



DOSSIER DE PRESSE

« Sommes-nous prêts pour une médecine personnalisée ? »

4^{ème} Congrès de la Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée
29 Juin 2018 à 13h00
à l'Institut des Cordeliers, Paris

Contact Presse :

Frédérique Impennati & Co pour la SFMP
fimpennati@impennatiandco.com

Mobile : 33 (0)6 81 00 55 86

Twitter : @Fred_Impennati

Twitter : @SFMP_

SOMMAIRE

- **Introduction**
Pr Pascal Pujol, Président et Fondateur de la SFMPP, Chef de service Oncogénétique du CHU de Montpellier
- **Données d'analyses génétiques secondaires : l'urgence de recommandations,**
Pr David Geneviève, Co-fondateur de la SFMPP et responsable du département de génétique médicale clinique
- **Dépistage pré-conceptionnel : pourquoi ne pas l'étendre ?**
Pr Jean-Louis Mandel, Directeur de recherche à l'Institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire, Strasbourg.
- **BRCA : faut-il attendre pour étendre le dépistage à tous les cancers du sein?**
Pr Daniel Zarca, gynécologue et cancérologue, co-fondateur de la SFMPP, Président de l'Institut Français du Sein, Paris
- **Signatures génomiques dans le cancer du sein : donnons-nous les moyens de nous fonder sur la science !**
Pr Joseph Gligorov, oncologue à l'Hôpital Tenon, Paris

Introduction

Prévention et Prédiction : Au cœur du débat

Des avancées majeures et un contexte politique approprié pour en débattre

Pr Pascal Pujol, Président de la SFMPP et Chef de service Oncogénétique du CHU de Montpellier

Les avancées de la médecine génomique en matière de traitement et de prévention se succèdent et s'accroissent. Ces progrès récents rendent nécessaire une réflexion médicale élargie aux dimensions éthique, législative et économique. L'utilisation prédictive des données du génome doit de plus faire l'objet d'une réflexion sociétale dans lequel le débat citoyen a une place essentielle. La révision des lois de bioéthique et la consultation citoyenne en cours, l'essor du plan France Médecine Génomique 2025 et la volonté politique de promouvoir l'innovation et la prévention offrent un contexte approprié pour définir les orientations prioritaires de cette nouvelle médecine et en élargir l'accès.

En cancérologie, un double succès : mieux traiter et parfois moins traiter

En cancérologie, on assiste à une double mutation des thérapeutiques grâce à l'utilisation de la génomique en pratique clinique. D'une part la médecine de précision prend une part croissante dans le traitement médical des malades grâce aux validations de nouvelles thérapies ciblées, plus efficaces et mieux tolérées. D'autre part, on est depuis peu capable de prédire l'inutilité de certaines chimiothérapies pour un nombre important de patientes atteintes de cancer du sein localisé. Ceci est possible grâce aux résultats récents du plus grand essai randomisé jamais réalisé en cancérologie : plus de 10 000 patientes volontaires, 12 années d'étude et 80 millions de dollars financés par l'institut national du cancer américain ont été nécessaires pour cette validation (Sparano NEJM 5 juin 2018). C'est le premier exemple de « désescalade », c'est-à-dire de diminution possible des thérapeutiques lourdes, validé par la génomique, et il faut s'en réjouir. Ce changement de paradigme, mieux traiter et parfois moins traiter, on le doit à cette médecine génomique, et il ne fait aucun doute que nous ne sommes qu'au début d'une nouvelle ère dans le traitement des cancers. De nouveaux progrès ont été enregistrés au congrès de l'ASCO par des traitements ciblés et des autorisations de nouveaux médicaments anticancéreux sont attendues en France et en Europe d'ici la fin de l'année pour le cancer du sein avancé notamment. Le point de ces découvertes sera fait au 4ème congrès de la Société Française de Médecine Prédicative et Personnalisée (Paris 29-30 juin 2018).

Quand un risque génétique est découvert et une prévention possible, faut-il le dire?

En matière de prévention, les indications de plus en plus larges d'analyse génétique en pratique clinique et la mise en œuvre du plan France Médecine Génomique 2025 vont générer des données génétiques à grande échelle. Ces données peuvent permettre dans certains cas de prédire chez les personnes de forte probabilité de maladie grave. Il faut d'ores et déjà se préparer à ces questions car ces découvertes ne sont plus rares dans nos services et la révision des lois de bioéthique offre un contexte adéquat pour discuter des données secondaires. La SFMPP consciente de l'éminence de ces problématiques a travaillé sur ces questions avec un collège de plus de 40 experts Français et proposé des recommandations de bonne pratique sur les données secondaires qui vont être publiées dans un journal international de génétique de premier plan. Elle propose une réflexion transversale, éthique et médicale, sur la possibilité d'utiliser des informations génétiques pour le dépistage pré-conceptionnel de maladies graves et incurables (telle l'amyotrophie spinale de l'enfant) lors de son nouveau congrès. Un travail de consultation citoyenne sous l'égide de la société est en cours sur ce sujet. La réflexion doit aussi prendre en compte des problématiques complexes : analytique pour ce qui est des résultats, économique, d'information au patient, de respect strict de l'autonomie et du libre choix de la personne, d'équité d'accès ...

Une édition très riche en communications médicales, et une réflexion transversale alliant éthique politique de santé et débat citoyen

Les actualités de la génomique et de la médecine de précision, notamment les plus grandes communications changeant les pratiques seront discutées lors du congrès. L'édition 2018 est particulièrement riche, traitant de 4 avancées majeures :

- Les signatures génomiques dans le cancer du sein pour éviter des chimiothérapies inutiles
- Le dépistage pré-conceptionnel de maladies graves et incurables
- Les données secondaires du génome et les règles de bonne pratique
- Les thérapies ciblées et l'extension imminente des indications d'analyses génétiques notamment dans le cancer du sein

L'accès à ses innovations sera également discuté sous l'angle de la politique de santé et avec les associations de patients et le législateur lors du débat public.

La société Française de Médecine Prédictive permet aujourd'hui des échanges critiques sur les avancées de la médecine génomique. Elle relaie des avis de professionnels en génétique et en spécialités, en lien avec une réflexion éthique et de politique de santé vers nos tutelles, telles que l'institut National du cancer et l'HAS. L'objectif est de permettre d'accélérer les transferts d'innovations aux patients lorsqu'ils sont d'un bénéfice médical avéré. Dans le contexte actuel des progrès d'une médecine de précision qui s'accélèrent, nous sommes heureux de contribuer activement au débat.

Données d'analyses génétiques secondaires : l'urgence de recommandations

*D'après un entretien avec le Pr David Geneviève, Co-fondateur de la SFMPP et responsable du département génétique médicale, maladies rares et médecine personnalisée au CHU de Montpellier
Et le Pr Pascal Pujol, Président de la SFMPP et Chef de service Oncogénétique du CHU de Montpellier*

Dernière Minute: les premières recommandations européennes, auxquelles la SFMPP a largement contribué en tant que société savante, seront prochainement publiées dans la revue *European Journal of Human Genetics*. La SFMPP avait émis des recommandations dès Juin 2017 à l'occasion de son 3ème congrès.

