thérapie ciblée spécifique.

Dans la partie I, de nouvelles classes d'agents récemment introduites dans le traitement du cancer de l'ovaire, notamment les inhibiteurs de PARP, ont été décrites. Ces molécules possèdent de multiples indications approuvées par la FDA (Food and Drug Administration) et l'EMA (European Medicine Agency) dans le cancer de l'ovaire. Les typologies de patientes qui bénéficieront le plus de ces agents restent à définir, c'est un domaine de recherche actuel d'un grand intérêt.

4. Marqueurs prédictifs dans le CSHG

4.1 BRCA1 et BRCA2

Les études de la voie BRCA et le profilage moléculaire révèlent des anomalies liées au gène *BRCA* dans près de la moitié des cas de cancer de l'ovaire. Les tumeurs de type *BRCA* sont particulièrement sensibles aux agents endommageant l'ADN (par exemple, les agents à base de platine) en raison de mécanismes de réparation de l'ADN impliquant BRCA, tels que la réparation par excision de nucléotides et la recombinaison homologue.

Environ la moitié des CEO présentent des défauts dans les mécanismes de réparation de l'ADN, et principalement des altérations génétiques et épigénétiques dans les gènes de la voie de recombinaison homologue. Parmi ces cancers épithéliaux, 75% sont des cancers sévères de haut grade, forme la plus agressive, la plus répandue et ainsi la plus étudiée en terme de stratégie thérapeutique. Actuellement, l'identification des patientes atteintes de CSHG avec mutation BRCA est importante pour les raisons suivantes :
[77]

- Tout d'abord cela permet d'identifier les porteuses de mutations germinales BRCA (gBRCAm). Environ 40 % des patientes atteintes et qui possèdent des variants germinaux BRCA1/2 pathogènes n'ont pas d'antécédents familiaux de cancer du sein ou de l'ovaire.

- Les cancers germinaux/somatiques mutés BRCA (g/sBRCAm) sont associés à une meilleure réponse à la chimiothérapie à base de platine (qui correspond au traitement standard) et à un meilleur pronostic à long terme que les cancers ovariens non associés à BRCAm.
- Enfin, la mutation germinale/somatique BRCA est un facteur prédictif de la réponse aux PARPi.

4.1.1 Identification et fonctions de BRCA1 et BRCA2

BRCA1 et *BRCA2* sont des gènes distincts présents sur deux chromosomes différents (17q21 et 13q12.3, respectivement) [78]. Ils ont des séquences primaires distinctes, mais la perturbation de l'un ou l'autre de ces gènes conduit à des effets physiopathologiques similaires, ainsi qu'à des spectres de cancer similaires. *BRCA1* et *BRCA2* sont considérés comme des gènes suppresseurs de tumeurs, car ils sont délégués au maintien de la stabilité génomique et donc au contrôle de la croissance cellulaire. Ce sont des protéines dites «caretakers», c'est-à-dire que lorsqu'elles sont inactivées, la cellule accumule des défauts cellulaires qui engendrent une instabilité chromosomique. Chez l'humain, *BRCA1* et *BRCA2* sont exprimés de manière ubiquitaire, leur niveau d'expression est étroitement lié aux niveaux de prolifération cellulaire. Au cours du cycle cellulaire, leurs niveaux d'expression sont culminants lors du passage de la phase G1 à la phase S [Annexe 5]. Ces protéines multifonctionnelles sont impliquées notamment dans la régulation de la transcription, le contrôle du cycle

cellulaire, le remodelage de la chromatine, et, la détection et la réparation des brins d'ADN endommagés. [79]

4.1.2 Rôles de BRCA1 et BRCA2 dans la réparation de l'ADN

De manière générale, les cellules mutées *BRCA1* et *BRCA2* présentent des déficiences dans la réparation des brins d'ADN endommagés. Ces défauts de réparation proviennent cependant de rôles distincts, *BRCA1* possède plutôt un rôle d'intermédiaire entre protéines de réparation et protéines de détection des dommages, tandis que *BRCA2* a pour rôle principal la régulation de la protéine *RAD51* impliquée dans la voie de recombinaison homologue. *BRCA1* joue un rôle central dans la réparation de l'ADN en facilitant la réponse cellulaire à la réparation de l'ADN. Il existe de nombreuses voies de réparation de l'ADN dirigées contre des types de dommages spécifiques, et un type de dommage donné peut être ciblé par plusieurs voies. [79]

4.1.2.1 BRCA1

BRCA1 a d'abord été impliqué dans la réparation des dommages à l'ADN parce qu'il se déplace vers les sites de dommages à l'ADN et se colocalise avec *RAD51*, une protéine essentielle dans la réparation par recombinaison homologue. Plus tard, de nombreuses études ont démontré que les cellules déficientes en *BRCA1* étaient hypersensibles aux agents endommageant l'ADN, suggérant que *BRCA1* joue un rôle

important dans la réparation de l'ADN. Comme vu précédemment, en réponse à différents types de dommages de l'ADN, différents processus de réparation utilisent différents mécanismes de réparation, parmi lesquels la recombinaison homologue (HR), la jonction des extrémités non homologues (NHEJ), la réparation par excision de nucléotides (NER), la réparation par excision de base (BER) et la réparation des mésappariements (Mismatch repair - MMR). BRCA1 participe à l'ensemble des voies de réparation de l'ADN.

Lors de la survenue de dommages de l'ADN, BRCA1 est dispersé des foyers de la phase S et se relocalise pour former des foyers nucléaires avec d'autres protéines de réparation au niveau des sites de dommages. Au niveau du site endommagé, la protéine nibrine et des protéines de détection ATM sont recrutées, ATM est phosphorylée et va à son tour activer les histones H2AX par phosphorylation. BRCA1 va également être phosphorylée et se colocalise avec H2AX au niveau des foyers nucléaires. La protéine tumorale 53BP1, le facteur nucléaire NFB1 et le complexe MRN (MRE11/RAD50/Nibrine) font également partie de ces foyers et sont essentiels au recrutement des facteurs responsables de la réparation. [78] [80]

Dans la voie HR, BRCA1 interagit avec le complexe MRN et participe à la résection terminale de l'ADN dépendante de MRN. BRCA1 interagit également avec PALB2 et BRCA2 sur les sites de dommages à l'ADN. Ces deux protéines sont des partenaires fonctionnels de RAD51 et facilitent la formation de filaments RAD51-ADN simple brin. La perte de BRCA1 perturbe la stabilité de PALB2 et BRCA2 sur les sites de lésions

de l'ADN, ce qui va empêcher la localisation de RAD51 au niveau des lésions de l'ADN et abroger la réparation par recombinaison homologue.

Dans les voies NHEJ (C-NHEJ et A-NHEJ), le rôle de BRCA1 consiste en la régulation du complexe MRN. Phosphorylée par Chk2, BRCA1 inhibe MRE11. Il déprime ainsi la voie NHEJ et stimule la voie HR dépendante RAD51.

Dans la voie NER, la participation de BRCA1 est médiée par les facteurs de transcription p53 et SP1. Ces facteurs activent la transcription de la protéine de liaison spécifique aux dommages de l'ADN (DDB) et de la protéine XPC intervenant dans le GG-NER. De plus, BRCA1 semble être impliqué dans les processus de réparation couplée à la transcription via l'activation de la machinerie de transcription de l'ARN polymérase II.

Dans la voie BER, BRCA1 active p53 qui va stimuler la transcription de l'antigène nucléaire de prolifération cellulaire (PCNA) et l'activité de l'enzyme endonucléase III-like 1 (Nth1).

Enfin dans le cadre de la voie MMR, BRCA1 possède un rôle global d'effecteur en aval du complexe de signalisation et de l'intervention des protéines du complexe de réparation des mésappariement (MSH2, MSH3, MSH6, MLH1). [81]

4.1.2.2 BRCA2

Le rôle de BRCA2 dans la réparation des cassures double brins (DSB, Double Strand Breaks) a également été largement étudié. Il a été démontré que BRCA2 joue un rôle essentiel dans la recombinaison homologe par les mécanismes impliquant le recrutement de RAD51 vers les sites des cassures double brins puis la liaison de la recombinase avec l'ADN endommagé. La perte de la fonction de BRCA2 entraîne une instabilité génomique et une tumorigenèse. Après détection de DSB par le complexe MRN, les événements de phosphorylation et l'ubiquitination des protéines qui en résultent recrutent les protéines BRCA1 et CtIP sur le site des cassures de l'ADN. Avec les exonucléases Exo1 et DNA2-BLM (protéine du syndrome de Bloom), ce complexe déclenche la résection terminale de l'ADN et mobilise BRCA2 vers les sites des DSB. BRCA2 favorise la RH par le déplacement de la protéine RPA et le recrutement de la recombinase RAD51 sur les sites d'ADN endommagés. BRCA2 se lie directement à RAD51 via ses répétitions BRC et son domaine TR2 et facilite donc le chargement de RAD51 sur l'ADN simple brin et la recherche de matrice d'ADN homologue. [78]

BRCA2 joue un rôle protecteur pour le maintien de la stabilité génomique lors du stress réplcatif. Il a été identifié comme un régulateur de la fourche de réplication de l'ADN bloquée en chargeant et en stabilisant le RAD51 polymérisé sur l'ADN par liaison à ses répétitions BRC. Dans le même temps, BRCA2 peut empêcher la formation d'aberrations chromosomiques lors du blocage de la réplication par inhibition de la nucléase MRE11. BRCA2 peut protéger l'intégrité des télomères via le chargement de

RAD51 sur les télomères pendant la phase S/G2, ce qui est mis en évidence par l'accumulation de foyers induits par le dysfonctionnement des télomères et le raccourcissement des télomères chez les souris déficientes en BRCA2 mais pas en BRCA1.

4.1.3 Mutations de BRCA1 et BRCA2

La relation entre les mutations BRCA et le cancer de l'ovaire est complexe, les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont sujets à des mutations qui seraient dues à des densités élevées d'éléments d'ADN répétitifs. En tant que telles, des mutations dans *BRCA1* et *BRCA2* sont couramment identifiées dans les cancers héréditaires et sporadiques et la perte biallélique de *BRCA1* et *BRCA2* est généralement un événement mortel pour la cellule. Il semblerait cependant que des facteurs spécifiques aux tissus ovariens et mammaires puissent permettre la persistance de cellules BRCA-nulles, entraînant la formation ultérieure de tumeurs et la perte de la fonction du point de contrôle p53.

Les mutations germinales BRCA1 et BRCA2 sont les plus courantes et surviennent dans 14% à 15% de tous les cancers ovariens, mais le taux peut atteindre 22,6% dans le cancer séreux de haut grade, avec 6% supplémentaires dus aux mutations somatiques BRCA. Les mutations germinales BRCA1 et BRCA2 représentent le défaut fondamental du cancer de l'ovaire héréditaire, où, l'allèle normale du porteur est inactivé dans les cellules cancéreuses. Les porteurs germinaux de *BRCA1* et *BRCA2* sont prédisposés à développer des cancers du sein et de l'ovaire qui vont présenter un profil génomique prévisible. A l'inverse, les mutations somatiques BRCA1/2 sont

généralement rares dans les formes sporadiques mais constituent toujours un défaut génétique causal important. Une incidence plus élevée de mutations somatiques est observée chez les patientes présentant des caractéristiques spécifiques, telles que l'origine italienne ou juive ashkénaze, l'histologie séreuse du cancer et un âge plus jeune. Des altérations *BRCA1/2* de toutes sortes, y compris des mutations, ont été rapportées dans jusqu'à 82 % des tumeurs ovariennes. [82][83]

4.1.4 Valeur prédictive de *BRCA1/2* dans le cancer de l'ovaire

4.1.4.1 Bénéfice des chimiothérapies à base de platine

La chimiothérapie à base de platine est le traitement de référence du CSHG. Les sels de platine se lient à l'ADN nucléaire, formant une variété d'adduits structuraux et déclenchent des réponses cellulaires aux dommages à l'ADN, l'inhibition de la réplication et de la transcription, l'arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose. L'association carboplatine et paclitaxel est le traitement de première intention standard bien établi dans le cancer épithélial avancé ainsi que dans le cadre de rechutes pour les patients atteints de cancers sensibles au platine.

La présence d'une mutation germinale *BRCA* chez une patiente avec un CSHG confère un avantage de survie par rapport aux patientes sans mutation. C'est en 1996 que la première étude analysant les résultats chez les patientes porteuses d'une

mutation BRCA a montré que les patientes BRCAm vivaient plus longtemps que les patientes non BRCAm (77 mois contre 29 mois) [84]. D'autres études ont confirmé que ces patientes présentent une meilleure réponse au traitement par chimiothérapie à base de platine par rapport aux patientes sans mutation BRCA (survie de 91 contre 54 mois, et intervalle sans progression de 49 contre 19 mois) [85]. L'altération des processus de réparation de l'ADN causée par les mutations BRCA1/2 est un mécanisme clé impliqué dans l'amélioration de la réponse aux dommages causés par la chimiothérapie au platine.

Dans une large analyse de 26 études observationnelles [86], les patientes porteuses de mutations germinales BRCA1/2 ont montré une amélioration de la survie globale par rapport aux patientes sans mutation. Pour les porteuses de la mutation *BRCA2*, la survie globale moyenne à 5 ans était de 52 % contre 36 % chez les non-porteuses. Cela peut être expliqué par le mécanisme d'action de BRCA2 qui régule plus étroitement le processus par lequel se produit la réparation des dommages, ce qui rend les patientes plus sensibles à la chimiothérapie endommageant l'ADN.

En revanche, lorsque l'on considère la survie à 10 ans, l'effet protecteur d'une mutation BRCA semble diminuer [87]. Malgré la réponse initiale favorable, ces cancers finissent régulièrement par développer une tolérance au platine conduisant à un échec thérapeutique. Il est cependant intéressant de noter que même dans le cadre d'une maladie résistante au platine, il peut être utile d'envisager une réutilisation de la chimiothérapie à base de platine chez les patientes gBRCAm. Une étude cas-témoins

a montré des réponses élevées à la chimiothérapie à base de platine chez les patientes gBRCAm résistantes au platine, avec une diminution du CA125 de 80 % contre 43,6 %, par rapport aux non porteuses de gBRCAm. [88]

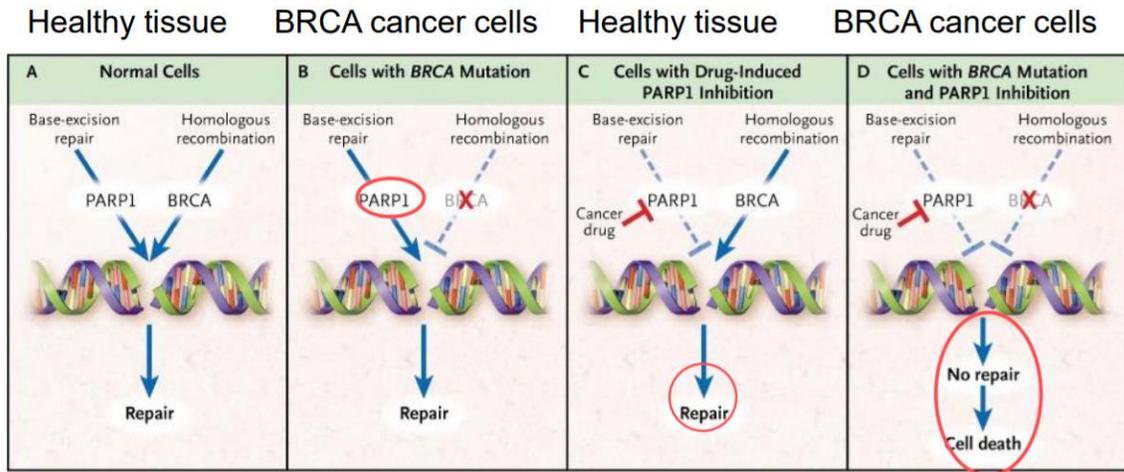
La présence de mutations *BRCA* est ainsi prédictive de la sensibilité au platine dans le cancer épithélial ovarien [89], par la suite, la présence d'autres mutations entraînant la déficience de la voie de recombinaison homologue, dites DRH, s'est également avérée prédictive de la sensibilité primaire au platine.

4.1.4.2 Bénéfice des thérapies ciblées

L'échec du traitement en raison du développement d'une résistance aux médicaments à base de platine entraînant une récurrence de la maladie est un obstacle majeur dans la gestion clinique des CSHG. Dans de tels cas, les médicaments non à base de platine peuvent améliorer la réponse et prolonger la survie.

PARP-1 et PARP-2, membres de la famille PARP, recrutent la machinerie de réparation par excision de base qui permet la réparation des cassures d'ADN simple brin. En l'absence de PARP, ces lésions persistent entraînant un blocage de la fourche de réplication lors de la synthèse de l'ADN et la formation de cassures double brin. C'est ainsi que le concept de létalité synthétique a été introduit dans la thérapeutique anticancéreuse pour développer de meilleures stratégies de traitement. Celui-ci est

illustré par le blocage de la voie BER par des inhibiteurs à petites molécules contre PARP dans les cancers à mutation *BRCA1/2* [Figure 19].



PARP: Poly-ADP Ribose Polymerase

Figure 19 : Inhibiteurs de PARP et BRCAm, mécanisme d'action [90]

Les premiers essais sur des inhibiteurs de PARP chez des patientes atteintes de tumeurs solides avec un gBRCAm ont été publiés en 2009. La population étudiée inclut des patientes porteuses d'une mutation connue de *BRCA* et des patientes atteintes de tumeurs ovariennes. Chez les patientes présentant des mutations *BRCA1/2* connues, le traitement en monothérapie par l'olaparib a montré un bénéfice clinique de 63 % (y compris dans la stabilisation de la maladie). [89][91]

Par la suite, une observation est commune à l'ensemble des essais cliniques randomisés menés : le statut mutationnel *BRCA* permet d'identifier systématiquement le sous-groupe de patientes qui tirent le plus grand bénéfice du traitement PARPi dans

la maladie platine sensible [Tableau V]. Le bénéfice d'un traitement d'entretien PARPi chez les patientes porteuses d'une mutation *BRCA* est le plus favorable entre tous les essais présentés ci-dessous, ce qui suggère une robustesse du biomarqueur en tant que prédicteur positif de la réponse au traitement par inhibiteur de PARP.

