

ANNEE 2014

N° 073

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Charlotte Bouyssou

Présentée et soutenue publiquement jeudi 13 novembre 2014

**ENJEUX DE L'UTILISATION DES BIOMARQUEURS
DANS LE CANCER DU SEIN *IN-SITU***

Président :

Mr Christos ROUSSAKIS, PU de Biologie Cellulaire et de Génétique Moléculaire

Membres du jury :

Mr Jean-Michel ROBERT, PU de Chimie Thérapeutique
Mr Patrick LARCIER, Pharmacien Affaires Réglementaires
Mme Laurence LAMY, Pharmacien Affaires Réglementaires

Remerciements

A **Monsieur Christos ROUSSAKIS**,
PU de Biologie Cellulaire et de Génétique Moléculaire

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse, veuillez trouver ici toute ma gratitude et ma considération.

A **Monsieur Jean-Michel ROBERT**,
PU de Chimie Thérapeutique

*Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce sujet,
Pour le savoir que vous m'avez transmis au cours de mes études,
Pour vos précieux conseils,
Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.*

A **Monsieur Patrick LARCIER**,
Pharmacien Affaires Réglementaires

*Pour l'honneur que tu me fais en prenant part à ce jury de thèse,
Pour avoir ouvert ma curiosité au sujet de la médecine personnalisée
Pour la confiance et le suivi que tu m'as accordé ces trois dernières années
Pour tes enseignements, précieux conseils et ta disponibilité,*

A **Madame Laurence LAMY**,
Pharmacien Affaires Réglementaires

*Pour l'honneur que tu me fais en prenant part à ce jury de thèse,
Pour le suivi et le savoir transmis lors de mon stage industriel de 5^{ème} année
Pour avoir ouvert ma curiosité au sujet de la médecine personnalisée*

Veuillez croire Laurence et Patrick, en ma plus haute considération.

A **ma Famille** et à **Florent**,

*Pour m'avoir motivée à prendre cette voie,
Pour m'avoir encouragée et soutenue pendant toutes ces années,
Je vous dédie cette thèse car c'est grâce à vous que je la soutiens aujourd'hui.*

Soyez certains de toute ma reconnaissance, admiration et amour.

A **ma Mamie**

Qui s'est battue jusqu'au bout afin d'assister à ma thèse. Tu seras dans notre mémoire lors de la soutenance.

Et enfin à **mes Amis**, sans qui l'aventure n'aurait pas été si belle.

Table des matières

Remerciements	2
Table des matières.....	3
Table des tableaux	5
Table des figures.....	5
Liste des abréviations	6
Introduction	7
1 Le cancer du sein <i>in situ</i> et sa prise en charge.....	8
1.1 Anatomie du sein.....	8
1.2 Cancer du sein : définition et épidémiologie.....	9
1.2.1 Définition.....	9
1.2.2 Epidémiologie.....	10
1.3 Facteurs de risque.....	11
1.4 Dépistage.....	12
1.5 La consultation d'Oncogénétique.....	13
1.6 Bilan initial et diagnostic.....	15
1.6.1 Examen clinique et interrogatoire du patient.....	15
1.6.2 Examen imagerie.....	15
1.6.3 Examen anatomopathologique et histologique	16
1.6.4 Biologie.....	20
1.7 La prise en charge du cancer du sein <i>in situ</i>.....	20
1.7.1 La chirurgie.....	22
1.7.2 La Radiothérapie	23
1.7.3 Les traitements médicamenteux	24
2 Les biomarqueurs.....	29
2.1 Définition	29
2.2 Contexte du développement des biomarqueurs et médecine personnalisée	30
2.3 La pharmacogénomique, discipline d'application des biomarqueurs.....	32
2.4 Finalités d'un biomarqueur.....	32
2.5 La découverte d'un biomarqueur.....	33
2.6 Développement du test diagnostic associé au biomarqueur	34
2.7 Validation du test diagnostic	34
2.7.1 Evaluation des performances analytiques.....	34
2.7.2 Evaluation des performances cliniques.....	35

2.7.3	Evaluation de l'utilité clinique	35
2.7.4	Méthodologie d'évaluation d'un marqueur biologique	35
2.8	Cadre réglementaire	38
2.8.1	Aux Etats-Unis	38
2.8.2	En Europe	39
2.9	Domaines de prédilection des biomarqueurs	41
2.10	Les biomarqueurs dans le cancer du sein localisé	42
2.10.1	Prédispositions génétiques aux cancers du sein	42
2.10.2	Paramètres histo-cliniques conventionnels pour la prise en charge du cancer.....	43
2.10.3	Facteurs prédictifs et pronostic: signatures multigéniques	45
2.11	Exemple de signature multigénique : le test diagnostic Oncotype Dx.....	47
2.11.1	Qu'est-ce qu'Oncotype Dx ?.....	47
2.11.2	Développement du test Oncotype Dx	47
2.11.3	Définition du Recurrence Score®	48
2.11.4	Validation de l'information pronostique et prédictive pour les patientes sans envahissement ganglionnaire	48
2.11.5	Validation du test Oncotype Dx chez les patientes avec envahissement ganglionnaire	50
2.11.6	TailorX : étude de phase III en cours aux Etats-Unis	51
2.11.7	Pharmaco-économie.....	51
2.11.8	Impact sur la décision thérapeutique	52
2.11.9	Statut réglementaire et commercialisation	53
2.11.10	Comment réaliser le test Oncotype Dx ?.....	53
2.11.11	Discussion	54
2.12	Enjeux de l'utilisation des tests biomarqueurs	58
2.12.1	Enjeux de l'oncogénétique dans le cancer du sein.....	58
2.12.2	Financement de l'innovation	59
2.12.3	Accès au marché limité.....	60
2.12.4	Demande de remboursement : un processus long et complexe.....	61
2.12.5	Ethique et équité d'accès aux tests.....	62
2.12.6	Formation des professionnels de santé et information de santé publique.....	63
2.12.7	Les enjeux imputables aux différents acteurs de la chaîne de valeur	65
Conclusion.....	68
Annexes.....	69
Bibliographie	75

Table des tableaux

<i>Tableau 1: grades histologiques d'Elston et Ellis.....</i>	<i>18</i>
<i>Tableau 2 : principales chimiothérapies utilisées dans le cancer du sein in-situ.....</i>	<i>25</i>
<i>Tableau 3 : technologies utilisées dans la découverte des biomarqueurs.....</i>	<i>33</i>
<i>Tableau 4 : Grille de Simon.....</i>	<i>37</i>
<i>Tableau 5 : panel de 21 gènes sélectionnés pour la signature d'Oncotype Dx.....</i>	<i>48</i>
<i>Tableau 6 : risque de récurrence à 10 ans estimé selon le résultat du score de récurrence de l'étude Paik 2004.....</i>	<i>49</i>
<i>Tableau 7 : modélisation de l'impact médico-économique des tests génomiques.....</i>	<i>51</i>

Table des figures

<i>Figure 1 : anatomie du sein</i>	<i>8</i>
<i>Figure 2 : les ganglions lymphatiques</i>	<i>9</i>
<i>Figure 3 : estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein, en France, entre 1980 et 2012 (nombre de cas pour 100 000 personnes).....</i>	<i>10</i>
<i>Figure 4 : évolution du prix du séquençage total du génome (21).....</i>	<i>30</i>
<i>Figure 5 : efficacité des traitements actuels selon les aires pathologiques</i>	<i>31</i>
<i>Figure 6 : diagramme TMUGS (grille de Hayes).....</i>	<i>36</i>
<i>Figure 7 : parcours réglementaire des Dispositifs Médicaux en France</i>	<i>40</i>
<i>Figure 8 : brevets et publications dans le domaine des biomarqueurs</i>	<i>41</i>
<i>Figure 9 : changements cumulés de thérapeutique suite à la réalisation du test.....</i>	<i>52</i>
<i>Figure 10 : étude d'impact décisionnel SWITCH</i>	<i>53</i>
<i>Figure 11 : exemple de rapport pour une patiente avec atteinte ganglionnaire (sur 3 pages)</i>	<i>54</i>
<i>Figure 12 : évolution du chiffre d'affaire de Genomic Health</i>	<i>55</i>
<i>Figure 13 : processus d'inscription de nouveaux tests biomarqueurs sur la "liste des prestations et produits remboursables » ou sur la « liste des actes ou prestations remboursables ».....</i>	<i>62</i>
<i>Figure 14 : les acteurs autour du biomarqueurs</i>	<i>65</i>

Liste des abréviations

- ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
- ASCO : American Society of Clinical Oncology
- BRCA : breast cancer (de type 1 ou 2; gènes)
- CLIA : Clinical laboratory Improvement Act
- DMDIV : Dispositif Médical de Diagnostic in Vitro
- EMA : European Medicines Agency
- ESMO : European Society for Medical Oncology
- FDA : Food and Drug Administration
- FISH : hybridation in situ par fluorescence
- FPET : tissu fixé au formol et enrobé de paraffine
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HER 2 : récepteur à tyrosine kinase
- ICH : immunohistochimie
- INCA : Institut National du Cancer
- INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médical
- KRAS: Kirsten RAS (gène)
- LDT : Laboratory Developed Test
- LH-RH : Luteinizing Hormone– Releasing Hormone
- LOE : Level Of Evidence (*Niveau de preuve*)
- MINDACT : Microarray in Node-Negative Disease May Avoid Chemotherapy Trial
- N- : cancer localisé sans envahissement ganglionnaire
- NCCN : National Comprehensive Cancer Network
- NFS : Numération Fonction Sanguine
- NICE : National Institute for Health and Care Excellence
- PAI- 1 : inhibiteur le plasminogen activator inhibitor-1
- PMA : Pre-Market Autorisation (*approbation de pré-marché*)
- qRT-PCR : real time Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction (PCR inverse en temps réel)
- RAS : "Rat sarcoma", nom reflétant la découverte de la première protéine de cette famille
- RE : Récepteurs aux œstrogènes
- RH : Récepteurs Hormonaux
- RP : Récepteur à la Progestérone
- SNP : Single Nucleotide Polymorphisms
- TAILORx : Trial Assigning Individualized Options for Treatment Rx
- TMUGS : Tumor Marker Utility Grading System
- TNM : Tumor, Nodes, Metastasis (*tumeur, ganglions, métastases*)
- uPA : urokinase-type plasminogen activator
- 5-FU : 5Fluoro-Uracile

Introduction

A l'heure où la prédisposition génétique au cancer du sein fait parler d'elle au service de la médiatisation d'une grande star américaine, il apparaît clairement qu'une nouvelle aire, accessible à un public élargi, s'est installée dans le monde médical et pharmaceutique.

Une femme européenne sur 9 développera un cancer du sein à un moment donné de sa vie (1) or, on estime que son traitement ne sera efficace que dans 25 % des cas. (2) La nécessité d'une approche thérapeutique segmentée au cas par cas est démontrée, donnant à la médecine personnalisée toute sa légitimité.

La médecine personnalisée est définie par l'Institut national de la santé américain comme « une pratique émergente de la médecine qui utilise le profil génétique des individus pour guider les décisions concernant la prévention, le diagnostic et le traitement des maladies ». (3) Pour la Food and Drug Administration (FDA) américaine, il s'agit d'obtenir « les meilleurs résultats médicaux en choisissant les traitements qui correspondent au profil génomique du patient ou à certaines caractéristiques de ses protéines, circulantes ou localisées à la surface cellulaire ». (4)

Les scientifiques se sont emparés du sujet, tout particulièrement en oncologie, avec un nombre de publications exponentiel. Le plan cancer 2014-2019 entend même « conforter l'avance de la France dans la médecine personnalisée ». (5)

L'industrie pharmaceutique, à court de productivité ces dernières décennies, s'est organisée. La médecine personnalisée doit être appréhendée comme un levier de croissance pouvant pallier à la fin du business model « *block-buster* » et ses produits à fort rendement qui tombent les uns après les autres dans le domaine public. Les pointures de l'industrie pharmaceutiques comme Roche se sont rapidement tournées vers les diagnostics ou plus particulièrement vers les dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMIV). En 2011, les fusions-acquisitions de l'industrie du DMIV ont dépassés les 15 milliards de dollars. (6)

Ces tests diagnostiques sont basés sur l'identification de biomarqueurs. Le biomarqueur est une caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique. Les biomarqueurs sont largement utilisés dans le cancer du sein et présentent de nombreux enjeux pour une prise en charge des patientes optimisée.

Nous aborderons dans une première partie le diagnostic et le traitement du cancer du sein localisé. Dans une deuxième partie, nous verrons comment les biomarqueurs sont développés pour une application au cancer du sein et quels sont leurs enjeux. Ce sujet sera illustré avec l'exemple du test diagnostique Oncotype Dx.

1 Le cancer du sein *in situ* et sa prise en charge

1.1 Anatomie du sein

Chaque sein contient une glande mammaire (elle-même composée de quinze à vingt compartiments séparés par du tissu graisseux) et du tissu de soutien qui contient des vaisseaux, des fibres et de la graisse. Chacun des compartiments de la glande mammaire est constitué de lobules et de canaux. Le rôle des lobules est de produire le lait en période d'allaitement, fonction biologique du sein. Les canaux transportent le lait vers le mamelon (voir Figure 1).

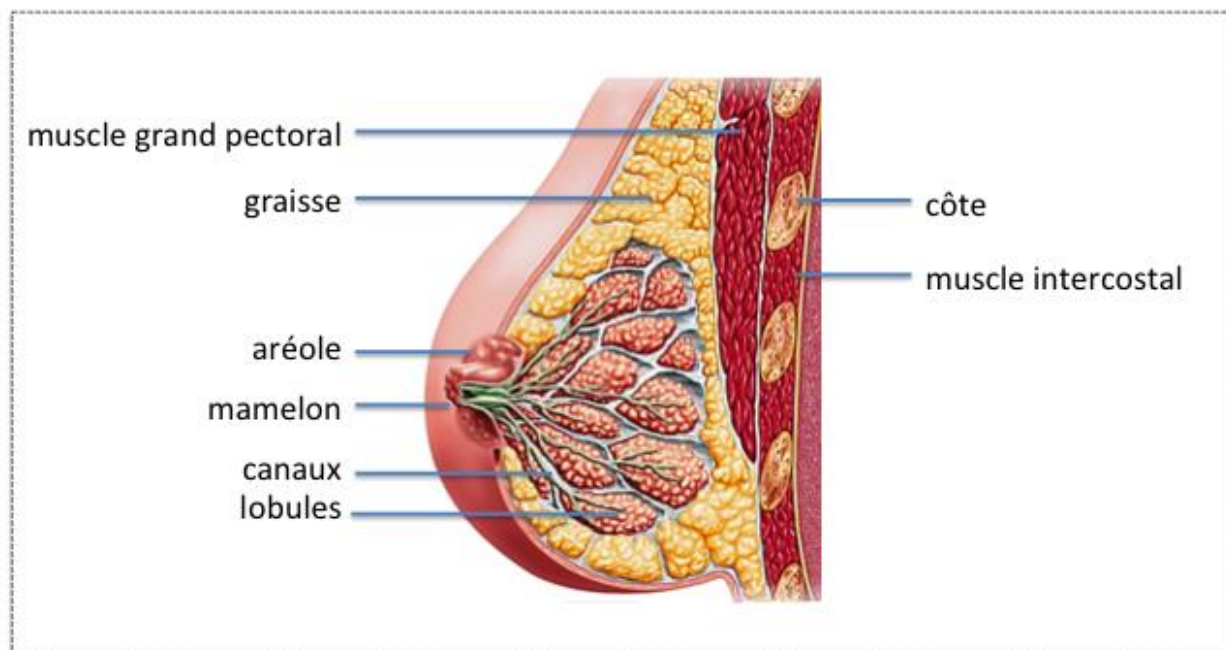


Figure 1 : anatomie du sein

La glande mammaire se développe et fonctionne sous l'influence des hormones sexuelles fabriquées par les ovaires. Ces hormones sont de deux types :

- les œstrogènes, qui permettent notamment le développement des seins au moment de la puberté et jouent un rôle important tout au long de la grossesse (assouplissement des tissus, augmentation du volume sanguin nécessaire à l'alimentation du bébé, etc.) ;
- la progestérone qui joue notamment un rôle dans la différenciation des cellules du sein et sur le cycle menstruel, en préparant par exemple l'utérus à une éventuelle grossesse (densification et développement de la vascularisation la muqueuse de l'utérus). (7)

Le sein est parcouru de vaisseaux sanguins et de vaisseaux lymphatiques. Les ganglions et les vaisseaux lymphatiques composent le système lymphatique qui aide notamment à combattre les infections. Comme le présente la Figure 2, les ganglions lymphatiques du sein sont principalement situés :

- au niveau de l'aisselle (ganglions axillaires) ;
- au-dessus de la clavicule (ganglions sus-claviculaires); sous la clavicule (ganglions sous-claviculaires ou infra-claviculaires) ;
- à l'intérieur du thorax, autour du sternum (ganglions mammaires internes).



Figure 2 : les ganglions lymphatiques

1.2 Cancer du sein : définition et épidémiologie

1.2.1 Définition

Il s'agit d'un cancer qui se développe dans le sein, généralement dans les canaux galactophores et dans les lobules. Il touche les femmes et les hommes, même si le cancer du sein masculin est rare.

On distingue différents types de cancers du sein, selon le type de cellules à partir desquelles ils se forment. Les cancers du sein les plus fréquents (95 %) sont des adénocarcinomes : ils se développent à partir des cellules épithéliales (= carcinome) de la glande mammaire (= adéno). Il existe également d'autres formes, beaucoup plus rares, comme des lymphomes et des sarcomes.

Les adénocarcinomes naissent le plus souvent à partir des cellules des canaux et plus rarement à partir des cellules des lobules. Lorsqu'un adénocarcinome apparaît, les cellules cancéreuses sont d'abord peu nombreuses et limitées aux canaux ou

aux lobules du sein, c'est ce que l'on appelle un carcinome canalaire ou lobulaire localisé ou *in situ*.

Avec le temps et si aucun traitement n'est effectué, il existe un risque que la tumeur franchisse la membrane basale et infiltre le tissu qui entoure les canaux et les lobules ; il s'agit alors de cancer ou carcinome infiltrant.