Dire ou ne pas dire, dire quoi, jusqu'où ? Lorsque l'on parle d'analyses génétiques, ces questions sont loin de relever du fantasme futuriste. « Elles sont déjà d'actualité, mais n'ont été pour l'instant tranchées ni en France ni en Europe » prévient le Pr David Geneviève, co-fondateur de la SFMPP et responsable du département génétique médicale, maladies rares et médecine personnalisée au CHU de Montpellier. A l'heure où la médecine génomique se développe, il est pourtant urgent d'y réfléchir et de baliser dans des recommandations claires -pour les médecins prescripteurs comme pour les patients- ce qui est utile. Et acceptable.

Séquencer le génome complet d'une personne revient en effet à ouvrir un grand livre, où s'affiche tout son ADN. Soit une séquence de 3,2 milliards de lettres « qui ne renferment évidemment pas qu'une seule information : une analyse bio-informatique, c'est comme un gros fichier Excel, dont on peut extraire une foule de données » explique le généticien. En recherchant le profil génétique d'une tumeur pour l'attaquer de manière plus ciblée, en traquant une prédisposition familiale de type BRCA, on peut aussi y lire d'autres anomalies -à condition qu'on en connaisse la signature génétique-, débordant largement de la recherche initiale. C'est ce que l'on appelle une donnée secondaire. « La terminologie internationale n'est pas très claire, limitant ce terme au sens de seconde maladie », souligne le Pr Geneviève. Mais dans les faits, ce qui apparaît très concrètement sous l'oeil du généticien peut-être une deuxième, voire une troisième prédisposition personnelle à une pathologie, que l'on pourrait alors peut-être s'épargner. « En explorant une maladie rare comme celle des os de verre, je peux découvrir une prédisposition au cancer du sein. » Ce peut aussi être un trouble du rythme cardiaque d'origine génétique, exposant au risque de mort subite, ou une hypercholestérolémie familiale. Cette dernière, peut être due à une mutation du gène PCSK9, est un facteur aussi silencieux que reconnu de maladies cardiovasculaires. Or elle peut se traiter spécifiquement, depuis l'arrivée sur le marché il y a trois ans d'anticorps monoclonaux inhibiteurs de PCSK9.

Avoir la totalité d'un génome sous les yeux permet aussi d'y lire de précieuses informations pharmacogénétiques : détecter des variations susceptibles de rendre plus sensible à certains médicaments, qui se révèlent alors moins efficaces ou beaucoup plus toxiques. L'intérêt clinique de les connaître s'impose déjà aujourd'hui face à certains traitements en oncologie.

Exemple récent : le 5-Fluoro-uracile (5FU). Le déficit d'une enzyme hépatique chez certaines personnes le rend extrêmement toxique et l'on sait aujourd'hui que cette susceptibilité génétique a été à l'origine, depuis 2005, du décès de 133 patients traités par cet anti-cancéreux largement prescrit depuis plus de 60 ans. Les tests génétiques spécifiques existaient pour le prédire. Pour des raisons de coûts, de délais, ils n'étaient pas systématiquement réalisés avant d'engager les traitements, jusqu'à ce que l'ANSM annonce, fin février dernier, qu'il en serait désormais autrement. Des examens pharmacogénétiques sont aujourd'hui aussi réalisés au cas par cas pour prédire la résistance ou la toxicité -et mieux adapter les posologies- d'autres traitements. S'il n'est économiquement pas encore possible de l'envisager pour tous les médicaments, n'y a-t-il pas un intérêt à divulguer l'information préalablement, si jamais elle apparaît au détour d'un examen génétique pour autre cause ?

Dans les trois milliards de lettres d'un ADN se nichent enfin peut-être d'autres variants génétiques connus, qui sont, eux, susceptibles de peser lourdement sur la descendance à venir de la personne. On peut se découvrir hétérozygote d'une mucoviscidose, d'une drépanocytose, d'une amyotrophie spinale infantile : c'est à dire « porteur sain » d'une mutation, qui, si elle rencontre un partenaire dans la même situation, se traduira en maladie chez l'enfant conçu ensemble. Sans le savoir, « une personne sur 33 est hétérozygote à la mucoviscidose » rappelle David Geneviève : « découvrir une telle information ouvre qu'on le veuille ou non la porte au débat sur le dépistage préconceptionnel ».

Il est évidemment important d'informer le patient réalisant un test génétique que tout n'est pas connu, qu'il peut parfois exister des zones d'ombres rendant nécessaires un suivi et une réactualisation régulière

des données génétiques. Il doit aussi savoir que cela peut faire peser une épée de Damoclès sur sa vie et son insouciance parce que la maladie qu'il porte sans l'avoir encore développée impliquera une surveillance, des contraintes, sans que l'on puisse prédire avec certitude quand les symptômes apparaîtront.

Seconde maladie, prédisposition, pour soi-même ou pour sa descendance : cette dimension du séquençage du génome, en partie abordée lors des débats sur la révision des lois de bioéthique « nous place dans tous les cas devant un problème aussi vaste que vertigineux, alors que le plan Médecine génomique France 2025 se développe, et débute dès 2019, c'est-à-dire demain » résume le Pr Geneviève. **Dans le seul domaine du cancer, les analyses génétiques ont déjà quasiment triplé en trois ans, passant de 11 814 en 2012 à 33 958 en 2015¹.**

A terme, 12 plateformes de séquençage à très haut débit doivent couvrir le territoire, pour une meilleure prise en charge des malades avec cancers et/ou souffrant de maladies rares, avec un objectif : 235 000 génomes séquencés à l'horizon 2025. Le progrès technologique aidant, les analyses génétiques vont devenir de plus en plus routinières. Que va-t-on faire de toutes les données secondaires qui en émergeront ? Les taire, au risque de priver des personnes et leur famille d'une chance médicale, ou les dire, avec quel encadrement des pratiques ? Outre le gouffre de questions sociétales, éthiques que cela soulève, « médicalement, il est dangereux qu'il n'y ait rien : pas même de recommandations, qui fassent référence à défaut d'être légalement opposables » souligne le Pr Pascal Pujol avant d'ajouter « La SFMPP se félicite de voir que la question avance avec la publication prochaine des premières recommandations européennes en la matière ». « Dans le domaine du cancer notamment, il est primordial que les équipes en laboratoire et en clinique puissent s'appuyer sur des règles de bonne pratique concernant l'information loyale que l'on doit au patient, le recueil d'un consentement éclairé. Les professionnels doivent également être éclairés eux-mêmes sur l'actionnabilité de certains gènes, sur l'intérêt ou non de donner tous les résultats ». La SFMPP y a déjà apporté sa pierre en engageant un travail spécifique sur ce sujet. 47 experts, oncologues, éthiciens, représentants de malades, psychologues, juristes y ont participé pendant un an. [Les recommandations émises alors, sont consultables sur le site de la SFMPP : https://bit.ly/2HKSANK](https://bit.ly/2HKSANK).