Tableau V : Essais cliniques randomisés des inhibiteurs de PARP [92]

| Molécule | Etude/Référence | Approbation | Résultats |
|--|--------------------------------------|-------------|--|
| Rechute sensible au platine (> 2 lignes de traitement à base de platine) | | | |
| Olaparib 400 mg po bid vs placebo | Study 19 ; 2014 (NCT00753545) | FDA, EMA | SSP médiane - Overall 8.4 vs 4.8 ms (p<0.001) - BRCAm 11.2vs 4.3 ms (p<0.0001) - BRCAwt 7.4vs 5.5 ms (p=0.0075) SG (survie globale) médiane - Overall 29.8 vs 27.8 ms (N.S.) - BRCAm 34.9 vs 30.2 ms (N.S.) - BRCAwt 24.5 vs 26.6 ms (N.S.) |
| Niraparib 300 mg po qd vs placebo | NOVA ; 2016 (NCT01847274) | FDA, EMA | SSP médiane - gBRCAm 21.0 vs 5.5 ms (p<0.001) - DRH 12.9 vs 3.8 ms (p<0.001) - BRCAwt 9.3 vs 3.9 ms (p<0.001) |
| Olaparib 300 mg po bid vs placebo | SOLO2 ; 2017 (NCT01874353) | FDA, EMA | SSP médiane - gBRCAm 19.1vs 5.5 ms (p<0.0001) |
| Rucaparib 600 mg po bid | ARIEL2 (NCT 01891344) | | Part 1 SSP médiane - BRCAm 12.8 ms (p<0.0001) - LOH high 5.7 ms (p=0.011) - LOH low 5.2 ms (reference) |
| Rucaparib 600 mg po bid vs placebo | ARIEL3 ; 2017 (NCT01968213) | FDA, EMA | SSP médiane - BRCAm 16.6 vs 5.4 ms (p<0.0001) - DRH 13.6 vs 5.4 ms (p<0.0001) - ITT population 10.8 vs 5.4 ms (p<0.0001) |

| Traitement de maintenance en monothérapie - première ligne | | | |
|--|------------------------------------|----------|--|
| Olaparib 300 mg po bid vs placebo | SOLO1 ; 2018 (NCT01844986) | FDA, EMA | SSP médiane - gBRCAm NR vs 13.8 ms (p<0.0001) |
| Olaparib 300 mg bd + bevacizumab vs placebo + bevacizumab | PAOLA1 ; 2019 (NCT02477644) | FDA | SSP médiane - ITT 22.1 vs 16.6 ms (p < 0.001) - DRH (tBRCAm) 37.2 vs 21.7 ms - DRH (GIS-high or tBRCAm) 37.2 vs 17.7ms - DRH (GIS-high & tBRCAwt) 28.1 vs 16.6ms - tBRCAwt 18.9 vs 16 ms - GIS-low 16.9 vs 16 ms |
| Niraparib 300 mg vs placebo | PRIMA (NCT02655016) | FDA | SSP médiane - ITT 13.8 vs 8.2 ms; (p < 0.001) - DRH (tBRCAm) 22.1 vs 10.9 ms - DRH (GIS-high or tBRCAm) 21.9 vs 10.4; (p < 0.001) - DRH (GIS-high & tBRCAwt) 19.6 vs 8.2 ms - GIS-low and tBRCAwt 8.1 vs 5.4 ms |
| Veliparib CT + maintenance placebo vs CT + maintenance veliparib and maintenance veliparib | VELIA (NCT0247058) | | SSP médiane - ITT 23.5 vs 17.3 ms ; P < 0.001 - DRH (tBRCAm) 34.7 vs 22 ms; (p < 0.001) - DRH (GIS-high or tBRCAm) 31.9 vs 20.5ms ; (p < 0.001) - BRCAwt : NA - GIS-low and tBRCAwt : NA |

Ce sont les résultats de l'étude Study 19 [93] qui ont conduit à l'approbation de l'olaparib comme première thérapie ciblée associée à un biomarqueur prédictif utilisée dans le traitement d'entretien du cancer ovarien BRCAm par l'EMA. L'étude Study 19 était un essai de phase II contrôlé par placebo portant sur des cancers ovariens sensibles au platine traités avec au moins deux lignes antérieures de chimiothérapie à

base de platine et présentant une réponse effective au dernier traitement reçu. La SSP a été significativement plus longue dans le bras olaparib (8,4 contre 4,8 mois).

Cette étude a été la première à recruter des patientes atteintes d'une maladie récurrente présentant ou non un cancer gBRCAm. Cet essai avait pour objectif d'étudier si les patientes qui présentent un phénotype de type *BRCA* réagissent de la même manière que celles présentant une mutation effective de *BRCA*. L'inclusion dans l'étude ne nécessitait pas de connaître le statut mutationnel *BRCA*, les patientes devaient seulement être sensibles à la chimiothérapie à base de platine et l'olaparib ou le placebo ont été administrés dans le cadre d'un traitement d'entretien. Un bénéfice significatif en faveur de l'olaparib a été rapporté chez les patientes du groupe BRCA sauvage (BRCAwt) (SSP de 7,4 vs 5,5 mois). Ceci a permis de déterminer que d'autres mécanismes non liés à une mutation de *BRCA* pouvaient entraîner une altération de la voie RH et pouvaient expliquer le bénéfice clinique obtenu par les patientes atteintes présentant un phénotype BRCAwt.

L'essai randomisé de phase III SOLO2 (NCT01874353) évaluant l'olaparib contre placebo comme traitement d'entretien dans les cancers ovariens sensibles au platine avec gBRCAm (sBRCAm non inclus), a montré que la SSP évaluée par l'investigateur était significativement plus longue dans le bras olaparib (19,1 contre 5,5 mois) [94].

Le rucaparib et le niraparib ont également été évalués comme traitements d'entretien dans des essais de phase III randomisés en double aveugle, comme dans l'étude

Study 19, la population incluse n'était pas limitée aux porteurs de BRCAm. L'essai NOVA (NCT01847274) [95], évaluant la maintenance du niraparib, comprenait deux cohortes indépendantes, gBRCAm et non gBRCAm. La SSP était significativement plus longue dans le bras niraparib dans toutes les cohortes, gBRCAm (21 contre 5,5 mois), non gBRCAm avec déficience de la voie de recombinaison homologue (12,9 contre 3,8 mois) et dans le sous-groupe BRCAwt (9,3 mois contre 3,9 mois).

L'essai randomisé de phase III, ARIEL3 (NCT01968213) [96], évaluait le traitement d'entretien au rucaparib après l'achèvement d'une chimiothérapie à base de platine pour les récurrences sensibles au platine. Le traitement d'entretien par le rucaparib a amélioré la SSP dans tous les sous-groupes prédéfinis, les porteurs germinaux et somatiques de BRCAm (16,6 contre 5,4 mois) et les tumeurs DRH (13,6 contre 5,4 mois).

Il existe plusieurs différences notables dans les trois essais de phase III d'entretien avec des PARPi décrits ci-dessus, qui peuvent influencer l'interprétation des données. En ce qui concerne les paramètres cliniques, l'essai NOVA était limité aux patientes présentant une maladie résiduelle < 2 cm, tandis que les autres essais n'avaient pas de restriction de taille de la maladie. Les critères d'inclusion pour les niveaux du CA-125 étaient également différents dans les trois essais. ARIEL3 était limité à ceux ayant un niveau normal, NOVA incluait ceux avec une diminution supérieure à 90 % à la suite du dernier traitement à base de platine, et SOLO2 était moins restrictif autorisant tous les patients sans signe d'augmentation du CA-125. SOLO2 (olaparib) n'a recruté que

des femmes avec un gBRCAm, tandis que les essais évaluant le niraparib et le rucaparib ont également recruté des patientes sans BRCAm.

Suite à l'approbation de l'olaparib, le test du statut *BRCA* de la lignée germinale est rapidement devenu la norme de soins en Europe avec l'introduction de l'olaparib dans une population définie par son statut de mutation *BRCA*. Cependant, comme nous avons pu le voir précédemment, les résultats des essais NOVA et ARIEL3, ont généré l'hypothèse d'une indication plus large pour les trois agents, indépendamment du statut *BRCA* ou DRH. Ces résultats entraînent la suggestion d'une diminution de l'importance de la mutation *BRCA* en tant que marqueur prédictif pour décider du traitement PARPi, bien qu'aujourd'hui la mutation *BRCA* reste le biomarqueur prédictif de réponse au traitement le plus important.

4.1.5 Déficience de la voie RH, valeur prédictive au-delà de la mutation *BRCA*

L'objectif est ici de comprendre la validité clinique pour les patientes présentant un profil DRH non-*BRCA* et ainsi d'évaluer sa pertinence à être un biomarqueur prédictif dans le CSHG.

Dès 2014, Pennington et ses collaborateurs [97] ont comparé la sensibilité au platine et la survie globale chez des patientes atteintes d'un carcinome de l'ovaire présentant des mutations induisant des pertes de fonction dans 30 gènes de la voie RH (y compris

les mutations germinales et somatiques du *BRCA*) et ont constaté que ces mutations étaient hautement prédictives de la réponse au platine. Par conséquent, les mutations *BRCA* et la déficience de la voie RH sont considérés comme des marqueurs prédictifs d'une sensibilité élevée aux composés du platine.

La DRH, caractéristique des tumeurs BRCAm, est présente dans environ 50 % des cancers ovariens. Environ 20% est expliquée par la perte de la fonction de BRCA (mutation germinale, somatique ou hyperméthylation). En l'absence de mutation BRCA, la découverte d'une DRH est appelée « BRCAness ». Ce terme regroupe de multiples mutations somatiques supplémentaires dans les gènes qui jouent un rôle essentiel dans la réparation de l'ADN et contribuent à un déficit en RH. Ces altérations incluent, sans s'y limiter, la perte de RAD51 : RAD51 recombinaise C (RAD51C), RAD51 recombinaise D (RAD51D) et BARD1 ainsi que l'amplification de PTEN, ATM, ATR et EMSY. L'importance d'identifier les mutations non-BRCA chez les patientes à traiter avec des inhibiteurs de PARP est ainsi rapidement devenue une évidence. [98][99]

L'étude de Norquist et ses collaborateurs en 2017 [100] a confirmé dans une cohorte beaucoup plus importante ce qui avait été précédemment montré par Pennington en 2014. Dans les deux études, environ un tiers des patientes présentaient une forme d'altération de la voie de réparation de la RH. Dans l'étude de Norquist, les mutations germinales et somatiques ont été combinées : 12,4% étaient des mutations BRCA1, 6,5% étaient des mutations BRCA2 et 6,8% étaient des mutations dans les autres

gènes HRR (du plus souvent muté au moins : *BRIP1*, *ATM*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RBBP8*, *PALB2*, *ATR*, *BLM*, *BARD1*, *NBN*, *XRCC2*, *CHEK2*, *MRE11A* et *SLX4*). Dans l'étude de Pennington *et al*, 22,6% des mutations étaient germinales, 7,6% somatiques et 1,1% étaient à la fois germinales et somatiques. [97][100] La mutation germinale la plus fréquente a été trouvée dans *BRCA1* (54%), suivi de *BRCA2* (21%) puis de 9 autres gènes (par ordre de fréquence (1-5%)) : *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FAM175A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51D* et *RAD51C*. Les mutations somatiques comprenaient *BRCA1* (54%), *BRCA2* (17%), *CHEK2* (9%), *ATM* (8%), *BRIP1* (6%), *MRE11A* (3%) et *RAD51C* (3%) [97]. Il a été déterminé qu'environ 80% à 90% des patientes porteuses d'une mutation RH germinale ou somatique étaient sensibles au platine, alors que près de 50% des patientes sans mutation RH étaient résistantes ou réfractaires au platine. La publication de Norquist et ses collaborateurs a été la première étude suffisamment importante pour évaluer séparément l'impact des mutations RH non-BRCA sur les résultats de survie et a confirmé la corrélation entre les mutations RH et la sensibilité au platine.

Plus tard, des études cliniques [tableau V] ont démontré que les mutations non-BRCA des gènes RH confèrent une SSP et un avantage de survie globale, similaire à celui observé avec des mutations *BRCA* chez les patientes prises en charge avec des inhibiteurs de PARP, par rapport aux patientes qui n'ont ni mutation *BRCA* ni mutation RH. Cependant, en raison de la rareté relative des mutations RH non-BRCA, ces études ont regroupé l'ensemble des gènes RH et les données sur les gènes individuels sont anecdotiques ce qui rend difficile l'interprétation de la pertinence de mutations de

gènes RH individuels en tant que biomarqueurs prédictifs à l'heure actuelle. En effet, des mutations dans différents gènes RH peuvent être associées à des sensibilités au PARPi mais l'approche individuelle lors de l'utilisation de mutations HR pour prédire la réponse au PARPi n'est pas encore appliquée à ce jour.

Pour conclure, les CSHG avec DRH présentent un phénotype clinique distinct avec une réponse supérieure à la chimiothérapie aux sels de platine et une sensibilité accrue aux inhibiteurs de PARP. Ces dernières années l'introduction des PARPis a transformé la gestion de ces cancers à la fois en rechute et en traitement de première intention. Développer des méthodes pour déterminer de manière fiable les biomarqueurs de DRH d'un CSHG est aujourd'hui l'élément critique qui permettra de prédire et d'optimiser le bénéfice clinique de ces médicaments. Les marqueurs les mieux caractérisés de DRH dans le CSHG sont les mutations germinales ou somatiques dans *BRCA1* et *BRCA2*, nous allons donc d'abord étudier les recommandations concernant le test de ces biomarqueurs en pratique clinique. Nous étudierons dans un second temps les méthodes d'identification des biomarqueurs de DRH développés appelés « tests HRD ».

4.1.6 Recommandations pour les tests BRCA en pratique clinique

En 2020, plus d'une trentaine de directives concernant les tests BRCA existent dans le monde. Aux Etats-Unis, la *Society of Gynecologic Oncology*, le *National Comprehensive Cancer Network* et l'*US Preventive Services Task Force* ont publié des

déclarations stratégiques concernant les tests génétiques. Ces déclarations affirment la volonté que toutes les femmes diagnostiquées avec un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope et/ou du péritoine puissent se voir proposer un conseil génétique et des tests de dépistage des mutations *BRCA1/2*. Le conseil génétique doit inclure la réalisation d'une analyse sur trois générations et implique une évaluation complète des risques basée sur les antécédents personnels et familiaux de la patiente. En Europe, 16 directives sont disponibles. Cette multiplication des recommandations démontre un manque de consensus international autour du génotypage de *BRCA* et le reflet sur la prise en charge thérapeutique associée.

En 2019, la *Société Française de Médecine Prédicative et Personnalisée* a mandaté un groupe international d'experts (généticistes, oncologues médicaux et chirurgicaux, éthiciens et représentants de patients) afin d'établir des directives internationales de pratique clinique pour les tests de *BRCA1* et *BRCA2* dans le cancer du sein et de l'ovaire. L'objectif étant d'optimiser et harmoniser l'offre de soins autour des tests *BRCA* et l'identification des porteurs de mutations à des fins préventives mais également thérapeutiques. Comme nous l'avons vu, la détermination du statut *BRCA1/2* peut être un biomarqueur de pronostic clinique pertinent lié à la survie et également un facteur prédictif influençant la réponse ou la résistance à la chimiothérapie et au PARPi dans le cancer de l'ovaire. La version finale de ce travail a été publiée en février 2021, les principales recommandations qui en sont issues sont décrites ci-après. [101]

4.1.6.1 Recommandations pour des tests préventifs

Les premières recommandations concernent les tests préventifs et l'identification des patientes qui pourraient bénéficier d'un conseil génétique et de stratégies de réduction des risques. Pour cela, 3 grades ont été définis, pour les patientes présentant un risque élevé de BRCAm (grade A) un test génétique doit être proposé, dans le cas d'un risque modéré (grade B), un test doit être proposé en prenant en compte l'histoire familiale et les caractéristiques personnelles de la patiente. Dans tous les cas, un conseil génétique pré et post-test permettant à la patiente de comprendre les options et les résultats des tests génétiques doit être effectué, le désir de la patiente d'être informée de son statut mutationnel doit être respecté et un consentement écrit doit être recueilli en amont du test génétique. Dans le cas de patientes présentant un risque faible (grade C), le test n'est pas recommandé de manière routinière mais l'acte de refuser son accès à des patientes informées et désirant être testées soulève des questionnements éthiques et financiers qui n'ont à ce jour pas été résolus. Dans le cas de mutations familiales connues, les directives recommandent aux femmes un conseil génétique avant et après le test prédictif.

4.1.6.2 Recommandations pour des tests de mutations germinales et tumorales afin d'initier une thérapie par PARPi approuvée dans le cancer de l'ovaire

Le test BRCA doit être proposé à des fins thérapeutiques d'usage des PARPi de manière accélérée aux patientes nouvellement diagnostiquées d'un cancer de l'ovaire de stade FIGO III/IV ou de cancer épithélial de l'ovaire récurrent de haut grade. Pour initier un traitement ciblé avec des agents PARPi, le test BRCA est recommandé quel que soit le risque de mutation BRCA (grade A ou B), car entre 10% et 75% des patients atteints d'un cancer du sein, de l'ovaire, de la prostate ou du pancréas et porteurs de mutations germinales BRCA ne remplissent pas ces critères de grade.

Le cancer épithélial de l'ovaire remplit les critères d'un BRCA grade A, à des fins de réduction du risque et présentant une valeur théranostique majeure, le test de mutations germinales BRCA doit être proposé à toute femme atteinte d'un cancer épithélial de l'ovaire non-borderline non-mucineux au moment du diagnostic. Il est également recommandé que des tests tumoraux supplémentaires (par exemple : Myriad® HRD ou FoundationFocus CDxBRCA®, décrits dans la partie 8b) soient proposés aux patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire qui ne sont pas porteuses de mutations germinales BRCA.

4.1.6.3 Recommandations pour le test tumoral

Lorsqu'à des fins thérapeutiques, l'approche initiale choisie est le dépistage tumoral des mutations, le patient doit être conscient des aspects génétiques héréditaires existants, y compris les problèmes familiaux et de prévention qui pourraient être identifiés lors du dépistage tumoral génétique, car la plupart des résultats BRCA tumoraux reflètent une prédisposition germinale. L'information génétique et le consentement éclairé du patient sont ainsi requis avant tout test tumoral BRCA. Par ailleurs, tout patient présentant une mutation tumorale pathogène, probablement pathogène ou BRCA identifiée doit se voir proposer un test de mutation de la lignée germinale. Dans ce cas, la méthode de détection recommandée est la technique NGS.

Enfin, la sensibilisation et la formation des professionnels de santé intervenant en oncologie (oncologues, chirurgiens, spécialistes des organes, représentants des patients...) est essentielle afin d'améliorer leurs compétences pour fournir des explications adéquates aux patients.

4.1.6.4 Recommandations générales pour l'analyse de la tumeur

L'ensemble des décisions cliniques doivent être basées sur des variants pathogènes ou probablement pathogènes, mais pas sur des variants d'importance inconnue (VUS, Variants of Unknown Significance). L'analyse de séquence BRCA doit être effectuée et rapportée conformément aux directives du laboratoire (American College of Medical

Genetics (ACMG)). Pour le séquençage de l'ADN germinatif et tumoral et l'interprétation des résultats, une attention particulière doit être portée à la couverture de séquence.

Pour les tests génétiques BRCA germinaux ou tumoraux à des fins de diagnostic, les informations doivent être fournies par un clinicien formé et sensibilisé à la génétique. Les informations fournies au patient peuvent inclure les implications médicales d'un résultat positif, négatif ou non informatif (c'est-à-dire VUS) ; le risque de transmission des prédispositions génétiques à la descendance et aux proches (et selon la réglementation de certains pays en Europe, l'obligation légale de transmettre les informations aux proches) ; et la balance bénéfique/risque des stratégies de réduction des risques ainsi que les conséquences psychologiques de la connaissance d'une prédisposition génétique.