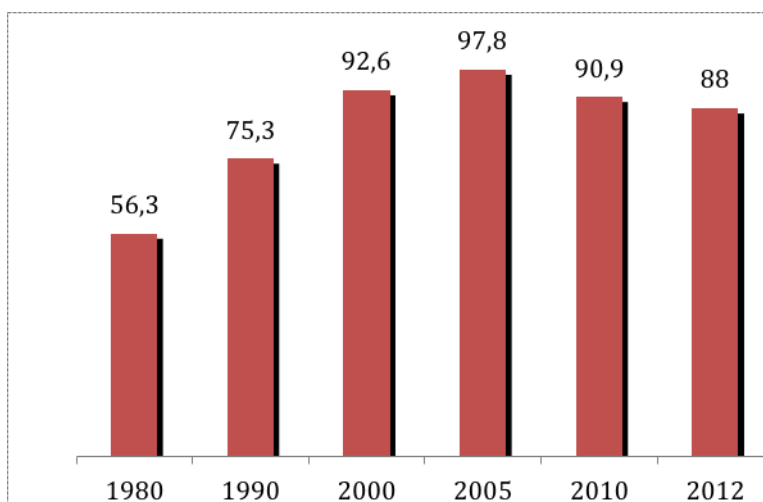
Des cellules cancéreuses peuvent alors se détacher de la tumeur et emprunter les vaisseaux sanguins ou les vaisseaux lymphatiques pour atteindre d'autres parties du corps : les ganglions axillaires, les os, le foie, les poumons et les ganglions lymphatiques plus éloignés du sein. Les nouvelles tumeurs formées sont alors appelées des métastases. Un cancer du sein qui présente des métastases est qualifié de métastatique. (7, 8)

1.2.2 Epidémiologie

Le cancer du sein est le premier cancer féminin en termes de fréquence avec plus de 48 763 nouveaux cas estimés en 2012. L'âge moyen au diagnostic est de 63ans. Le cancer du sein représente plus du tiers de l'ensemble des nouveaux cas de cancer chez la femme. Avec 11 886 décès (1/4), le cancer du sein se situe au 3^e rang des décès suite au cancer. Le taux de mortalité (standardisé monde) était de 15,7 en 2012. (9)

L'incidence du cancer du sein, qui a beaucoup augmenté entre 1980 et 2000, est en diminution depuis 2005. Le taux d'incidence standardisé a en effet augmenté de 1,4 % par an en moyenne entre 1980 et 2012. Cependant, la tendance est à la baisse entre 2005 et 2012 (56,3 cas pour 100 000 personnes-années en 1980, 97,8 en 2005 et 88,0 en 2012, voir Figure 3) (10). Notons que le cancer du sein chez l'homme est rare. Moins de 1 % de tous les cancers du sein affectent les hommes.

Figure 3 : Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer du sein, en France, entre 1980 et 2012 (nombre de cas pour 100 000 personnes).



Le risque d'être atteint du cancer du sein varie selon la cohorte de naissance. Il passe de 5,8 % pour les personnes nées en 1920 à 9,7 % pour celle née en 1945, puis diminue un peu à 9,1 % pour la cohorte née en 1950.

La mortalité est restée relativement stable jusqu'en 1995 malgré une forte augmentation de l'incidence durant cette période, puis a diminué significativement jusqu'en 2012. On constate en effet une diminution moyenne de la mortalité de 0,6 % par an entre 1980 et 2012, et de 1,5 % par an entre 2005 et 2012 et donc un risque de décéder de ce cancer entre 0 et 74 ans en diminution.

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en France avec un nombre de nouveaux cas qui a doublé entre 1980 et 2000. Parallèlement, sa mortalité était en diminution sur toute cette période. Ces évolutions inverses s'expliquent en partie par le dépistage organisé ayant amené à des diagnostics plus précoces, mais aussi par l'amélioration de l'efficacité des traitements disponibles. Des données publiées en 2008 à partir de la base de données des ALD du régime général de l'assurance maladie français, suggèrent que la diminution l'incidence observée depuis 2005 serait liée aux diminutions de prescriptions des traitements hormonaux de la ménopause. (11)

Le cancer du sein bénéficie d'un pronostic à long terme favorable. Sa survie nette est de 89 % à 5 ans pour les cancers diagnostiqués entre 2001 et 2004. Le diagnostic à un stade de plus en plus précoce de ces cancers contribue à l'augmentation de la survie.

Bien que les critères sociodémographiques soient différents, la situation du cancer du sein en France est l'une des plus mauvaises, en comparaison à l'incidence en Europe ou dans certains pays comme le Canada ou les Etats-Unis. (12)

1.3 Facteurs de risque

Afin d'optimiser le dépistage du cancer du sein, des facteurs de risque sont aujourd'hui identifiés. En voici une liste telle que définis par l'HAS (Haute Autorité de Santé) :

- Facteurs de risque faible :
 - l'exposition hormonale prénatale
 - la contraception hormonale courante
 - le diabète de type II
 - l'obésité post ménopausique
 - les hormones endogènes post ménopausiques
 - la densité mammaire avant la ménopause
 - l'alcool

D'autres facteurs n'ont pas été retenus comme à risque : la nulliparité, la première grossesse après 30 ans, l'absence d'allaitement, le tabagisme actif ou passif, les prothèses en silicone, les déodorants, la prise de biphosphonates ou de statines.

- Facteurs de risque modéré, voire modeste
 - antécédent personnel de cancer du sein invasif
 - antécédents familiaux de cancer du sein invasif
 - antécédent d'irradiation thoracique médicale à haute dose (dont antécédent personnel de maladie de Hodgkin)
 - antécédent de carcinome canalaire in situ
 - antécédent de carcinome lobulaire in situ
 - densité mammaire radiologique après la ménopause supérieure à 75 %
 - antécédent de lésions mammaires avec atypie (hyperplasie canalaire atypique, hyperplasie lobulaire atypique)
 - traitement hormonal substitutif de la ménopause

Ces derniers sont associés à des caractéristiques de mauvais pronostic du cancer justifiant potentiellement, du point de vue épidémiologique, un dépistage spécifique, pour lesquels il est nécessaire de poursuivre l'évaluation à la recherche de stratégies de dépistage efficaces et sûres. (13)

1.4 Dépistage

En France, le dépistage du cancer du sein fait l'objet de recommandations et de larges campagnes de sensibilisations. La mammographie de dépistage peut être prescrite dans le cadre du programme national de dépistage organisé tous les 2 ans depuis 10 ans, ou en dehors de ce cadre pour un dépistage individuel (*ou démarche de détection individuelle*). Entre 2009 et 2010, plus de 4,7 millions de femmes ont bénéficié de ce dépistage. Pour l'année 2007, ce dépistage organisé a permis la découverte de 14 500 cancers du sein, soit un taux de 6,7 cancers pour 1000 femmes dépistées.

Relativement à une démarche de détection individuelle, laquelle ne fait pas l'objet d'un recueil spécifique ni d'évaluation, la participation au programme de dépistage organisé permet de bénéficier de garanties supérieures en termes de qualité et de performance :

- système d'invitation systématique des femmes de la tranche d'âge ciblé et prise en charge à 100 % par l'assurance maladie ;
- examen clinique des seins proposé lors de la visite de dépistage pour minimiser le risque de ne pas détecter un cancer radio-oculte ;
- seconde lecture systématique des mammographies considérées comme normales ou bénignes par un radiologue indépendant du premier (en 2010, 6,2 % des cancers dépistés ont été détectés par la seconde lecture) ;
- agrément et formation spécifique des radiologues ;

- bilan diagnostique immédiat en cas de mammographie positive, pour minimiser le délai d'une éventuelle prise en charge et éviter une attente angoissante ;
- évaluations épidémiologique, technique et organisationnelle du programme.

L'HAS recommande un niveau d'examen différent en fonction des facteurs de risque que présente la femme.

D'une manière générale, un examen clinique mammaire annuel doit être réalisé par le médecin traitant ou le gynécologue chez toute femme, qu'elle soit à haut risque ou non, à partir de l'âge de 25 ans. En l'absence des facteurs de risque il n'y a pas lieu de réaliser une mammographie ou une échographie mammaire de dépistage en dehors de la tranche d'âge de participation au programme national de dépistage organisé, c'est-à-dire entre 50 et 74 ans. En cas de mutation du gène BRCA1 ou BRCA 2 identifiée au sein d'une famille mais non retrouvée chez une femme ayant accepté de réaliser un test familial ciblé pour connaître son statut mutationnel, aucune surveillance spécifique n'est recommandée.

En cas de traitement hormonal substitutif ou traitement hormonal de la ménopause en cours :

- si prescription avant 50 ans et en l'absence de données suffisantes pour déterminer la balance bénéfico-risque de la mammographie, aucune surveillance radiologique
- si prescription après 50 ans, aucune surveillance radiologique spécifique n'est recommandée. La femme doit être incitée à participer au programme national de dépistage organisé.

Il est recommandé de faire un dépistage et un suivi spécifique en cas :

- d'antécédent personnel de cancer du sein ou de carcinome canalaire *in situ*
- d'antécédent d'irradiation thoracique médicale à haute dose
- d'antécédent personnel d'hyperplasie canalaire atypique, d'hyperplasie lobulaire atypique ou de carcinome lobulaire *in situ*

Dans les cas les plus difficiles, les modalités de surveillance proposées à la femme peuvent être discutées dans le cadre d'une réunion de concertation pluridisciplinaire.
(14)

1.5 La consultation d'Oncogénétique

L'oncogénétique est une spécialité médicale qui étudie les liens entre l'hérédité et certains cancers. L'activité d'oncogénétique a pris un véritable essor en France grâce à un premier soutien financier apporté en 2002 par le ministère de la santé. La structuration de cette activité a ensuite été renforcée par quatre appels à projets lancés entre 2003 et 2007 et par un ajustement des financements en 2010 et 2011.

Le dispositif national d'oncogénétique s'organise tout d'abord autour de 48 établissements de santé effectuant des consultations d'oncogénétique. Certains établissements ayant mis en place des consultations délocalisées, 122 sites de consultation, se répartissant sur l'ensemble du territoire. Le dispositif comprend également 25 laboratoires, chargés de la réalisation des examens génétiques prescrits dans le cadre des consultations.

Dans la mesure du possible, la première consultation d'oncogénétique s'adresse plus particulièrement à un patient ayant développé un cancer et présentant des signes cliniques évocateurs d'une prédisposition génétique. Au sein d'une famille chez laquelle une prédisposition génétique est pressentie, il s'agit de la personne qui présente la plus forte probabilité d'être porteuse de l'altération génétique constitutionnelle en cause. On parle alors de cas index.

La première consultation d'oncogénétique consiste à recueillir les informations médicales du cas index, à reconstituer son histoire personnelle et familiale, à construire l'arbre généalogique de la famille. Au regard de l'ensemble de ces informations, le risque potentiel de cancer de la patiente est évalué et un test génétique est éventuellement prescrit. Celui-ci est mis en œuvre à partir d'une simple prise de sang par l'un des 25 laboratoires du dispositif national d'oncogénétique. La majorité des consultations d'oncogénétique réalisées sont dédiées au syndrome sein-ovaires.

Si une altération génétique constitutionnelle est identifiée, celle-ci est responsable d'une augmentation du risque de développer un cancer. Dans ce cas, la mise en œuvre d'un test génétique peut être proposée aux autres membres de la famille (apparentés) afin de déterminer s'ils sont porteurs ou non de cette même altération génétique. L'analyse est alors plus simple et plus rapide à réaliser puisqu'elle cible spécifiquement la mutation mise en évidence chez le cas index.

A l'inverse, le diagnostic de prédisposition génétique ne peut totalement être exclu si aucune altération génétique constitutionnelle n'est identifiée. Il se peut, en effet, que la mutation en cause n'ait pu être détectée par les techniques actuelles de génétique constitutionnelle ou bien qu'elle ne soit pas encore connue ou répertoriée comme prédisposant à la survenue du cancer. Dans une telle situation, si le risque potentiel de cancer (estimé lors de la première consultation d'oncogénétique) est faible, le bilan est alors rassurant. En revanche, si les antécédents personnels et familiaux sont nombreux, une surveillance adaptée pourra alors être conseillée et une nouvelle recherche engagée chez un autre membre de la famille.

En cas de risque très élevé, la HAS recommande que soit proposés :

- une surveillance clinique tous les 6 mois à partir de l'âge de 20 ans
- un suivi par imagerie mammaire annuel à partir de l'âge de 30 ans, consistant en la réalisation d'un examen par IRM et d'une mammographie ± échographie

en cas de seins denses, et, le tout sur une période n'excédant pas 2 mois. L'examen IRM doit être réalisé en premier pour permettre d'orienter les autres examens en cas d'anomalie détectée.

En cas de risque élevé la HAS recommande de débiter la surveillance radiologique 5 ans avant l'âge du diagnostic de cancer du sein le plus jeune, chez les apparentées au premier degré et les nièces par un frère des personnes ayant développé un cancer du sein. Les modalités de cette surveillance doivent être modulées en fonction de l'âge de la patiente.

Le bilan des consultations est encourageant. Le nombre de consultations d'oncogénétique a augmenté de 244 % en 10 ans. En 2012, les laboratoires d'oncogénétique ont mis en œuvre plus de 58 000 tests génétiques, analysant 70 gènes différents. Le dispositif national d'oncogénétique a ainsi permis d'identifier, en 2012, 5 107 personnes porteuses d'une mutation les prédisposant génétiquement à un cancer. Depuis 2003, 37 601 personnes ont été identifiées comme porteuses d'une mutation les prédisposant héréditairement à un cancer, parmi lesquelles 15 024 personnes porteuses d'une mutation BRCA les prédisposant héréditairement à un risque élevé de cancer du sein et/ou de l'ovaire (syndrome seins-ovaires). (15)

1.6 Bilan initial et diagnostic

1.6.1 Examen clinique et interrogatoire du patient

Le cancer du sein est évoqué en présence soit d'une symptomatologie mammaire (masse suspecte, écoulement mamelonnaire, rétraction cutanée ou encore adénopathie axillaire) soit d'une image suspecte obtenue lors d'un dépistage.

Devant toute suspicion diagnostique, l'interrogatoire recherche :

- des signes permettant d'apprécier le potentiel évolutif de la tumeur (temps d'évolution rapide de la symptomatologie et présence de signes inflammatoires locaux) ;
- la prise éventuelle de tout traitement œstroprogestatif ou progestatif (incluant le port d'un stérilet), devant alors être interrompue. Le statut ménopausique est renseigné ;
- l'existence d'antécédents familiaux.

Les comorbidités et l'ensemble des traitements en cours sont documentés. (11)

1.6.2 Examen imagerie

En cas d'anomalie clinique, le bilan d'imagerie standard comporte une mammographie bilatérale et, si nécessaire, une échographie, notamment pour les femmes jeunes ou en cas de seins denses.

Les critères cliniques annoncent un pronostic défavorable comme l'âge jeune de la patiente, la taille de la tumeur, la présence de signes inflammatoires locaux, d'adénopathies axillaires ou sus-claviculaires cliniquement suspectes, et la présence de métastases.

1.6.3 Examen anatomopathologique et histologique

Seul l'examen anatomopathologique sur prélèvement biopsique permet de poser le diagnostic avec certitude. Cet examen permet aussi d'apprécier les éléments pronostiques et prédictifs de réponse à certains traitements.

1.6.3.1 La classification TNM du cancer du sein

Pour évaluer l'étendue d'un cancer du sein, et donc son **stade**, les médecins prennent en compte trois critères : la taille et l'infiltration de la tumeur, l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques et la présence ou non de métastases.

- La taille et l'infiltration de la tumeur

Lorsque des cellules cancéreuses apparaissent, elles forment d'abord une tumeur au niveau des canaux ou des lobules du sein (carcinome in situ). Puis, progressivement, la tumeur peut traverser la paroi (appelée membrane basale) du canal ou du lobule et devenir ainsi infiltrante (on dit aussi invasive). Étudier la taille et l'infiltration de la tumeur donne donc une indication sur le degré d'évolution de la maladie.

- L'atteinte ou non des ganglions lymphatiques

Les cellules cancéreuses peuvent s'échapper du sein et se disséminer ailleurs. Les ganglions lymphatiques de l'aisselle, appelés ganglions axillaires sont les premiers à être potentiellement touchés. Lors de l'examen clinique, le médecin recherche systématiquement les ganglions anormaux en palpant les différents endroits où ils peuvent se trouver (essentiellement dans l'aisselle). Pour déterminer ou confirmer si des ganglions contiennent des cellules cancéreuses, il faut dans un second temps les analyser au microscope, après les avoir prélevés. Si des ganglions sont atteints, cela signifie que la maladie a commencé à se disséminer. Le nombre de ganglions envahis et leur emplacement permet d'en savoir plus sur le degré de propagation du cancer.

- La présence ou non de métastases

Les cellules cancéreuses peuvent envahir d'autres organes que les ganglions lymphatiques et y développer des métastases. Les organes les plus souvent touchés par des métastases lors d'un cancer du sein sont le foie, les os et les poumons.

Ainsi ces 3 critères permettent de définir le stade du cancer selon la classification TNM de l'Union internationale contre le cancer et de l'American Joint Committee on

Cancer (7ème édition). TNM signifie en anglais « Tumor, Nodes, Metastasis » (soit tumeur, ganglions, métastases en français). (Annexe 1)

L'examen clinique réalisé avant tout traitement permet de définir un stade du cancer dit stade pré-thérapeutique, on parle de classification cTNM (« c » pour clinique). Après la chirurgie, l'examen anatomopathologique des tumeurs et l'analyse microscopique des ganglions prélevés permet de définir un stade du cancer dit stade anatomopathologique, on parle de classification pTNM (« p » pour post-chirurgical).

En fonction des caractéristiques observées lors de cet examen, une annotation par lettre ou par chiffre est portée pour T, N ou M :

- Tx (la tumeur ne peut pas être évaluée) à T4 pour la taille de la tumeur ;
- Nx (l'envahissement des ganglions ne peut pas être évalué) à N3 pour le degré d'envahissement des ganglions ;
- Mx (renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance), M0 et M1 pour la présence ou non de métastase à distance.

Si les caractéristiques observées lors de cet examen anatomopathologique sont différentes de celles observées lors de l'examen clinique réalisé avant tout traitement, le stade est réévalué après la chirurgie. Le stade des cancers du sein au moment du diagnostic est exprimé par un chiffre romain allant de 0 (is) à IV.

1.6.3.2 Grade histo-pronostique d'Ellis Elston

Le pathologiste examine au microscope la tumeur et évalue trois paramètres morphologiques : l'architecture tumorale, la forme et la taille du noyau de la cellule et l'activité mitotique qui reflète la vitesse à laquelle les cellules cancéreuses se développent.