Si l'on s'en tient à la loi actuelle, la finalité des tests génétiques est de poser, confirmer -ou infirmer-le diagnostic d'une maladie à caractère génétique, pour adapter la prise en charge médicale -traitement ou mesures de prévention- en conséquence. Ils ne peuvent être faits que sur prescription médicale dans des laboratoires autorisés par les agences régionales de santé. Leurs résultats ne peuvent être interprétés et rendus que par des praticiens agréés. Recueillir le consentement éclairé du patient, s'assurer qu'il veut bien connaître les données principales de son analyse génétique, lui expliquer que l'on peut aussi découvrir plus que ce que l'on cherchait initialement est une obligation. Mais ce cadre ne suffit déjà pas à garantir une pratique uniforme » prévient David Geneviève. « Certains prescripteurs proposent l'accès aux données secondaires, d'autres pas. Et pour l'instant le flou artistique règne sur la ligne de conduite des futures plateformes de séquençage. » **Quid avec leur développement, et avec quel consentement réel des patients s'interroge le Pr Geneviève. « Combien de prescripteurs, pas forcément généticiens, méconnaissent ou ne mesurent pas ce qui découle aussi de la loi française : l'ADN n'appartient pas à l'individu mais à sa famille. »** Au terme du « décret parentèle » de juin 2013² en effet, toute personne qui consent à un dépistage, à qui l'on diagnostique une anomalie génétique grave, concernant aussi sa famille, est tenue d'en informer ses membres majeurs, dès lors que « des mesures de prévention ou de soins peuvent être proposées ». Elle peut, par dérogation, charger le médecin de les informer par courrier recommandé de l'existence de telle maladie dans la Famille (sans lever le secret médical), et les convier à consulter un médecin. Mais pas s'y soustraire.

¹ Source : rapport d'activité oncogénétique de l'INCA.e-cancer.fr

² Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale

Alors que les premières recommandations européennes seront publiées prochainement dans la Revue European Journal of Human Genetics

Rappel des recommandations émises en juin 2017 par la SFMPP sur les Données secondaires de gènes prédisposant au cancer :

Face à la grande hétérogénéité des pratiques, l'absence de consensus en Europe et de recommandations en France, la SFMPP a jugé utile d'engager dès l'an dernier une réflexion, médicale et éthique sur les données secondaires non sollicitées de gènes prédisposant au cancer. Le fruit de ce travail mené a débouché sur l'élaboration de recommandations de bonne pratique. Divulguées lors du congrès 2017, elles doivent faire l'objet d'une très prochaine publication dans une revue scientifique à comité de lecture qui en feront « au moins une référence pour les praticiens » précise le Pr Pascal Pujol. Ces recommandations préconisent la communication des prédispositions héréditaires aux cancers qui peuvent incidemment apparaître à l'occasion d'une analyse génétique, sous un certain nombre de conditions.

Dans les grandes lignes :

- *qu'ils s'agissent uniquement de gènes « actionnables »* : c'est à dire des variations génétiques connues, dont la liste précisée établie devra régulièrement être remise à jour, pour lesquelles on sait, en l'état de la science, qu'il existe une action médicale possible (traitement ou prévention). Des données dont on considère que ne pas pouvoir les communiquer provoque une perte de chance pour la personne et/ou sa famille.

- *que le patient ait donné spécifiquement son consentement éclairé* -en pesant l'intérêt médical et les dimensions familiales- à la divulgation de ces données secondaires et qu'il puisse à tout moment retirer ce consentement, à l'analyse comme à la connaissance des données secondaires découvertes.

- *que l'information, le consentement éclairé de même que les résultats portant sur des découvertes secondaires soient donnés*, recueillis et rendus par un professionnel de santé qualifié en génétique médicale, membre d'une équipe pluridisciplinaire habilitée.

Glossaire

Gène : segment d'ADN localisé en un point du chromosome. Chaque gène a une ou plusieurs fonctions spécifiques permettant la transmission d'un caractère héréditaire. Une maladie génétique peut survenir si un ou plusieurs gènes ne fonctionnent pas correctement : s'ils sont absents, ou « mutés », ou en trop c'est à dire comportant une séquence d'ADN inhabituelle.

Génome : ensemble de l'information génétique d'un individu, portée par son ADN et contenu dans les chromosomes de chacune de ses cellules.

Analyse génomique ou analyse du génome : ensemble des analyses qui permettent d'étudier l'ADN complet (le génome) d'un individu : sa structure, son organisation, l'identification de certains gènes, de leurs fonctions, de leurs expressions.

Données secondaires : recherche active d'une seconde maladie actionnable. C'est-à-dire une maladie qui est bien connue, dont la prévention est possible de même que le traitement. (La surveillance et le traitement sont supportables et n'altèrent pas trop la qualité de vie du patient)

Dépistage préconceptionnel : identification de variants génétiques déterminant le statut hétérozygote de plusieurs maladies récessives, c'est à dire le risque de la transmettre à sa descendance.

Consentement éclairé : recherche de l'accord de la personne après avoir informé clairement des avantages et risques de l'examen génétique.

Dépistage pré-conceptionnel : pourquoi ne pas l'étendre ?

D'après un entretien avec **le Pr Jean-Louis Mandel**, Directeur de recherche à L'institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire à Strasbourg.

Et le **Pr Pascal Pujol**, Président de la SFMPP et Chef de service Oncogénétique du CHU de Montpellier

Savoir avant de concevoir. Estimer le risque de mettre au monde un enfant porteur d'une maladie, disposer du choix de peser le pour et le contre si l'on se découvre porteur sain d'une mutation génétique, dont on sait qu'elle handicaperait lourdement sa santé : c'est tout l'enjeu du dépistage pré-conceptionnel. La loi française n'autorise pour l'instant qu'une possibilité restreinte de prévenir certains risques avant la naissance, soit par un diagnostic préimplantatoire (DPI), un diagnostic prénatal (DPN) ou un diagnostic préconceptionnel, aujourd'hui « limité aux seules familles, identifiées au cas par cas, dont on estime qu'elles présentent un risque particulier, notamment parce qu'un enfant est déjà né atteint d'une maladie génétique » précise le Pr Jean-Louis Mandel, directeur de recherche à L'institut de génétique et de biologie moléculaire et cellulaire à Strasbourg.

« **L'évolution technologique du séquençage à haut débit fait que l'on peut techniquement aujourd'hui dépister quelque 600 maladies.** Dès lors qu'il devient ainsi possible de détecter les couples à risque d'avoir des enfants atteints d'affections génétiques graves, pourquoi ne pas étendre le diagnostic préconceptionnel ? » défend le généticien. La question est épineuse. Elle divise, suscite des débats éthiques et sociétaux passionnés, comme on l'a encore mesuré cette année à l'occasion des débats menés dans le cadre de la révision des lois de bioéthique. A deux reprises déjà, le comité consultatif national d'éthique (CCNE), a rendu des avis¹ défavorables à l'extension de tels diagnostics.