4.1.7 Procédure de test de BRCA en pratique clinique

Les tests BRCA sur sang périphérique sont capables de mettre en évidence les variations germinales, c'est-à-dire transmissibles aux enfants (50% de probabilité pour chaque enfant). Le test BRCA réalisé sur tissu tumoral est capable de mettre en évidence à la fois les variants acquis par mutation somatique et ceux constitutionnels. La nature du variant identifié (constitutionnel ou somatique) doit être établie par l'analyse d'un tissu normal. Sur la base des études disponibles, on s'attend à ce que 2/3 des variants pathogènes du BRCA chez les patientes atteintes d'un cancer de

l'ovaire soient constitutifs ou germinaux (présents dans chaque cellule du corps) et que 1/3 soient de type somatique (confiné au tissu tumoral). Dans presque tous les cas, les variants constitutionnels des gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont hérités de la mère ou du père (moins de 1 % des cas sont dus à des mutations *de novo*). Les gènes *BRCA* sont parmi les plus importants de notre génome, étant composés de plus de 170 000 bases. La présence de nombreux polymorphismes, ainsi que des mutations introniques souvent difficiles à interpréter complexifient les démarches diagnostiques. Pour les deux gènes *BRCA* on identifie environ 3 800 mutations et 1 500 variants génétiques de signification incertaine (VUS), pour lesquelles les implications pathogènes possibles sont étudiées. En raison de la longueur des deux gènes, l'analyse se concentre désormais sur la partie codante et les régions d'épissage autour de chaque exon. L'effet des mutations trouvées dans les régions non codantes reste aujourd'hui inconnu. [102]

4.1.7.1 Identifications des mutations germinales

Actuellement, les tests *BRCA* sur sang périphérique pour la détection des mutations héréditaires sont effectués dans de nombreux laboratoires en utilisant des méthodes largement validées comme le séquençage de Sanger ou plus récemment le séquençage de nouvelle génération (NGS). Ces deux types de tests utilisent généralement un échantillon de sang, bien que des tests puissent être effectués sur la salive. Les gènes *BRCA* sont testés en routine par séquençage Sanger de la séquence codante de *BRCA1* et *BRCA2* qui permet d'identifier de petites variations de

séquençage de l'ADN (changements de nucléotide unique, insertions/suppressions de quelques paires de base) et reconnaître environ 90 % des variants pathogènes du gène *BRCA*.

4.1.7.2 Identification des mutations somatiques

En ce qui concerne les mutations somatiques, à ce jour, il n'existe pas de méthodes standardisées pour effectuer l'analyse et l'interprétation BRCA sur les tissus tumoraux. Le test BRCA sur le tissu tumoral est plus complexe que les autres tests moléculaires couramment utilisés dans le diagnostic oncologique. Cette complexité est due à un nombre élevé de variants potentiellement pathologiques (des mutations ponctuelles aux grandes délétions/duplications, ou à la méthylation de la région régulatrice) qui peuvent impliquer l'ensemble BRCA1 (23 exons) et BRCA2 (27 exons). Cette variété d'altérations géniques, principalement somatiques, rend difficile l'interprétation des résultats dans le but de prédire la réponse au traitement à certains médicaments comme les inhibiteurs de PARP. Par soucis de simplification, la classification des mutations BRCA somatiques doit se concentrer, à minima, sur leur importance à accompagner la prise de décision thérapeutique (en suivant par exemple la classification en 4 catégories de l'ACMG : (1) forte signification clinique, (2) signification clinique potentielle, (3) signification clinique inconnue et bénigne ou (4) probablement bénigne).

4.1.8 Méthode de détection de la DRH par les “tests HRD”

La société Européenne d’Oncologie Clinique (*European Society for Medical Oncology, ESMO*) a identifié une incertitude autour des différentes pratiques et méthodes utilisées pour les tests de DRH dans le CSHG. Un projet scientifique collaboratif entre experts en oncologie clinique, experts du domaine de la recherche clinique autour des PARPi et experts de la réparation de l’ADN a donc été initié en 2020, dans le but de répondre aux objectifs suivants : tout d’abord définir les “Test HRD”, ensuite évaluer leur validité clinique et enfin, formuler des recommandations sur l’utilité clinique de ces tests dans le contexte du CSHG. La validité clinique est définie comme “la précision de la prédiction de la sensibilité aux inhibiteurs de PARP” et l’utilité clinique décrit la “précision de la prédiction du bénéfice de l’inhibiteur de PARP” dans les paramètres de première intention et de maintenance et en rechute sensible au platine. [92]

4.1.8.1 Principe des tests HRD

Les cancers et les lignées cellulaires avec des mutations présentent une instabilité qui se manifeste par un nombre de copies anormales et des milliers de mutations somatiques. Les mesures de DRH les plus avancées sur le plan clinique sont les tests dits de cicatrice génomique. Ces tests basés sur le polymorphisme d’un seul nucléotide quantifient les anomalies chromosomiques indicatives d’un HRD quelle que soit la cause spécifique du défaut de réparation de l’ADN. Ainsi la mesure de ces caractéristiques génomiques (mesures de la perte d’hétérozygotie (LOH), du

déséquilibre télomérique (TAI) et de la transition d'état à grande échelle (LST)) permet d'identifier les cancers avec des antécédents de DRH. Les tests de cicatrice génomique les plus courants rapportés à ce jour sont deux tests disponibles sur le marché. [105] :

- Le test myChoice® HRD de Myriad Genetics, qui combine le test de mutation BRCA tumorale avec un test génomique qui établit un score d'instabilité génomique (SIG) allant de 0 à 100 et permet de classer les cancers en SIG-high et SIG-low (seuil de positivité fixé à 42).
- Le test FoundationFocus CDxBRCA® de Foundation Medicine qui évalue la fraction de perte d'hétérozygotie (Loss of Heterozygosity, LOH) avec un score entre 0 et 100%. Le test LOH utilise une nouvelle génération de test de séquençage pour déterminer le pourcentage de LOH génomique avec un seuil déterminé de 14% au-dessus duquel on définit un LOH-high.

Ces deux tests ont été développés avec des seuils prédéfinis mais ceux-ci n'ont pas été adoptés dans toutes les études. Le potentiel des biomarqueurs de LOH-high/LOH-low et le test myChoice® ont fait l'objet d'études cliniques prospectives de bénéfice des PARPis en première intention et/ou en rechute.

4.1.8.1.1 Résultats dans le cas de la rechute sensible au platine

Seul l'essai en monothérapie ARIEL2 a été conçu pour évaluer la cicatrice génomique au sein de la population BRCAwt. Toutes les études complétées à ce jour qui ont inclus

l'instabilité génomique ont utilisé des approches combinées dans lesquelles la population DRH incluait la mutation BRCA. Par conséquent, évaluer l'utilité clinique de LOH ou SIG pour prédire l'avantage de PARPi dans les populations BRCAwt a été le résultat d'analyses secondaires qui n'étaient pas suffisamment puissantes pour permettre de conclusions définitives dans ces essais.

C'est l'étude ARIEL2 sur le rucaparib en monothérapie qui a permis d'apporter la preuve la plus forte que le statut LOH d'une patiente peut être un biomarqueur prédictif du bénéfice des PARPis. Cette étude a classé les patientes en trois sous-groupes prédéfinis selon le statut de DRH et le seuil de LOH : BRCAm, BRCAwt/LOH-high (BRCAwt + LOH \geq 14%) et BRCAwt/LOH-low (BRCAwt + LOH $<$ 14%) [Tableau V]. Parmi les patientes atteintes de cancers BRCAwt, la SSP était supérieure dans le sous-groupe LOH-high par rapport au sous-groupe LOH-low (HR 0.62; 95% CI 0.42–0.90; P = 0.011). Ces résultats indiquent que la LOH génomique tumorale peut être utilisée comme biomarqueur, au-delà de la mutation BRCA, pour identifier les patientes atteintes de cancers de l'ovaire BRCAwt sensibles au platine qui pourraient bénéficier de rucaparib. Étant donné qu'ARIEL2 est une étude en monothérapie sans bras témoin, il est cependant possible que le statut LOH fonctionne comme un marqueur pronostique et non prédictif. [106]

Dans l'étude de phase III ARIEL3 étudiant le rucaparib versus placebo comme traitement d'entretien dans la maladie en rechute platine sensible, le critère d'évaluation principal (la SSP) a été exploré dans les catégories de DRH prédéfinies y

compris BRCAwt/LOH-high et BRCAwt/LOH-low. Le seuil de LOH a également été relevé de 14% à 16%. Ces analyses sont cependant limitées par l'absence de statut LOH comme facteur de stratification initial et donc présentent une puissance insuffisante pour effectuer des comparaisons secondaires. Le bénéfice du traitement (SSP) [Tableau V] était le plus important dans la cohorte BRCAm, suivi de HRD positif (mutant BRCA ou LOH élevé), puis BRCAwt/LOH-high et enfin BRCAwt/LOH-low. [105] [107]

L'étude NOVA du niraparib versus placebo a inclus deux cohortes parallèles : mutant gBRCA et BRCAwt. Le SIG n'était pas un facteur de stratification dans l'étude. Le traitement au niraparib a entraîné une SSP plus longue que le placebo dans le groupe gBRCA et le groupe HRD positif non gBRCA. Cependant, le niraparib a également réduit le risque de progression de la maladie ou de décès dans le groupe HRD-négatif de 42 % (HR 0,58 ; IC à 95 % 0,36-0,92 ; P = 0,02) [79]. Ainsi, de manière similaire à ARIEL 3 les groupes identifiés bénéficient tous de la thérapie par PARPi en comparaison au placebo. [108]

Une analyse rétrospective de l'étude Study 19, combinée avec les tests SIG a confirmé que le SIG a fait modérément séparer la population BRCAwt en deux groupes, mais ne définit pas adéquatement un groupe qui ne tire aucun bénéfice d'un PARPi.

Dans la rechute sensible au platine les scores LOH et SIG démontrent donc une bonne validité clinique dans leur capacité à définir un sous-groupe BRCAwt qui tire un plus

grand bénéfice du PARPi. Cependant, l'utilité clinique de ces tests est limitée par le fait qu'aucun des deux tests ne peut identifier systématiquement un sous-groupe BRCAwt qui ne semble pas bénéficier du PARPi. A ce jour, il n'y a pas eu comparaisons de ces tests dans le cadre d'essais cliniques pour établir une comparaison directe de leurs performances respectives.

4.1.8.1.2 *Résultats dans les traitements de première ligne*

Le SIG est le seul test de cicatrice génomique qui a été testé dans les essais contrôlés randomisés de première intention [tableau V]. L'étude PRIMA [110] a été la première à confirmer les bénéfices du niraparib en traitement d'entretien de première intention. Celle-ci a permis de comparer le niraparib à un placebo selon le statut DRH (statut tBRCA combiné ou non au score SIG) chez les patientes répondant au platine. Les résultats étaient similaires à ceux observés dans le cadre du traitement de la rechute avec un bénéfice observé dans tous les CSHG BRCAwt indépendamment du SIG, bien que plus élevé dans le SIG-high par rapport au sous-groupe SIG-low. En effet, le niraparib a réduit de 32 % le risque de progression ou de décès dans le groupe BRCAwt (HRD-négatif) (HR 0,68 ; IC à 95 % 0,49-0,94 ; P = 0,02), cependant la SSP médiane n'a été prolongée que de 2,7 mois. L'étude VELIA a inclus des patients atteints d'un HGSOc avancé non traité auparavant et a évalué l'efficacité du véliparib ajouté à la chimiothérapie de première ligne, suivi du véliparib en traitement d'entretien. Dans la cohorte HRD, la SSP médiane était de 31,9 mois dans le groupe véliparib et de 20,5 mois dans le groupe témoin. Dans l'analyse des sous-groupes, les patients

HRD-positifs (mBRCA ou SIG avec un seuil > 33) ont présenté un bénéfice plus élevé (HR 0,57 ; IC à 95 % 0,43-0,76) que les patients HRD négatifs (HR 0,81 ; IC à 95 % 0,60-1,09). Sur la base de ces études, il est probable que l'indication d'un traitement d'entretien de première ligne avec des inhibiteurs de PARP soit étendue aux patients HRD-positifs. [92] [109][110]

L'étude PAOLA-1 [112] a utilisé le test myChoice® HRD pour évaluer l'effet de l'association d'un traitement d'entretien à l'olaparib et au bevacizumab après un traitement de première intention par chimiothérapie platine-taxane plus bevacizumab. Dans les sous-groupes, seuls ceux avec des mutations HRD et BRCA ont bénéficié de l'ajout d'inhibiteurs de PARP. La SSP médiane du groupe olaparib et du groupe placebo chez les patients HRD-positifs (GIS-high ou BRCAm) était de 37,2 mois et 17,7 mois ; chez les patients HRD-positifs (GIS-high ou BRCAwt), il était de 28,1 mois et 16,6 mois ; tandis que chez les patients HRD négatifs (GIS-low), la SSP était de 16,6 mois et 16,2 mois. Parmi les patientes CSHG BRCAwt, le bénéfice PARPi était limité aux personnes ayant un SIG élevé indiquant que dans certaines populations de patientes, le SIG a le potentiel d'identifier une population qui ne tire aucun bénéfice de PARPi, lorsqu'il est administré en association avec le bevacizumab. Les résultats cliniques ont finalement conduit à l'approbation par la FDA du statut HRD-positif comme l'un des critères d'évaluation pour le traitement de l'olaparib. [92][110]

Dans le cadre du traitement de première intention, l'utilité clinique de SIG en tant que biomarqueur prédictif semble bonne tandis qu'elle n'a, à ce jour, pas été évaluée pour

LOH. Cependant, il est important de noter que les tests de cicatrice génomique ne capturent pas les changements évolutifs au sein de la tumeur en réponse à la thérapie anticancéreuse. Les cicatrices génomiques sont conservées même si des voies de résistance émergent pour rétablir la compétence de recombinaison homologue.

4.1.9 Conclusion intermédiaire

Actuellement, les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire peuvent bénéficier d'une chimiothérapie à base de platine et d'un traitement par inhibiteur de PARP, en particulier les patientes présentant des mutations BRCA1/2. Ces dernières années, les patientes présentant un profil BRCAness ont suscité un grand intérêt, en effet, les données récentes ont identifié un avantage dans tous les sous-groupes et soutenu un champ d'application étendu pour l'utilisation des inhibiteurs de PARP. Cela se reflète dans les approbations de la FDA et de l'EMA pour le niraparib, le rucaparib et l'olaparib comme traitement d'entretien pour toutes les patientes atteintes de cancer de l'ovaire en rechute sensible au platine, quel que soit le statut BRCA ou HRD. En effet, des essais cliniques ont montré que les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire qui étaient HRD-positives dans les tests de cicatrice génomique sont plus susceptibles d'obtenir une SSP prolongée à partir d'une chimiothérapie à base de platine et d'un traitement par inhibiteur de PARP. Par conséquent, les cicatrices génomiques HRD sont d'une grande importance pour prédire le bénéfice clinique des patientes. La nécessité des tests de cicatrice génomique dans différentes populations et leur capacité à être prédictive de l'utilisation de thérapies combinées doit encore être

étudiée. En effet, nous avons pu voir que certains groupes HRD-négatifs présentaient également des avantages à utiliser de telles thérapies. Ainsi, la meilleure façon d'évaluer le statut HRD reste à confirmer. L'optimisation du seuil du score HRD a pour objectif de garantir le bénéfice de la thérapie, d'élargir la population de bénéficiaires mais aussi d'éviter l'omission de toute patiente pouvant tirer un bénéfice de certains traitements. Un grand nombre d'essais cliniques sont ainsi encore nécessaires pour affiner davantage l'algorithme d'évaluation HRD et la définition des seuils. En se basant sur l'ensemble des résultats observés, il est beaucoup plus probable que la recherche s'oriente vers le développement de biomarqueurs composites permettant d'améliorer la stratification des patientes plutôt que vers la recherche de biomarqueurs issus de gènes individuels. Mais la combinaison avec l'évaluation d'autres biomarqueurs, tels que les mutations du gène HRR ou d'autres voies de réparation reste envisageable et offre de nombreuses perspectives de recherche. C'est pourquoi la 2ème partie de ce travail permet d'explorer certains biomarqueurs individuels présentant des résultats intéressants ou prometteurs dans le cancer de l'ovaire.

4.2 L'amplification d'*EMSY* (C11orf30)

Comme nous l'avons vu précédemment, les DRH, et plus particulièrement le rôle dans la réparation de l'ADN et l'association avec la réponse aux PARPi des mutations BRCA1/2 ont été étudiés et définis. Cependant d'autres biomarqueurs individuels issus de la réparation de l'ADN existent et nécessitent encore d'être étudiés avant qu'ils ne puissent être utilisés comme biomarqueurs prédictifs.

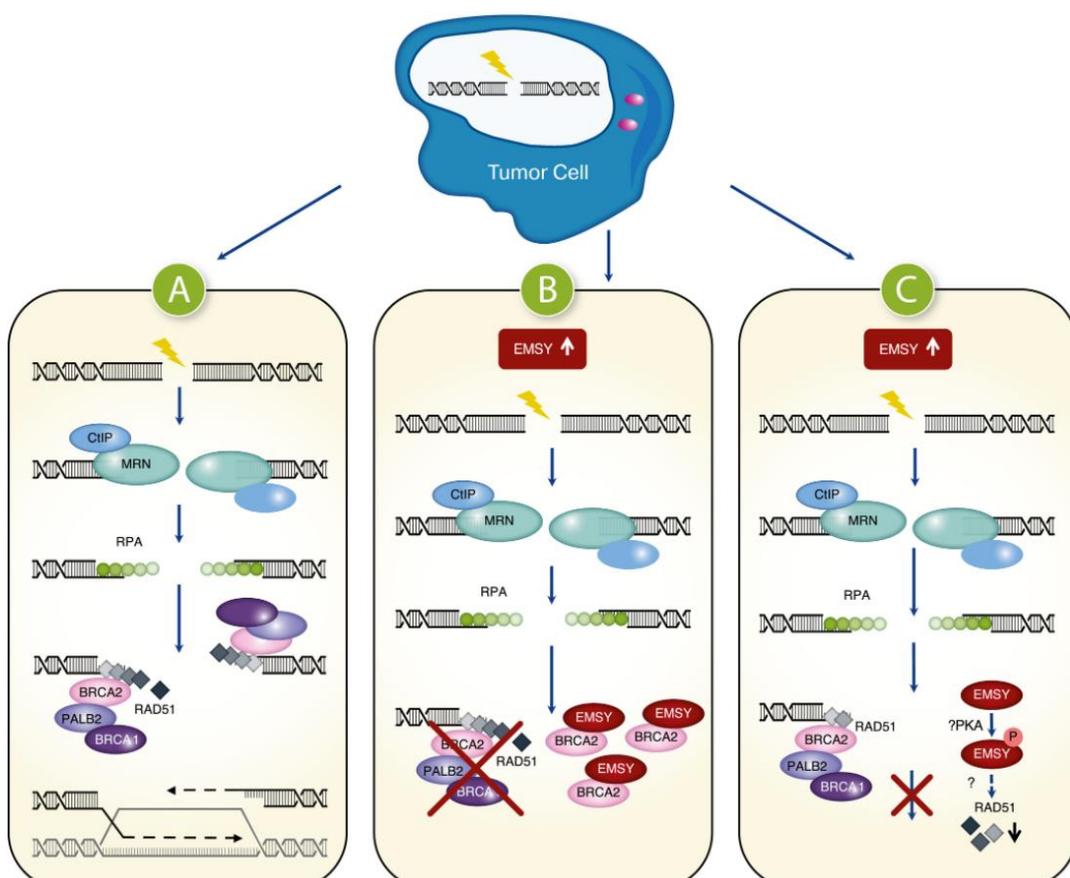
L'amplification d'*EMSY* appartient à ce dernier groupe, car les études sur son rôle dans la voie RH sont contradictoires. Nous allons étudier ici la prévalence de l'amplification d'*EMSY* dans le cancer ovarien, ainsi que sa fonction, notamment dans le cadre de la réparation de l'ADN. Nous aborderons ensuite sa valeur prédictive en thérapeutique anti-tumorale.