- **L'architecture cellulaire :**

En devenant cancéreuse, la cellule perd progressivement sa fonction d'origine, elle se met à se développer plus rapidement que les autres et finit par changer d'apparence. On dit alors qu'elle est indifférenciée, c'est-à-dire qu'elle a perdu toutes ses caractéristiques d'origine.

Il y a plusieurs degrés de malignité. Plus une cellule cancéreuse ressemble aux cellules normales (elle est dite alors bien différenciée), moins elle est agressive. Plus une cellule s'est modifiée par rapport aux cellules normales (elle est alors indifférenciée), plus elle agressive.

- **La forme du noyau :**

En devenant cancéreuse, le noyau de la cellule peut changer de taille et de forme.

- **Le nombre de cellules en division ou activité mitotique :**

Plus une cellule cancéreuse se développe vite, plus elle se divise rapidement et plus le risque de propagation du cancer dans l'organisme augmente. Ce critère est étroitement lié au nombre de cellules qui se divisent. L'aspect microscopique d'une cellule en mitose est caractéristique. Le pathologiste va compter, sur une surface définie, le nombre de cellules qui se divisent.

Chacun de ces 3 critères est évalué et une note allant de 1 à 3 lui est attribuée. (Tableau 1)

DIFFERENCIATION	Scores
> 75 % : tumeur bien différenciée	1
10-75 % : tumeur moyennement différenciée	2
< 10 % : tumeur peu différenciée	3
PLEIOMORPHISME NUCLEAIRE (degré d'atypie, apprécié sur la population tumorale prédominante)	Scores
Noyaux petits, réguliers, uniformes	1
Pléiomorphisme modéré	2
Variations marquées de taille, de forme avec nucléoles prédominants	3
NOMBRE DE MITOSES (à compter sur 10 champs au grossissement x 400)	Scores
0 à 6 mitoses	1
7 à 12 mitoses	2
> 12 mitoses	3
Grades	Total des scores
Grade I	3, 4, 5
Grade II	6, 7
Grade III	8, 9

Tableau 1: grades histologiques d'Elston et Ellis

Le grade d'un cancer correspond à la somme des notes obtenues pour chacun des trois critères. On obtient ainsi un score global classé de I à III qui correspond au grade histopronostique d'Elston-Ellis. Lorsqu'on obtient les scores 3, 4 et 5, on parle de grade I ; pour des scores de 6 et 7, on parle de grade II et pour des scores 8 et 9, on parle de grade III.

De manière générale :

- Le grade I correspond aux tumeurs les moins agressives ;
- Le grade III correspond aux tumeurs les plus agressives ;
- Le grade II est un grade intermédiaire entre les grades 1 et 3.

Le grade est souvent exprimé par la lettre G ou SBR (pour Scarff-Bloom-Richardson, classification initiale), suivie des chiffres I, II ou III. Le grade peut aussi être exprimé en termes de « bas grade » pour les tumeurs les moins agressives et « haut grade » pour les tumeurs les plus agressives.

1.6.3.3 Analyse des marqueurs par immunohistochimie

En cas de tumeur infiltrante, le niveau d'expression des récepteurs hormonaux (RH) aux estrogènes (RE) et à la progestérone (RP) est recherché tout comme le statut HER2 et l'index Ki67.

La méthode utilisée est l'immunohistochimie (ICH). Le principe de cette technique est de mettre en évidence certaines protéines cellulaires, qu'elles soient cytoplasmiques, membranaires ou nucléaires, spécifiques pour un type ou une fonction cellulaire, à l'aide d'une réaction antigène – anticorps. Le complexe formé est rendu visible, donc localisable, par un marqueur coloré.

La recherche de RE et RP est donc réalisée par une étude ICH de la pièce de biopsie, à l'aide d'anticorps monoclonaux. Le marquage est nucléaire. Si plus de 10 % des cellules sont marquées, l'analyse ICH est considérée comme positive. La présence de RH est de meilleur pronostic que leur absence. L'intensité est également évaluée en tant que facteur prédictif d'efficacité de l'hormonothérapie, mais non comme un facteur pronostique.

L'ICH apprécie également la surexpression ou non d'*Human Epidermal Growth Factor Receptor-2* (HER2) et précise le pourcentage de cellules marquées et l'intensité du marquage. Le seuil est positif à partir de 30 % de cellules marquées (*et une intensité de marquage 3+*).

Au cas où le statut HER2 est intermédiaire avec l'immunohistochimie (intensité de marquage 2+, ou marquage membranaire entre 10 et 30%), les récepteurs sont recherchés par immunofluorescence au niveau des noyaux cellulaires (technique de FISH ou Fluorescent in situ hybridization). L'expression du gène HER2 est un facteur de mauvais pronostic. (16)

Le Ki-67 est une protéine présente dans le noyau des cellules qui se divisent, mais qui est absente durant les autres phases de vie de la cellule. L'indice de marquage de ce facteur de prolifération indique le pourcentage des cellules présentant cette protéine. L'analyse de la proportion des cellules en phase de division est en effet un moyen de déterminer le niveau de prolifération de la tumeur. Les tumeurs très proliférantes se développent plus vite et présentent un pronostic plus défavorable que les tumeurs peu proliférantes. Cependant, les tumeurs très proliférantes répondent mieux à la chimiothérapie. Néanmoins, la mesure de ce marqueur nécessite une standardisation de technique et de lecture pour une utilisation fiable en routine. (17)

1.6.4 Biologie

Le bilan biologique associé comporte une numération fonction sanguine (NFS), exploration des fonctions hépatiques (phosphatases alcalines, gamma GT, transaminases, bilirubine) et rénales (créatininémie, protéinurie, ionogramme sanguin) et calcémie. Notons que le dosage sanguin des marqueurs tumoraux (ACE, CA15-3) est utile à titre de référence seulement lorsque le diagnostic est posé.

La recherche de métastases est systématique en présence de signes d'appel cliniques, d'adénopathies axillaires, d'une tumeur volumineuse ou de marqueurs tumoraux biologiques évocateurs. Cette exploration complémentaire comporte une radiographie thoracique, une échographie abdominale ainsi qu'une scintigraphie osseuse.

1.7 La prise en charge du cancer du sein *in situ*

La prise en charge du cancer du sein est multidisciplinaire. Ainsi, médecin généraliste, gynécologue, oncologue médical, oncologue radiothérapeute, chirurgien et chirurgien plasticien, radiologue, médecin algologue sont concernés. Les professionnels de santé paramédicaux comme les infirmiers, kinésithérapeutes et diététiciens jouent aussi un rôle important. Enfin, psychologues et assistants sociaux peuvent intervenir pour accompagner la patiente et son entourage dans cette épreuve.

Les modalités de la prise en charge sont définies, en accord avec la patiente, sur la base de l'avis rendu en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le médecin traitant assure la surveillance de la patiente en ambulatoire, en lien avec l'équipe spécialisée. La participation à des essais cliniques doit être encouragée.

En France, l'annonce du diagnostic s'inscrit dans le cadre du dispositif d'annonce défini par le plan cancer. Ce dispositif s'articule autour de 4 temps :

- Un temps médical, sous forme d'une ou plusieurs consultations, comprenant l'annonce du diagnostic et de la proposition de stratégie thérapeutique définie lors de la réunion de concertation pluridisciplinaire et adressée au médecin traitant de la patiente. Cette proposition de traitement est expliquée et proposée à la patiente. Cette stratégie thérapeutique lui sera remise sous forme d'un programme personnalisé de soins ;
- Un temps d'« accompagnement soignant » ;
- L'accès à une équipe impliquée dans les soins de support ;
- Un temps de coordination avec la médecine de ville.

Trois types de traitements sont utilisés pour traiter les cancers du sein : la chirurgie, la radiothérapie, les traitements médicamenteux (chimiothérapie, hormonothérapie et thérapies ciblées). Ces traitements peuvent être utilisés seuls ou associés les uns aux autres.

Le choix des traitements dépend des caractéristiques du cancer en particulier :

- la localisation de la tumeur dans le sein ;
- si le cancer est unifocal ou multifocal ;
- son type histologique, c'est-à-dire le type de cellules impliquées ;
- son stade, c'est-à-dire son degré d'extension ;
- son grade, c'est-à-dire son degré d'agressivité ;
- s'il est ou pas hormonosensible, c'est-à-dire si sa croissance est stimulée par les RE ou RP
- s'il est ou pas HER2 positif, c'est-à-dire si ses cellules présentent à leur surface une quantité importante de protéines HER2 qui ont pour propriété de favoriser la croissance des cellules tumorales.

Sont également pris en compte : l'âge, le statut ménopausique, les antécédents personnels médicaux et chirurgicaux, les antécédents familiaux, l'état de santé global, les contre-indications éventuelles à certains traitements mais aussi les préférences de la patiente. Par exemple, avant l'introduction de certaines molécules potentiellement cardiotoxiques (anthracyclines et trastuzumab), la mesure de la fraction d'éjection ventriculaire isotopique ou échographique doit être réalisée.

Les soins de supports sont définis comme étant « l'ensemble des soins et soutiens nécessaires aux personnes malades tout au long de la maladie conjointement aux traitements onco-hématologiques spécifiques, lorsqu'il y en a ». Ils doivent être accessibles à tous les patients atteints de cancer quel que soit le lieu de leur prise en charge y compris à leur domicile. Ces soins visent à assurer la meilleure qualité de vie possible aux patients sur les plans physique, psychologique et social en tenant compte de la diversité de leurs besoins et ceux de leurs proches.

L'évaluation des besoins est réalisée dès l'annonce de la maladie et implique tous les soignants et le recours parfois à des experts (équipes douleur, psycho-oncologie, nutrition, soins palliatifs, service social, rééducation et réadaptation fonctionnelle, socio-esthétique). Il s'agit notamment de prévenir ou de traiter les troubles de la nutrition, d'évaluer et prendre en charge la fatigue pour laquelle un état dépressif sous-jacent sera entre autres causes recherché, ou encore de pouvoir faire bénéficier le patient et ses proches d'un soutien psychologique à tout moment. Enfin, une vigilance particulière est recommandée dans certaines situations à risque telles que le sujet âgé ou certains moments clés de la pathologie, notamment lors de l'annonce d'une rémission, d'une récurrence.

La recherche d'une symptomatologie douloureuse doit être systématique. Son évaluation vise à déterminer son caractère aigu ou chronique, ses mécanismes d'action (douleurs par excès de nociception, douleurs neuropathiques ou douleur mixte), son étiologie (douleur due à la tumeur cancéreuse elle-même ou aux thérapeutiques) et son retentissement sur la qualité de vie (anxiété, dépression, troubles du sommeil). Le traitement est alors adapté en fonction des mécanismes d'action, du contexte et du terrain.

1.7.1 La chirurgie

1.7.1.1 Chirurgie tumorale

L'intervention peut être soit une chirurgie conservatrice qui sera toujours indiquée dès que possible. On parle alors de mastectomie partielle ou de tumorectomie. Soit une chirurgie non conservatrice ou mastectomie totale.

Le choix entre les deux options dépend de la tumeur elle-même mais aussi de la patiente. Si la tumeur le permet, il y a possibilité de réaliser une exérèse unicentrique, avec berges saines et résultats esthétiques acceptables. Le choix entre une chirurgie conservatrice ou non est réalisé en concertation avec la patiente, après une information complète sur les avantages et inconvénients de chacune des deux options. Le cancer du sein inflammatoire constitue une contre-indication à une chirurgie d'emblée.

En cas de mastectomie totale, la patiente est informée des modalités techniques de la reconstruction mammaire. Si une radiothérapie et/ou chimiothérapie postopératoires sont indiquées, la reconstruction immédiate n'est pas recommandée.

La patiente doit être prévenue de l'éventualité d'une nouvelle intervention en cas de berges de résection atteintes ou de marges insuffisantes.

En cas de mastectomie partielle, un ou plusieurs clips radio-opaques sont laissés en place lors de l'intervention et permettent de guider l'irradiation postopératoire.

1.7.1.2 Chirurgie ganglionnaire de l'aisselle et « technique du ganglion sentinelle »

En cas de carcinome infiltrant, la chirurgie mammaire s'accompagne d'un geste chirurgical axillaire homolatéral :

- soit par la « technique du ganglion sentinelle » qui consiste à repérer le ou les premier(s) ganglion(s) recevant le drainage lymphatique axillaire du sein (« ganglion sentinelle ») et à en faire l'exérèse. Le curage axillaire n'est alors indiqué qu'en cas de ganglion sentinelle envahi. Il peut donc nécessiter une seconde intervention chirurgicale. Cette technique est indiquée pour les tumeurs infiltrantes de petite taille et en l'absence d'adénopathie axillaire palpable ou suspecte à l'échographie ;
- soit par exérèse des ganglions axillaires (dissection axillaire comportant un minimum de 8 à 10 ganglions).

Pour les carcinomes *in situ*, un geste axillaire peut être indiqué (alors réalisé selon la technique du ganglion sentinelle) en particulier en cas de lésion palpable ou de suspicion de micro-invasion.

1.7.1.3 L'examen anatomopathologique des prélèvements

C'est à ce moment que l'on réalise l'ensemble des analyses histologiques. L'examen anatomopathologique permet de confirmer le diagnostic de malignité et de recueillir certains éléments nécessaires au choix des traitements postopératoires en tant que critères pronostiques et/ou prédictifs de réponse au traitement :

- type histologique,
- contingent *in situ*
- taille histologique
- grade histopronostique (selon Ellis-Elston)
- état des berges après chirurgie conservatrice
- présence d'embolies vasculaires péri-tumoraux
- caractère uni ou multifocal
- nombre de ganglions envahis sur nombre de ganglions prélevés

Pour mémoire, en cas de tumeur infiltrante on mesure le niveau d'expression des récepteurs hormonaux et des récepteurs HER2. L'examen anatomopathologique sur la pièce opératoire permet de définir le stade pTNM de la tumeur.

1.7.2 La Radiothérapie

1.7.2.1 Irradiation locale

- Irradiation mammaire (après mastectomie partielle)

Après une mastectomie partielle, une irradiation de la glande mammaire est indiquée. La radiothérapie est précédée d'une étape de préparation : repérage clinique et par imagerie des volumes cibles et calcul dosimétrique.

Le schéma thérapeutique de référence prévoit une dose de 50 Gy (Gray) délivrée en 25 fractions de 2 Gy, 5 jours par semaine pendant 5 semaines. D'autres schémas peuvent être utilisés dans certains cas afin de raccourcir la durée totale du traitement.

En cas de facteurs de risque de récurrence (tels qu'un âge inférieur à 60 ans, un grade histopronostique élevé, une atteinte des berges, la présence d'embolies vasculaires péri-tumoraux), une dose additionnelle de 10 à 16 Gy (encore appelée « surimpression » ou « boost ») est délivrée en 1 à 2 semaines dans le lit tumoral. Elle peut être faite par irradiation externe ou par curiethérapie.

- Irradiation de la paroi thoracique (après mastectomie totale)

Après une mastectomie totale, l'irradiation de la paroi thoracique n'est pas indiquée en cas de carcinome *in situ*. Pour les tumeurs infiltrantes, son indication est appréciée selon les facteurs de mauvais pronostic éventuellement associés (en particulier en cas d'envahissement ganglionnaire confirmé, d'âge jeune, d'une

multifocalité, de la présence d'embolies vasculaires, de grade histopronostique élevé ou encore selon la taille histologique).

1.7.2.2 Irradiation ganglionnaire

Il n'y a aucune indication d'irradiation ganglionnaire dans les carcinomes *in situ*. Pour les carcinomes infiltrants, une irradiation du sommet de l'aisselle incluant la région sus-claviculaire peut être discutée, en particulier en cas d'envahissement axillaire, ou selon le quadrant atteint, et les facteurs pronostiques associés.

La radiothérapie de l'ensemble de l'aisselle n'est pas effectuée en routine, en dehors de cas particuliers discutés en réunion de concertation pluridisciplinaire. Le délai d'initiation de la radiothérapie est associé au risque de récurrence locorégionale. Le délai maximum après chirurgie, en l'absence de chimiothérapie adjuvante, doit être inférieur à 12 semaines. Si une chimiothérapie et une radiothérapie adjuvantes sont indiquées, la chimiothérapie est le plus souvent réalisée en premier. Dans ce cas, la radiothérapie doit être débutée au plus tard 6 mois après la chirurgie et au maximum 5 semaines après la chimiothérapie.

1.7.3 Les traitements médicamenteux

Les traitements de référence sont l'hormonothérapie et la chimiothérapie. Le choix du traitement est établi en tenant compte des critères prédictifs de réponse aux différents traitements et des facteurs pronostiques associés.

1.7.3.1 Traitement médical préopératoire (néoadjuvant)

En cas de cancer infiltrant, volumineux et/ou inflammatoire, un traitement systémique néoadjuvant est parfois indiqué en vue d'une première réduction du volume tumoral. Il peut être discuté en cas de cancer d'emblée inopérable, ou selon la taille de la tumeur pour permettre l'accès à une chirurgie partielle.

1.7.3.2 Traitement médical postopératoire (adjuvant)

En cas de carcinome infiltrant, un traitement médical postopératoire (adjuvant) peut être indiqué. Les traitements de référence sont la chimiothérapie et l'hormonothérapie. Son indication et le choix du traitement sont discutés en fonction des facteurs pronostiques et des facteurs prédictifs de réponse aux traitements.

1.7.3.3 Chimiothérapies et thérapies ciblées

Le traitement est débuté dans les 3 à 6 semaines après la chirurgie. Plusieurs molécules peuvent être utilisées, généralement en association.

En l'absence de contre-indications, la chimiothérapie adjuvante des cancers du sein est réalisée avec des molécules appartenant à la classe des anthracyclines et des taxanes. Les schémas d'administration peuvent varier d'un protocole de traitement à l'autre. Ils comprennent habituellement 4 à 6 cures, le plus souvent espacées de 21

jours. Le Tableau 2 nous indique les principaux agents de chimiothérapie utilisés dans le cancer du sein *in-situ*. (18)

Une thérapie ciblant le récepteur HER2 n'est indiquée qu'en association avec une chimiothérapie, sans anthracycline, et en cas de surexpression significative de HER2. C'est le cas du trastuzumab (Herceptin), anticorps monoclonal humanisé, qui peut être ajouté à la chimiothérapie néoadjuvante et poursuivi en monothérapie comme traitement adjuvant. Cependant, la HAS souligne l'augmentation du risque cardiaque de l'association concomitante de trastuzumab/anthracycline. (19)

Des facteurs de croissance hématopoïétiques peuvent être indiqués. La chimiothérapie nécessite le plus souvent la pose d'une voie veineuse centrale, avec ou sans chambre implantable. La chambre implantable ne nécessite pas de soins particuliers en dehors des cures et ne limite pas la réalisation des activités quotidiennes.