D'un point de vue médical, « le dépistage pré-conceptionnel de maladies graves, incurables et fréquentes peut pourtant se justifier » appuie le Pr Pascal Pujol. « On parle de maladies génétiques gravissimes, sans traitement, qui se transmettent sur un mode dit récessif, c'est-à-dire que la plupart du temps, ni le père, ni la mère ne sont eux-mêmes malades. Mais tous deux sont porteurs, sans le savoir d'un gène anormal, et c'est la conjonction des deux qui provoquera la maladie chez l'enfant. » C'est le cas de l'amyotrophie spinale infantile, pathologie neuro-musculaire et dégénérative, dont un individu sur quarante peut être le porteur sain. Et pour l'enfant qui naît avec (environ 120/ an. Source : orphanet) cette « pathologie terrible est synonyme de décès avant deux ans pour 90 % d'entre eux, avant vingt ans pour les formes plus modérées » souligne le Pr Pujol. C'est aussi le cas de la mucoviscidose, liée à des mutations du gène CFTR. Diagnostiquée à 177 enfants en 2016 (source : vaincre la mucoviscidose), elle l'a été pour l'immense majorité d'entre eux à la naissance. Or le risque d'en être porteur hétérozygote sain est de 1/33 en population générale » précise Jean-Louis Mandel. Dans la plupart des cas, aucune histoire familiale ne pouvait alerter les parents. « A l'heure actuelle, le dépistage pré-conceptionnel de la mucoviscidose n'est proposé aux parents -et en cascade à leurs familles- que si le premier enfant s'est révélé atteint de la maladie. Pourquoi n'aider le couple qu'à ce moment-là : parce qu'on estimerait qu'ils ont assez souffert avec le premier ? Y a-t-il une différence éthique entre 1er et deuxième enfant ? » s'interroge le généticien.

Le dépistage de maladies génétiques, tel qu'il est aujourd'hui organisé en France, n'est pas à court d'incohérences. Témoin cet autre exemple qui pourrait bénéficier d'un dépistage pré-conceptionnel : **la drépanocytose**. Les populations à risque de cette maladie héréditaire du sang, due à une anomalie de structure de l'hémoglobine des globules rouges sont majoritairement originaires des Antilles, d'Afrique subsaharienne où la proportion de porteurs sains peut atteindre 25 % et d'Europe du Sud (Grèce et Italie).

Avec 12 000 personnes atteintes et quelque 400 nouveaux cas détectés à la naissance chaque année, elle est la maladie génétique rare la plus fréquente en France. Systématisé dans les DOM-TOM à partir du milieu des années 1980, il ne l'est pas en Métropole, où il a été introduit à partir de 1995. En augmentation (passé de 23 % à 27 % des naissances entre 2010 et 2014 selon Santé Publique France), il reste « ciblé, au cas par cas, en fonction des origines géographiques à risque ou de la couleur de peau » regrette le Pr Mandel. En outre, détecter ainsi une drépanocytose *après* la naissance -outre le fait que cela plonge les parents dans de longues semaines d'angoisse dans l'attente d'un diagnostic- revient finalement à procéder indirectement à un dépistage des parents hétérozygotes... mais a posteriori.

« **Depuis quarante ans, d'autres pays ont engagé le dépistage pré-conceptionnel ciblé sur des maladies rares les plus fréquentes dans leurs populations** », milite le généticien. Israël, le Canada et les Etats-Unis détectent depuis les années 1970 de manière systématique la maladie de Tay-

¹ Avis n°83, 25 mars 2004 sur le dépistage généralisé à la mucoviscidose; Avis n° 107, sur les problèmes éthiques liés au diagnostic antenatal : le DPN et le DPI. www.ccne.fr

Sachs, chez les couples d'origine juive ashkenaze : une population au sein de laquelle on retrouve 1/30 porteurs sains de cette mutation, susceptible de provoquer une pathologie lourde en déficit intellectuel sévère et cécité héréditaires. Entre 1969 et 1998, 1,3 millions de personnes ont ainsi été testées, près de 50 000 porteurs sains identifiés, 3000 grossesses suivies. **En 1973, Chypre s'est engagée dans un programme de détection systématique de la beta-thalassémie.** Dans ses formes majeures, cette maladie génétique de l'hémoglobine nécessite des transfusions systématiques pour que l'enfant puisse grandir et vivre. « Le pays n'avait pas assez de stocks sanguins pour soigner les dizaines de naissances que l'on découvrait affectées chaque année. » Depuis la mise en place du dépistage pré-conceptionnel, le nombre d'enfants atteints de bêta-thalassémie a chuté pour ne plus toucher aucune naissance depuis 2002.² « En parallèle, espérance et qualité de vie des malades, mieux pris en charge, ont progressé » souligne Jean-Louis Mandel : « preuve, s'il en fallait, que développer le dépistage *ne signifie pas* automatiquement mépriser ou négliger ceux qui naissent et vivent avec un handicap. »

A ceux qui voient dans un tel développement la porte ouverte à des dérives et risques eugénistes, la réponse est claire : il ne s'agit nullement de l'imposer, mais de pouvoir le proposer. « Je ne crois pas que cela ouvre la porte au bébé à la carte, souligne le Pr Mandel. D'abord, on le refuserait : l'enfant parfait n'existe pas, il n'est pas prédictible. Chacun de nous est prédisposé à quelque chose et si l'on tenait compte de tous les risques, plus personne ne passerait à l'examen. Ce n'est pas de cela qu'il s'agit. 99 % des couples veulent simplement un enfant raisonnablement en bonne santé. Pour une maladie donnée, le nombre de diagnostics pré-conceptionnels serait donc limité » estime le médecin qui précise : « le but n'est pas d'éliminer des malades ou une maladie. Je suis médecin, je préfère donc guérir, mais en l'état de la science, on ne sait pas guérir toutes ces maladies. » Au nom de quoi refuserait-on alors cette liberté d'avoir le choix de connaître à l'avance sa prédisposition à transmettre des affections sévères à début pédiatrique. Leur rareté ? « N'oublions jamais que pour la famille touchée, la maladie de leur enfant, fut-elle statistiquement extrêmement rare, existe à 100 % », précise le généticien.