4.2.1 Identification dans le CO et fonction dans la réparation de l'ADN

Le gène *EMSY*, également connu sous le nom de C11orf30, code une protéine nucléaire qui a été identifiée pour se lier et inactiver *BRCA2* et serait amplifiée dans environ 6 % à 18 % des cas de CSHG. Le gène *EMSY* se co-localise avec les foyers γ H2AX (marqueurs des cassures double brin) et induirait une régulation négative de la fonction *BRCA2* dans la voie de recombinaison homologe. La surexpression d'*EMSY* provoque ainsi un «phénotype d'instabilité chromosomique» similaire à celui observé dans les cellules déficientes en *BRCA2*, la surexpression de ce gène perturbe la voie *BRCA2/RAD51* (Figure 20B) et peut remplacer RPA et PALB2, qui se lient à *BRCA2* dans la même région que *EMSY*. L'amplification du gène *EMSY* imiterait le phénotype mutant *BRCA2* et pourrait ainsi induire en conséquence une sensibilisation des cellules cancéreuses aux médicaments endommageant l'ADN. Il est cependant important de noter que l'ensemble des études qui établissent le rôle d'*EMSY* dans la réparation de l'ADN ont été réalisées à partir de l'expression forcée et partielle d'*EMSY* (partie N-terminale), la surexpression endogène in vivo d'*EMSY* peut ainsi présenter une variabilité dans les mécanismes d'actions. Récemment, un mécanisme alternatif

indépendant de BRCA2 (Figure 20C) a été proposé après avoir observé que la plus grande réduction de l'activité de RH était liée à la surexpression de la partie C-terminale d'EMSY. En effet, contrairement à la partie N-terminale, cette région ne présente pas d'interaction avec *BRCA2*, elle présente en revanche un site de phosphorylation, qui, une fois muté, bloque la fonction de réparation de l'ADN par RH. En parallèle, cette étude n'a pas pu observer de réduction des foyers de RAD51 (marqueur de la DRH) dans des lignées cellulaires de CO avec *EMSY* amplifiée. [113] [114] [115]

Figure 20 : Modèles de DRH induites par la surexpression du gène *EMSY* [113]



(A) Expression d'*EMSY* normale (B) Modèle 1 (Hughes-Davies *et al.*): DRH dépendante de *BRCA2* induite par la surexpression d'*EMSY* (C) Modèle 2 (Jelinic *et al.*): DRH indépendante de *BRCA2* entraînée par la surexpression d'*EMSY*

Bien que les premières preuves soutenant l'implication d'*EMSY* dans la voie de réparation de l'ADN par RH semblent convaincantes, il reste plusieurs divergences importantes, notamment l'absence d'impact sur la suppression de la formation de foyers RAD51 (marqueur de l'activité RH) en réponse aux dommages de l'ADN dans les cellules amplifiées par *EMSY*. Ainsi, il est possible que l'amplification ou la surexpression d'*EMSY* seule ne suffise pas à induire un déficit complet en RH tel que les mutations *BRCA1/2*.

4.2.2 Valeur prédictive en thérapeutique anti-tumorale

Wilkerson et son équipe [117] ont démontré que, contrairement aux mutations *BRCA1/2*, l'amplification endogène d'*EMSY* n'entraîne pas une diminution de la formation de foyers RAD51 ou d'histones γ -H2AX dans la réponse aux traitements par irradiation, chimiothérapie à base de platine ou PARPi. Cela leur a permis de conclure que l'amplification d'*EMSY* n'a sans doute pas causé de véritable déficit expérimental en RH. De plus, ni la surexpression de l'ARNm ni la surexpression des protéines n'étaient associées à une sensibilité in vitro au platine ou aux PARPi (olaparib) dans la lignée cellulaire de CO testée. Cependant, dans une autre étude, 4 lignées cellulaires avec *EMSY* amplifié (3 lignées cellulaires de carcinome séreux de l'ovaire de haut grade et 1 lignée cellulaire CO à cellules claires) ont été signalées comme ayant une sensibilité accrue aux PARPi (rucaparib), par rapport aux lignées cellulaires sans modifications de la voie RH.

A ce jour, aucune association entre l'expression d'EMSY et les résultats cliniques chez les patients atteints de CSHG n'a été faite en pratique clinique. Dans l'étude d'Hollis *et al.* [118], une analyse *in silico* des données transcriptomiques disponibles a été réalisée pour déterminer si les patients atteints de CSHG avec une expression élevée d'EMSY présentent des résultats cliniques ou une sensibilité à la chimiothérapie à base de platine différents. Cette étude leur a permis de démontrer qu'une expression élevée d'EMSY était associée à une survie prolongée et à une plus grande sensibilité au platine dans une cohorte de 265 patientes atteintes de cancer sévère de haut grade (cohorte d'Édimbourg). Semblables au CSHG *BRCAm*, les CSHG avec *EMSY* surexprimé semblent démontrer une survie prolongée et un plus grand bénéfice de la chimiothérapie à base de platine que leurs homologues avec une expression faible d'*EMSY*. Au sein de la cohorte d'Édimbourg, les patientes du groupe à *EMSY* surexprimé ont présenté un taux de réponse radiologique complète après la deuxième exposition au platine trois fois supérieur par rapport aux patientes du groupe avec une expression faible d'*EMSY*. Ainsi, les résultats de l'étude font allusion à un sous-groupe de patientes CSHG définis par des niveaux élevés d'expression d'EMSY qui semblent démontrer des résultats cliniques améliorés et une plus grande sensibilité à la chimiothérapie à base de platine. Ceci conformément au fait que la surexpression d'EMSY rend les CSHG déficients dans la voie de recombinaison homologue.

Cependant, des recherches supplémentaires sont encore nécessaires pour établir l'étendue de l'implication d'EMSY dans la RH et s'il peut être utilisé comme biomarqueur prédictif des réponses au platine et à la thérapie par PARPi. Les études

futures devraient se concentrer sur l'évaluation de l'association entre l'amplification ou la surexpression d'EMSY et les marqueurs de DRH (y compris les signatures mutationnelles et les scores de déficience RH), ainsi que les réponses aux traitements à base de platine et aux PARPi.

4.3 Marqueurs issus d'autres voies de réparation de l'ADN

4.3.1 NHEJ

Une voie NHEJ défectueuse est retrouvée dans jusqu'à 50% des cancers de l'ovaire, cette voie est indépendante de la fonction RH et semble conférer une résistance au traitement par inhibiteur de PARP dans le cadre ex vivo. Une voie NHEJ défectueuse peut être induite par un large éventail d'aberrations moléculaires affectant les voies classiques ou alternatives. La connaissance du statut NHEJ peut ainsi permettre d'identifier une population qui serait davantage susceptible d'avoir un taux de réponse élevé à la thérapie par PARPi. Comme vu précédemment, les DSB sont réparées par la voie NHEJ dominante, qui est cependant plus sujette aux erreurs. Ce n'est que si les cellules sont défectueuses en NHEJ (voie classique) que les DSB seront réparées par RH. Des données récentes suggèrent que les cellules défectueuses en NHEJ développent une RH régulée à la hausse, comme en témoigne la formation accrue de foyers RAD51 et sont ainsi résistantes au rucaparib. Cependant, les cellules qui sont défectueuses en RH sont toujours sensibles aux PARPi, car la voie alternative dépendante de PARP est également inhibée. Ainsi, de manière générale, les cellules

déficientes en NHEJ sont résistantes à la chimiothérapie à base de platine et au rucaparib, mais les cellules qui présentent des déficiences concomitantes dans les voies RH et NHEJ sont sensibles au rucaparib. [105] [119]

4.3.1.1 DNA-PK

Un médiateur clé du NHEJ est la protéine kinase dépendante de l'ADN ou DNA-PK, une enzyme sérine/thréonine qui recrute des protéines de réparation et active les protéines de point de contrôle. Une expression élevée de DNA-PK est courante dans le CSHG et est associée à un stade avancé, un grade plus élevé et une survie plus faible en raison d'une sensibilité réduite au platine. Dans ce cancer, l'inhibition de la sous-unité catalytique de DNA-PK s'est avérée efficace pour restaurer la cytotoxicité du platine. Diverses études ont montré une association entre l'expression de DNA-PK et la réponse à la chimiothérapie, mais aucune ne permet de le qualifier de biomarqueur prédictif de manière robuste. [105] [119]

4.3.1.2 XRCC1

Un autre composant du système de réparation NHEJ est XRCC1, cette protéine est impliquée dans la voie alternative NHEJ ainsi que les voies BER et NER, et forme un complexe avec des protéines de réparation pour ligaturer les ruptures de brins et faciliter le processus de réparation. Une carence en XRCC1 peut entraîner la mort cellulaire en raison d'un stress génomique, mais peut également permettre l'accumulation de mutations, car les cassures simples brin ne sont pas réparées. Bien

que la présence de polymorphismes dans le gène XRCC1 ne soit pas un biomarqueur pronostique fiable, une expression tumorale plus élevée de XRCC1 est associée à une résistance au platine et une survie plus courte associée à une progression tumorale accrue.

Des études précliniques de cellules déficientes en XRCC1 montrent que ces cellules ont une sensibilité plus élevée à la chimiothérapie au platine que les témoins. Ceci a également pu être soutenu par des données cliniques. Ainsi, l'expression de XRCC1 a été suggérée comme étant un biomarqueur prédictif dans le cancer de l'ovaire humain, l'expression étant associée à une résistance au platine, les tumeurs XRCC1 positives devraient être considérées pour recevoir une chimiothérapie sans platine.

[119] [120]

Il est également intéressant de noter que XRCC1 peut être une cible pour la létalité synthétique, il est actif dans plusieurs voies de réparation de l'ADN, avec une activité importante dans les voies de réparation simple brin, ce qui signifie que les cellules déficientes en XRCC1 dépendent davantage des voies de réparation DSB pour maintenir l'intégrité génomique. Les données précliniques, qui concernent le cancer du sein [121], ont examiné la létalité synthétique des voies d'inhibition de la DSB dans les cellules déficientes en XRCC1 et ont constaté que de puissants inhibiteurs de l'ATM et de l'ADN-PKc sont synthétiquement létaux dans les cellules déficientes en XRCC1.

4.3.2 NER

La voie NER permet de déterminer, in vitro, la résistance au platine dans les cellules cancéreuses de l'ovaire. L'analyse de la base de données des cancers ovariens du TCGA a révélé que 8% des CSHG présentent une altération de la voie NER. Cependant, l'étude approfondie du TCGA par Ceccaldi et ses collaborateurs a démontré que les altérations de NER dans les CSHG étaient associées à une amélioration de la survie globale sans progression par rapport aux tumeurs qui n'avaient pas d'altérations NER. Plus précisément, deux mutations NER: ERCC6-Q524 et ERCC4-A583T sont associées à la sensibilité au platine in vitro. Dans la même étude, la survie des patients porteurs de tumeurs présentant des altérations de NER était similaire à celle des patients présentant des tumeurs BRCA1/2 altérées, ce qui suggère que les altérations de la voie NER peuvent contribuer à la sensibilité au platine de manière similaire à celle de la mutation de BRCA1/2. En revanche, les altérations de la voie NER, contrairement aux altérations de BRCA1/2, ne sont pas associées à la sensibilité aux inhibiteurs de PARP. [105] [122]

4.3.2.1 ERCC1

Le groupe de complémentation croisée de réparation par excision-1 (ERCC1) est l'un des gènes critiques de la voie NER. Un certain nombre d'études ont corrélé les niveaux d'ERCC1 avec la capacité de réparation de l'ADN et la prédiction de l'efficacité du cisplatine, notamment dans le cancer du poumon. Comme le confirment les travaux de Heyza et ses collègues, la modulation de l'expression d'ERCC1 altère la sensibilité des

cellules au traitement au cisplatine dans des études *in vitro* sur des cellules cancéreuses issues du poumon. Cependant, la pertinence clinique d'ERCC1 en tant que biomarqueur prédictif a été très controversée, en particulier à cause de la fiabilité des anticorps ERCC1 utilisés en immunohistochimie et la présence d'isoformes non fonctionnelles.

Dans leur étude, Heyza et ses collègues ont introduit p53 comme second biomarqueur, qui, en association avec ERCC1 peut avoir un impact important dans la sélection des patients qui bénéficieraient le plus d'une chimiothérapie à base de cisplatine. En utilisant la base de données TCGA des cancers de l'ovaire, ils ont été capables de stratifier les patientes en fonction des statuts mutationnels de ERCC1 et p53 pour confirmer les découvertes réalisées *in vitro*. Les résultats sont présentés dans le tableau VI. [123] [124]

| Sensibilité au Cisplatine | ERCC1 déficiente | ERCC1 compétente |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| p53 déficiente | Faible | Faible |
| p53 compétente | Forte | Faible |

Tableau VI : Sensibilité au Cisplatine selon le statut tumoral ERCC1 et p53 [124]

L'endommagement de l'ADN provoqué par le cisplatine entraîne un arrêt du cycle cellulaire en phase G2/M [annexe 5], dans le cas d'ERCC1 compétente, la voie NER permet la réparation de l'ADN et la survie cellulaire. En revanche, dans le cas d'ERCC1 déficiente, des cassures doubles brins s'accumulent et induisent une transition de la phase G2/M en phase G1, où p53 induit la mort cellulaire. Dans une cellule où la

fonction de p53 est déficiente, les cellules entrent en phase S où d'autres voies de réparation (notamment NHEJ) entraînent la survie cellulaire. Les données fournissent une explication mécanistique à la relation entre les déficiences ERCC1 et p53 qui conduisent à une résistance au cisplatine des cancers ovariens. Si ces données sont validées dans des cohortes cliniques indépendantes, les statuts ERCC1 et p53 pourraient être pris en compte de manière concomitante lors de la sélection des patients atteints d'un cancer pour une chimiothérapie à base de cisplatine. Enfin, étant donné que les tumeurs déficientes en ERCC1/p53 présentent probablement des taux de mutation élevés, l'identification d'une signature génomique commune pourrait être intéressante.

5. Marqueurs prédictifs dans les autres cancers épithéliaux

Les carcinomes à cellules claires et endométrioides sont des sous-types histologiques qui constituent 25% des cancers ovariens dans les pays asiatiques, tandis qu'ils représentent moins de 10% des cancers ovariens en Europe et aux Etats-Unis. Cette répartition explique donc le faible nombre d'essais cliniques initiés par ces derniers et ciblant ce type histologique. Cependant, l'étude des propriétés spécifiques de ces cancers ont permis d'identifier *ARID1A* en tant que biomarqueur prédictif de réponse aux traitements.

5.1 ARID1A

5.1.1 Identification dans le cancer de l'ovaire

Le gène *ARID1A* (AT-rich interactive domain containing protein 1A) code pour ARID1A, un composant clé du complexe SWI/SNF1. Le complexe SWI/SNF joue un rôle important dans le remodelage de la chromatine et est associé à de nombreuses fonctions biologiques, telles que la différenciation et la prolifération. Par conséquent, les aberrations dans les sous-unités du complexe SWI/SNF peuvent induire un processus cancéreux. *ARID1A*, qui est bien connu comme un gène suppresseur de tumeur, est fréquemment muté dans une grande variété de cancers. En 2010, deux études ont utilisé la méthode de séquençage NGS afin d'étudier des cancers de l'ovaire de forme très agressive et ont révélé une fréquence élevée de mutations inactivantes d'*ARID1A*. Au total, 46 à 70% des carcinomes à cellules claires (CCC) et 30 à 46% des carcinomes endométrioides hébergent des mutations *ARID1A*, et l'analyse immunohistochimique a démontré que les mutations qui induisent la perte fonctionnelle de *ARID1A* sont corrélées à la perte d'expression de la protéine *ARID1A* dans le cancer de l'ovaire associé à l'endométriose. [125]

5.1.2 Rôle dans la réparation de l'ADN

Lors de leur étude, l'équipe de Shen *et al.* ont identifié qu'*ARID1A* est recruté dans les DSB via son interaction avec l'ATR. Lors de dommages de l'ADN, *ARID1A* facilite le

traitement final des cassures double brins, pour générer de l'ADN simple brin recouvert de protéines RPA et permet également le maintien de l'activation de l'ATR en réponse aux DSB. La perte d'ARID1A entraîne une altération dans l'activation des points de contrôle du cycle cellulaire et dans la réparation des cassures double brins par RH et SSA. En conséquence, les cellules sont sensibilisées aux traitements inducteurs de DSB, tels que les radiations et les inhibiteurs de PARP. [126]

ARID1A interagit également avec la protéine de réparation des mésappariements MSH2, facilitant le recrutement de MSH2 au niveau de la chromatine pendant la réplication. Les cellules avec une déplétion ARID1A présentent une fréquence de mutation accrue, en cohérence avec un déficit en MMR.

5.1.3 Valeur prédictive

La gemcitabine est souvent utilisée dans les secondes lignes de traitement du cancer de l'ovaire après une récurrence résistante au platine. Des études rétrospectives ont par ailleurs démontré que la gemcitabine est particulièrement efficace contre le CCC. En effet, il a été démontré *in vitro* que l'inactivation d'*ARID1A* augmente la sensibilité des cellules CCC à la gemcitabine d'environ 100 fois. En pratique clinique, les cas de CCC déficients en *ARID1A* présentaient une absence de progression de la maladie significativement plus longue après traitement par gemcitabine que les cas *ARID1A*-compétents. Ceci a donc permis de conclure que les schémas thérapeutiques à base

de gemcitabine sont à prioriser dans le cas de cancers à cellules claires déficients en *ARID1A*.

Dans les études récentes, une grande attention a été portée aux thérapies induisant la létalité synthétique par ciblage spécifique des vulnérabilités conférées par le déficit en *ARID1A*. Tout comme *BRCA1* et *BRCA2*, *ARID1A* favorise la réparation par recombinaison homologue des cassures double brin de l'ADN, suggérant que l'inhibition de PARP pourrait être thérapeutiquement efficace. Des essais cliniques avec les inhibiteurs de PARP olaparib et niraparib, et utilisant le déficit en *ARID1A* comme biomarqueur, sont en cours dans le cancer de l'ovaire (NCT04065269, NCT04042831, NCT03207347) [Tableau VII] [127].

Tableau VII : Statut d'approbation des thérapies utilisant *ARID1A* en tant que biomarqueur [127]

| Cible thérapeutique | Traitement | Référence des essais cliniques | Statut d'approbation |
|----------------------------|-------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| Ribonucléotide réductase | Gemcitabine | | A,B |
| EZH2 | Tazemetostat | NCT03348631 | C,E |
| PARP | Olaparib | NCT04042831 | A,B,E |
| PARP | Niraparib | NCT03207347 | A,B,E |
| PD-1 | Pembrolizumab | NCT0461139 | C,D,E |

A: Approuvé par la FDA pour le cancer de l'ovaire,

B: Approuvé par l'EMA pour le cancer de l'ovaire

C: Approuvé par la FDA pour d'autres cancers,

D: Approuvé par l'EMA pour d'autres cancers

E: Essai clinique en cours pour le cancer de l'ovaire en utilisant *ARID1A* comme biomarqueur

Le dysfonctionnement du complexe SWI/SNF dû au déficit en ARID1A conduit à la prédominance de l'activité PRC2 dans les cellules cancéreuses, favorisant ainsi la progression tumorale. Dans cette optique, le potentiel thérapeutique des inhibiteurs d'EZH2 (la sous-unité catalytique de PRC2) a été démontré dans les cancers déficients en ARID1A. L'efficacité d'un inhibiteur d'EZH2, le tazémétostat, qui a été approuvé par la FDA pour le traitement du sarcome épithélioïde, est testé contre le carcinome endométrioïde, le carcinome à cellules claires et le cancer de l'endomètre dans un essai clinique (NCT03348631), en utilisant le déficit en ARID1A en tant que biomarqueur prédictif.