Tableau 2 : principales chimiothérapies utilisées dans le cancer du sein in-situ

Anthracyclines (antinéoplasique)	Inhibiteurs de topo-isomérases.	<i>Doxorubicine Epirubicine</i>
Taxanes (antinéoplasique)	Alcaloïdes de l'if qui appartiennent au groupe des poisons du fuseau.	<i>Docétaxel Paclitaxel Paclitaxel</i>
Antipyrimidiques (antinéoplasique)	Les antipyrimidiques interrompent la synthèse des acides nucléiques. Leur chef de file le 5-fluoro-uracile ou 5-FU, est un élément essentiel de nombreux protocoles de chimiothérapie et de radiothérapie.	<i>Fluorouracil (5-FU)</i>
Cyclophosphamide (Agent Alkylant)	Le cyclophosphamide fait partie des agents alkylants appartenant au groupe des moutardes azotées.	<i>Cyclophosphamide</i>
Méthotrexate	Le méthotrexate est un antifolique indiqué dans les adénocarcinomes mammaires en traitement adjuvant ou après rechute.	<i>Méthotrexate</i>

Avant chaque cure, le bilan standard comprend un examen clinique, une évaluation de la tolérance aux cures précédentes, un hémogramme dont l'interprétation tient compte de l'administration ou non de facteurs de croissance. En fonction des résultats de ce bilan, l'équipe spécialisée peut décider le report ou l'ajustement de la cure de chimiothérapie. (19)

1.7.3.4 Hormonothérapie

L'hormonothérapie ne peut être indiquée qu'en cas de tumeur hormonosensible, exprimant au moins un des 2 récepteurs hormonaux. On distingue :

- le tamoxifène, inhibition compétitive des récepteurs aux œstrogènes ;
- les inhibiteurs de l'aromatase (inhibition de la synthèse des œstrogènes par blocage de l'enzyme aromatase) stéroïdiens et non stéroïdiens (ex : *Anastrozole*) ;
- la suppression de la synthèse ovarienne des œstrogènes chez les femmes non ménopausées peut être discutée par un analogue de la LH-RH (situation hors AMM) voire par chirurgie ou irradiation.

Le choix de l'hormonothérapie est orienté selon le statut ménopausique de la patiente. Il n'y a pas d'indication aux inhibiteurs de l'aromatase chez la femme non ménopausée. Il est habituel d'administrer l'hormonothérapie après la chimiothérapie et la radiothérapie si elles sont indiquées. (18)

1.7.3.5 Prise en charge des effets secondaires

Après une chirurgie, les principales complications sont des troubles de la cicatrisation, troubles sensitifs suite au curage axillaire et douleurs locales.

Suite à la radiothérapie, les effets secondaires les plus fréquents sont : érythème cutané, œdème du sein, douleurs et fatigue. Après 6 mois, des séquelles peuvent survenir au niveau des volumes irradiés comme une fibrose, télangiectasies, séquelles esthétiques, douleurs, pneumopathie radique et toxicités cardiaques.

Les principaux troubles devant faire évoquer une toxicité liée à la chimiothérapie ou à la thérapie ciblée sont :

- hématologique (neutropénie, thrombopénie et anémie),
- digestif (nausées vomissements)
- stomatites
- alopecie
- aménorrhée

D'autres sont spécifiques à la molécule administrée, tels que les effets cardiologiques liés aux anthracyclines et à certaines thérapies ciblées dont le trastuzumab. Cette toxicité nécessite une surveillance clinique.

L'hormonothérapie peut entraîner des troubles vasomoteurs. L'utilisation du tamoxifène est notamment associée à une augmentation de risque de cancer de l'endomètre et d'accident thromboembolique. L'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase et la suppression de la synthèse ovarienne des oestrogènes chez la femme jeune sont notamment associées à un risque d'ostéoporose nécessitant une surveillance par ostéodensitométrie et le cas échéant la mise en route d'un traitement. L'utilisation des inhibiteurs de l'aromatase s'accompagne souvent de douleurs articulaires.

Enfin, le lymphoedème peut être une conséquence d'un traitement chirurgical de l'aisselle ou d'une radiothérapie axillaire. Son apparition peut être tardive (plusieurs années). Le lymphoedème ne doit être attribué à un effet secondaire du traitement qu'après élimination du diagnostic de récurrence. Quelques données suggèrent que la compression et le drainage lymphatique manuel peuvent améliorer le lymphoedème. Un manchon compressif doit être porté quotidiennement du matin au soir pour être efficace. Aucun traitement médicamenteux n'a d'efficacité prouvée. (20)

L'apparition d'un effet indésirable ne contre-indique pas nécessairement la réalisation d'une nouvelle cure mais peut nécessiter un ajustement de dose. Leur prise en charge est une priorité et s'inscrit dans le protocole de suivi de la patiente.

1.7.3.6 Conseils aux patientes

Une femme sur deux prend du poids après un traitement du cancer du sein, ce qui constitue un facteur de moins bon pronostic. Il est donc primordial d'instaurer une alimentation équilibrée et maintenir une activité physique régulière pour l'éviter.

La chimiothérapie nécessite le plus souvent la pose d'une voie veineuse centrale, avec chambre implantable. Celle-ci ne nécessite pas de soins particuliers en dehors des cures et ne limite pas la réalisation des activités quotidiennes.

Après un curage axillaire du côté traité ou en cas de lymphoedème, il convient de prendre les précautions quotidiennes (éviter le port de charges lourdes, les mouvements répétitifs, éviter les prises de sang, la prise de pression artérielle et les injections au niveau du bras homolatéral au curage) et consulter un médecin en présence de signes de lymphangite.

Les symptômes liés à la ménopause induite peuvent être les mêmes que ceux de la ménopause naturelle. La chute brutale de la production d'estrogènes peut donner lieu à des symptômes soudains et intenses, comme les bouffées de chaleur. La perte des niveaux d'androgènes ovariens peut provoquer un déclin de la libido. L'impact émotionnel de la ménopause induite peut aussi être plus important que celui de la ménopause naturelle.

1.7.3.7 Suivi

Chez les femmes asymptomatiques, la réalisation d'autres examens biologiques ou d'imagerie n'apporte pas de bénéfice en termes de survie.

Les patientes sont suivies au rythme d'un examen clinique tous les 3 à 4 mois, puis tous les 6 mois jusqu'à la 5^e année, puis 1 fois par an. Une mammographie bilatérale est recommandée tous les ans.

Notons que dans le cancer du sein métastatique, les patientes doivent être vues à une fréquence bi ou trimestrielle en cas de traitement hormonal, et tout le premier ou deuxième cycle de chimiothérapie.

Suite à une mastectomie, la surveillance post-reconstruction mammaire recommandée est clinique avec inspection et palpation des sites mammaires selon un rythme annuel ou biennal. Aucune imagerie systématique n'est recommandée.

Ainsi, le cancer du sein est à l'heure actuelle considéré comme une maladie hétérogène, caractérisée par une grande variabilité dans ses présentations histo-cliniques, son potentiel évolutif ainsi que sa sensibilité thérapeutique. Cette hétérogénéité est le reflet d'une très grande diversité dans les altérations moléculaires impliquées que les technologies d'analyses à haut débit, développées depuis le début des années 2000, sont en train de révéler. L'existence d'une telle hétérogénéité, mal appréhendée par les classifications histo-cliniques, pointe les limites des approches thérapeutiques anciennes mais toujours largement en vigueur, dans lesquelles les mêmes stratégies médicales sont appliquées à l'ensemble des patientes présentant une tumeur de même stade. En réponse à cette problématique, une approche personnalisée de la médecine préconise l'utilisation du profil génétique des individus pour guider les décisions concernant la prévention, le diagnostic et le traitement. La segmentation qui en découle, basée sur des critères moléculaires, doit permettre d'optimiser l'intérêt d'une intervention préventive, diagnostique ou thérapeutique spécifique dans un sous-groupe donné, le plus apte à en bénéficier. Pour cela, la médecine personnalisée fait appel à l'identification et l'utilisation d'un ou de plusieurs biomarqueurs. Les biomarqueurs, paramètres déjà utilisés pour les analyses histo-chimiques dans le cancer du sein, arrivent de plus en plus nombreux dans les pratiques médicales mais gagneraient à se développer et à se perfectionner comme nous allons le voir maintenant.

2 Les biomarqueurs

2.1 Définition

Selon la définition proposée par le National Institute of Health, un biomarqueur est : « une caractéristique qui est objectivement mesurée et évaluée comme un indicateur de processus biologiques normaux ou pathologiques, ou de réponses pharmacologiques à une intervention thérapeutique ». Cette définition correspond à une multitude d'opérations réalisées par des chercheurs académiques, l'industrie pharmaceutique ou des biologistes, durant les phases de recherche et développement et en pratique médicale courante (diagnostic, évaluation de la progression d'une pathologie).

Elle introduit deux notions importantes :

- un biomarqueur doit être mesuré avec fiabilité et précision ;
- le caractère potentiellement indirect du biomarqueur qui est porté par un ou plusieurs paramètres biologiques (caractéristiques génétiques, protéines, métabolites...) permettant de caractériser un état physiologique, un état pathologique, l'évolution d'une maladie ou la réponse à un traitement.

Notons que le concept de biomarqueur n'est pas nouveau : la glycémie, dosée dès 1848, est un biomarqueur reconnu tant pour caractériser le diabète que pour évaluer l'efficacité des molécules antidiabétiques. Le dosage des biomarqueurs peut correspondre à des procédures extrêmement simples comme celui de la glycémie ou du cholestérol ou à des procédures plus récentes et complexes comme l'identification d'une mutation spécifique.

Les biomarqueurs peuvent donc être des paramètres biologiques anatomiques, physiologiques, biochimiques ou moléculaires. Ils sont alors détectés dans un tissu ou un fluide biologique (tel que le sang, le fluide cérébro-spinal ou l'urine) et la présence ou l'absence ou la surexpression ou sous-expression seront les critères observés. D'un point de vue biochimique, les différents types de biomarqueurs les plus couramment utilisés sont :

- **les protéines** : utilisables tout le long du processus de découverte et de développement d'un médicament et dont l'histoire en tant que biomarqueur est la plus ancienne ;
- **les profils d'expression d'ARN** : la technique du Gene arrays (dosage de gènes) dont ils sont issus est utilisée dans la phase de découverte du médicament et durant les essais cliniques ;
- **les SNP (Single Nucleotide Polymorphisms) ou polymorphisme simple de nucléotide (mutation ponctuelle) dans l'ADN** : ils peuvent avoir une valeur diagnostique ou prédictive d'une maladie (mais jamais d'efficacité). La

nécessité de recourir à de larges populations de patients, lors de la réalisation de certains essais cliniques, a retardé leur utilisation mais celle-ci devrait s'amplifier prochainement ;

- **les petites molécules** : c'est la catégorie la moins utilisée, mais son utilisation devrait augmenter avec le succès de l'application des métabolomiques.

Suite à la démonstration récente de l'importance de la génétique sur l'action des médicaments (que ce soit en termes d'efficacité, de métabolisation...), l'industrie biotechnologique a mis au point de nombreux tests pour des biomarqueurs génomiques et c'est sur ces biomarqueurs que repose la médecine personnalisée.

2.2 Contexte du développement des biomarqueurs et médecine personnalisée

Les biomarqueurs sont le fruit d'une petite révolution installée depuis le séquençage du génome humain, au début des années 2000. Son prix n'a cessé de diminuer d'années en années, laissant la porte ouverte à des nombreux domaines d'application comme la médecine personnalisée. (Voir Figure 4)

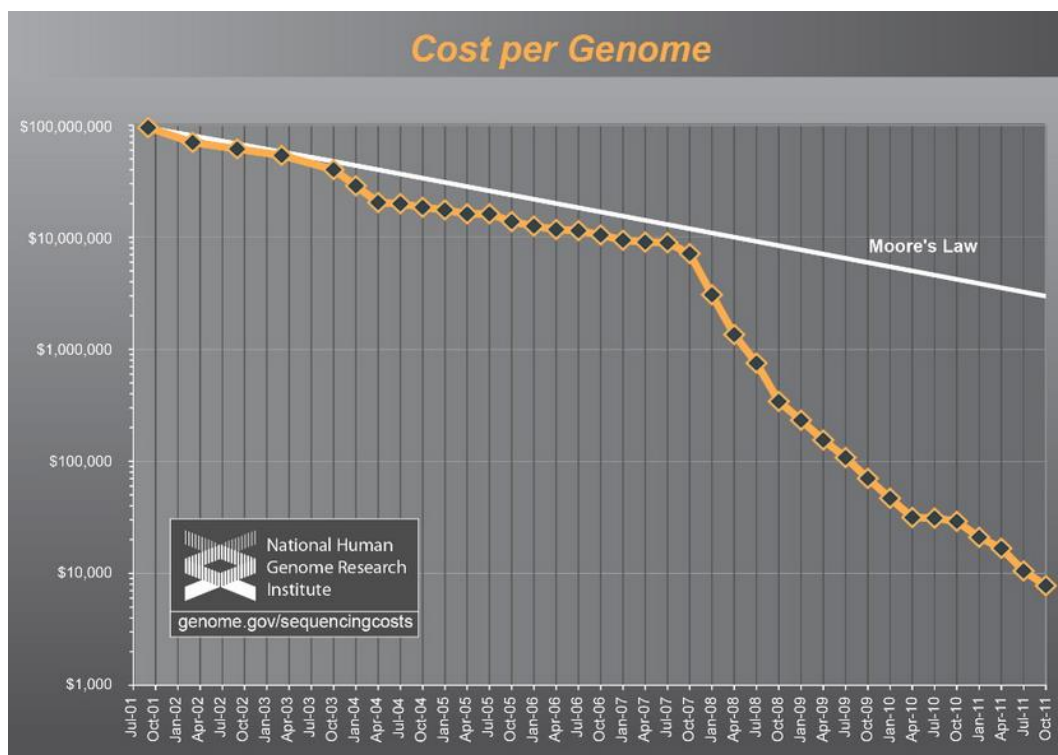


Figure 4 : Evolution du prix du séquençage total du génome (21)

Une première définition de la médecine personnalisée consiste à **donner le bon traitement, au bon patient, au bon dosage et au bon moment.**

Au début des années 2000, nous sommes encore dans l'aire des médicaments « block busters » alors largement commercialisés et lancés par l'industrie pharmaceutique, suivant un modèle « One size fits all », c'est à dire « taille unique » en français. Le constat est probant : on estime qu'un traitement, toute pathologie lourde confondue, ne sera efficace que dans 50% des cas. Dans le cancer, la prise en charge thérapeutique sera un échec dans 75% des cas. (2) (Voir Figure 5)

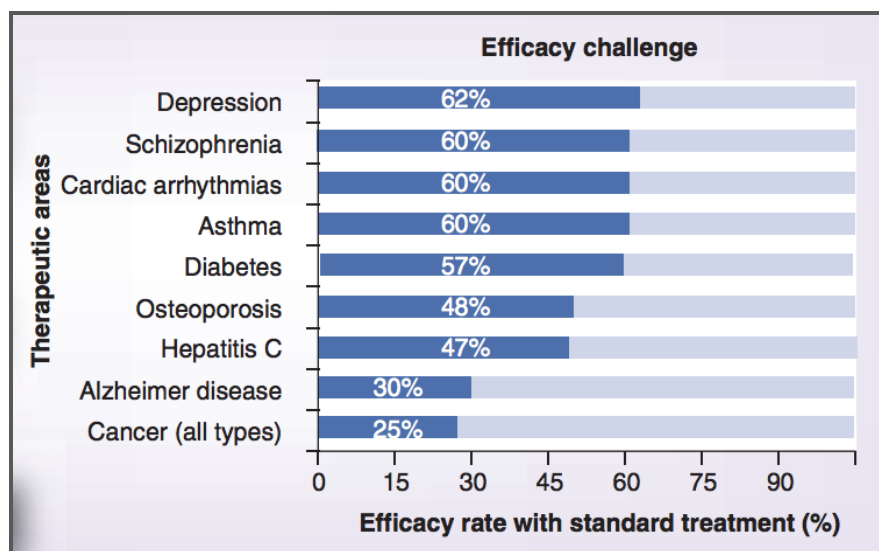


Figure 5 : efficacité des traitements actuels selon les aires pathologiques

On doit ajouter à cela le poids de la prise en charge des effets indésirables de certains traitements non adaptés aux patients. En 2007, l'étude EMIR étudiait l'incidence et le risque des effets indésirables médicamenteux en France. Les résultats ont permis de faire une analyse globale du nombre d'hospitalisations dues à des effets indésirables de médicaments. Ainsi, on a estimé le nombre annuel d'hospitalisations dues à des effets indésirables de médicaments en France à 143 915. Ce chiffre, qui implique des coûts considérables, n'a pas évolué depuis 1998 (22). Une autre étude a démontré que 1,8 million de personnes ont été hospitalisées pour des effets indésirables en 1994 aux Etats Unis, avec plus de 100 000 morts. Ces effets indésirables provoqueraient un coût pour les hôpitaux pouvant aller de 1,58 à 4 milliards de dollars par an. (23)

Enfin, la notion de médecine personnalisée prend tout son sens à l'heure où la R&D se voit ralentir en raison de coûts de plus en plus élevés et de contraintes réglementaires toujours plus rigoureuses. Alors que dans les années 90, 30 à 40 nouvelles molécules étaient approuvées par an par la FDA, ce nombre a chuté à 14 en 2007, et ce pour un coût de plus de deux fois supérieur (\$800 millions et \$1,2 milliard) diminuant ainsi la productivité par deux.