Quant « aux opposants qui mettent en avant la défense de la vie, ils devraient se réjouir, le dépistage pré-conceptionnel est un progrès » observe le Pr Pujol, président de la SFMPP. « Est-il éthiquement plus recevable pour le respect de la vie de proposer une interruption médicale de grossesse, et placer des parents devant le choix d'un foeticide, lorsqu'une maladie grave et incurable est détectée avant la naissance, via des signes indirects de souffrance foetale, d'imagerie ou d'amniocentèse ? Le dépistage pré-conceptionnel n'éradique pas de vie, puisqu'il se situe par définition *avant* la conception. Il donnerait en revanche la possibilité aux parents de choisir une autre solution. La seule condition : qu'il ne revête *aucun* caractère systématique, mais reste toujours une décision autonome du couple. »

Le point sur les dépistages

Le diagnostic pré-implantatoire ou DPI

La première naissance obtenue à l'issue d'un DPI a eu lieu en 1990. En 2013, 161 bébés étaient nés en France, tandis que la demande augmente (666 en 2011, 805 en 2013. Source : agence de biomédecine) Autorisée en France depuis 1999, cette technique permet de détecter la présence d'éventuelles anomalies génétiques ou chromosomiques, sur une ou deux cellules (blastomères) d'embryons conçus par fécondation in vitro. Seuls les embryons indemnes de la mutation recherchée seront transférés dans l'utérus de la mère. Il ne s'agit pas d'une « sélection de confort », la loi ne permet pas non plus que l'on choisisse ainsi le sexe de l'enfant. Le DPI, très encadré par la loi de bioéthique, ne peut en effet être réalisé qu'à des conditions très précises. Syndrome de l'X fragile, maladie de Huntington, myopathie par exemple: selon les données de l'agence de Biomédecine, les demandes acceptées couvrent un large éventail de quelque 180 maladies. Mais pour y avoir droit, le couple doit avoir une probabilité élevée d'affection génétique grave : avoir déjà dû subir une interruption médicale de grossesse ou avoir soi-même ou un membre de la famille donné naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique ayant entraîné sa mort dès les premières années de la vie et reconnue incurable. Cinq centres sont agréés par l'agence de biomédecine pour examiner les demandes au cas par cas -avec des délais d'attente très longs- et procéder au DPI, qui suppose également de s'engager dans un parcours de procréation médicalement assistée (PMA). Selon l'agence de biomédecine, plus d'un refus sur deux s'explique d'ailleurs par l'impossibilité ou la difficulté de réaliser le traitement de stimulation préalable à une PMA. Entre « la technique, qui relève elle-même de la

² Nicole E Cousens et al. Carrier screening for Beta-thalassemia : a review of International practice. *European Journal of Human Genetics* (2010) 18,1077-1083

haute voltige, le tri des embryons et le taux de succès lié à la PMA, seul un quart des DPI débouche sur une naissance » indique Jean-Louis Mandel.

Le dépistage prénatal (DPN et DPNI)

Pratiqué alors que la grossesse est déjà en cours, il vise à détecter in utero, sur l'embryon ou le fœtus, des affections « d'une particulière gravité », anomalies génétiques, chromosomiques ou des malformations. **Objectif** : pouvoir proposer selon le cas et/ou le choix des parents, de traiter le fœtus, de les préparer à accueillir l'enfant, et de pouvoir proposer une prise en charge dès sa naissance ou de recourir à une interruption médicale de grossesse. Ce diagnostic prénatal est actuellement mené en routine via différents tests, prise de sang et imagerie (échographie). Première étape, au premier trimestre, la recherche, par prise de sang, de marqueurs sériques du risque de trisomie, systématiquement proposée depuis 2009. La combinaison dosage des marqueurs sériques -âge de la femme enceinte- clarté nucale (épaisseur de la nuque) relevée lors de la première échographie donne un niveau de risque. Seule l'analyse du caryotype foetal, prélevé par amniocentèse permet d'établir un diagnostic de trisomie. Mais le risque de fausse couche lié à ce prélèvement invasif de liquide amniotique ou de tissus foetaux est de 0,5 à 1%. D'où l'intérêt du Diagnostic prénatal non invasif ou DPNI. Avancée notoire pour le diagnostic prénatal, permise par le séquençage, il ne remplace par l'examen du caryotype pour un diagnostic certain, mais permet, à partir d'une simple prise de sang réalisée sur la mère à la onzième semaine de grossesse, d'analyser l'ADN foetal libre circulant dans le sang maternel. Sa fiabilité à 99 % (le taux de faux positifs est inférieur à 1%) permet par conséquent d'épargner une amniocentèse et ses risques à nombre des 24 000 femmes qui devaient les subir, alors qu'elles ne se révélaient positives que dans 10 % des cas. Selon les dernières recommandations de la HAS³, le DPNI doit être proposé à toutes les femmes dont le niveau de risque est compris entre 1/1000 et 1/51 à l'issue du dosage des marqueurs sériques. Pour l'instant non remboursé par l'assurance maladie, il est pris en charge sur des enveloppes accordées aux centres hospitaliers au titre de l'innovation.

³ Place des tests ADN libre circulant dans le sang maternel dans le dépistage de la trisomie 21 foetale », évaluation du 17 mai 2017. [www. has-santé.fr](http://www.has-santé.fr)

BRCA : faut-il attendre pour étendre le dépistage à tous les cancers du sein ?

*D'après un entretien avec le Pr Daniel Zarca, gynécologue et cancérologue, co-fondateur de la SFMPP, Président de l'Institut Français du Sein
Et le Pr Pascal Pujol, Président et Fondateur de la SFMPP, Chef de service Oncogénétique du CHU de Montpellier*

Connaître certains de ses gènes peut être un premier geste de prévention pour sauver sa vie. Les femmes découvertes porteuses d'un BRCA1 ou BRCA2 en savent quelque chose. Parmi les 80 gènes de prédisposition au cancer identifiés à ce jour, ces deux altérations génétiques constitutionnelles, perturbant certains mécanismes de réparation de l'ADN, sont à l'origine d'un risque de cancer très élevé. Peu de données ont été publiées sur le nombre de femmes atteintes d'un cancer du sein et porteuses d'une telle altération génétique en population générale relève l'INCa. Mais on estime que 5 % des cancers du sein et 15 à 20 % des cancers isolés de l'ovaire découverts chaque année sont liés à une mutation BRCA. Dès lors qu'elle existe, alors même qu'aucun signe de maladie n'est ni visible, ni perceptible, le risque d'être atteint d'un cancer avant 70 ans peut globalement dépasser les 80 %. Les femmes ont un risque de cancer du sein 3 à 7 fois supérieur aux autres, et à un âge plus précoce. Les hommes, qui peuvent aussi être porteurs d'altérations BRCA, encourent un risque plus élevé de cancers de la prostate, du pancréas et du sein.

Il ne s'agit pas d'une prédiction -de multiples facteurs interviennent dans le déclenchement d'un cancer-, mais d'une forte prédisposition à une maladie « qui ne surviendra peut-être jamais, peut-être demain ou dans quarante ans » rappelle le Dr Daniel Zarca, gynécologue et cancérologue, Président de l'Institut Français du sein, et membre fondateur de la SFMPP, soulignant l'une des limites, fondamentalement humaine, à tout test génétique : « comment réagir à cela ? » Au-delà de cette question personnelle, l'enjeu est aussi familial. Nichée en silence au creux de l'ADN d'un individu, cette mutation se transmet aussi, sur un mode autosomique dominant : avec une probabilité de 50% de transmission à ses enfants.

Et médicalement, la connaissance de ce statut génétique par un test présente un intérêt majeur - la règle étant de ne pas en faire quand on ne peut rien proposer-.