Les tumeurs présentant une voie de la réparation des mésappariements déficiente (dMMR) répondent bien au traitement par blocage des points de contrôle immunitaire. Comme vu précédemment, la protéine ARID1A interagit avec la voie MMR, par conséquent, la carence en ARID1A pourrait être un indicateur du phénotype dMMR, qui est lié à l'efficacité des thérapies induisant le blocage des points de contrôle immunitaire. Le phénotype dMMR est observé dans 3 à 14 % des cas de CCC, mais la relation entre le déficit en ARID1A et la mutation de cette voie n'est pas clairement établie. Un essai clinique de l'inhibiteur du point de contrôle immunitaire, le pembrolizumab, utilisant la déficience ARID1A en tant que biomarqueur, est actuellement en cours (NCT0461139) ; la preuve de concept pourrait ainsi être clarifiée *in vivo* dans un futur proche. [125][127]

DISCUSSION

Les biomarqueurs, mise en perspective avec la pratique clinique

L'objectif de ce travail était, par le biais d'une analyse de la littérature, d'identifier les biomarqueurs prédictifs existants et validés dans le cancer de l'ovaire. Ce travail a également permis de mettre en avant de potentiels biomarqueurs qui permettront peut-être à leur tour, dans le futur, d'orienter la thérapeutique. Les enjeux de la décision thérapeutique chez les patients présentant une mutation BRCA1/2 et HRD ont bien été exposés précédemment. En revanche, l'une des principales limites est que ce travail est établi à base de lectures bibliographiques. Dans cette partie l'objectif est donc de se rapprocher de professionnels de santé du terrain, afin de comprendre la prise en charge des patientes, les besoins des praticiens en termes de biomarqueurs et les défis du cancer de l'ovaire.

Les résultats des essais cliniques jouent un rôle majeur dans la pratique de la médecine, permettant de répondre aux problèmes de la prise en charge des malades de manière fiable. L'essai clinique est ainsi un outil à la disposition des praticiens pour faire progresser leur pratique thérapeutique. Cependant, il peut être intéressant d'inverser cette perspective en interrogeant les praticiens de manière à comprendre leurs besoins et adopter une approche globale des défis du cancer de l'ovaire. La vision terrain a donc été apportée dans ce travail par le Professeur Thierry Michy, chirurgien spécialisé dans la prise en charge de la carcinose ovarienne ainsi que par le

Professeur Mireille Mousseau, oncologue médicale, tous deux exerçants au CHU de Grenoble. Le recueil des informations a été effectué lors d'entretiens téléphoniques programmés en septembre 2021 sur la base de questions préparées au préalable.

En pratique, la prise en charge classique d'une patiente atteinte du cancer de l'ovaire consiste en une chirurgie et un traitement adjuvant à base de paclitaxel et carboplatine (référentiel régional PRA-GYN-1506OVAIRE [129]), le bevacizumab est introduit le plus souvent dans le cas de patientes qui présentent un résidu de tumeur post-chirurgical. Comme décrit dans la littérature, la thérapie anti-PARP et notamment l'olaparib a initié une vraie révolution dans le cancer de l'ovaire chez les patientes présentant une mutation BRCA1/2. Depuis 2020, les patientes présentant un profil HRD positif se voient également proposer des anti-PARP en première ligne de maintenance. BRCA1/2 et HRD représentent ainsi les deux biomarqueurs prédictifs connus et utilisés en pratique routinière.

Depuis de nombreuses années, des critères étaient utilisés afin de sélectionner les patientes qui devaient être testées dans le cancer de l'ovaire, aujourd'hui, il a été reconnu que chaque femme diagnostiquée avec un cancer de l'ovaire doit être testée à la recherche d'anomalies génétiques indépendamment de tout autre facteur pronostique ou historique, tel que l'âge ou les antécédents familiaux. Il existe un certain nombre de stratégies qui peuvent être utilisées pour déterminer comment effectuer ce test. En France, depuis l'émergence de HRD en tant que biomarqueur et test prédictif des tests de panel sont effectués et notamment le test myChoice® HRD que nous

avons décrit précédemment. Ces tests utilisant la méthodologie NGS permettent à la fois d'avoir le résultat de la mutation *BRCA* et le score d'instabilité génomique, ce qui représente un gain de temps pour l'initiation d'un traitement. Ceux-ci sont d'abord réalisés en somatique pour tester la tumeur, le résultat d'une mutation somatique doit suffire pour initier le traitement. Le test en germlinal est effectué dans un deuxième temps, la consultation d'oncogénétique reste indispensable pour l'approche constitutionnelle et pour parler aux patientes de la composante familiale.

La recherche tend à aller plus loin dans la compréhension des mutations entraînant un profil HRD positif, d'un point de vue terrain il serait nécessaire de positionner le curseur sur les 50% de patientes qui présentent un profil non muté *BRCA* et une voie de recombinaison homologue compétente. En effet, il n'existe pas de biomarqueurs prédictifs identifiés pour cette catégorie de patientes, et ces profils semblent être des facteurs pronostiques négatifs pour la survie dans le cancer de l'ovaire de haut grade. Établir la biologie spécifique des tumeurs HRD-négatives, permettrait ainsi d'identifier de nouvelles cibles, de nouveaux marqueurs et des nouveaux traitements pour les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire.

Pour aller plus loin et du point de vue des praticiens, le plus grand défi du cancer de l'ovaire ne se situe pas au niveau de la prise en charge thérapeutique mais au niveau du dépistage et du diagnostic précoce de la maladie. En effet, les chiffres sont significatifs sur ce point avec les trois-quarts des patientes diagnostiquées avec un cancer en stade IIIc/IV [annexe 2], c'est-à-dire métastatique avec des taux de survie à

5 ans de 30%. Ce taux passe à 90% avec un diagnostic au stade I, on comprend ainsi les enjeux autour du dépistage et du diagnostic précoce de la maladie.

Par ailleurs, le cancer de l'ovaire ne possède pas de facteurs de risque spécifiques (hormis la mutation BRCA et le statut HRD), l'ensemble des autres facteurs de risques identifiés ne possèdent pas un niveau de preuve très élevé avec des OR rarement supérieur à 2. Le CA125, comme mentionné précédemment, ne représente pas un bon examen de dépistage et le score ROMA est un algorithme validé mais non remboursé en France à ce jour. Un dépistage efficace pourrait ainsi réduire la mortalité du cancer de l'ovaire de 10 à 30 %.

La détection précoce du cancer de l'ovaire reste aujourd'hui un besoin médical important non satisfait auxquels les biomarqueurs pourraient apporter une réponse. Dans ce contexte, et comme nous l'avons vu précédemment, le panel multi-biomarqueurs semble être la solution de choix. Plusieurs combinaisons ont été étudiées mais aucune n'a été validée à ce jour et la recherche sur le sujet apparaît secondaire en comparaison à la recherche sur la thérapeutique.

Innovation et futures perspectives pour les biomarqueurs dans le cancer de l'ovaire

Pour aller plus loin dans ce travail de thèse, il a également été intéressant de regarder du côté de l'innovation, quelles pourraient être les technologies innovantes permettant

d'aller plus loin dans l'identification de marqueurs prédictifs et améliorer les perspectives du cancer de l'ovaire.

L'altération fonctionnelle de la réparation de l'ADN, un marqueur en tant que tel ?

Dans le domaine de l'oncologie, la classification par type histologique reste aujourd'hui la norme, durant la dernière décennie, elle a été bouleversée par l'apparition de la génomique. L'identification de mutations génomiques induisant des modifications dans les voies de réparation de l'ADN a permis de stratifier les patientes et prédire, pour certaines de ces mutations, la réponse à la chimiothérapie et aux thérapies anti-PARP. Dans cette thèse, nous avons pu voir qu'au-delà de BRCA1/2 et de mutations individuelles, le statut HRD occupe aujourd'hui une place prépondérante dans le choix de la thérapeutique. Des tests, décrits précédemment, basés sur la génomique sont utilisés pour identifier ces patientes. En revanche, il existe deux limites, tout d'abord ils n'assurent pas la lecture fonctionnelle du déficit en RH et ne capturent pas les changements évolutifs au sein de la tumeur en réponse à la thérapie anticancéreuse, c'est cependant ce qui pourrait prédire avec le plus de précision la réponse aux anti-PARP. Ensuite, il n'existe pas de tests équivalents pour les autres voies de réparation de l'ADN qui pourraient selon les résultats exposés précédemment présenter des opportunités dans ce cancer.

Ainsi, les altérations fonctionnelles de la réparation de l'ADN pourraient représenter des marqueurs prédictifs en tant que tels pour stratifier les patientes et identifier de manière exhaustive celles qui peuvent bénéficier de la thérapie PARPi et de futurs traitements. La technologie qui est aujourd'hui développée par l'entreprise LXRepair [130], basée sur l'analyse de la signature enzymatique de la réparation de l'ADN, offre cette possibilité de définir un profil fonctionnel qui serait lui-même prédictif de la réponse aux traitements.

Les essais de plateforme une opportunité pour l'identification de marqueurs prédictifs

En effectuant une recherche sur la base de données d'essais cliniques *Clinicaltrials.gov* [131] on retrouve 2447 études interventionnelles sur le cancer de l'ovaire référencées entre 2002 et 2021 parmi celles-ci 731 sont actives ou en phase de recrutement. Afin d'objectiver ces résultats, une comparaison est effectuée avec un autre cancer gynécologique, le cancer du col de l'utérus, qui présente une incidence plus élevée (604 127 nouveaux cas en 2020) et est plus meurtrier avec 341 831 décès. Dans cette pathologie 1210 études interventionnelles sont référencées dont 380 sont actives ou en phase de recrutement. En revanche il existe dans ce cancer, une méthode de dépistage simple, non invasive et efficace qui pourrait justifier du nombre inférieur d'études interventionnelles. En effectuant une comparaison avec deux cancers ayant une mortalité similaire : le cancer de la vessie (212 536 décès en 2020) compte 1125 études interventionnelles et le cancer du rein (179 368 décès en 2020)

en compte 1690 sur la même période. Ces chiffres permettent d'appuyer la volonté de développer la réponse thérapeutique face à des besoins encore non satisfaits dans le cancer de l'ovaire.

Cependant et malgré la démultiplication des essais cliniques les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire n'ont pas bénéficié des nouvelles thérapies de la même manière que les autres patientes atteintes de cancers pour un certain nombre de raisons, notamment le manque d'approches de recherche clinique innovantes capables d'adapter et d'évaluer rapidement les nouvelles thérapies au fur et à mesure qu'elles se rendent disponibles. En 2021, 499 essais cliniques sont en phase de recrutement dans le cancer de l'ovaire et le recrutement des patientes pour participer aux essais est aujourd'hui une limite (en 2015, 19% des essais enregistrés sont clôturés ou terminés prématurément parce qu'ils ne pouvaient pas recruter suffisamment de participants et jusqu'à 86% des essais cliniques n'atteignaient pas les objectifs de recrutement dans les délais spécifiés.[132]). Ceci est d'autant plus vrai dans le cancer de l'ovaire qui est une maladie relativement rare, en comparaison au cancer du sein. Cela entraîne également un effet de compétition pour les patientes qui ne peuvent généralement être incluses que dans un seul essai à la fois. Bien que l'essai contrôlé randomisé traditionnel reste la référence, il peut être inefficace, très coûteux et ne pas être adapté aux complexités des divers sous-types de cancer de l'ovaire que nous avons décrits en partie II. Concernant les biomarqueurs, comme nous avons pu le voir précédemment, il n'existe à ce jour pas de biomarqueurs pronostiques validés, l'absence de biomarqueurs prédictifs de résistance aux thérapies standards à base de

platine représente également un frein pour l'identification des patientes. Enfin, le cancer de l'ovaire est génomiquement complexe ce qui limite l'identification de cibles thérapeutiques.

Les essais de plateformes incarnent aujourd'hui une voie intéressante pour le futur des essais cliniques. Un essai de plateforme est un essai clinique possédant un protocole principal appelé « Master protocole » auxquelles toutes les études doivent se conformer. Grâce à ce protocole, plusieurs traitements et combinaisons peuvent être étudiés en même temps, si un médicament ne fonctionne pas, il peut être retiré de l'essai, faisant la place pour un nouveau à tester. Les « Master protocoles » sont un moyen pour répondre efficacement à plusieurs questions en moins de temps. Dans le cadre de l'essai de plateforme l'objectif est le développement clinique rapide, ciblé et individualisé d'agents ou de combinaisons d'agents prometteurs basés sur des sous-types de biomarqueurs. Dans l'aire de la médecine personnalisée, les essais de plateforme apportent l'innovation requise pour évaluer efficacement les nouveaux traitements associés à des biomarqueurs et stratifier les patients en sous-groupe de profils fonctionnels. Selon cette définition, on comprend l'intérêt qu'un tel essai soit initié dans le cancer de l'ovaire.

Depuis 2010, l'essai de plateforme I-SPY2 [133] dans le cancer du sein compare l'efficacité de nouveaux médicaments en association à une chimiothérapie standard avec l'efficacité d'une chimiothérapie standard seule. L'essai I-SPY2 a été conçu pour cribler rapidement les traitements expérimentaux prometteurs et identifier ceux qui sont

les plus efficaces dans des sous-groupes de patientes spécifiques en fonction des caractéristiques moléculaires (signatures de biomarqueurs) qu'elles présentent. Dans cet essai 10 signatures biomarqueurs différentes ont été identifiées, celles-ci permettent la randomisation adaptative par approche Bayésienne dans le bras contrôle ou les bras expérimentaux. La méthode de randomisation adaptative Bayésienne permet deux choses : tout d'abord, les agents qui augmentent les taux de réponse pathologique complète (critère d'évaluation principal) au sein d'un sous-type spécifique seront attribués de manière préférentielle aux patientes qui le présentent, ceci entraînant une détermination plus rapide du succès. Ensuite, la probabilité d'attribution à un agent est de plus en plus forte lorsque les preuves d'efficacité s'accumulent par rapport au contrôle. Le recrutement dans le groupe expérimental est arrêté lorsque la probabilité prédictive bayésienne de succès dans un essai confirmatoire de phase 3 incluant 300 patientes touchées par le même sous-type de cancer atteint un seuil prédéfini (fixé généralement à 85 %). Lorsque cela se produit, l'agent et/ou la combinaison est considéré comme « gradué » de l'essai. En revanche, si cette probabilité tombe en dessous de 10%, le médicament est alors retiré de l'essai. De nouveaux médicaments entrent au fur et à mesure que ceux qui sont testés terminent leur évaluation. Depuis le lancement de cet essai, 17 agents ou combinaisons ont été testés, 6 sont en cours d'étude en 2021 [Figure 21]. Au total, 7 médicaments ont été « gradués », 2 ont obtenu d'approbation accélérée et un troisième (le pertuzumab) a intégré le process « Breakthrough Therapy » mis en place par la FDA pour accélérer l'accès aux traitements qui démontrent un net avantage par rapport aux traitements disponibles.

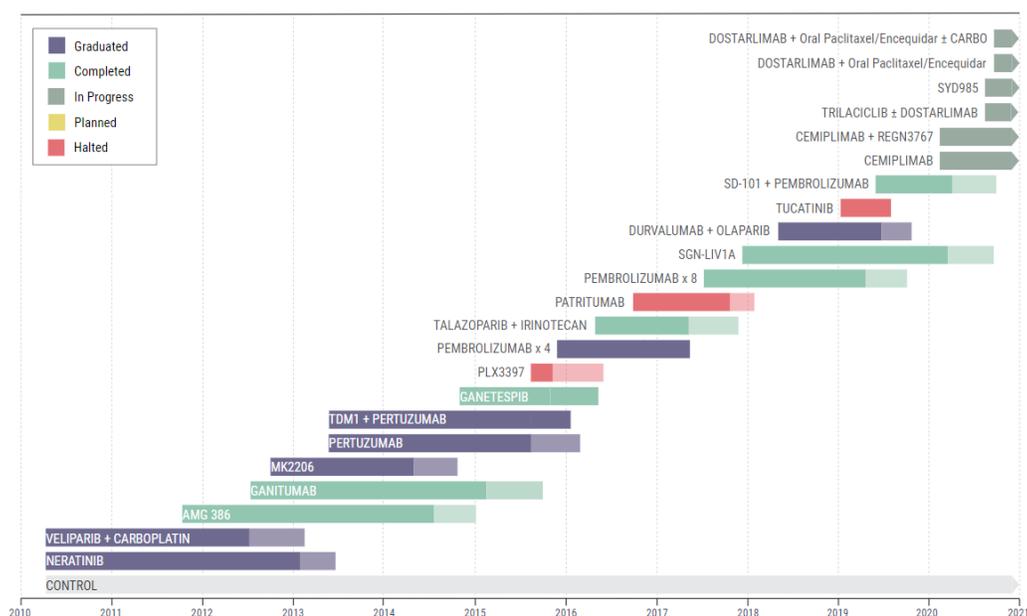


Figure 21 : Chronologie des agents, essai de plateforme I-SPY2 dans le cancer du sein [131]

Depuis 2019, le projet de consortium Européen « EU-PEARL » [134] (European Patient Centric Clinical Trial Platform), dont je fais partie, vise à développer tous les services nécessaires pour permettre à un réseau fédéré d'acteurs européen de la recherche clinique de mettre en place des essais de plateformes de manière reproductible, non limités à un composé ou à une entreprise, dans n'importe quelle aire thérapeutique ayant le besoin et la capacité d'utiliser une telle méthodologie. Ce projet qui doit s'achever en 2023 ouvrira la possibilité à de nombreux essais de plateforme d'être initiés en Europe.

Tout au long de la rédaction de ma thèse, je me suis questionnée sur l'intérêt certain que pouvait représenter une telle plateforme basée sur le modèle I-SPY d'identification

de signatures biomarqueurs et transposée dans le cancer de l'ovaire. Le 23 septembre 2021, le GCAR (Global Coalition for Adaptive Research) a annoncé le développement du premier essai clinique de plateforme pour le cancer de l'ovaire **Ovarian CanceRx™** [135] aux Etats-Unis.

Ces technologies innovantes permettent ainsi de prédire de nombreux progrès de la recherche basée sur les biomarqueurs dans le cancer de l'ovaire dans les futures années.