Dans ce contexte, les biotechnologies apparaissent comme un levier. Bien plus productives en termes de R&D, elles représentent 70 % du pipeline de Phase III en 2007 et entre 40 et 50 % des nouvelles molécules approuvées par la FDA. (24)

2.3 La pharmacogénomique, discipline d'application des biomarqueurs

Dans un rapport sur la génomique au Sénat, Frank Serusclat définit la pharmacogénomique comme « l'étude des mécanismes génétiques des variations individuelles de la réponse aux xénobiotiques et, plus particulièrement, aux médicaments. »

La pharmacogénomique englobe la pharmacogénétique en identifiant les variations du génome responsables des modifications des réponses de l'organisme. Elle s'adresse au gène lui-même et non plus seulement à son expression.

Les tests sur des biomarqueurs pharmacogénétiques permettent d'identifier les polymorphismes génétiques. Sur les trois milliards de bases du génome humain, 99,9 % sont identiques d'un individu à l'autre. Les variations ou polymorphismes des 0,1 %, pourtant infime, représentent trois millions de nucléotides et sont à la base des différences entre les individus. Parmi celles-ci figure la sensibilité aux médicaments. Ces connaissances sont appliquées ou applicables à l'adaptation de certains traitements à chaque patient, en s'écartant ainsi des normes habituelles. (25)

2.4 Finalités d'un biomarqueur

Plusieurs finalités sont accordées aux biomarqueurs dans le domaine biomédical. La place des différents biomarqueurs au sein de la chaîne de valeur du médicament sont présentés dans l'Annexe 2.

- **Biomarqueur prédictif** permet d'identifier la présence d'une pathologie et de définir la population cible / répondeurs à la thérapeutique ;
- **Biomarqueur pronostic** permet de déterminer l'évolution de la maladie ;
- **Biomarqueur mécanistique** d'identifier un mécanisme physiopathologique ;
- **Biomarqueur de stade** permet de faire la distinction entre les différents stades de la maladie ;
- **Biomarqueur d'efficacité** reflète le résultat bénéfique du traitement ;
- **Biomarqueur de toxicité** rend compte de l'effet toxicologique du médicament sur les systèmes in vitro et in vivo ;
- Enfin, comme précisé ci-dessus, le **biomarqueur pharmacogénomique** permet l'étude des mécanismes génétiques et des variations individuelles de la réponse aux médicaments.

Parmi ces définitions, on peut distinguer deux types de biomarqueurs qui suivront des règles différentes de développement et de validation :

- le biomarqueur utilisé indépendamment d'un médicament spécifique comme les tests de diagnostic ou de suivi clinique ;
- le biomarqueur « compagnon » d'un médicament. Dans cette catégorie, deux types de biomarqueurs peuvent être distingués :
 - les biomarqueurs utilisés une seule fois avant la prescription d'un médicament pour sélectionner les patients pouvant bénéficier ou non du traitement,
 - les biomarqueurs utilisés conjointement à la prise du médicament pour évaluer de façon précoce l'efficacité ou la toxicité de celui-ci (suivi thérapeutique). (26)

2.5 La découverte d'un biomarqueur

La découverte d'un biomarqueur et son évaluation scientifique sont les premières étapes du développement.

Dans certains cas, le candidat biomarqueur s'inscrit dans un ensemble existant de connaissances scientifiques et médicales, permettant de l'associer à l'état clinique ciblé et de passer assez rapidement au développement d'un test en vue de le commercialiser.

Dans d'autres cas, le candidat biomarqueur est identifié empiriquement en utilisant des outils de laboratoire lourds et coûteux comme un profil particulier d'expression génique dans des tissus issus d'une bio-banque spécifique d'une pathologie. La pertinence scientifique doit dans ce cas être recherchée avant d'investir rapidement dans le développement et la validation d'un test.

Le tableau ci-dessous regroupe les outils utilisés de façon courante dans la découverte de biomarqueurs :

Tableau 3 : technologies utilisées dans la découverte des biomarqueurs

	Génotypage	Expression des gènes	Profilage des protéines	Métabolomique
BAS DEBIT	Technologie de découverte des mutations	PCR/ Northern blot/ Differential display	-	RMN Chromatographie gazeuse
MOYEN DEBIT	Spectroscopie de masse	SAGE	Spectroscopie de masse / ELISA	Chromatographie liquide / spectrométrie de masse
HAUT DEBIT	PCR	Puce à ADN	Puce à anticorps et protéines	-

(PCR : réaction polymérisation en chaîne, RMN : résonance magnétique nucléaire, SAGE : analyse en série de l'expression des gènes, ELISA : dosage d'immunoabsorption par enzyme liée)

2.6 Développement du test diagnostic associé au biomarqueur

Une fois le biomarqueur d'intérêt clairement identifié et caractérisé, il pourra alors être entrepris de développer un test à visée commerciale permettant son dosage en routine. Cette démarche devra s'inscrire dans une maîtrise globale de la qualité incluant la collecte des échantillons, leur préparation et leur stockage, l'évaluation des performances et la standardisation du test, la configuration des procédures d'essai, le traitement des données, en incluant à chaque étape une analyse et une maîtrise du risque potentiel. (26)

2.7 Validation du test diagnostic

Si l'utilisation des biomarqueurs durant les phases de recherche et développement d'une molécule thérapeutique est de plus en plus importante, la commercialisation de tests pour cet usage reste marginale. Dans sa récente enquête, le Leem estime en effet que seulement 3 à 5 % des biomarqueurs utilisés au cours du développement d'un nouveau médicament sont commercialisés. Dans ce domaine, les biomarqueurs restent principalement des aides à la compréhension des mécanismes physiopathologiques et aux choix stratégiques des industriels. Les raisons de ce faible taux sont d'une part, la complexité des technologies destinées à les identifier et à les mesurer et d'autre part, la difficulté de la validation scientifique et clinique du biomarqueur et de sa méthode d'identification et de mesure.

En effet, plusieurs années, et un large effectif de patients seront nécessaires pour :

- identifier le bon biomarqueur et son lien avec la pathologie
- puis valider le biomarqueur identifié avec un événement clinique précis
- puis développer et valider, en pratique de routine, le test de dosage du biomarqueur.

2.7.1 Evaluation des performances analytiques

Le test mesure-t-il ce qu'il est censé mesurer et avec quelle performance ?

Cette étape a pour objectif de générer les preuves sur la façon dont le test mesure le biomarqueur. C'est-à-dire à déterminer l'ensemble des caractéristiques techniques du test : exactitude, sensibilité et spécificité analytiques, robustesse, répétabilité, reproductibilité et interférences avec d'autres substances. En général, les performances d'un nouveau test sont comparées à celles des dispositifs équivalents. Dans le cas de nouveaux biomarqueurs sans test équivalent sur le marché, cette approche n'est pas possible. Il faut se référer alors à des échantillons de patients caractérisés sur le plan de la clinique afin de corrélérer les performances du test à la clinique et d'en déduire ainsi les performances en termes de sensibilité et spécificité.

2.7.2 Evaluation des performances cliniques

Le test permet-il d'identifier l'événement clinique auquel il est destiné ?

Cette étape a pour objectif de démontrer les caractéristiques diagnostiques du dispositif au regard de l'usage auquel il est destiné. Il s'agit d'établir la sensibilité et la spécificité diagnostique, déterminées notamment à partir de cohortes de sujets atteints et non atteints. C'est une étape cruciale de l'évaluation du produit. Sans la preuve clinique, le test ne répond pas à la définition du dispositif médical (93/42/CE) que nous verrons par la suite.

2.7.3 Evaluation de l'utilité clinique

Parallèlement à la notion de performance clinique, la notion d'utilité clinique concerne la démonstration de l'utilité et de la valeur ajoutée du test sur la prise en charge des patients. Si un test a une utilité, cela signifie que les résultats fournissent des informations utiles aux fins de la prise de décisions concernant les stratégies en matière de traitement ou de prévention. Par exemple, dépister précocement certains cancers améliore le pronostic vital grâce à une prise en charge adaptée. Démontrer que l'utilisation du test apportera un bénéfice au patient est aujourd'hui un élément essentiel.

À ces trois étapes, il peut enfin être ajoutée une évaluation médico-économique destinée à l'évaluation du rapport coût/bénéfice, en relation avec le remboursement et les politiques de santé.

2.7.4 Méthodologie d'évaluation d'un marqueur biologique

Comme évoqué ci-dessus, la validation d'un marqueur biologique pronostique ou prédictif ne repose pas sur les mêmes étapes que celles de la validation d'une intervention diagnostique ou thérapeutique.

En 1996, une méthode validée par une commission de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) sous la conduite de D.F.Hayes a été proposée pour donner des bases objectives de jugement pour l'évaluation et la pertinence des biomarqueurs : le Tumor Marker Utility Grading System (TMUGS). Un marqueur biologique ne peut être considéré comme pronostique ou prédictif que si son évaluation est arrivée en phase 4 du diagramme TMUGS. (Figure 6)

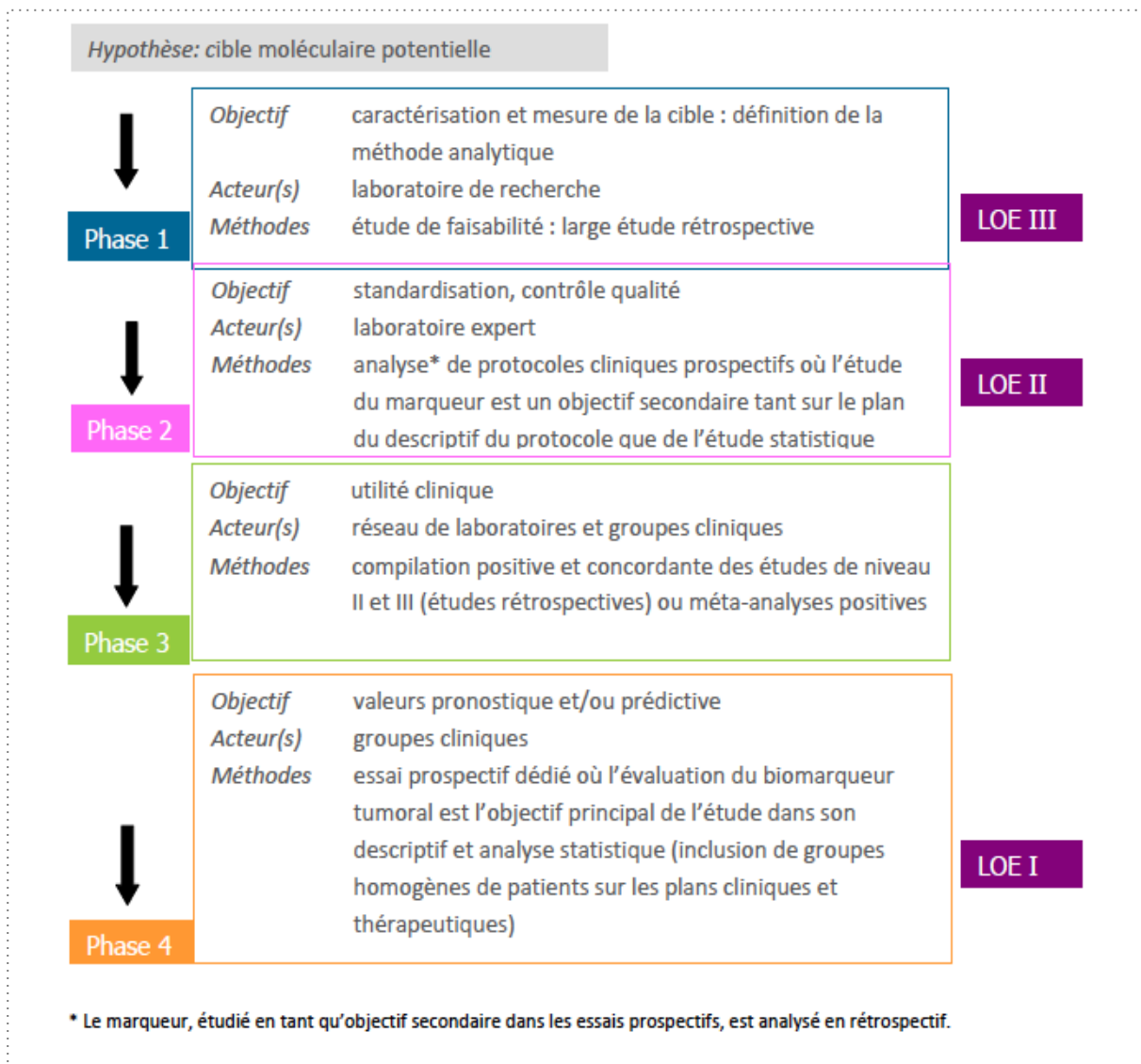


Figure 6 : Diagramme TMUGS (grille de Hayes)

En 1998, une extension de la grille d'évaluation a été décrite, permettant un classement des marqueurs par niveau d'utilité et par niveau de preuve (LOE : Level Of Evidence). En 2009, une mise à jour de cette dernière grille a été publiée : la grille de Simon. Dans cette nouvelle version de la grille (voir Tableau 4) la définition des types d'études est affinée. La particularité réside dans l'attribution d'un niveau de preuve LOE IB à des études rétrospectives s'appuyant sur des échantillons archivés d'un biomarqueur qui avaient été collectés prospectivement dans le cadre d'un essai randomisé non dédié à l'étude de ce marqueur.

Tableau 4 : Grille de Simon

Niveau de preuve	Description des études	Études de validation disponibles
LOE IA	Prospectives	Non nécessaires
LOE IB	Prospectives-rétrospectives utilisant des échantillons archivés prospectivement dans le cadre d'un essai clinique (*)	1 étude ou plus avec des résultats concordants Échantillons provenant d'essais cliniques différents
LOE IIB	Prospectives-rétrospectives utilisant des échantillons archivés prospectivement dans le cadre d'un essai clinique	Aucune étude ou plusieurs études avec des résultats non concordants
LOE IIC	Prospectives-observationnelles (registre)	2 études ou plus avec des résultats concordants
LOE IIIC	Prospectives-observationnelles (registre)	Aucune étude ou 1 étude avec des résultats concordants ou non concordants
LOE IV-VD	Rétrospectives-observationnelles	Non applicable

(*) Particularité : « attribution d'un niveau de preuve LOE IB à des études rétrospectives s'appuyant sur des échantillons archivés d'un biomarqueur qui avaient été collectés prospectivement dans le cadre d'un essai randomisé non dédié à l'étude de ce marqueur. »

Les critères nécessaires à l'attribution d'un niveau de preuve LOE IB sont les suivants:

- 1) Les résultats doivent être confirmés dans le cadre d'au moins une autre étude similaire à la précédente et dont les échantillons proviennent d'un essai différent.
- 2) Les échantillons disponibles doivent être en quantité suffisante permettant d'assurer la représentativité de la population de l'essai et donc une puissance acceptable de l'étude (au moins 2/3) ou que les patients soient sélectionnés de manière à éviter les biais de sélection, par exemple par randomisation.
- 3) Les données pré-analytiques doivent être parfaitement contrôlées et doivent correspondre à la pratique actuelle (procédures opératoires standard) : le test doit être validé en analytique et en pré-analytique pour son utilisation sur des échantillons archivés ; la technique analytique du marqueur doit être précise, reproductible, robuste.
- 4) La conception de l'étude doit être complètement définie et écrite avant la conduite des essais sur des tissus archivés et doit être dédiée à l'évaluation d'un seul marqueur bien défini.
- 5) La conception et l'analyse de l'étude doivent être adéquates et appropriées à l'étude de l'utilité du marqueur pour une utilisation clinique précise.
- 6) Si les patients ont reçu un traitement adjuvant, ce dernier doit être considéré dans l'analyse multivariée.
- 7) Les données cliniques (critère de jugement et traitement) doivent être en aveugle : le test doit être conduit sans communication des données cliniques.

Lorsque ces critères ne sont pas remplis, le critère « association de plusieurs études concordantes conférant un niveau de preuve supérieur » (LOE IB) ne peut être retenu. Dans ce cas, on prendra le niveau de preuve de l'étude prise isolément selon la grille de Simon ou de Hayes.

2.8 Cadre réglementaire

2.8.1 Aux Etats-Unis

Aux Etats-Unis, la classification identifie le niveau de contrôle nécessaire afin d'assurer la sécurité et l'efficacité du dispositif in vitro. Elle permet en effet de déterminer l'application appropriée de mise sur le marché du dispositif : **notification de pré-marché [510k]** ou **approbation de pré-marché [PMA]**, sauf exemptions. Le fabricant doit apporter toutes les informations nécessaires à l'obtention de l'approbation de la FDA, pour pouvoir vendre son produit.

Les trois niveaux de contrôle basés sur les dispositifs de chaque classe sont les suivants :

- Les dispositifs de la **Classe I**, qui exigent le niveau le plus faible de régulation, sont sujets aux « Contrôles généraux ».
- Les dispositifs de la **Classe II** sont sujets aux « Contrôles spéciaux » en plus des « Contrôles généraux ». Les Contrôles spéciaux incluent notamment le label, les performances standard obligatoires et la **notification de pré-marché [510k]**. Notons que les 510k ont pour objet la démonstration d'une équivalence substantielle à un dispositif préexistant.
- Les dispositifs de la **Classe III** ne peuvent pas être commercialisés sans une **approbation de pré-marché (PMA)**.

La classification du dispositif dépend de l'usage projeté de ce dernier et aussi du mode d'utilisation. Cette classification prend surtout en compte les risques que peuvent représenter le dispositif pour le patient et/ou son utilisateur et qui constituent un facteur majeur pour déterminer la classe assignée au produit. La Classe I inclut des dispositifs avec le risque le plus bas et la Classe III comprend ceux avec le plus grand risque. Toutes les classes sont sujettes aux Contrôles généraux. Les Contrôles généraux sont les exigences de base de la FDA qui affectent tout dispositif médical à une Classes I, II, ou III.

Les dispositifs exemptés de soumission à la FDA sont développés et réalisés en routine au sein d'un laboratoire sont considérés comme des « **Laboratory Developed Test (LDT)** ». Les laboratoires concernés sont réglementés par le **CLIA**, (Clinical laboratory Improvement Act, 1988). Cette loi a établi des niveaux de qualité devant être respectés lors des tests en laboratoires et instauré un programme d'accréditation pour les laboratoires cliniques. Les exigences qui s'appliquent varient

d'après la complexité technique des tests et selon le risque de rapporter des résultats erronés. (27) (28)

Les règlements ont établi trois catégories d'essais sur la base de la complexité de ceux-ci :

- tests aisés,
- tests de complexité modérée
- tests de haute complexité.