Préventif : il permet d'initier une prise en charge, soit un suivi de dépistage accru et régulier, soit une chirurgie prophylactique. Décider, comme Angelina Jolie l'annonçait publiquement dans une tribune de presse il y a cinq ans, de sacrifier préventivement ses seins et ses ovaires est tout sauf simple. Mais on estime qu'une femme sur quatre sauve sa vie grâce à la connaissance qu'elle a eue d'une mutation BRCA et des stratégies de prévention qui en découlent, et que la réduction de mortalité par la pratique du dépistage mammaire et de la protection ovarienne est de 80%¹.

L'intérêt thérapeutique ? « Il est déjà démontré et va aller croissant » souligne le Pr Pascal Pujol. Il est d'abord apparu dans les cancers de l'ovaire. Avec 4500 nouveaux cas en France chaque année, il est des plus meurtriers (3200 décès/an). Mais connaître le statut BRCA d'un tel cancer au diagnostic permet aujourd'hui aux patientes de bénéficier d'un traitement personnalisé plus efficace, par inhibiteurs de PARP (olaparib, talazoparib). Ces thérapies ciblées ont d'abord obtenu leur autorisation de mise sur le marché non seulement pour soigner les maladies en rechute -avec un taux de réponse de 70 %-, mais également en traitement adjuvant (après première chimiothérapie à base de sels de platine) de cancers ovariens liés à une mutation BRCA. Au vu des résultats d'études de phase III₂, ces mêmes inhibiteurs doivent prochainement recevoir leur autorisation pour les cancers du sein, dits triples négatifs (sans récepteurs ni HER2 ni hormonaux, ils représentent 15-20% des cancers du sein), diagnostiqués au stade métastatique. Particulièrement agressifs, ils touchent plus fréquemment des femmes jeunes et sont très souvent liés à une mutation BRCA. « En général, quand une molécule se révèle efficace contre la maladie métastatique, on découvre assez vite, qu'elle l'est aussi en traitement adjuvant, pour prévenir la récurrence » prévient le Pr Pascal Pujol. Le statut génétique promet dès lors de devenir de moins en moins incontournable pour choisir la meilleure arme thérapeutique.

Le nombre de femmes éligibles à un dépistage génétique va dans tous les cas augmenter fortement dès les mois à venir. « Comment absorber les quelque 8 000 nouvelles indications d'analyses annuelles qui s'imposeront face à un cancer métastatique, avec l'urgence de disposer d'un résultat dans les deux mois ? C'est le problème qui se pose aujourd'hui. En l'état actuel, des oncogénéticiens à l'INCa, personne ne sait comment y faire face, même si un groupe de travail est actuellement en cours sur ce sujet » s'inquiète le président de la SFMPP. Depuis 2003 et l'inscription des tests génétiques au Plan Cancer, plus de 25 000

¹ Kurian AW et al. Survival analysis of cancer risk reduction strategies for BRCA1/2 mutation carriers. J Clin Oncol. 2010 Jan 10;28(2):222-31

² Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. 2017;377:523-33. N Engl J Med.

personnes porteuses d'une prédisposition BRCA1/2 ont pu être identifiées. Plus de 60 000 tests ont été réalisés ces trois dernières années et la demande a augmenté de 70 %³.

Résultat : un grand embouteillage. L'engorgement dans les consultations et les laboratoires d'oncogénétique est tel qu'il faut « attendre six mois pour une consultation, parfois jusqu'à un an pour le résultat » déplore l'oncogénéticien, comme les patientes.

Une limitation de fait difficilement supportable, alors que l'accès aux tests est déjà restreint par un certain nombre de critères, qui les réservent aux femmes jugées « à haut risque » et aux suspicions de cancers familiaux. « Tout plaide au contraire pour le dépistage génétique BRCA soit à terme élargi au moins à tous les cancers du sein, sinon en population générale. Qu'on le veuille ou non, on y viendra » observe Pascal Pujol, estimant à quelque 100 000 personnes le nombre de porteurs de BRCA qui s'ignorent. « De nombreuses femmes n'ont connaissance de la mutation qu'après leur premier cancer » détaille le Dr Daniel Zarca, les antécédents de cancer dans l'entourage n'étaient « pas suffisants pour indiquer un test. Certaines femmes risquent donc de mourir de la méconnaissance de leur statut génétique. »

L'histoire familiale se révèle clairement un critère incomplet pour déterminer tous ceux/celles qui pourraient, du point de vue médical bénéficier d'une analyse et d'un accès à leur statut génétique, bien avant que la maladie ne soit symptomatique.

Directrice du Medical Genetics Institute au Shaare Zedek Medical Center de Jérusalem, **le Pr Ephrat Levy-Lahad, qui détaillera lors du congrès pourquoi et comment étendre les indications d'analyses BRCA, en a apporté la preuve, réalisant la première étude⁴ qui l'ait mesuré en population générale, en Israël.** Les juifs ashkenazes se trouvent à risque particulièrement élevé de mutation BRCA. Au sein de cette population en Israël, 11% des cancers du sein et 40 % des cancers ovariens sont liés à des altérations génétiques héritées. Un héritage dont l'étude, qui s'est attachée à tester des hommes non malades puis leur entourage féminin, prouve qu'il se transmet trop souvent en silence : sans que l'existence d'une mère, tante ou cousine malade ait pu alerter et inviter à pratiquer une analyse génétique. 56% des porteurs d'une altération BRCA passent ainsi au travers d'une utile prévention, si l'on s'en tient au seul critère de l'histoire familiale du cancer, souligne la généticienne, qui plaide^{5,6} pour un dépistage généralisé des femmes, en Israël et ailleurs, dès lors qu'elles comptent de 1 à 4 ascendants juif ashkenaze.

Peut-on réellement envisager à long terme de limiter l'accès à ces tests génétiques, « et que les femmes françaises le comprennent, quand les Américaines peuvent obtenir des analyses à bas coût et en quinze jours? » s'interroge Daniel Zarca. « A partir du moment où l'on peut disposer de leviers d'action aussi importants pour la santé, notre société peut-elle refuser de les utiliser ? Du point de vue réglementaire, rien ne s'oppose à ce qu'on en libère la prescription en France chez une personne atteinte d'un cancer du sein », appuie le Pr Pujol. Les analyses oncogénétiques pré-symptomatiques c'est-à-dire chez une personne indemne restent aujourd'hui réservées aux généticiens de plateformes publiques, « mais les laboratoires d'analyses privés se préparent déjà à la réalisation de tests BRCA, puisqu'ils peuvent rechercher, à la demande de n'importe quel médecin traitant des anomalies génétiques constitutionnelles et héréditaires d'hémochromatose ou de maladie de Leiden, dès lors qu'ils disposent des agréments nécessaires. »

³ Rapport d'activité de l'Institut national du cancer en oncogénétique 2016. www.ecancer.fr

⁴ Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2. PNAS. Sep. 2014. DOI: 10.1073/pnas.1415979111

⁵ <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1902783>

⁶ Cost-effectiveness of population based BRCA testing with varying Ashkenazi Jewish ancestry. Am J Obstet Gynecol. 2017 Nov;217(5):578.e1-578.e12.