THÈSE SOUTENUE PAR : Camille COUVERT

TITRE :

LES VOIES DE RÉPARATION DE L'ADN COMME SOURCE DE MARQUEURS
PREDICTIFS DANS LE CANCER DE L'OVAIRE

CONCLUSION :

Dans cette thèse, nous avons cherché à explorer les voies de réparation de l'ADN comme source de marqueurs prédictifs dans le cancer de l'ovaire. Le cancer de l'ovaire est une maladie gynécologique à forte mortalité affectant les femmes du monde entier. Depuis la découverte des mutations *BRCA* comme marqueur prédictif de la réponse au traitement à base de platine et aux thérapeutiques anti-Poly(ADP-ribose) polymérase, des améliorations ont pu être apportées pour les femmes porteuses de cette mutation ou présentant plus largement un profil déficient dans la voie de recombinaison homologue (HRD). *BRCA* et le statut HRD sont les biomarqueurs prédictifs validés et utilisés en pratique courante dans le cancer sévère de haut grade (HGSOC). Cependant, 50% des patientes restent à ce jour soumises à la prise en charge classique du cancer de l'ovaire. Bien que de nombreux autres marqueurs originaires des voies de réparation de l'ADN tels que *EMSY*, *DNA-PK*, *XRCC1* ou *ERCC1* soient identifiés et étudiés, ceux-ci sont encore majoritairement à des stades pré-cliniques. Finalement, dans la recherche de biomarqueurs, la découverte des patientes présentant un profil HRD a permis de mettre en avant qu'au-delà de l'identification de mutations individuelles signatures de la déficience d'une des voies de la réparation de l'ADN, l'approche par profils fonctionnels (déficients ou compétents de certaines voies) pouvait apporter une information prédictive de la thérapeutique. Dans l'aire de la médecine personnalisée, le phénotypage moléculaire représente un intérêt certain, et le développement de nouveaux design d'essais cliniques pourraient accélérer l'identification de signatures fonctionnelles des voies de réparation qui seraient prédictives de la réponse aux traitements chez les patientes.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 28 octobre 2021

LE DOYEN

Michel SEVE



LE DIRECTEUR DE THESE :

Jean BRETON



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Appareil reproducteur féminin [Internet]. 2020 [23 Févr. 2021]. Disponible en ligne : <https://www.cancer.be/le-cancer/types-de-cancers/cancer-de-lovaire>
- [2] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Item 153 : Tumeurs de l'ovaire [Internet]. Université Médicale Virtuelle Francophone; 2011 [23 Févr. 2021]. Disponible en ligne : <http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item153/site/html/cours.pdf>
- [3] Réseau Onco-Normandie. TUMEURS MALIGNES RARES DE L'OVAIRE PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE et THERAPEUTIQUE [Internet]. 2017 [23 Févr. 2021]. Disponible en ligne : <https://onconormandie.fr/wp-content/uploads/2017/10/R%C3%A9f%C3%A9rentiel-Tumeurs-rares-de-lovaire-2017m.pdf>
- [4] Institut National du Cancer. Coupe transversale d'un ovaire [Internet]. 2020 [23 Févr. 2021]. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-ovaire/Les-ovaires>
- [5] Institut National du Cancer. Développement du cancer de l'ovaire - Cancer de l'ovaire [Internet]. E-cancer.fr. 2020 [23 Févr. 2021]. Disponible en ligne : <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-de-l-ovaire/Developpement-du-cancer-de-l-ovaire>
- [6] Testa U, Petrucci E, Pasquini L, Castelli G, Pelosi E. Ovarian Cancers: Genetic Abnormalities, Tumor Heterogeneity and Progression, Clonal Evolution and Cancer Stem Cells. *Medicines*. 2018;5(1):16. doi: 10.3390/medicines5010016
- [7] Vang R, Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol*. 2009 Sep;16(5):267-82. doi: 10.1097/PAP.0b013e3181b4fffa.
- [8] Gourley C, Farley J, Provencher DM, Pignata S, Mileskin L, Harter P, Maenpaa J, Kim JW, Pujaidelauraine E, Glasspool RM, Ray-Coquard I, Gershenson D. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for ovarian and primary peritoneal low-grade serous carcinomas. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Nov;24(9 Suppl 3):S9-13. doi: 10.1097/IGC.0000000000000257.

- [9] Rechsteiner M, Zimmermann AK, Wild PJ, Caduff R, von Teichman A, Fink D, Moch H, Noske A. TP53 mutations are common in all subtypes of epithelial ovarian cancer and occur concomitantly with KRAS mutations in the mucinous type. *Exp Mol Pathol*. 2013 Oct;95(2):235-41. doi: 10.1016/j.yexmp.2013.08.004. Epub 2013 Aug 18.
- [10] Anglesio MS, Kommoss S, Tolcher MC, Clarke B, Galletta L, Porter H, Damaraju S, Fereday S, Winterhoff BJ, Kalloger SE, Senz J, Yang W, Steed H, Allo G, Ferguson S, Shaw P, Teoman A, Garcia JJ, Schoolmeester JK, Bakkum-Gamez J, Tinker AV, Bowtell DD, Huntsman DG, Gilks CB, McAlpine JN. Molecular characterization of mucinous ovarian tumours supports a stratified treatment approach with HER2 targeting in 19% of carcinomas. *J Pathol*. 2013 Jan;229(1):111-20. doi: 10.1002/path.4088.
- [11] Reid BM, Permut JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med*. 2017 Feb;14(1):9-32. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084.
- [12] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
- [13] Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health*. 2019 Apr 30;11:287-299. doi: 10.2147/IJWH.S197604.
- [14] 7. Webb P, Jordan S. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2017;41:3-14. doi : 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006
- [15] The Global Cancer Observatory [Internet]. 2020 [30 Août 2021]. Disponible en ligne: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/25-Ovary-fact-sheet.pdf>
- [16] Chan JK, Urban R, Cheung MK, Osann K, Shin JY, Husain A, Teng NN, Kapp DS, Berek JS, Leiserowitz GS. Ovarian cancer in younger vs older women: a population-based analysis. *Br J Cancer*. 2006 Nov 20;95(10):1314-20. doi: 10.1038/sj.bjc.6603457. Epub 2006 Oct 31. Erratum in: *Br J Cancer*. 2007 Feb 12;96(3):534. Shin, J Y [added]. Erratum in: *Br J Cancer*. 2007 May 7;96(9):1492.
- [17] Ries LA. Ovarian cancer. Survival and treatment differences by age. *Cancer*. 1993 Jan 15;71(2 Suppl):524-9. doi: 10.1002/cncr.2820710206. PMID: 8420672.

- [18] Kim SJ, Rosen B, Fan I, Ivanova A, McLaughlin JR, Risch H, Narod SA, Kotsopoulos J. Epidemiologic factors that predict long-term survival following a diagnosis of epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2017 Mar 28;116(7):964-971. doi: 10.1038/bjc.2017.35. Epub 2017 Feb 16.
- [19] Salazar-Martinez E, Lazcano-Ponce EC, Gonzalez Lira-Lira G, Escudero-De los Rios P, Salmeron-Castro J, Hernandez-Avila M. Reproductive factors of ovarian and endometrial cancer risk in a high fertility population in Mexico. *Cancer Res*. 1999 Aug 1;59(15):3658-62.
- [20] Ness RB, Goodman MT, Shen C, Brunham RC. Serologic evidence of past infection with *Chlamydia trachomatis*, in relation to ovarian cancer. *J Infect Dis*. 2003 Apr 1;187(7):1147-52. doi: 10.1086/368380.
- [21] Mogensen JB, Kjær SK, Mellekjær L, Jensen A. Endometriosis and risks for ovarian, endometrial and breast cancers: A nationwide cohort study. *Gynecol Oncol*. 2016 Oct;143(1):87-92. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.07.095.
- [22] Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Weiss NS. Risk of epithelial ovarian cancer in relation to benign ovarian conditions and ovarian surgery. *Cancer Causes Control*. 2008 Dec;19(10):1357-64. doi: 10.1007/s10552-008-9207-9.
- [23] Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, Gaudet MM, Jemal A, Siegel RL. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jul;68(4):284-296. doi: 10.3322/caac.21456.
- [24] Domchek SM, Rebbeck TR. Prophylactic oophorectomy in women at increased cancer risk. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2007 Feb;19(1):27-30. doi: 10.1097/GCO.0b013e32801195da.
- [25] Daly MB, Pilarski R, Berry M, Buys SS, Farmer M, Friedman S, Garber JE, Kauff ND, Khan S, Klein C, Kohlmann W, Kurian A, Litton JK, Madlensky L, Merajver SD, Offit K, Pal T, Reiser G, Shannon KM, Swisher E, Vinayak S, Voian NC, Weitzel JN, Wick MJ, Wiesner GL, Dwyer M, Darlow S. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Jan;15(1):9-20. doi: 10.6004/jnccn.2017.0003.
- [26] Suszynska M, Ratajska M, Kozlowski P. BRIP1, RAD51C, and RAD51D mutations are associated with high susceptibility to ovarian cancer: mutation prevalence and precise risk estimates based on a pooled analysis of ~30,000 cases. *J Ovarian Res*. 2020 May 2;13(1):50. doi: 10.1186/s13048-020-00654-3.

[27] Oncologik [internet] [22 Oct 2021] Disponible en ligne : <http://oncologik.fr/referentiels/interregion/ovaire>

[28] Della Pepa C, Tonini G, Pisano C, Di Napoli M, Cecere SC, Tambaro R, Facchini G, Pignata S. Ovarian cancer standard of care: are there real alternatives? *Chin J Cancer*. 2015 Jan;34(1):17-27. doi: 10.5732/cjc.014.10274.

[29] Assis J, Pereira D, Nogueira A, Medeiros R. Ovarian Cancer Overview: Molecular Biology and Its Potential Clinical Application. *Ovarian Cancer - From Pathogenesis to Treatment*. 2018;. doi: 10.5772/intechopen.73863

[30] Marth C, Reimer D, Zeimet A. Front-line therapy of advanced epithelial ovarian cancer: standard treatment. *Annals of Oncology*. 2017;28:viii36-viii39. doi: 10.1093/annonc/mdx450

[31] Reuss A, du Bois A, Harter P, Fotopoulou C, Sehouli J, Aletti G, Guyon F, Greggi S, Mosgaard BJ, Reinhaller A, Hilpert F, Schade-Brittinger C, Chi DS, Mahner S. TRUST: Trial of Radical Upfront Surgical Therapy in advanced ovarian cancer (ENGOT ov33/AGO-OVAR OP7). *Int J Gynecol Cancer*. 2019 Oct;29(8):1327-1331. doi: 10.1136/ijgc-2019-000682.

[32] Piccart MJ, Bertelsen K, James K, Cassidy J, Mangioni C, Simonsen E, Stuart G, Kaye S, Vergote I, Blom R, Grimshaw R, Atkinson RJ, Swenerton KD, Trope C, Nardi M, Kaern J, Tumolo S, Timmers P, Roy JA, Lhoas F, Lindvall B, Bacon M, Birt A, Andersen JE, Zee B, Paul J, Baron B, Pecorelli S. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst*. 2000 May 3;92(9):699-708. doi: 10.1093/jnci/92.9.699.

[33] Résumé des caractéristiques du produit - CARBOPLATINE HOSPIRA 10 mg/ml, solution injectable pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. *Base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr*. 2021 [23 Févr. 2021]. Disponible en ligne: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66150794&typedoc=R>

[34] Résumé des caractéristiques du produit - CISPLATINE MYLAN 10 mg/10 ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. *Base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr*. 2021 [23 Févr. 2021]. Disponible en ligne: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62432376&typedoc=R>

[35] Chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) associée ou non à une chirurgie de cytoréduction

préalable 2021 [25 Nov. 2021] Disponible en ligne : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-06/rapport_chip.pdf

[36] van Driel W, Koole S, Sikorska K, Schagen van Leeuwen J, Schreuder H, Hermans R et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(3):230-240.

[37] Mirza M, Coleman R, González-Martín A, Moore K, Colombo N, Ray-Coquard I et al. The forefront of ovarian cancer therapy: update on PARP inhibitors. *Annals of Oncology*. 2020;31(9):1148-1159. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.004

[38] Gadducci, A., Guarneri, V., Peccatori, F.A. *et al.* Current strategies for the targeted treatment of high-grade serous epithelial ovarian cancer and relevance of *BRCA* mutational status. *J Ovarian Res* 12, 9 (2019). <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0484-6>

[39] Selle, Gladieff, Morice, Treilleux, Hardy-Bessard, Classe et al. Cancer de l'ovaire en première ligne : Actualités chirurgicales et médicales [Internet]. Nice St Paul de Vence; 2019 [23 Févr.2021]. Disponible en ligne: <https://www.arcagy.org/arcagy-gineco-organisation-et-recherche/data/filemanager/files/espace-recherche-pdf/saint-paul-de-vence-2019/St-Paul-de-Vence-2019-Cancer-Ovaire-1ere-ligne-Actualites-chirurgicales.pdf>

[40] Pokhriyal R, Hariprasad R, Kumar L, Hariprasad G. Chemotherapy Resistance in Advanced Ovarian Cancer Patients. *Biomark Cancer*. 2019 Jul 5;11:1179299X19860815. doi: 10.1177/1179299X19860815.

[41] Pautier, Bonnetain, Kalbacher, Lesoin, de la Motte Rouge. Rechute précoce [Internet]. 2015 [23 Févr. 2021]. Disponible en ligne: <https://www.arcagy.org/arcagy-organisation-et-recherche/assets/files/espace-recherche-pdf/saint-paul-de-vence-2016/2-rechute-precoce-ovaire-recommandations.pdf>

[42] Institut National du Cancer. CANCERS DE L'OVAIRE /Du diagnostic au suivi [Internet]. 2019 [23 Févr. 2021]. Disponible en ligne: https://www.oncopaca.org/sites/default/files/cancers_ovaire_diagnostic_suivi_inca_juillet2019.pdf

[43] Deffieux X, Castaigne D, Pomel C Role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction in advanced stages of epithelial ovarian cancer. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2006;16:35-40.

- [44] eurofins. Cancer de l'ovaire HE4 & score ROMA [Internet]. 2019 [23 Févr. 2021]. Disponible en ligne: <https://www.eurofins-biomnis.com/wp-content/uploads/2017/11/DS13-HE4.pdf>
- [45] Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2001;69(3):89-95. doi:10.1067/mcp.2001.113989
- [46] Ueland FR. A Perspective on Ovarian Cancer Biomarkers: Past, Present and Yet-To-Come. *Diagnostics (Basel)*. 2017 Mar 8;7(1):14. doi: 10.3390/diagnostics7010014.
- [47] Muinao, T., Deka Boruah, H. P., & Pal, M. (2019). Multi-biomarker panel signature as the key to diagnosis of ovarian cancer. *Heliyon*, 5(12), e02826. doi:10.1016/j.heliyon.2019.e02826
- [48] suPARnostic by virogates. Prognostic vs Predictive Biomarkers: What is the Difference? [Internet]. 2020 [1 Sept. 2021]. Disponible en ligne: <https://www.virogates.com/information/prognostic-vs-predictive-biomarkers-what-is-the-difference/>
- [49] Alvarez Secord A, Bell Burdett K, Owzar K, Tritchler D, Sibley A, Liu Y et al. Predictive Blood-Based Biomarkers in Patients with Epithelial Ovarian Cancer Treated with Carboplatin and Paclitaxel with or without Bevacizumab: Results from GOG-0218. *Clinical Cancer Research*. 2020;26(6):1288-1296.
- [50] Montagnana M, Benati M, Danese E. Circulating biomarkers in epithelial ovarian cancer diagnosis: from present to future perspective. *Annals of Translational Medicine*. 2017;5(13):276-276. doi:10.21037/atm.2017.05.13
- [51] Eckstein N, Servan K, Hildebrandt B, Pölitz A, von Jonquières G, Wolf-Kümmeth S, Napierski I, Hamacher A, Kassack MU, Budczies J, Beier M, Dietel M, Royer-Pokora B, Denkert C, Royer HD. Hyperactivation of the insulin-like growth factor receptor I signaling pathway is an essential event for cisplatin resistance of ovarian cancer cells. *Cancer Res*. 2009 Apr 1;69(7):2996-3003. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-3153.
- [52] Carden CP, Stewart A, Thavasu P, Kipps E, Pope L, Crespo M, Miranda S, Attard G, Garrett MD, Clarke PA, Workman P, de Bono JS, Gore M, Kaye SB, Banerji U. The association of PI3 kinase signaling and chemoresistance in advanced ovarian cancer. *Mol Cancer Ther*. 2012 Jul;11(7):1609-17. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0996.
- [53] Izquierdo MA, van der Zee AG, Vermorken JB, van der Valk P, Beliën JA, Giaccone G, Scheffer

GL, Flens MJ, Pinedo HM, Kenemans P, et al. Drug resistance-associated marker Lrp for prediction of response to chemotherapy and prognoses in advanced ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 1995 Aug 16;87(16):1230-7. doi: 10.1093/jnci/87.16.1230.

[54] Li SL, Ye F, Cai WJ, Hu HD, Hu P, Ren H, Zhu FF, Zhang DZ. Quantitative proteome analysis of multidrug resistance in human ovarian cancer cell line. *J Cell Biochem.* 2010 Mar 1;109(4):625-33. doi: 10.1002/jcb.22413.

[55] de Hoon JP, Veeck J, Vriens BE, Calon TG, van Engeland M, Tjan-Heijnen VC. Taxane resistance in breast cancer: a closed HER2 circuit? *Biochim Biophys Acta.* 2012 Apr;1825(2):197-206. doi: 10.1016/j.bbcan.2012.01.001.

[56] Pokhriyal R, Hariprasad R, Kumar L, Hariprasad G. Chemotherapy Resistance in Advanced Ovarian Cancer Patients. *Biomark Cancer.* 2019 Jul 5;11:1179299X19860815. doi: 10.1177/1179299X19860815.

[57] P Pourquier . La réparation de l'ADN, cible potentielle d'un développement thérapeutique en cancérologie. *Bulletin du Cancer.* 2006;93(4):124-144.

[58] Lanier K. Lésion oxydative [Internet]. 2017 [23 Févr. 2021]. Disponible en ligne: https://www.researchgate.net/figure/The-oxidation-of-guanine-to-form-8-oxoguanine-Guanine-spontaneously-degrades-in-the_fig4_314088680

[59] Beard. Site abasique [Internet]. 2009 [23 Févr. 2021]. Disponible en ligne: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-comparison-of-analogs-for-the-abasic-site-and-dATP-A-natural-abasic-site-is-in_fig1_26816700

[60] Deamidation of cytosine to uracil [Internet]. 2008 [1 Sept. 2021]. Disponible en ligne: <http://en.wikipedia.org/wiki/File:DesaminierungCtoU.png>

[61] Tg is the product of ionizing radiation and oxidation [Internet]. 2006 [23 Févr. 2021]. Disponible en ligne: <https://www.pnas.org/content/104/3/814.figures-only?sid=d31b86c1-594f-41b1-bd56-1ae51848d9af>

[62] ADN et UV [Internet]. 1997 [23 Févr. 2021]. Disponible en ligne: <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/gpe/dossiers/xeroderma/html/dimere.htm>

[63] Benzopyrène [Internet]. [23 Févr. 2021]. Disponible en ligne: <https://d3i71xaburhd42.cloudfront.net/7390e422e3e19174134af301aba8975d4c60ba77/32-Figure8-1.png>

[64] Adduits [Internet]. [23 Févr. 2021] Disponible en ligne: http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2015_Bordeaux_Nuhrich_Platine/res/adduits_transplatine.png

[65] Alhmoud JF, Woolley JF, Al Moustafa AE, Malki MI. DNA Damage/Repair Management in Cancers. *Cancers (Basel)*. 2020 Apr 23;12(4):1050. doi: 10.3390/cancers12041050.

[66] Cooper GM. *The Cell: A Molecular Approach*. 2nd edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000. DNA Repair. [23 Févr. 2021] Disponible en ligne: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9900/>

[67] Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen*. 2017 Jun;58(5):235-263. doi: 10.1002/em.22087.

[68] Krokan HE, Bjørås M. Base excision repair. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013 Apr 1;5(4):a012583. doi: 10.1101/cshperspect.a012583.

[69] Rachel J. Carter, Jason L. Parsons Base Excision Repair, a Pathway Regulated by Posttranslational Modifications *Molecular and Cellular Biology* May 2016, 36 (10) 1426-1437; **DOI:** 10.1128/MCB.00030-16

[70] Wei H, Yu X. Functions of PARylation in DNA Damage Repair Pathways. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2016 Jun;14(3):131-139. doi: 10.1016/j.gpb.2016.05.001.