2.8.2 En Europe

Si le biomarqueur reste uniquement une entité biologique, il n'a pas de statut réglementaire mais il peut être breveté. En revanche, le dispositif, pour l'identifier et le doser, en a un et devra, pour être mis sur le marché, suivre la procédure réglementaire applicable à son statut. Le fabricant devra donc, en fonction des revendications, du mécanisme d'action et des conditions d'utilisation, déterminer le statut de son produit.

Tout d'abord, certains biomarqueurs sont mis en évidence grâce à des dispositifs médicaux (DM) d'imagerie. Conformément à la directive 93/42/CEE, un DM est un instrument, appareil, équipement ou encore un logiciel destiné, par son fabricant, à être utilisé chez l'homme à des fins, notamment, de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement, d'atténuation d'une maladie ou d'une blessure et dont l'action principale n'est pas obtenue par des moyens pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Dans la majorité des cas, le test biomarqueur répond à la définition d'un **dispositif médical de diagnostic in vitro (DMDIV)**, tel que défini par la **directive 98/79/CE**. Un DMDIV est un réactif, un instrument ou un système destiné par son fabricant à être utilisé pour l'examen d'échantillons provenant du corps humain, dans le but de fournir une information, sur l'état physiologique ou pathologique d'une personne ou sur une anomalie congénitale.

Comme précisé dans l'Annexe 3, les DMDIV sont répartis en quatre catégories : ceux listés dans l'annexe II1 de la directive (réactifs, produits de réactifs et autodiagnostic), les autotests et les autres dispositifs hors de l'annexe II1.

Pour obtenir le marquage CE, les dispositifs doivent répondre aux exigences essentielles de la directive, relatives à la conception et la fabrication du dispositif, aux conditions d'emballage, de stérilisation, aux instructions et indications mentionnées et au contenu de la notice ainsi qu'à l'atteinte des performances annoncés. Pour cela, les DMDIV hors annexe II1 ont une auto-certification et les autres seront audités par un organisme notifié. En France, l'organisme notifié pour la directive 98/79/EC « in vitro diagnostic medical devices » et 93/42 EEC « Medical devices »

est l'ANSM. En cas d'incident ou de risques provenant de l'utilisation du test ou du dispositif médical, les producteurs ou utilisateurs doivent le notifier à l'ANSM.

Finalement le fabricant appose sur le dispositif avant la mise sur le marché, le marquage CE qui atteste de sa conformité aux exigences essentielles décrites en annexe de la directive applicable.

Les exigences essentielles visent à assurer la sécurité des patients et utilisateurs, lorsque les dispositifs sont utilisés dans la destination indiquée par le fabricant. Elles demandent, notamment, l'atteinte des performances revendiquées.

En France, les chemins réglementaires empruntés par les tests mesurant des biomarqueurs seront différents, selon les trois catégories suivantes : (Figure 7)

- tests in vivo
- tests in vitro (principalement de diagnostic in vitro)
- dispositifs médicaux

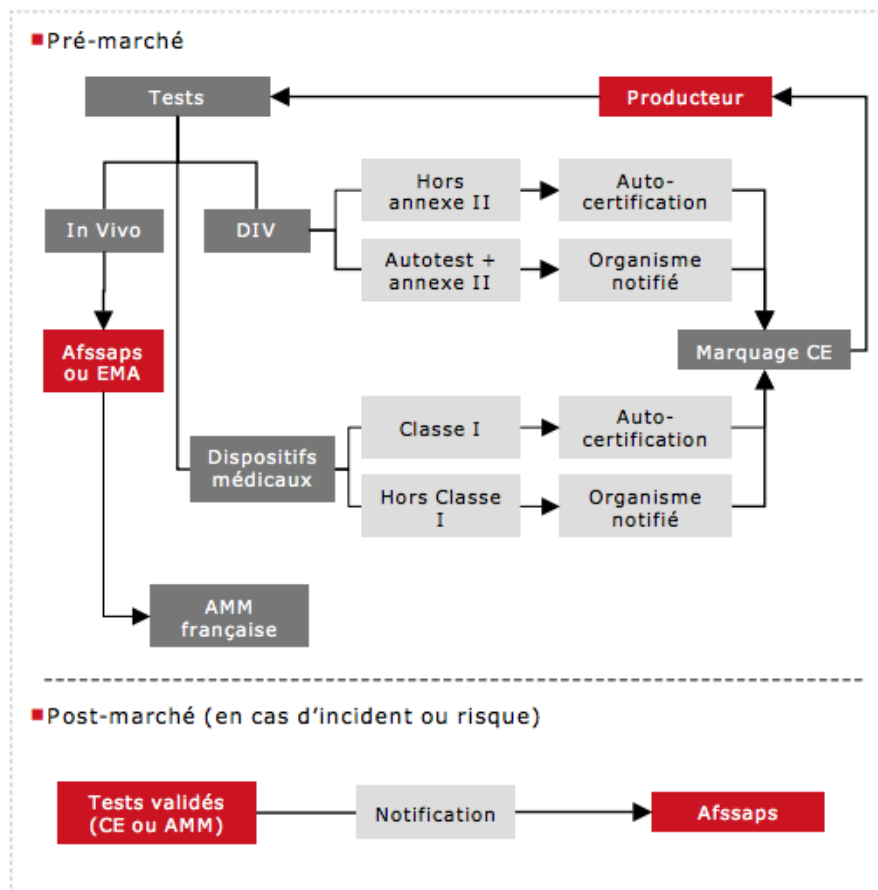


Figure 7 : parcours réglementaire des Dispositifs Médicaux en France

Par la suite, les dispositifs suivent les directives européennes. Le marquage CE est apposé sous la responsabilité du fabricant sans l'intervention d'une autorité compétente comme l'ANSM. Le marquage CE permet la mise sur le marché et la libre circulation du dispositif dans l'ensemble des pays de la communauté européenne.

2.9 Domaines de prédilection des biomarqueurs

Les biomarqueurs sont maintenant associés à toutes les aires thérapeutiques majeures. L'intérêt pour les biomarqueurs se reflète tant au niveau des publications scientifiques qu'au niveau de la propriété intellectuelle. Le recours à la pharmacogénomique est de plus en plus fréquent dans la plupart des domaines thérapeutiques.

L'utilisation de la pharmacogénomique pourrait devenir un outil puissant permettant de satisfaire des besoins médicaux non encore couverts. Les industriels pharmaceutiques, du diagnostic ou des biotechnologies se focalisent dans des secteurs pour lesquels les biomarqueurs se sont révélés particulièrement efficaces en association avec une thérapeutique à savoir : l'oncologie, l'immunologie et l'infectiologie.

La grande discipline qui fait parler d'elle dans le domaine des biomarqueurs est l'oncologie (voir Figure 8). Historiquement, l'utilisation des biomarqueurs débute en 1988 avec le couple Herceptin (Roche) / herceptest associés dans le cancer du sein. En 2005, c'est au tour des produits Vectibix (Amgen) et Erbitux (Merk) utilisés dans le cancer colorectal d'être règlementés et destinés aux patients au statut KRAS dit « sauvage ». Cette distinction s'est récemment précisée, ciblant les patients statut RAS, avancée significative dans la personnalisation thérapeutique (29).

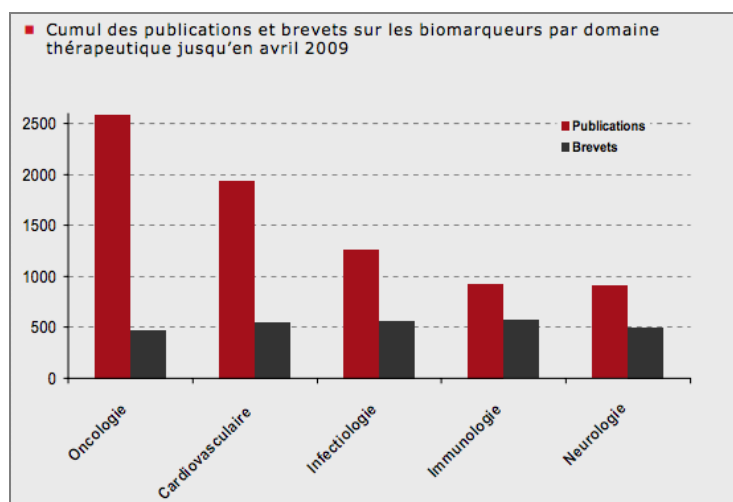


Figure 8 : brevets et publications dans le domaine des biomarqueurs

Ces derniers exemples illustrent comment un test diagnostique permet de cibler les patients potentiellement réceptifs à un traitement donné. Le biomarqueur et le test associés sont dans ce cas appelés « diagnostics compagnons ». Le diagnostic est souvent obligatoire (mentionné dans la notice) ou fortement recommandé pour l'administration du médicament en question.

2.10 Les biomarqueurs dans le cancer du sein localisé

Les principaux biomarqueurs, disponibles ou en développement avancé, dans le cancer du sein, vont permettre de progresser sur la voie d'une médecine de plus en plus personnalisée notamment grâce à :

- l'identification de populations à risque élevé de développement de la maladie, permettant le déploiement de dépistages renforcés et/ou de thérapeutiques préventives (marqueur de prédisposition) ;
- l'évaluation du pronostic, par exemple le risque de rechute métastatique après traitement local approprié d'une tumeur localisée, permettant d'indiquer ou non un traitement systémique adjuvant (marqueur pronostique) ;
- la prédiction de la réponse thérapeutique, c'est-à-dire le bénéfice spécifiquement dérivé de l'utilisation d'un traitement donné (marqueur prédictif).

2.10.1 Prédispositions génétiques aux cancers du sein

La démarche en oncogénétique s'attache à identifier des personnes à risque élevé de développer un cancer : les patients sont adressés en consultation lorsqu'est suspectée une prédisposition génétique sur la base de l'historique familiale (nombre de cas, association familiale de cancers évocateurs) et/ou personnelle (précocité, multiplicité des atteintes, caractéristiques histologiques du cancer, signes cliniques associés).

Environ 5% des cancers du sein sont associés à un gène de prédisposition à forte pénétrance, BRCA1 ou BRCA2, le plus souvent. Cependant, en pratique, même lorsque l'histoire clinique justifie l'analyse des gènes BRCA1 ou BRCA2, l'analyse moléculaire n'identifie une mutation que chez environ 10 à 15 % des femmes testées. En France, en 2011, ce sont 860 mutations BRCA1 ou BRCA2 qui ont été identifiées sur 7 393 prescriptions (30). Il existe donc un nombre significatif de femmes qui, bien que cette analyse BRCA se soit révélée négative, ont des antécédents personnels ou familiaux évocateurs d'une susceptibilité génétique au développement des cancers; plusieurs hypothèses peuvent être alors soulevées dans ces configurations-là :

- des faux négatifs spécifiques BRCA1/BRCA2 : en effet, malgré les techniques de biologie moléculaire actuelles, on suspecte que certaines mutations ne sont pas encore détectées ;

- l'implication d'un ou de plusieurs autres gènes de prédisposition au cancer du sein à pénétrance modérée ou faible, soit non encore identifiés, soit connus ou suspectés (par exemple les polymorphismes alléliques appelés SNP). (31)

Néanmoins, ces gènes non « majeurs » ne sont pas, à ce jour, analysés en pratique clinique, pour des limites technologiques, et en raison d'une insuffisance des connaissances scientifiques à leur sujet rendant difficile le conseil génétique et les applications cliniques. Un des enjeux en oncogénétique est de valider sur de larges populations les nouveaux allèles de prédisposition au cancer du sein qui sont suspectés, d'affiner les estimations de risques de cancer de chacun, d'évaluer quel serait le bénéfice clinique si un dépistage ou des mesures prophylactiques étaient opérés, et quel serait l'impact global d'une prise en charge de ces patientes (médical, psychologique, socioéconomique).

2.10.2 Paramètres histocliniques conventionnels pour la prise en charge du cancer

La décision d'un traitement systémique adjuvant, notamment la chimiothérapie, est basée sur des facteurs pronostiques cliniques (âge) et histologiques (ganglions axillaires, taille, grade, embolies vasculaires), mais également biologiques.

L'analyse biochimique des RH avait ouvert la voie. Aujourd'hui, l'IHC, pour définir l'expression des RH et du récepteur à tyrosine kinase HER2 (parfois couplée à l'hybridation in situ par fluorescence [FISH]), est utilisée en routine dans un triple but : pronostic, prédiction de la réponse thérapeutique et ciblage thérapeutique (hormonothérapie, traitements anti-HER2).

À partir d'un seuil sur le pourcentage de cellules tumorales marquées, le résultat est rendu de manière qualitative en positif ou négatif. Les RH, RE et RP sont des récepteurs nucléaires. Environ 75 % des cancers du sein expriment RE et environ 50 % RP. Pour mémoire, le pronostic des tumeurs RH+ (RE et/ou RP) est plus favorable. Il existe une corrélation positive entre leur présence et un état bien différencié et une moindre réponse à la chimiothérapie. La valeur prédictive négative de réponse à l'hormonothérapie est excellente, alors que la valeur prédictive positive est plus limitée. Concernant la chimiothérapie adjuvante, les recommandations actuelles ne précisent pas un protocole particulier en fonction des RH.

La protéine HER2, récepteur tyrosine kinase, est située à travers la membrane cytoplasmique est surexprimée dans 12 à 20 % des cancers du sein invasifs. Son activation favorise la prolifération cellulaire, l'invasion, la néo-angiogenèse et inhibe l'apoptose, participant ainsi à la progression tumorale. La positivité HER2 est définie par un score 3+ en IHC ou 2+ alors associé à une amplification du gène. Elle est associée à un mauvais pronostic, mais également à une réponse différente aux traitements conventionnels (hormonothérapie, anthracyclines, taxanes). Sa présence conditionne surtout l'utilisation d'une thérapie anti-HER2 (trastuzumab en adjuvant)

avec une valeur prédictive négative de réponse excellente, mais une valeur prédictive positive plus limitée.

Comme pour les RH, standardisation et contrôles qualité du test sont essentiels. Étant donné les inconvénients et les limites de l'IHC, des méthodes alternatives se développent : mesure quantitative de l'expression au niveau de l'ARN sur puces à ADN ou par RT-PCR quantitative (qRT-PCR), signature d'expression multigénique.

La protéine Ki67, exprimée durant le cycle cellulaire, représente le marqueur de prolifération le plus étudié. Son expression est analysée en IHC. La surexpression au diagnostic est un facteur pronostique défavorable mais un facteur prédictif, parfois indépendant, de réponse à la chimiothérapie néoadjuvante. Elle est également associée à un bénéfice de la chimiothérapie adjuvante. Le niveau de preuve n'est cependant pas maximal. Selon les recommandations publiées en 2011, l'absence de standardisation de l'IHC Ki67 et d'un seuil consensuel limite sa reproductibilité et donc son utilisation en pratique clinique. Notons que l'expression de Ki67, mesurée après deux à quatre semaines d'hormonothérapie néoadjuvante, semble également associée à la survie sans rechute sous hormonothérapie. De la même manière, une expression élevée sur le résidu tumoral après chimiothérapie néoadjuvante est associée à une survie à long terme défavorable.

La protéase urokinase-type plasminogen activator (uPA) et son inhibiteur le plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) constituent un système enzymatique qui joue un rôle majeur dans les processus d'invasion tissulaire et métastatique et de néo-angiogenèse. Leur dosage tissulaire par méthode immunoenzymatique Elisa nécessite un minimum de 80 à 100 mg tissu frais ou congelé. La surexpression de ces protéines est un facteur pronostique indépendant associé à la survie sans récurrence et à la survie globale dans les cancers du sein. De plus, sa valeur pronostique a été validée avec un niveau de preuve maximal par plusieurs grandes études cliniques, incluant une étude randomisée prospective chez les patientes sans atteinte ganglionnaire, confirmant le bon pronostic des cancers avec taux faible de uPA/PAI-1 non traitées par chimiothérapie adjuvante, et le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante dans le groupe avec taux élevé. (32) (33)

En 2007, ces éléments ont conduit l'ASCO à recommander la réalisation de ce test (dosage des taux d'uPA et de PAI-1 par Elisa) chez les patientes opérées d'un cancer du sein sans atteinte ganglionnaire. (34) En France, l'INCa a également émis un avis similaire. (Niveau de preuve élevé : LOE IA selon Simon) (35)

2.10.3 Facteurs prédictifs et pronostic: signatures multigéniques

Malgré les progrès accomplis par l'introduction de ces biomarqueurs et face au développement incessant de nouveaux traitements ou de nouvelles stratégies en (néo)adjuvant, l'identification de facteurs pronostiques et prédictifs plus précis est apparue cruciale pour personnaliser toujours plus les traitements. Il y a une quinzaine d'années, l'arrivée des techniques d'analyse à haut débit a autorisé pour la première fois une caractérisation moléculaire approfondie et globale des tumeurs. Dans le cadre pronostique/prédictif, l'hypothèse était qu'une combinaison de molécules (signature moléculaire) ferait mieux qu'une molécule prise isolément. La technique la plus utilisée a été celle des puces à ADN pour l'analyse du transcriptome (ARN messagers), notamment dans le cancer du sein. Une nouvelle classification moléculaire a émergé, suivie de signatures multigéniques pronostiques et/ou prédictives de la réponse thérapeutique.

L'application est surtout conceptuelle : le cancer du sein n'est plus considéré comme une simple entité, mais comme au moins cinq maladies très distinctes qui, présentant des facteurs pronostiques et des cibles thérapeutiques différents, doivent être individualisés les unes des autres dans les essais cliniques. Des tests moléculaires sont commercialisés pour définir ces sous-types comme BluePrint (80 gènes, Agendia, Pays-Bas) et Breast Bio- Classifier/PAM50 (50 gènes, Nanostring, États-Unis).

Toutefois, pour des raisons pratiques, les recommandations actuelles préconisent l'analyse par IHC pour les ER, PR, HER2 et Ki67, malgré les variabilités analytiques et pré-analytiques associées possibles. (36)

Concernant les signatures pronostiques, plusieurs sont déjà commercialisées, voire remboursées, dans certains pays. Elles ont été identifiées dans l'objectif d'une désescalade face au problème du sur-traitement par chimiothérapie adjuvante des formes localisées, notamment sans envahissement ganglionnaire (N-). Toutes fournissent une information pronostique indépendante de celle des facteurs histo-cliniques classiques, et certaines prédisent la réponse à la chimiothérapie, voire le bénéfice de tel ou tel protocole (Annexe 4).