Les critères actuels du dépistage

En l'état actuel de la loi bioéthique, qui interdit le recours aux tests ADN hors domaine médical, scientifique (recherche) ou judiciaire, l'achat d'un test sur internet est interdit à toute personne résidant en France. Passer outre expose à 15 000 € d'amende et un an de prison.

Selon les recommandations en cours, la consultation d'oncogénétique, -et le dépistage de mutations BRCA en particulier- confiés à des plateformes publiques agréées, **doit être motivée par un certain nombre de critères.**

- Il doit être proposé mais pas imposé ; ne peut être réalisé qu'après consultation préalable par des équipes pluridisciplinaires spécialisées et recueil du consentement éclairé-écrit-des patient(e)s.

- Il doit être proposé à toute femme à qui l'on diagnostique un cancer de l'ovaire de haut grade, quel que soit son âge.

- Pour les cancers du sein masculins, il doit être automatiquement proposé. Pour les femmes, il doit l'être si le cancer survient précocément (35 ans ou moins), en cas de cancer triple négatif survenant avant 50 ans, si les deux seins sont atteints (notamment avant 40 ans). Plus de trois cas de cancers du sein -et des ovaires- dans une même branche de parenté, au premier ou deuxième degré, ou deux cas chez des apparentés du premier degré (si l'un a été diagnostiqué avant 50 ans ou chez un homme) doivent aussi motiver une recherche de prédisposition génétique.

- Si une mutation BRCA de la patiente est confirmée par l'analyse génétique, la loi l'oblige à en informer sa parentèle pour qu'elle puisse à son tour bénéficier d'un dépistage, pré-symptomatique-et de la prévention adaptée au risque.

Signatures génomiques dans le cancer du sein : Donnons-nous les moyens de nous fonder sur la science !

*D'après un entretien avec le Pr Joseph Gligorov, oncologue à l'Hôpital Tenon, Paris
Et le Pr Pascal Pujol, Président de la SFMPP et Chef de service Oncogénétique du CHU de Montpellier*

Evaluer le risque de récurrence d'une tumeur, estimer l'efficacité du traitement à déployer pour l'en empêcher, c'est toute la difficulté, lorsque l'on découvre un cancer du sein à l'une des 54 000 femmes diagnostiquées chaque année en France. Chirurgie pour toutes et radiothérapie complémentaire pour compléter le traitement locorégional chez plus d'une femme sur deux, mais comment réduire le risque de rechute métastatique, s'il existe un cancer invasif ? A qui doit-on donner un traitement complémentaire par voie générale ? Si la très grande majorité des patientes aura un traitement anti-hormonal par comprimé pendant au moins 5 ans – car la tumeur exprimait des récepteurs hormonaux (oestrogènes et parfois progesterone), et est dite hormonodépendante- : qu'en est-il du traitement le plus redouté : la chimiothérapie ?

La question ne se pose pas vraiment pour 30% des femmes qui ont un cancer de biologie agressive (sur-expression de HER2 ou absence de récepteurs hormonaux).

Mais elle se pose chez 50 % des femmes à qui l'on découvre un cancer du sein, et cette part augmente à cause du dépistage -la tumeur est de petite taille, localisée au sein, sans envahissement ganglionnaire et hormonodépendante, c'est à dire sous influence des oestrogènes et de la progesterone.

Pour traiter ces patientes, « jusqu'au début des années 2000, on est allé dans l'escalade des traitements de chimiothérapie » explique le Pr Joseph Gligorov, oncologue à l'hôpital Tenon, Les données des différentes études scientifiques, et notamment de méta-analyses du Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) publiées dans le Lancet¹, poussaient les oncologues en ce sens, puisqu'elles concluaient que même si le bénéfice d'une chimiothérapie est un peu plus important chez des patientes à risque élevé, toutes les tumeurs de plus d'1 cm en bénéficient globalement. » On savait aussi que l'un des principaux facteurs qui guident le pronostic est l'atteinte ganglionnaire, signe que le mal a déjà commencé à se diffuser hors de son site primitif.

Des données récentes² publiées également par ce même groupe permettent de conclure que même pour des petites tumeurs de moins de 2 cm, le risque de rechute métastatique à 20 ans (et donc de mortalité liée au cancer) est de 13% pour les patientes sans atteinte ganglionnaire, de 20% pour celles en ayant jusqu'à trois envahis et de 34% pour celles en ayant plus de trois. La taille de la tumeur, et l'agressivité biologique de la maladie définie par le grade viennent affiner l'estimation de ce risque mais ne permettent pas de prédire clairement l'intérêt de la chimiothérapie à l'échelle individuelle d'une patiente.

« Malgré la conjonction de ces données, invitant à prescrire des chimiothérapies adjuvantes pour les protéger d'un risque de rechute, on avait quand même l'impression de sur-traiter un certain nombre de patientes » souligne l'oncologue. L'essor du séquençage a changé la donne, en permettant à la biologie moléculaire de progresser et mettre au point d'une demi-douzaine de signatures génomiques, dont quatre sont accessibles en pratique courante (Pam50-Prosigna TM, Endopredict, MammaPrint et Oncotype DX). En mesurant l'expression d'un panel d'un certain nombre de gènes dans la tumeur, elles permettent d'établir un score de récurrence, autrement dit une probabilité de récurrence. « L'examen anatomopathologique garde toute sa place dans le diagnostic, pour juger de la gravité d'une tumeur selon son profil d'identification, son grade et donc évaluer son pronostic », précise le Pr Gligorov. « Face à un petit cancer hormono-dépendant, HER2 négatif, dont tous les paramètres sont rassurants, cela suffit sans doute pour proposer plutôt chirurgie et traitement anti hormonal. Pour une grosse tumeur, de haut grade ou avec une atteinte ganglionnaire importante, de tels tests n'ont pas grand intérêt non plus. Mais entre les deux persiste une grande zone d'incertitude sur l'intérêt d'engager ou non une chimiothérapie ».

L'immense apport des signatures génomiques, résidait dans l'espoir qu'elles permettent de disposer, en plus des éléments pronostics, d'un facteur prédictif rationnel pour décider si une chimiothérapie présenterait oui ou non un bénéfice pour la femme. Sachant que « le choix se fait toujours en réunion de concertation disciplinaire (RCP) et que la patiente reste *in fine* celle qui décide, si elle accepte ou non un traitement », rappelle l'oncologue.

¹Lancet 2005; 365: 1687–1717

²N Engl J Med 2017;377:1836-46

La Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée a depuis sa création suivi de près le développement de ces signatures génomiques. «Pour le clinicien, l'information la plus importante est en effet, au-delà de l'information pronostique, de pouvoir préciser, grâce à une signature et la valeur prédictive de ses marqueurs, l'intérêt d'un traitement ou son inutilité » insiste le Pr Pujol président de la SFMPP... Les batailles d'expert se sont longtemps bornées à comparer le nombre de gènes que chaque signature génomique comportait dans son panel. « Cela n'a aucune importance, ce qui en a, c'est qu'elle soit validée rétrospectivement sur des échantillons de tumeurs. La validation rétrospective de l'évaluation du risque de rechute en fonction des résultats des tests a été faite pour ces quatre signatures. Ce qui restait le plus important à démontrer, c'était que ces tests soient validés comme ayant un intérêt clinique qui modifie la prise en charge en permettant d'éviter la chimiothérapie sans augmenter le risque de rechute. Cet intérêt a été fortement suggéré par des analyses rétrospectives pour le test OncotypeDx®, mais l'enjeu scientifique était celui d'une évaluation prospective ce qui réduit le risque d'erreurs d'interprétation. Seules deux signatures (Mammaprint® et OncotypeDx®) se sont engagées dans cette évaluation prospective de l'intérêt du résultat de leur test, pour décider de la nécessité d'une chimiothérapie».