[71] NER [Internet]. 2021 [23 Févr. 2021]. Disponible en ligne: https://www.researchgate.net/figure/The-two-main-pathways-of-nucleotide-excision-repair-NER-global-genome-repair-GG-NER_fig2_224830481

[72] MMR [Internet]. 2021 [30 Août 2021]. Disponible en ligne: <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.sciencedirect.com%2Fscience%2Farticle%2Fpii%2FB9780128033098000185&psig=AOvVaw01GJtR57htcBrpS-abrLN-&ust=1630418090154000&source=images&cd=vfe&ved=0CAsQjRxqFwoTCOiB56-P2fICFQAAAAAdAAAAABAZ>

[73] Trenner A, Sartori A. Harnessing DNA Double-Strand Break Repair for Cancer Treatment. *Frontiers*

in Oncology. 2019;9. doi: 10.3389/fonc.2019.01388

[74] DSB [Internet]. 2021 [23 Févr. 2021]. Disponible en ligne: https://www.frontiersin.org/files/Articles/500968/fonc-09-01388-HTML-r2/image_m/fonc-09-01388-g001.jpg

[75] Zheng F, Zhang Y, Chen S, Weng X, Rao Y, Fang H. Mechanism and current progress of Poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of ovarian cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;123:109661.

[76] Minchom A, Aversa C, Lopez J. Dancing with the DNA damage response: next-generation anti-cancer therapeutic strategies. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. 2018;10:175883591878665.

[77] E-cancer.fr [Internet]. 2021 [22 Oct 2021]. Disponible en ligne : https://www.e-cancer.fr/content/download/277829/3943703/file/Inhibiteurs_PARP_preconisation_pour_un_parcours_en_genetique_oncologique_mel_20191104.pdf

[78] Gorodetska I, Kozeretska I, Dubrovskaya A. *BRCA* Genes: The Role in Genome Stability, Cancer Stemness and Therapy Resistance. *J Cancer* 2019; 10(9):2109-2127. doi:10.7150/jca.30410.

[79] Roy R, Chun J, Powell SN. *BRCA1* and *BRCA2*: different roles in a common pathway of genome protection. *Nat Rev Cancer*. 2011 Dec 23;12(1):68-78. doi: 10.1038/nrc3181.

[80] 1. Wu J, Lu L, Yu X. The role of *BRCA1* in DNA damage response. *Protein & Cell*. 2010;1(2):117-123. doi: 10.1007/s13238-010-0010-5.

[81] 2. DNA damage - Role of *Brca1* and *Brca2* in DNA repair Pathway Map - PrimePCR | Life Science | Bio-Rad [Internet]. Commerce.bio-rad.com. 2021 [1 Sept. 2021]. Disponible en ligne : <https://commerce.bio-rad.com/fr-fr/prime-pcr-assays/pathway/dna-damage-role-brca1-brca2-dna-repair>

[82] Hatano Y, Tamada M, Matsuo M and Hara A.(2020) Molecular Trajectory of *BRCA1* and *BRCA2* Mutations. *Front. Oncol*. 10:361. doi: 10.3389/fonc.2020.00361

[83] Madariaga A, Lheureux S, Oza AM. Tailoring Ovarian Cancer Treatment: Implications of *BRCA1/2* Mutations. *Cancers (Basel)*. 2019 Mar 23;11(3):416. doi: 10.3390/cancers11030416.

[84] Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA1. *N Engl J Med* 1996; 335: 1413–1416.

[85] Cass I, Baldwin R, Varkey T, Moslehi R, Narod S, Karlan B. Improved survival in women with BRCA-associated ovarian carcinoma. *Cancer*. 2003;97(9):2187-2195.

[86] Bolton KL, Chenevix-Trench G, Goh C, et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *JAMA*. 2012;307:382-390

[87] Kotsopoulos J, Rosen B, Fan I, Moody J, McLaughlin JR, Risch H, May T, Sun P, Narod SA. Ten-year survival after epithelial ovarian cancer is not associated with BRCA mutation status. *Gynecol Oncol*. 2016 Jan;140(1):42-7. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.11.009.

[88] Tan D, Rothermundt C, Thomas K, Bancroft E, Eeles R, Shanley S et al. “BRCAness” Syndrome in Ovarian Cancer: A Case-Control Study Describing the Clinical Features and Outcome of Patients With Epithelial Ovarian Cancer Associated With BRCA1 and BRCA2 Mutations. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(34):5530-5536.

[89] Neff RT, Senter L, Salani R. *BRCA* mutation in ovarian cancer: testing, implications and treatment considerations. *Ther Adv Med Oncol*. 2017 Aug;9(8):519-531. doi: 10.1177/1758834017714993.

[90] [Internet]. 2021 [22 Oct 2021]. Disponible en ligne : https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-cell-death-by-synthetic-lethality-as-induced-by-PARP-1-inhibitors-301_fig16_289952830

[91] Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, Mortimer P, Swaisland H, Lau A, O'Connor MJ, Ashworth A, Carmichael J, Kaye SB, Schellens JH, de Bono JS. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med*. 2009 Jul 9;361(2):123-34. doi: 10.1056/NEJMoa0900212.

[92] Miller R, Leary A, Scott C, Serra V, Lord C, Bowtell D et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Annals of Oncology*. 2020;31(12):1606-1622.

[93] Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, Scott C, Meier W, Shapira-Frommer R, Safra T, Matei D, Macpherson E, Watkins C, Carmichael J, Matulonis U. Olaparib

maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012 Apr 12;366(15):1382-92. doi: 10.1056/NEJMoa1105535.

[94] Olaparib Treatment in BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients After Complete or Partial Response to Platinum Chemotherapy - Study Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. *Clinicaltrials.gov.* 2021 [1 Sept. 2021]. Disponible en ligne : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01874353>

[95] A Maintenance Study With Niraparib Versus Placebo in Patients With Platinum Sensitive Ovarian Cancer - Study Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. *Clinicaltrials.gov.* 2021 [1 Sept. 2021]. Disponible en ligne : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01847274?term=NCT01847274&draw=2&rank=1>

[96] A Maintenance Study With Niraparib Versus Placebo in Patients With Platinum Sensitive Ovarian Cancer - Study Results - ClinicalTrials.gov [Internet]. *Clinicaltrials.gov.* 2021 [1 Sept. 2021]. Disponible en ligne : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01847274?term=NCT01847274&draw=2&rank=1>

[97] Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, Thornton A, Norquist BM, Casadei S, Nord AS, Agnew KJ, Pritchard CC, Scroggins S, Garcia RL, King MC, Swisher EM. Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clin Cancer Res.* 2014 Feb 1;20(3):764-75. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2287.

[98] Rigakos G, Razis E. BRCAness: finding the Achilles heel in ovarian cancer. *Oncologist.* 2012;17(7):956-62. doi: 10.1634/theoncologist.2012-0028.

[99] Bouberhan S, Philp L, Hill S, Al-Alem LF, Rueda B. Exploiting the Prevalence of Homologous Recombination Deficiencies in High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Cancers (Basel).* 2020 May 11;12(5):1206. doi: 10.3390/cancers12051206.

[100] Norquist B, Brady M, Harrell M, Walsh T, Lee M, Gulsuner S et al. Mutations in Homologous Recombination Genes and Outcomes in Ovarian Carcinoma Patients in GOG 218: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. *Clinical Cancer Research.* 2017;24(4):777-783.

[101] Pujol P, Barberis M, Beer P, Friedman E, Piulats J, Capoluongo E et al. Clinical practice guidelines for BRCA1 and BRCA2 genetic testing. *European Journal of Cancer.* 2021;146:30-47.

[102] BRCA1 and BRCA2 genes in ovarian cancer: ESMO Biomarker Factsheet [Internet]. Oncologypro.esmo.org. 2021 [1 Sept. 2021]. Disponible en ligne : <https://oncologypro.esmo.org/education-library/factsheets-on-biomarkers/brca1-and-brca2-in-ovarian-cancer>

[103] Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*. 2011 Jun 29;474(7353):609-15. doi: 10.1038/nature10166.

[104] Hodgson DR, Dougherty BA, Lai Z, Fielding A, Grinsted L, Spencer S, O'Connor MJ, Ho TW, Robertson JD, Lanchbury JS, Timms KM, Gutin A, Orr M, Jones H, Gilks B, Womack C, Gourley C, Ledermann J, Barrett JC. Candidate biomarkers of PARP inhibitor sensitivity in ovarian cancer beyond the BRCA genes. *Br J Cancer*. 2018 Nov;119(11):1401-1409. doi: 10.1038/s41416-018-0274-8.

[105] Le Page C, Chung J, Rahimi K, Köbel M, Provencher D, Mes-Masson A. Exploring the Clinical Impact of Predictive Biomarkers in Serous Ovarian Carcinomas. *Current Drug Targets*. 2020;21(10):974-995.

[106] Swisher EM, Lin KK, Oza AM, Scott CL, Giordano H, Sun J, *et al.* Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jan;18(1):75-87. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30559-9.

[107] Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A *et al.* ; ARIEL3 investigators. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):1949-1961. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32440-6.

[108] Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A *et al.* ; ENGOT-OV16/NOVA Investigators. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Dec 1;375(22):2154-2164. doi: 10.1056/NEJMoa1611310.

[109] Gou R, Dong H, Lin B. Application and reflection of genomic scar assays in evaluating the efficacy of platinum salts and PARP inhibitors in cancer therapy. *Life Sci*. 2020 Nov 15;261:118434. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118434.

[110] Vanderstichele A, Busschaert P, Olbrecht S, Lambrechts D, Vergote I. Genomic signatures as predictive biomarkers of homologous recombination deficiency in ovarian cancer. *European Journal of Cancer*. 2017;86:5-14.

- [111] González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR *et al.* ; PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 Investigators. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Dec 19;381(25):2391-2402. doi: 10.1056/NEJMoa1910962.
- [112] I. Ray-Coquard, P. Pautier, S. Pignata, D. Pérol, A. González-Martín, R. Berger, et al. Olaparib plus bevacizumab as first-line maintenance in ovarian cancer *N. Engl. J. Med.*, 381 (25) (2019), pp. 2416-2428, 10.1056/NEJMoa1911361
- [113] Kondrashova O, Scott C. Clarifying the role of EMSY in DNA repair in ovarian cancer. *Cancer.* 2019;
- [114] Dansonka-Mieszkowska A, Szafron LM, Moes-Sosnowska J, Kulinczak M, Balcerak A, Konopka B, Kulesza M *et al.* Clinical importance of the EMSY gene expression and polymorphisms in ovarian cancer. *Oncotarget.* 2018 Apr 3;9(25):17735-17755. doi: 10.18632/oncotarget.24878.
- [115] Jelinic P, Eccles LA, Tseng J, Cybulska P, Wielgos M, Powell SN, Levine DA. The EMSY threonine 207 phospho-site is required for EMSY driven suppression of DNA damage repair. *Oncotarget.* 2017 Feb 21;8(8):13792-13804. doi: 10.18632/oncotarget.14637.
- [116] EMSY Gene Defects Linked to Ovarian Cancer Growth [Internet]. Targeted Oncology. 2021 [2 Sept 2021]. Disponible en ligne : <https://www.targetedonc.com/view/emsy-gene-defects-linked-to-ovarian-cancer-growth>
- [117] Wilkerson PM, Dedes KJ, Wetterskog D, et al. Functional characterization of EMSY gene amplification in human cancers. *J Pathol.* 2011;225:29-42.
- [118] Hollis RL, Churchman M, Michie CO, Rye T, Knight L, McCavigan A, Perren T *et al.* High EMSY expression defines a BRCA-like subgroup of high-grade serous ovarian carcinoma with prolonged survival and hypersensitivity to platinum. *Cancer.* 2019 Aug 15;125(16):2772-2781. doi: 10.1002/cncr.32079.
- [119] Gee, M.E., Faraahi, Z., McCormick, A. *et al.* DNA damage repair in ovarian cancer: unlocking the heterogeneity. *J Ovarian Res* 11, 50 (2018). <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0424-x>

[120] Adel-Fatah T, Sultana R, Abbotts R, Hawkes C, Seedhouse C, Chan S, Madhasudan S. Clinicopathological and functional significance of XRCC1 expression in ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2012;132:2778–86.

[121] Sultana R, Abdel-Fatah T, Abbotts R, Hawkes C, Albarakati N, Seedhouse C, Ball G, Chan S, Rakha EA, Ellis IO, Madhusudan S. Targeting XRCC1 Deficiency in Breasts Cancer for Personalised Therapy. *Cancer Res*. 2012;73(5):1621–34.

[122] Ceccaldi R, et al. A unique subset of epithelial ovarian cancers with platinum sensitivity and PARP inhibitor resistance. *Cancer Res*. 2015;75(4):628–34.

[123] Heyza JR, Lei W, Watza D, Zhang H, Chen W, Back JB, et al. Identification and characterization of synthetic viability with ERCC1 deficiency in response to interstrand crosslinks in lung cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25:2523–36.

[124] Luc Friboulet, Jean-Charles Soria and Ken André Olausson. The “Guardian of the Genome” An Old Key to Unlock the ERCC1 Issue. *Clin Cancer Res* April 15 2019 (25) (8) 2369-2371; DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4123

[125] Caumanns J, Wisman G, Berns K, van der Zee A, de Jong S. ARID1A mutant ovarian clear cell carcinoma: A clear target for synthetic lethal strategies. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer*. 2018;1870(2):176-184.

[126] Shen J, Peng Y, Wei L, Zhang W, Yang L, Lan L, Kapoor P, Ju Z, Mo Q, Shih leM, Uray IP, Wu X, Brown PH, Shen X, Mills GB, Peng G. ARID1A Deficiency Impairs the DNA Damage Checkpoint and Sensitizes Cells to PARP Inhibitors. *Cancer Discov*. 2015 Jul;5(7):752-67. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0849.

[127] Takahashi, K.; Takenaka, M.; Okamoto, A.; Bowtell, D.D.L.; Kohno, T. Treatment Strategies for ARID1A-Deficient Ovarian Clear Cell Carcinoma. *Cancers* 2021, 13, 1769. <https://doi.org/10.3390/cancers13081769>

[128] La régulation du cycle cellulaire [Internet]. Ressources numériques en biologie. 2020 [2 Sept 2021]. Disponible en ligne : https://rnbio.upmc.fr/bio-cell_cycle-cellulaire_introduction

[129] Cancer de l’ovaire [Internet]. LES REFERENTIELS Sein-Gynécologie [22 Oct 2021] Disponible en ligne : <https://ressources-aura.fr/wpcontent/uploads/2018/12/PRA-GYN-1506OVAIREv2.pdf>

[130] LXRepair [Internet]. [22 Oct 2021] Disponible en ligne : <https://www.lxrepair.com/>

[131] Clinicaltrial.gov [Internet]. [22 Oct 2021] Disponible en ligne : <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>

[132] Carlisle B, Kimmelman J, Ramsay T, MacKinnon N. Unsuccessful trial accrual and human subjects protections: an empirical analysis of recently closed trials. Clin Trials. 2015 Feb;12(1):77-83.

[133] The I-SPY Trials [internet]. [22 Oct 2021] Disponible en ligne : <https://www.ispytrials.org/>

[134] EU-PEARL – Innovative Patient Centric Clinical trial Platform [internet]. [22Oct 2021] Disponible en ligne : <https://eu-pearl.eu/>

[135] OvariancanceRX [Internet]. [22 Oct 2021] Disponible en ligne : <https://www.businesswire.com/news/home/20210923005134/en/Ovarian-CanceRx-New-Innovative-Clinical-Research-Effort-Seeks-to-Accelerate-the-Development-of-New-Treatments-for-Deadliest-Gynecological-Cancer>

ANNEXES

ANNEXE 1 : Classification histologique des tumeurs ovariennes OMS 2014 [3]

Classification histologique des tumeurs ovariennes

- I - Tumeurs épithéliales

- 1.1- Tumeurs séreuses
 - 1.1.1 - Bénignes
 - Cystadénome et cystadénome papillaire
 - Adénofibrome
 - cystadénofibrome
 - 1.1.2 –Borderline (tumeur atypiques proliférantes)
 - tumeur séreuse borderline
 - micropapillaire non invasive
 - 1.1.3 - Malignes
 - Adénocarcinome séreux de haut grade
 - Adénocarcinome séreux de bas grade
 - Adénocarcinofibrome
- 1.2 - Tumeurs mucineuses
 - 1.2.1 - Bénignes
 - Cystadénome mucineux
 - Adénofibrome et cystadénofibrome mucineux
 - 1.2.2 Borderline (tumeur atypiques proliférantes)
 - tumeur borderline mucineuse
 - 1.2.3 - Malignes
 - Adénocarcinome, cystadénocarcinome mucineux
- 1.3 - Tumeurs endométrioïdes
 - 1.3.1 - Bénignes
 - Adénome, cystadénome endométrioïde
 - cystadénofibrome endométrioïde
 - 1.3.2 –Borderline (tumeur atypiques proliférantes)
 - tumeur borderline endométrioïde
 - 1.3.3 - Malignes
 - adénocarcinomes endométrioïde
 - Sarcomes : Sarcome endométrioïde de type stromal (bas grade)
 - tumeurs mixtes mésodermiques mullériennes homologues et hétérologues (carcinosarcome)
 - Sarcome peu différencié ovarien
- 1.4 - Tumeurs à cellules claires (mésonephroïde)
 - 1.4.1 - Bénignes
 - cystadénome
 - 1.4.2 – Borderline (tumeur atypiques proliférantes)

- tumeur borderline à cellules claires
 - 1.4.3 - Malignes
- Adénocarcinome, cystadénocarcinome à cellules claires
- 1.5 - Tumeurs de Brenner et à cellules transitionnelles
 - 1.5.1 - Bénignes
 - 1.5.2 - Borderline (tumeur atypiques proliférantes)
 - 1.5.3 - Malignes
- 1.6 - Tumeurs mixtes : séromucineuses
 - 1.6.1 - Bénignes
 - 1.6.2 - Borderline (tumeur atypiques proliférantes) séro-mucineuses
 - 1.6.3 - Malignes
- 1.7 - Carcinomes indifférenciés
- Adénocarcinome, cystadénocarcinome indifférencié

- 2 - Tumeurs du mésenchyme des cordons sexuel**
- 2.1 – Tumeurs à cellules de la granulosa et stromales
 - 2.1.1 – Tumeur à cellules de la granulosa
 - 2.1.2 – Tumeurs du groupe fibro-thécal
- Thécome
- Fibrome, fibro-thécome
- Tumeur du groupe fibro-thécal inclassée
- 2.2 – Androblastome : tumeur à cellules de Sertoli-Leydig
 - 2.2.1 – Tumeurs bien différenciées
- Androblastome tubulaire, tumeur à cellules de Sertoli, adénome tubulé de Pick
- Androblastome tubulaire à cellules lipidiques, tumeur à cellules de Sertoli lipidiques
- Tumeur à cellules de Leydig, tumeur à cellules du hile
 - 2.2.2 – Tumeurs à différenciation intermédiaire
 - 2.2.3 – Tumeurs peu différenciées
 - 2.2.4 – Tumeurs avec éléments hétérologues
- 2.3 – Gynandroblastome
- 2.4- Tumeurs du mésenchyme des cordons sexuels inclassées
- 3 - Tumeurs à cellules lipidiques**
- 4 - Tumeurs à cellules germinales**
- 4.1 – Dysgerminome (séminome)

- 4.2 – Tumeur du sinus endodermique

- 4.3 – Carcinome embryonnaire

- 4.4 – Polyembryome

- 4.5 – Choriocarcinome primitif

- 4.6 – Tératomes

- Tératome mature (kyste dermoïde)

- Tératome mature avec dégénérescence maligne d'une ou plusieurs de ses composantes