La signature MammaPrint (Agendia, Pays-Bas) à 70 gènes : le test a été défini et validé à travers trois grandes séries rétrospectives chez des patientes N-. Approuvée par la FDA, la signature représente le premier test sur puces à ADN commercialisé. Le résultat rendu est « un faible ou haut risque de rechute ». (37)

L'autre signature majeure est le test *Oncotype Dx*, commercialisé aux États-Unis et en Europe par Genomic Health, mais non formellement approuvé par la FDA. Elle comprend seize gènes d'intérêt et cinq gènes de référence, analysés en qRT-PCR sur tumeur en paraffine. Elle classe les patientes N- RH+ traitées par tamoxifène en trois classes de risque (faible, intermédiaire ou élevé) de rechute à dix ans. Son niveau de preuve est plus élevé que MammaPrint car démontré de façon

rétrospective sur de grandes séries d'échantillons provenant d'essais cliniques prospectifs. *Oncotype Dx* est très utilisé aux États-Unis où son remboursement est pris en charge par les assurances privées.

La signature PAM50 du test diagnostic Prosigna (Nanostring technologies) fournit un score de rechute (risk of relapse) associé à la survie sans rechute chez les patientes N- et les patientes RE+ traitées par tamoxifène en adjuvant. Ce test a obtenu une approbation de la FDA en septembre 2013, 510k. (38)

Toujours, pour les tumeurs N- RH+, le Breast Cancer Index est un test basé sur la qRT-PCR qui combine le ratio d'expression de deux gènes [H/I] d'intérêt et le Molecular Grade Index à cinq gènes. Ce test, commercialisé par bioTheragnostics (*Ex-AviaraDx*, acquis par Biomérieux en 2008) classe les patientes N- RH+ traitées par tamoxifène en deux classes de risque faible ou élevé de rechute à dix ans. (39)

Une autre signature, le Grade Genomic Index, commercialisée depuis juin 2008 (MapQuant, Ipsogen, France), comprend 97 gènes majoritairement impliqués dans la prolifération cellulaire. Il reclasse les grades histologiques II, de faible reproductibilité et de valeur pronostique incertaine, en grade génomique faible ou élevé respectivement de bon et de mauvais pronostic.

Toutes ces signatures présentent un intérêt plus marqué pour les tumeurs RH+ que les tumeurs basales et HER2-enrichies qui sont en général classées à haut risque de rechute. Ainsi, et contrairement aux précédentes qui concernaient toutes les tumeurs RH+ quel que soit le statut HER2, la signature la plus récente, EndoPredict (EP), ne concerne que les tumeurs RE+ HER2-. Elle comprend huit gènes d'intérêt et trois gènes de référence, analysés en qRT-PCR sur tumeur en paraffine. Le score EP, défini sur un jeu de 964 tumeurs traitées par hormonothérapie adjuvante et validé sur deux séries provenant d'essais cliniques prospectifs regroupant 1 702 échantillons, N- pour la majorité, identifie deux groupes de patientes de faible et haut risque de rechute à distance. (40)

La validité de ces signatures pronostiques, initialement remise en cause en raison du faible chevauchement des gènes inclus, est aujourd'hui reconnue. La fiabilité et la reproductibilité des puces à ADN et des analyses bioinformatiques sont validées par le MicroArray Quality Control consortium.

Des signatures multiprotéiques combinant les marqueurs classiques en IHC sont également en développement. Le test IHC4, score pronostique combinant ER, PR, HER2 et Ki67 mesurés en IHC, a été défini sur plus de 1 000 patientes traitées dans l'essai ATAC, puis validé sur une cohorte de 786 patientes. Établi de manière centralisée dans un laboratoire expert, il semble fournir sur ces deux séries à un coût moindre et de façon plus facilement diffusible un résultat aussi performant qu'*Oncotype DX*. (41)

Même si ces signatures multigéniques sont déjà commercialisées dans certains pays, et certaines reconnues par la FDA ou de grandes instances de cancérologie, leur utilité réelle par rapport aux facteurs histo-cliniques en termes d'aide à la désescalade thérapeutique sont encore à démontrer dans des essais cliniques randomisés prospectives.

2.11 Exemple de signature multigénique : le test diagnostic Oncotype Dx

2.11.1 Qu'est-ce qu'Oncotype Dx ?

- Oncotype DX est un test diagnostique développé par la société américaine Genomic Health. Il permet de prédire la probabilité des bénéfices d'une chimiothérapie et quantifie le risque de récurrence du cancer du sein chez les femmes nouvellement diagnostiquées, atteintes d'un cancer de stade I, II ou IIIa avec des récepteurs aux œstrogènes positifs, sans atteinte ganglionnaire et traitées par hormonothérapie. Il peut aussi être utilisé chez la femme ménopausée, avec atteinte ganglionnaire, et récepteurs hormonaux positifs.

Le test Oncotype DX permet d'analyser l'expression de 21 gènes à l'aide de la technique de qRT-PCR dans le but d'obtenir un Recurrence Score[®], ou score de récurrence unique pour chaque patiente.

2.11.2 Développement du test Oncotype Dx

Pour développer le test Oncotype Dx, les chercheurs ont dû optimiser la technologie RT-PCR. La RT-PCR, permet de mesurer l'expression de la plupart des gènes, par rapport à un ensemble de gènes de référence. Pour Oncotype Dx, il a fallu dans un premier temps valider la méthode en s'assurant de la quantification en temps réel à haut débit de l'ARN spécifique dans le tissu fixé au formol et enrobé de paraffine (FPET) puis s'assurer que la méthode était reproductible, quelle que soit la variabilité inhérente aux blocs tumoraux. (42)

L'identification du panel de gènes pour le test Oncotype Dx a débuté par une analyse complète du génome humain. (43) Suite à l'identification d'un vaste ensemble de gènes associés au cancer du sein (recherches bibliographiques), trois études ont examiné l'expression de 250 gènes sur des échantillons tumoraux ayant été obtenus au moment du diagnostic initial. (44) (45) (46) Les résultats de ces études ont été analysés et utilisés pour retenir un panel de 21 gènes d'intérêt. 16 de ces gènes sont associés au cancer ; les 5 autres sont les gènes de référence, tenant compte ainsi de la variabilité de l'expression génique entre patientes.

Après avoir analysé plusieurs centaines d'échantillons, Genomic health a développé l'algorithme du test. Cet algorithme est une formule mathématique dont le résultat est le score de récurrence (Recurrence Score[®]), prédisant le risque de récurrence de la patiente concernée.

Pour cela, l'expression de chaque gène d'intérêt est tout d'abord normalisée par rapport à l'expression des gènes de référence. Puis, les gènes sont regroupés selon leur fonction et/ou selon leur Co-expression (prolifération, envahissement, HER2, œstrogènes et autres, voir Tableau 5). La formule mathématique intègre le niveau d'expression de chaque gène d'intérêt et donc de chaque groupe. Un coefficient est ensuite attribué à chaque score de sous-groupe. L'association mathématique de cet ensemble représente une formule mathématique qui sera l'algorithme du test diagnostic *Oncotype Dx*, dont le résultat est le *Recurrence Score*[®], ou score de récurrence.

PROLIFÉRATION	ENVAHISSEMENT	HER2	OESTROGENES	AUTRES	RÉFÉRENCES
KI67 STK 15 Survivine Cycline B1 MYBL2	Stromolysine 3 Cathepsine L2	GRB7 HER2	ER PGR BCL2 SCUBE 2	GSTM1 CD68 BAG1	Actine bêta GAPDH GUS TFRC

Tableau 5 : panel de 21 gènes sélectionnés pour la signature d'Oncotype Dx

2.11.3 Définition du *Recurrence Score*[®]

La validation clinique d' *Oncotype Dx* peut se décomposer en trois étapes. Tout d'abord, le test a été validé sur des femmes atteintes d'un cancer du sein, sans envahissement ganglionnaire. Des études ont aussi montré la cohésion des résultats d' *Oncotype Dx* dans l'analyse des marqueurs « classiques » en regard des méthodes de routine. Enfin, Genomic health a étendu ses études chez la femme atteintes d'un cancer du sein, avec envahissement ganglionnaire.

2.11.4 Validation de l'information pronostique et prédictive pour les patientes sans envahissement ganglionnaire

2.11.4.1 *Oncotype Dx* : test diagnostic pronostic

Le test *Oncotype Dx* a été initialement validé dans le cadre d'une étude clinique prospective. (47). Publiée en 2004, cette étude avait pour but de démontrer que la méthode de qRT-PCR développée, basée sur l'expression de 21 gènes d'intérêt, était corrélée à la récurrence à long terme dans le cancer du sein. L'essai portait sur des échantillons de cancers du sein au stade I/IIa, avec récepteurs aux œstrogènes positifs, sans atteinte ganglionnaire, issus d'une étude randomisée, multicentrique. (NSABP trial B-14, Fisher 2004)

Le niveau d'expression des 16 gènes reliés au cancer ainsi que des 5 gènes de référence a été utilisé pour calculer le score de récurrence, selon l'algorithme

préalablement défini. Le résultat de ce calcul est le Recurrence Score[®], allant de 0 à 100. Cette échelle comprend trois intervalles associé à un risque de récurrence : de 0 à 18, risque faible ; de 18 à 31 risque intermédiaire ; de 31 à 100, risque élevé. Chaque patient est alors affilié à un groupe (risque faible, intermédiaire ou élevé) selon le score de récurrence.

Tableau 6 : risque de récurrence à 10 ans estimé selon le résultat du score de récurrence de l'étude Paik 2004

Catégorie de Risque	Risque faible	Risque intermédiaire	Risque élevé
Nombre de patientes (total = 668 ; résultats de la RT-PCR)	51%	22%	27%
Risque de récurrence à 10 ans (Méthode Kaplan Meir, [95%CI])	6,8% (4-9,6)	14,3% (8,3 – 20,3)	30,5% (23 ,6 – 37,4)

Le taux de patientes à faible risque était significativement inférieur au nombre de patientes à risque élevé. Le risque de récurrence à 10 ans augmentait significativement en fonction du score de récurrence. Un faible résultat de Recurrence Score[®] était lié à un taux plus faible de récurrence distante, tandis qu'un résultat élevé de Recurrence Score[®] était lié à un taux plus élevé de récurrence distante. Le Tableau 6 montre la répartition des résultats de l'étude. Les patientes classées en risque élevé auraient 30.5% de risque de rechute contre 6.8% pour les patientes classées en risque faible. Ces résultats étaient indépendants de l'âge des patientes ainsi que de la taille de la tumeur.

En conclusion, nous retiendrons de cette étude initiale, montre que le résultat Recurrence Score[®] est directement lié au taux de récurrence à distance chez des patientes avec récepteurs aux œstrogènes positifs, sans atteinte ganglionnaire traitées par tamoxifène. En revanche, cette étude ne permet pas de prédire une éventuelle réponse au traitement.

2.11.4.2 Oncotype Dx : test diagnostique prédictif

L'analyse de tissus de 651 patientes atteintes de cancer du sein invasif, récepteurs aux œstrogènes positifs, sans envahissement ganglionnaire, traitées par tamoxifène ou par une association de tamoxifène et chimiothérapie a permis de démontrer la valeur prédictive du test. Le résultat du Recurrence Score[®] établit le risque de récurrence à long terme mais prédit aussi les bénéfices possibles d'une chimiothérapie.

(48)

2.11.4.3 Oncotype Dx, en complément des marqueurs usuels

Nous avons vu que le test apportait une valeur pronostique et prédictive, en complément des informations physiopathologiques telle que l'âge de la patiente, la taille de la tumeur, son grade et le statut Ki-67.

L'expression des gènes des récepteurs hormonaux est utilisée pour le calcul du Recurrence Score®. Ces informations apportent aussi des précisions face aux résultats obtenus par les méthodes de routine. Pour les récepteurs hormonaux, deux études suggèrent une concordance entre les mesures par Oncotype Dx et par IH. (49) (50)

Les études de corrélation de la quantification des RH et HER2 fournies en routine par IHC/FISH et par Oncotype Dx sont quant à elles moins démonstratives.

2.11.5 Validation du test Oncotype Dx chez les patientes avec envahissement ganglionnaire

L'étude de Dowsett 2010 avait pour but de démontrer le caractère prédictif du test Oncotype Dx chez des patientes ménopausées, atteintes d'un cancer du sein invasif, avec ou sans envahissement ganglionnaire. (51)

Ainsi, une analyse prospective a été effectuée sur des tissus archivés provenant de 1 178 patientes en post-ménopause traitées par tamoxifène ou un inhibiteur de l'aromatase, RE+, avec ou sans envahissement ganglionnaire. L'âge moyen était de 64 ans et 67 % des tumeurs affichaient une taille inférieure ou égale à 2 cm.

Pour les deux groupes de patientes, avec et sans envahissement ganglionnaire, le score de récurrence était significativement associé à un risque de récurrence à long terme.

L'étude Albain *et al.* analyse les tissus archivés provenant d'une étude de phase 3, sur des patientes en post-ménopause, récepteurs hormonaux positifs, avec envahissement ganglionnaire, atteintes d'un cancer du sein invasif traité par tamoxifène ou une association de tamoxifène + CAF. Au total, 367 échantillons ont été analysés. (52)

Le test Oncotype Dx s'est avéré pronostic chez les patientes traitées par tamoxifène et prédictif sur les bénéfices probables du CAF lorsque le score indiquait un risque élevé. Un score indiquant un risque faible identifiait les patientes pour lesquelles le bénéfice d'une chimiothérapie était faible.

2.11.6 TailorX : étude de phase III en cours aux Etats-Unis

Actuellement l'essai TailorX (Trial Assigning Individualized Options for Treatment Rx) de phase III étudie la stratégie thérapeutique (hormonothérapie seule ou associée à une chimiothérapie) chez des femmes atteintes d'un cancer du sein, RE+. De plus, cette étude a pour but d'apporter plus de précisions pour les femmes dont le score de récurrence est compris entre 11 et 25. Cette étude, lancée en 2006 prévoit d'être clôturée à l'horizon 2017. (53).

Au total, le test *Oncotype DX* a été cliniquement validé dans 13 études portant sur environ 4 000 patientes atteintes de cancer du sein invasif. Le test *Oncotype DX* met en évidence les données biologiques sous-jacentes qui ont pour but d'éclairer la prise de décision thérapeutique.

2.11.7 Pharmaco-économie

Les résultats du test *Oncotype DX* permettent au médecin prescripteur de disposer d'informations complémentaires pronostics et prédictives qui peuvent l'aider dans sa prise de décision thérapeutique. Afin d'appuyer ces choix, la composante économie apparaît comme un argument incontournable. L'intérêt pharmaco-économique du test diagnostic *Oncotype DX* a été évalué principalement aux Etats unis, mais aussi en Europe.

En théorie, l'impact budgétaire de l'utilisation du test génomique peut se schématiser comme suit (Tableau 7):

Tableau 7 : modélisation de l'impact médico-économique des tests génomiques

		Après le test génomique	
		Chimio- plus hormono thérapie	Hormonothérapie seule
Avant le test génomique	Chimio- plus hormono thérapie	↑ Coût (test génomique) Issue identique	↓ Coût de la chimiothérapie ↑ qualité de vie
	Hormonothérapie seule	↑ Coût de la chimiothérapie ↓ Coût de la récurrence ↑ espérance de vie	↑ Coût (test génomique) Issue identique

L'étude Hornberger réalisée en 2011 calcul le gain moyen sur les patients évitant la chimiothérapie suite au résultat du test *Oncotype Dx*. Pour ces patients, l'auteur prend en compte le coût de la chimiothérapie, le coût des soins, les coûts de prise en charge des effets indésirables et le coût d'une prise en charge en cas de récurrence.

(54) Au total, le gain serait d'environ 1 000 \$ par patiente. Lyman calculait en 2007 un gain de 2 256 \$ par patiente. (55)

Pour encrer la composante économique dans le contexte français, une étude rétrospective a été réalisée à l'hôpital Tenon, à Paris sur la base des résultats publiés par Hornberger en 2011. Ainsi, par rapport à l'approche conventionnelle, l'utilisation de l'Oncotype DX, permet une diminution des coûts de la chimiothérapie (- 717 euros par patient) et une augmentation de l'espérance de vie (0,13 années de vie gagnées par patient) pour les patients reclassés dans le groupe chimiothérapie par le score de récurrence. Oncotype DX devrait donc être un facteur d'économies en pratique clinique en France. (56)

2.11.8 Impact sur la décision thérapeutique

Le parallèle de la composante économique, le but d'Oncotype Dx est de permettre au praticien de mieux orienter la stratégie thérapeutique et, cas ultime, de changer le traitement initialement envisagé. Ainsi, en 2010, la méta-analyse d' Hornberger montrait, chez des patientes atteintes d'un cancer du sein invasif, ER+, N-, que le test donnait lieu à un changement de thérapeutique dans 37 % des cas. (57) La Figure 9 reprend les résultats de cette étude : avant le test, la chimiothérapie associée à un traitement hormonal était recommandée pour 62% des patientes, après le test seul 34% des femmes étaient concernées.

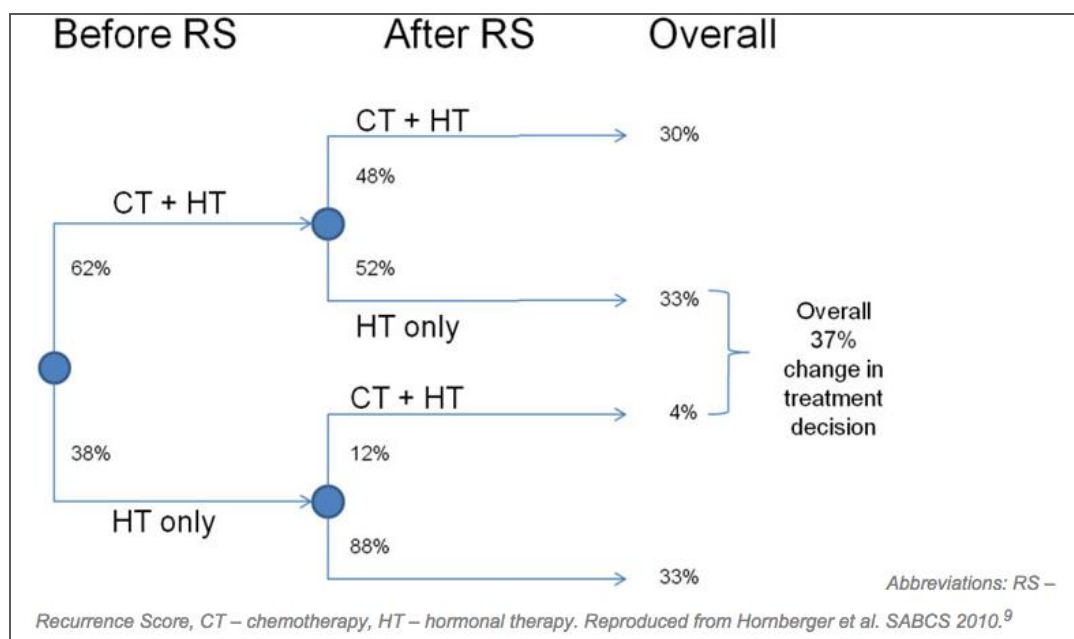


Figure 9 : changements cumulés de thérapeutique suite à la réalisation du test

En France, l'étude SWITCH réalisée en 2010 sur 100 patientes ER+, HER2+, N- ou pN1 a montré que 60% des patientes initialement préparé à une chimiothérapie et une hormonothérapie ont changé et que 11% hormonothérapies prévues ont aussi était revues (voir Figure 10).