L'étude mondiale Mindact-Mammaprint³, publiée en 2016, a ainsi conclu, avec un recul de cinq ans, que l'utilisation du test permettait une bonne évaluation du risque et se traduisait par une diminution des prescriptions de chimiothérapies, notamment sur des cas jugés à hauts risques selon les critères cliniques et pathologiques classiques. 46 % de ces tumeurs se trouvaient en effet re-classés à bas risque génomique par le test. « Toutefois, l'étude ne permet pas de conclure à l'absence d'intérêt de la chimiothérapie et dit même l'inverse puisque le bénéfice de la chimiothérapie semble plus important dans ce groupe sélectionné sur des critères de haut risque cliniques et pathologiques même si le risque génomique est bas. Le test ne permet donc pas de dire à la patiente que l'on désescalade en ne faisant pas de chimiothérapie qui n'aurait servi à rien » souligne Joseph Gligorov.

Confirmant de premiers résultats présentés lors du congrès européen du cancer en 2015, l'étude Tailor X-Oncotype DX⁴, dévoilée en séance plénière au congrès de l'ASCO cette année, apporte une réponse scientifique très attendue, puisqu'elle a examiné pour la première fois l'intérêt prospectif de ce test, qui inclut 21 gènes, chez les femmes dont le cancer se situe dans une zone grise définie par le test lui-même. Cette étude académique et financée par le National Cancer Institute (NCI) des Etats-Unis constitue le plus grand essai thérapeutique jamais réalisé en cancérologie. Elle a enrôlé 10 273 femmes présentant un cancer du sein hormono-dépendant, toutes soumises au test génomique.

La réponse les range en trois catégories :

- si le score de récurrence est compris entre 1 et 10 le risque de récurrence est minime et la chimiothérapie inutile,
- s'il est supérieur à 25, elle s'impose.
- Les 6 711 (69%) pour lesquelles le test Oncotype indiquait un score intermédiaire entre 11 et 25 ont alors été aléatoirement divisées en deux groupes. L'un recevait uniquement une hormonothérapie, l'autre un double traitement (une chimiothérapie avant le traitement anti-hormonal). **Objectif** : mesurer et comparer la survie sans progression, c'est à dire sans métastases, ni rechute, ni second cancer ou décès, dans les deux cas. 12 ans après le début de cette étude, le résultat est là : il n'y a aucune différence de survie chez les femmes qui n'ont pas reçu la chimiothérapie par rapport à celles qui l'ont reçue. 93,9 % des patientes sous traitement anti-hormonal seul, sont toujours en vie contre 93,8 % dans le groupe ayant reçu en plus une chimiothérapie.

Pour une majorité des femmes souffrant d'un cancer localisé, HER 2 négatif, hormono-dépendant et sans atteinte ganglionnaire avec un tel score on pourrait donc renoncer à la combinaison classique, coûteuse en effets secondaires, pour préférer le combiné « traitement local (chirurgie) et traitement anti-hormonal. « Deux bémols au terme de cette étude, souligne Joseph Gligorov. Chez les femmes de moins de 50 ans avec un score intermédiaire haut (compris entre 16 et 25), la chimiothérapie reste plus bénéfique. Et surtout, il nous manque ce dont nous avons maintenant besoin et sur quoi nous aimerions pouvoir

³ Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 717-29.

⁴ Joseph A.Sparano et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1804710>

travailler : définir la population cible de ce test. C'est un enjeu de santé publique majeur auquel aucune étude et aucun test n'ont répondu à ce jour ».

Sur les quelque 30 000 cancers du sein hormono-dépendants diagnostiqués chaque année, combien tireraient alors bénéfice d'une signature génomique de leur tumeur, permettant éventuellement d'échapper à la chimiothérapie : « 5000 ? 10 000 peut-être ? Le choix de recourir à une signature génomique doit être accompagné : pour éviter à la fois sur et sous-prescription, pour que la désescalade thérapeutique vers moins de chimiothérapies soit raisonnée et raisonnable, il faut préciser la cible, de la façon la plus équitable, la plus sûre et la plus honnête. Tout le problème est là aujourd'hui », s'inquiète le Pr Gligorov. Ce travail d'évaluation aurait pu être engagé en France, à partir du moment où les 4 signatures ont été inscrites au référentiel des actes innovants hors nomenclature (RIHN) au printemps 2016, qui permet leur prise en charge par les établissements, en attendant un éventuel remboursement. « Cela n'a pas été fait, » regrette l'oncologue, comme la SFMPP. L'enveloppe financière du RIHN ne suffit pas à couvrir les besoins réels. En se contentant de mettre les tests au même niveau, elle n'assure pas non plus une équivalence d'accès : à moins de payer de sa poche, le choix d'une signature pour la patiente relève du centre de cancérologie dont elle dépend. « Dès lors que l'on dispose de résultats d'études avec un tel niveau de preuve scientifique que Tailor-X, on pourrait éventuellement admettre que l'on oppose dans le débat une question de coûts- le test oncotype est cher (environ 3 000€) mais tous ces tests se sont alignés au même tarif imposé par le RIHN soit un peu moins de 2000 euros. On ne peut pas non plus continuer à faire reposer le choix des tests sur de seuls critères d'organisation au motif que tel test impose une analyse centralisée aux Etats-Unis, quand d'autres proposent des plateformes décentralisées : à terme, tous seront décentralisés, une fois que le contrôle qualité en sera assuré », souligne Joseph Gligorov. « Nous avons en médecine le devoir moral de proposer aux patients les solutions valides et validées scientifiquement, insiste le cancérologue, et dans ce cas l'enjeu majeur est bien la prédiction de l'intérêt de chimiothérapie, donc de ce que l'on appelle la prévention tertiaire. Si par ailleurs, on pense sur des bases scientifiques qu'un test est supérieur aux autres, il n'en demeure pas moins éthique et essentiel de définir à quelles femmes il doit être proposé après discussion en RCP. Aller, par manque de courage, vers un remboursement de tous les tests, sans en préciser les indications ouvrira la porte à une guerre commerciale » pressent l'oncologue. Ni la santé publique, ni les femmes n'en sortiront gagnantes.

***[Cardoso F, van't Veer LJ, Bogaerts J et al. 70-Gene Signature as an Aid to Treatment Decisions in Early-Stage Breast Cancer. N Engl J Med 2016; 375: 717-29.](#)