- Tératome immature

- Tératomes monodermiques et hautement spécialisés

- 4.7 – Formes mixtes

- 5 - Gonadoblastome

- 6 - Tumeurs des tissus mous non spécifiques

- Tumeurs conjonctives bénignes, fibrome ovarien

- Sarcomes ovariens de tous types

- 7 - Tumeurs non classées

- 8 - Tumeurs secondaires (métastatiques)

- Métastases de cancer du colon ou rectum, du sein, de l'estomac, tumeur de Krückerberg

- Localisations de lymphomes ou leucémies

- Métastases de mélanomes ou de cancers d'autre origine

- 9 - Lésions pseudo tumorales

ANNEXE 2 : Classifications 2018 FIGO et TNM (7ème édition) des tumeurs épithéliales de l'ovaire, trompes et péritonéales primitives [27]

| T | N | M | Stades FIGO | Définition |
|-----------|---------------------|-----------|------------------------|--|
| T1 | N0 | M0 | Stade I | Tumeur limitée aux ovaires (1 ou les 2) |
| T1a | N0 | M0 | Stade IA | Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal |
| T1b | N0 | M0 | Stade IB | Tumeur limitée aux deux ovaires ; capsules intactes, sans tumeur à la surface de l'ovaire ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal |
| T1c | N0 | M0 | Stade IC * | Tumeur limitée à 1 ou aux 2 ovaires, avec : <ul style="list-style-type: none"> • soit rupture capsulaire • soit tumeur à la surface des ovaires • soit cellules malignes présentes dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal |
| T2 | N0 | M0 | Stade II | Tumeur intéressant 1 ou les 2 ovaires avec extension pelvienne |
| T2a | N0 | M0 | Stade IIA | Extension et/ou greffes utérines et/ou tubaires ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal |
| T2b | N0 | M0 | Stade IIB | Extension à d'autres organes pelviens ; pas de cellule maligne dans le liquide d'ascite ou le liquide de lavage péritonéal |
| T3 | et/ou N1 | M0 | Stade III | Tumeur de l'ovaire avec extension péritonéale abdominale et/ou ganglionnaire rétropéritonéale |
| T3a | N0 | M0 | Stade IIIA ** | Métastases rétropéritonéales microscopiques ± péritoine |

| | | | | |
|-------------|-------------|------------|-----------------|---|
| T3b | N0 | M0 | Stade IIIB | Métastases péritonéales extra-pelviennes ≤ 2 cm ± adénopathies |
| T3c | et/ou N1 | M0 | Stade IIIC | Métastases péritonéales extra-pelviennes >2 cm ± adénopathies |
| Tous | Tous | M1 | Stade IV | Métastases à distance |
| T | N | *** | | (à l'exclusion des métastases péritonéales) |

ANNEXE 3 : Panels de biomarqueurs pour la détection du cancer de l'ovaire au stade précoce [45]

| Biomarkers | Sensitivity | Specificity | Methods | Reference |
|---|--------------|--------------|--|-------------------------------|
| Apolipoprotein A1 (ApoA1) and transthyretin | 52.4% | 96.5% | SELDI-TOF-MS Protein Chip array chromatographic assay | Moore et al., (2006) |
| HE4 + CA125 | 45.9% | 95% | MESOMARK™ Assay | Moore et al., (2008) |
| human kallikrein 6 (hK6) + CA125 | 42% | 90% | Immunoassay | Diamandis et al., (2003) |
| Transthyretin with CA-125, ApoA1 and transferrin | 96% | 98% | Chemiluminescence and immunoturbimetry technology | Nosov et al., (2009) |
| CA-125, HE4, CEA, and VCAM-1 | 86% | 98% | Bead-based xMAP immunoassays | Yurkovetsky et al., (2010) |
| CA125, HE4, E-CAD, and IL-6 | 84.2% | 95.7% | Simple Plex™ immunoassay | Han et al., (2018) |
| Osteopontin, leptin, prolactin and insulin-like growth factor-II (IGF-II) | 95% | 95% | Microarray analysis and ELISA assays | Mor et al., (2005) |
| Osteopontin, leptin, prolactin, insulin-like growth factor-II (IGF-II), macrophage inhibitory factor (MIF) and CA-125 | 95.3% | 99.4% | ELISA | Kim et al., (2009) |
| CA 125, CA 19-9, EGFR, G-CSF, Eotaxin, IL-2R, cVCAM and MIF | 98.2% | 98.7% | LapMAP™ technology | Lokshin et al. (2006b) |
| Transthyretin, CA-125, ApoA1 and connective tissue-activating protein III | 84% | 98% | Immunoassay, SELDI-TOF-MS, Protein Chip arrays | Clarke et al., (2011) |
| CA-125, transferrin, TTR + ApoA1 | 89% | 92% | Chemiluminescence technology and immunoturbimetry technology | Su et al., (2007) |
| VEGF + CA-125 + HE4 | 84% | 82% | ELISA and chemiluminescent microparticle immunoassay | Lawicki et al., (2013) |
| ApoA1 + CA-125 + TTR | 93.9% | 95% | multiplex liquid assay system | Kim et al., (2012) |
| β2- microglobulin (β2-M), ApoA1 and CA-125 | 94% | 98% | Multiplexed fluorescence spectroscopic, and Surface Plasmon Resonance spectroscopy | Pal et al., (2015) |
| CA-125, CA 72-4, CA 15-3, and M-CSF | 68% | 98% | Radioimmunoassay | Skates et al., (2004) |
| CA-125, apolipoprotein A1, truncated form of transthyretin, and a cleavage fragment of inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H4 | 74% | 97% | Immunoassay | Zhang et al., (2004) |

ANNEXE 4 : Biomarqueurs de résistance aux premières lignes de chimiothérapies dans le cancer de l’ovaire [48]

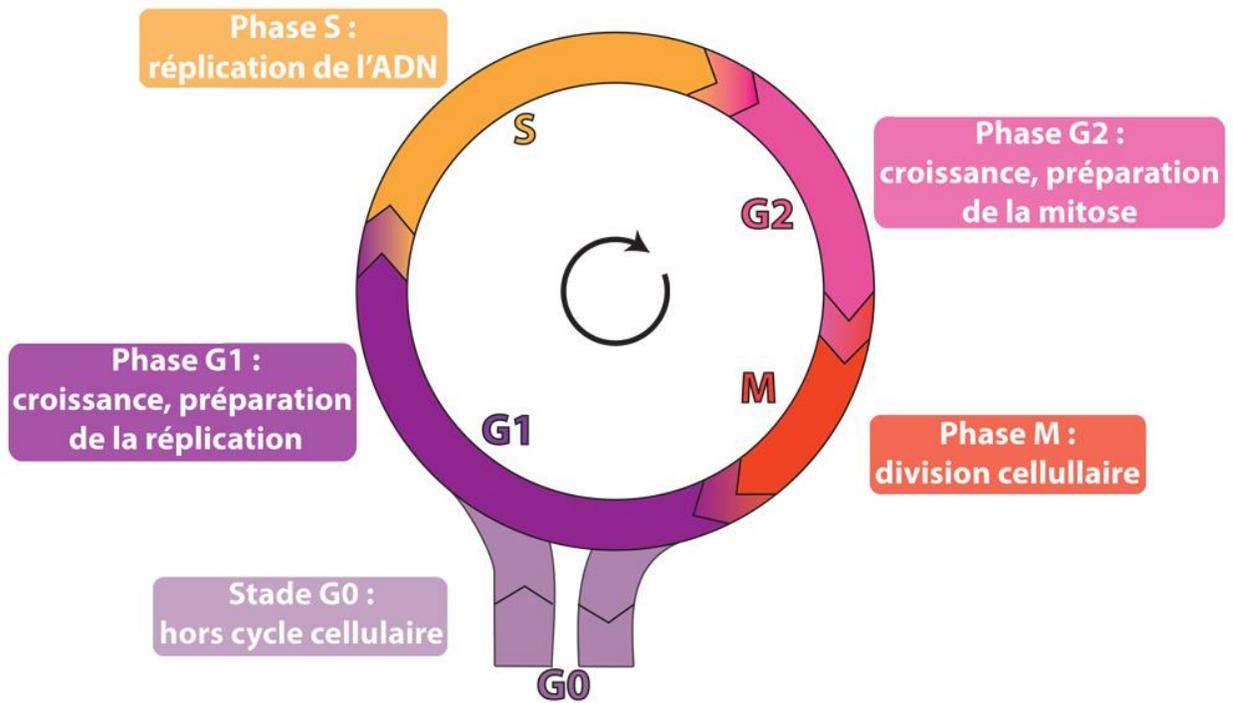
Table 3.

Biomarkers for chemo-resistance to first-line chemotherapy in advanced ovarian cancer.

| Chemotherapy | Macromolecule | Biomarker | Source | Cellular mechanism | Clinical phenotype | Chemo-resistance | References |
|--|---------------|---|----------------------|--|--------------------|------------------|---------------|
| Platinum-based drug/Alkylating agent | Protein | Lung resistance protein (<i>LRP</i>) ↑ | Tissue | Increases drug efflux | Non-responder | Intrinsic | 115 |
| Doxorubicin, cisplatin and paclitaxel | mRNA | Human epidermal growth factor receptor 2 (<i>HER-2</i>) ↑ | Cell line | Increases drug efflux and increases drug metabolism | Responder | N/A | 116, 117 |
| Paclitaxel | RNA | Inactive X chromosome-specific Transcripts (<i>XIST</i>) ↓ | Cell line and tissue | Reactivates resistance-specific genes on inactive X chromosome in the absence of <i>XIST</i> | Non-responder | Acquired | 118 |
| Cisplatin | Protein | Cyclooxygenase-2 (<i>COX-2</i>) ↑ | Tissue | Increases proliferation and inhibits apoptosis | Non-responder | Intrinsic | 119 |
| Cisplatin | Protein | P-glycoprotein (<i>Pgp</i>) ↑ | Tissue | Increases drug efflux | Non-responder | Intrinsic | 119 |
| Cisplatin | mRNA | Trophinin (<i>TRO</i>) ↑ | Cell line | Homophilic adhesion molecule involved in blastocyst implantation | Responder | N/A | 120 |
| Carboplatin and cyclophosphamide | Protein | Excision repair cross-complementation group 1 (<i>ERCC-1</i>) ↑ | Tissue | Increases DNA repair | Non-responder | Intrinsic | 121 |
| Platinum-based drug and paclitaxel | Protein | Vascular endothelial growth factor (<i>VEGF</i>) ↑ | Ascites | Increases tumour angiogenesis | Non-responder | Intrinsic | 122 |
| Platinum-based drug and paclitaxel | Protein | Tumour necrosis factor alpha (<i>TNFα</i>) ↑ | Ascites | Increases inflammation | Non-responder | Intrinsic | 122 |
| Paclitaxel | Protein | Endoplasmic reticulum resident oxidoreductase 57 (ERp57) ↑ | Cell line | Increases protein folding under stress and inhibits apoptosis | Non-responder | Acquired | 123 |
| Platinum-based drug and cyclophosphamide or paclitaxel | mRNA | Mesothelin (<i>MSLN</i>) ↑ | Tissue | Alters the time spent by cytotoxic drugs in the peritoneal cavity or changes the tumour microenvironment of ovarian cancer patients; therefore inhibiting the effects of cytotoxic drugs | Non-responder | Intrinsic | 124 |
| Cisplatin | DNA | Insulin-like growth factor I receptor | Cell line | Inhibits apoptosis | Non-responder | Acquired | 125, 127 |
| Cisplatin | DNA | Phosphatidylinositol-3-OH kinase (<i>PIK</i>) ↑ | Cell line | Inhibits apoptosis | Non-responder | Acquired | 126, 127 |
| Platinum-based-drug | DNA | Cyclin E (<i>CCNE1</i>) ↑ | Tissue | Increases cell proliferation | Non-responder | Intrinsic | 128 |
| Paclitaxel | Protein | Heterogeneous nuclear riboprotein A2 (<i>hnRNP42</i>) ↓ | Cell line | Increased cell stability | Non-responder | Acquired | 129, 130 |
| Paclitaxel | Protein | Rho GDP dissociation inhibitor (<i>GDI 2</i>) ↓ | Cell line | Increases invasion | Non-responder | Acquired | 129, 131 |
| Cisplatin | Protein | Pyruvate kinase-M2 (<i>PKM2</i>) ↓ | Cell line | Increases drug inactivation | Non-responder | Acquired | 132, 133 |
| Cisplatin | Protein | Heat shock protein D1 (<i>HSP-D1</i>) ↑ | Cell line | Inhibits apoptosis | Non-responder | Acquired | 132, 134 |
| Cisplatin | Protein | Hypoxia up-regulated protein 1 precursor (<i>HYOU1</i>) ↑ | Cell line | Inhibits apoptosis | Non-responder | Acquired | 132, 135 |
| Cisplatin | Protein | Isoform 1 of collagen XII alpha-1 chain (<i>COL12A1</i>) ↓ | Cell line | Increases tumour angiogenesis and invasion | Non-responder | Acquired | 132, 136, 137 |
| Cisplatin | Protein | Calnexin (<i>CNX</i>) ↑ | Cell line | Inhibits apoptosis | Non-responder | Acquired | 132, 138 |
| Cisplatin | Protein | High mobility group protein B1 (<i>HMGBI</i>) ↑ | Cell line | Reduces DNA damage | Non-responder | Acquired | 132, 139 |
| Cisplatin | Protein | Lung resistance protein (<i>LRP</i>) ↑ | Cell line | Increases drug efflux | Non-responder | Acquired | 104, 121 |
| Cisplatin | Protein | Nestin (<i>NES</i>) ↑ | Tissue | Increases tumour angiogenesis | Non-responder | Intrinsic | 130, 131 |

| | | | | | | | |
|------------------------------------|------------------|---|-------------------------------|---|---------------|-----------|---|
| Cisplatin | Protein | Activated leukocyte cell adhesion molecule (<i>ALCAM</i>) ↑ | Cell line | Increases interaction with pro-growth NFκB pathway | Non-responder | Acquired | 132 |
| Cisplatin | Protein | A-kinase anchoring protein 12 (<i>AKAP12</i>) ↑ | Cell line | Inhibits apoptosis | Non-responder | Acquired | 132 |
| Carboplatin | Protein | Steroid receptor coactivator 3 (<i>SRC-3</i>) ↑ | Tissue | Increases cell survival | Non-responder | Intrinsic | 114 , 133 |
| Cisplatin | Protein | Pro-alpha1(XI) chain (<i>COL11A1</i>) ↑ | Cell line | Increases invasion | Non-responder | Acquired | 134 , 135 |
| Paclitaxel | mRNA | Chitinase 3-like 1 (<i>CHI3L1</i>) ↑ | Tissue | Inhibits apoptosis | Non-responder | Intrinsic | 136 |
| Platinum-based drug and paclitaxel | mRNA | Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein (<i>IGF2BP</i>) ↑ | Tissue | Increases tumour proliferation | Non-responder | Intrinsic | 137 |
| Platinum-based and paclitaxel | mRNA | Lin-28 Homolog B (<i>Lin28B</i>) ↑ | Tissue | Acts as oncogene by blocking let-7 miRNA biogenesis and subsequent depression of let-7 miRNA target genes | Non-responder | Intrinsic | 139 |
| Platinum-based drug | Protein | Leptin (<i>LEP</i>) ↑ | Ascites | Inhibits apoptosis | Non-responder | Intrinsic | 138 , 139 |
| Cisplatin paclitaxel | Protein | Midkine (<i>MK</i>) ↑ | Tissue | Increases cytotoxicity | Responder | N/A | 140 |
| Paclitaxel | Protein | Musashi-2 (<i>MSI2</i>) ↑ | Cell line | Increases drug efflux | Non-responder | Acquired | 141 |
| Platinum-based | Protein | RAN Binding Protein 1 (<i>RANBP1</i>) ↓ | Tissue | Increases tumour proliferation, decreases drug binding to DNA and inhibits apoptosis | Non-responder | Intrinsic | 142 |
| Platinum-based drug | Protein | Actinin Alpha 4 (<i>ACTN4</i>) ↑ | Tissue | Increases invasion | Non-responder | Intrinsic | 142 |
| Platinum-based drug | Protein | Keratin 19 (<i>KRT19</i>) ↑ | Tissue | Increases invasion | Non-responder | Intrinsic | 142 , 143 |
| | | | | | | | 142 , 144 |
| Platinum-based drug | Protein | Lactate dehydrogenase A-like 6A (<i>LDHAL6A</i>) ↑ | Tissue | Increases anaerobic metabolism | Non-responder | Intrinsic | 142 , 144 |
| Platinum-based drug | Protein | Thiopurine S-methyltransferase (<i>TPMT</i>) ↓ | Tissue | Decreases metabolism of drug | Responder | N/A | 142 , 145 |
| Platinum-based and paclitaxel | Protein | Mesothelium vascular cell adhesion molecule-1 (<i>VCAM-1</i>) ↑ | Serum | Increases invasion | Non-responder | Acquired | 146 , 147 |
| Platinum-based drug | Protein | Epithelial cell adhesion molecule (<i>Epcam</i>) ↑ | Tissue | Inhibits apoptosis | Non-responder | Acquired | 148 |
| Platinum-based drug | mRNA and protein | Forkhead box M1 (<i>FOXM1</i>) ↑ | Tissue | Increases cell-cycle progression, response to DNA damage | Non-responder | Intrinsic | 149 , 150 |
| Carboplatin | mRNA and protein | Keratin 5 (<i>KRT5</i>) ↑ | Cell line, tissue and ascites | Increases cytoskeletal stability | Non-responder | Acquired | 151 |
| Cisplatin | mRNA | Colony-stimulating-factor-1 receptor (<i>CSF-1R</i>) ↑ | Cell line | Inhibits apoptosis | Non-responder | Acquired | 152 |
| Cisplatin | mRNA | 3-Oxoacid CoA transferase 1 (<i>OXCT1</i>) ↓ | Cell line | Inhibits apoptosis | Non-responder | Acquired | 153 , 154 |

ANNEXE 5 : Phases du cycle cellulaire [128]



*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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.

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

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Mme Camille COUVERT

***LES VOIES DE REPARATION DE L'ADN COMME SOURCE DE MARQUEURS
PREDICTIFS DANS LE CANCER DE L'OVAIRE***

Dans cette thèse, nous avons cherché à explorer les voies de réparation de l'ADN comme source de marqueurs prédictifs dans le cancer de l'ovaire. Le cancer de l'ovaire est une maladie gynécologique à forte mortalité affectant les femmes du monde entier. Depuis la découverte des mutations *BRCA* comme marqueurs prédictifs de la réponse au traitement à base de platine et aux thérapeutiques anti-Poly(ADP-ribose) polymérase, des améliorations ont pu être apportées pour les femmes porteuses de cette mutation ou présentant plus largement un profil déficient dans la voie de recombinaison homologue (HRD). Cependant 50% des patientes restent à ce jour soumises à la prise en charge classique du cancer de l'ovaire. Dans la recherche de biomarqueurs, la découverte des patientes présentant un profil HRD a permis de mettre en avant qu'au-delà de l'identification de mutations individuelles signatures de la déficience d'une des voies de la réparation de l'ADN, l'approche par profils fonctionnels (déficients ou compétents de certaines voies) pouvait apporter une information prédictive de la thérapeutique.

MOTS CLÉS : Cancer de l'ovaire, Réparation de l'ADN, Marqueurs prédictifs, *BRCA*, Recombinaison Homologue, Chimiothérapie, anti-PARP

SPÉCIALITÉ : Industrie