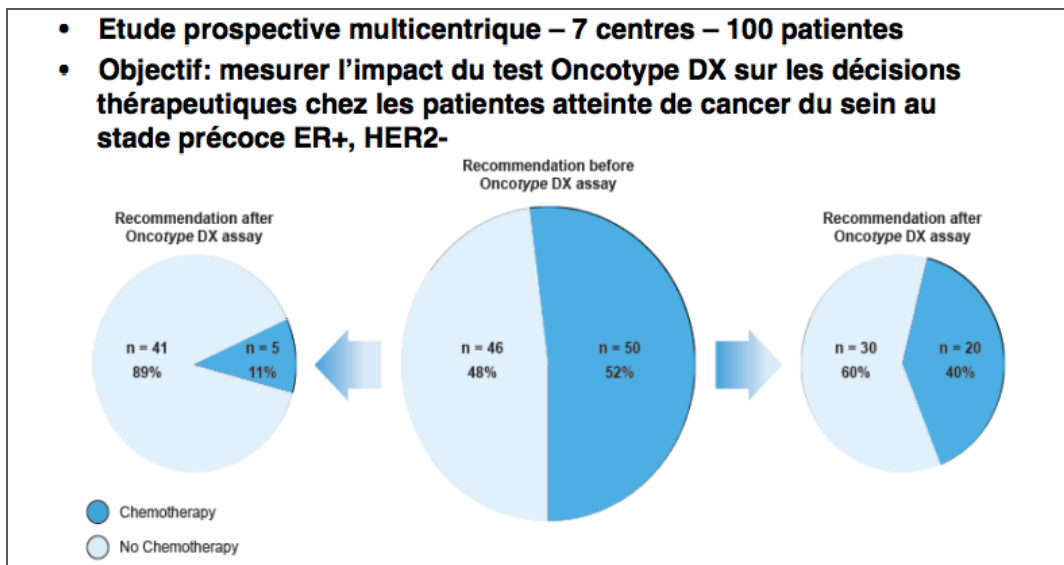


Figure 10 : étude d'impact décisionnel SWITCH

2.11.9 Statut réglementaire et commercialisation

Le test Oncotype Dx est effectué par Genomic health aux Etats-Unis, dans un laboratoire agréé CLIA où il a été développé. Le test possède un marquage CE, qui permet sa commercialisation en Europe.

2.11.10 Comment réaliser le test Oncotype Dx ?

Le test Oncotype Dx est destiné aux patientes atteintes d'un cancer du sein invasif nouvellement diagnostiqué :

- Au stade I à IIIa, sans atteinte ganglionnaire, avec des récepteurs aux œstrogènes positifs
- Ménopausées, avec atteinte ganglionnaire, et récepteurs hormonaux positifs

Le test est réalisé à partir d'un tissu tumoral du cancer du sein fixé au formol et enrobé de paraffine. Le tissu est obtenu par tumorectomie, mastectomie ou microbiopsie. Cet échantillon doit être envoyé à Genomic health pour effectuer le test.

Les résultats du test Oncotype Dx sont ensuite disponibles sous 14 jours à compter de la date de réception de l'échantillon par le laboratoire. Les résultats du test sont envoyés par fax ou via un portail internet sécurisé.

Le rapport est personnalisé selon de l'atteinte ganglionnaire ou non de la patiente. Le médecin et la patiente concernée reçoivent donc le score de récurrence, d'une valeur pronostic, la prédiction du bénéfice d'une chimiothérapie. De plus, le statut des récepteurs hormonaux et HER2 sont indiqués afin d'apporter des valeurs

complémentaires à l'IHC. La Figure 11 nous montre le rapport que recevraient la patientes et le médecin dans le cas d'un cancer du sein avec envahissement ganglionnaire.

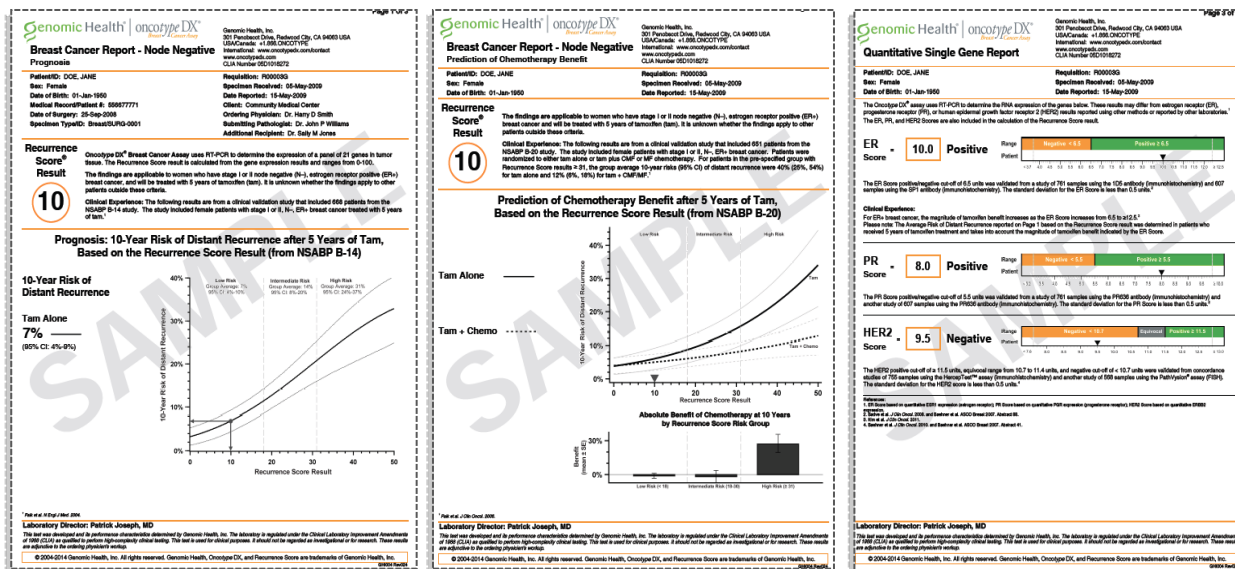


Figure 11 : exemple de rapport pour une patiente avec atteinte ganglionnaire (sur 3 pages)

Entre 2004 et 2013, le test a été utilisé par plus de 19 000 médecins pour plus de 375 000 patientes dans plus de 70 pays.

A ce jour, le test Oncotype DX coûte en France 3200 euros et environ 4000\$ aux USA. Contrairement aux Etats-Unis, le test n'est pas remboursé en France. L'utilisation du test est donc à la charge de la patiente ou pris en charge par les assurances en fonction de pays.

2.11.11 Discussion

Oncotype DX est l'une des premières signatures multigéniques à être largement utilisée en pratiques courantes aux Etats-Unis. Les clés que l'on peut attribuer à cette « success story » sont :

- un investissement régulier en R&D afin de gagner en crédibilité et d'afficher une activité dynamique, dans le cancer du sein mais aussi dans les autres cancers. Oncotype DX est à l'origine utilisé dans le cancer du côlon. Genomic Health a en deuxième lieu misé sur le cancer du sein et s'intéresse aujourd'hui aux cancers de la prostate, du rein, des poumons ainsi que les mélanomes.
- une phase d'amorçage ambitieuse avec un investissement important en marketing avant la commercialisation et durant les 4 premières années, avec la mise sur le terrain d'une force de vente dédiée.

Cette stratégie globale se reflète directement sur les résultats chiffrés de 2004 à 2008 de Genomic Health, comme nous l'indique la Figure 12:

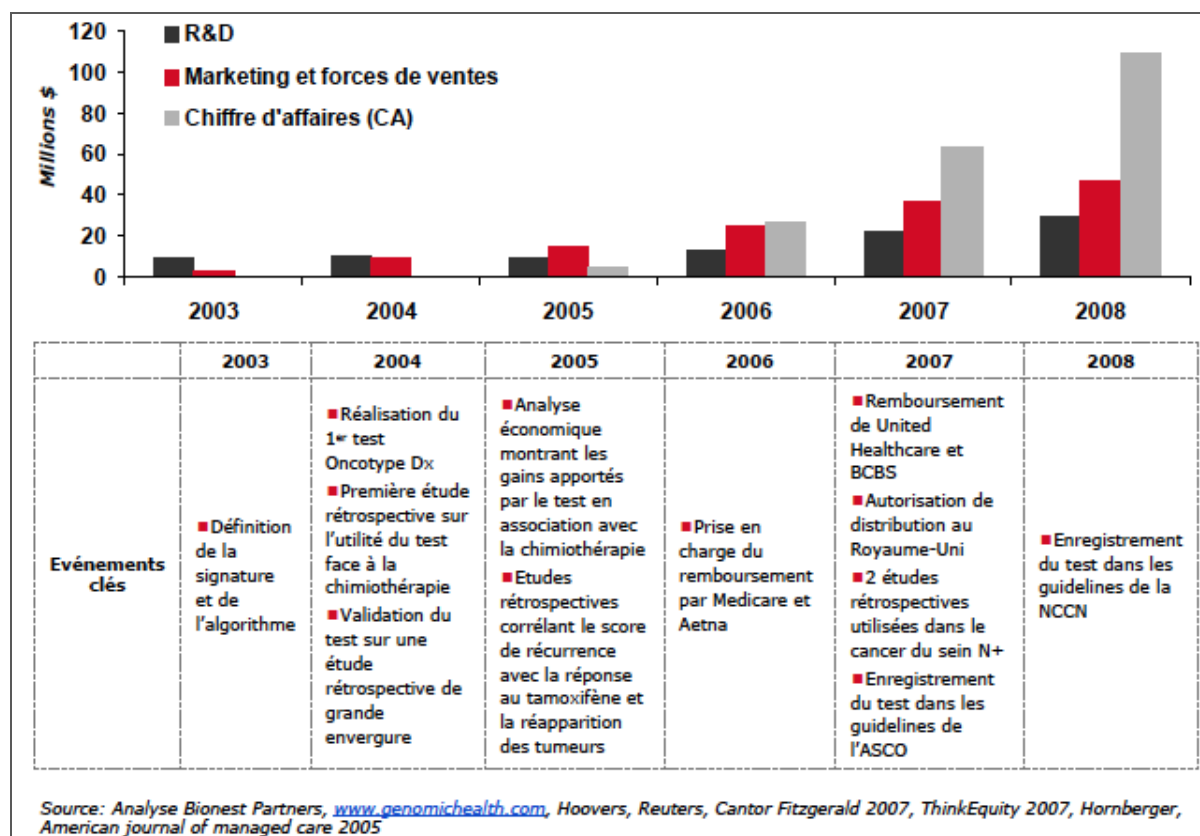


Figure 12 : évolution du chiffre d'affaire de Genomic Health

Aujourd'hui, Genomic Health semble avoir encore affiné ses cibles. En effet, le site internet institutionnel permet une approche technique et scientifique des tests diagnostics pour professionnels de santé (communication « *business to business* ») et un peu aux patients avec des sites dédiés. (58) Ils ont par ailleurs opté pour une communication patient directe, « *business to consumer* » : la porte d'entrée est « votre maladie, le cancer du sein » puis l'intérêt d'une thérapeutique personnalisée et enfin l'éligibilité au test Oncotype dx. (59)

Oncotype Dx a rapidement été intégré dans les principales recommandations scientifiques comme un test diagnostic prometteur dans son utilisation. Parmi elles, nous retrouvons le NCCN, l'ASCO, le consensus de Saint-Gallen, l'ESMO, ou encore le NICE.

Pour le *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* : « L'analyse rétrospective de deux essais conduits avec des femmes ayant un cancer du sein invasif avec des récepteurs aux œstrogènes positifs et sans atteinte ganglionnaire axillaire a montré que ce test permet de quantifier le risque de récurrence comme une variable continue (par exemple, score de récurrence Oncotype DX). Il permet également d'estimer la réponse à l'hormonothérapie et à la chimiothérapie. » (60).

Selon l'*American Society of Clinical Oncology (ASCO)* : « Le test *Oncotype DX* peut être utilisé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein RE+, N- nouvellement diagnostiqué pour prédire le risque de récurrence. Il peut également être utilisé pour aider les médecins à identifier les patientes qui pourraient être traitées avec succès par hormonothérapie et qui pourraient ne pas avoir besoin d'une chimiothérapie adjuvante. » « Il a été suggéré que la chimiothérapie adjuvante pourrait être épargnée aux patientes traitées par hormonothérapie ayant un excellent pronostic. » (61)

Le comité d'experts de la 12^{ème} conférence internationale sur le cancer du sein qui s'est tenue à St Gallen (2011) considère que le test *Oncotype DX* est un test d'expression multigénique permettant de prédire les bénéfices de la chimiothérapie chez les patientes présentant un cancer du sein invasif avec des récepteurs aux œstrogènes positifs et HER2 négatif. D'après les recommandations actuelles, même s'il existe plusieurs tests fournissant des informations pronostiques, lorsque subsiste une incertitude, *Oncotype DX* est considéré comme le test d'expression multigénique qui « peut également être utilisé, chaque fois que possible, pour estimer la réponse à la chimiothérapie » en présence d'un cancer du sein avec des récepteurs aux œstrogènes positifs. Les 51 membres du comité d'experts international de St Gallen ont conclu que les résultats d'*Oncotype DX* « pourraient indiquer un bon pronostic ce qui pourrait conduire le médecin à décider que la chimiothérapie n'est pas nécessaire » dans certains cas.

En 2013, le test RS à 21 gènes est accepté par le panel d'experts comme étant non seulement pronostique mais aussi prédictif en ce qui concerne la prescription d'une chimiothérapie en plus d'une hormonothérapie chez les patientes ayant un cancer du sein luminal. «Ceci a conduit à la recommandation que la sélection des patientes qui pourraient éviter la chimiothérapie peut être basée sur le test *Oncotype DX* » (62)

L'*ESMO* admet que le score de récurrence du test *Oncotype DX* est un outil diagnostique utile pour obtenir des informations pronostiques et/ou prédictives supplémentaires complétant l'évaluation de la maladie et permettant de prédire la réponse à une chimiothérapie adjuvante, notamment chez les patientes atteintes d'un cancer du sein RE+ au stade précoce. (63)

Le *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* situé au Royaume-Uni, a publié ses dernières recommandations préconisant *Oncotype DX* comme le test multigénique pouvant être utilisé en pratique clinique pour guider la décision de chimiothérapie chez les patientes ayant un cancer du sein invasif, de stade précoce, RE+. *Oncotype DX* est recommandé comme une option d'aide à la décision d'une chimiothérapie adjuvante pour une personne ayant un cancer du sein invasif de stade précoce RE+, N- et HER2- si cette dernière est évaluée comme ayant un risque intermédiaire et si les informations fournies par le test peuvent aider à prédire l'évolution de la maladie aidant ainsi à la prise de décision d'une prescription de chimiothérapie. (64)

On voit ici que l'un des moteurs principal est l'avancée technologique et scientifique apportée par cette signature « multiplexée ». On peut mesurer l'expression de 16 gènes d'intérêt en un seul test et apporter une composante nouvelle qui entre en jeu dans la décision thérapeutique et la prise en charge des patientes. Cette reconnaissance est d'autant plus marquée que le test est remboursé aux Etats-Unis par le programme national de sécurité social, Medicare ainsi que par 90% des mutuelles privées.

Notons toutefois que certains freins limitent l'utilisation généralisée et l'acceptation d'Oncotype Dx dans les pratiques courantes. En effet, le test ne dispose pas d'une approbation par la FDA (510k) ce qui peut expliquer certaines réticences, notamment pour sa notoriété européenne. En France, par exemple, les tests Oncotype Dx fait l'objet d'une revue de performance régulière par l'INCA mais celui-ci déplore l'absence d'études prospectives qui démontreraient l'utilité clinique du test. (35)

En 2010, E. Blair, ajoutait une composante économique à la définition de médecine personnalisée : « *The right treatment to the right patient at the right dose and the right time, but also impacts on health economics by delivery benefit at the right price*¹. » (65)

Bien que l'intérêt pharmaco-économique de ce test soit démontré, les modèles utilisés ne permettent pas de mettre en avant le gain net réalisé au regard d'un bénéfice pour le patient, au sein d'un système de santé donné.

Ces deux derniers prérequis expliquent pourquoi le test Oncotype Dx n'est pas remboursé dans la plupart des pays Européen. En France, aucun des tests n'est inscrit à la nomenclature des actes médicaux et ne peut par conséquent faire l'objet d'un remboursement par l'assurance maladie. Le test Oncotype DX n'est pas non plus intégré à la liste des tests de génétique moléculaire réalisés par le réseau de plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers mis en place depuis 2006 par l'INCA. Par conséquent, le coût du test (plus de 3000 euros) est aujourd'hui à la charge de la patiente ; l'égalité d'accès aux soins et à l'information propre à la France est ici remise en cause. La finalisation et la publication de résultats des essais prospectifs TAILORx et RXponder devraient apporter les bases nécessaires pour répondre à ces problématiques, à conditions qu'ils soient robustes.

Parallèlement, le comité « éthique et cancer » de la ligue contre le cancer appelle à une certaine vigilance compte tenu de la situation de monopole détenu par Genomic Health. Cette société a le droit légitime de détenir un brevet sur son test, de bénéficier d'un retour sur investissement et de choisir de ne pas commercialiser sa technologie à des institutions tierces. Cela signifie que si les autorités de santé décident, après évaluation, de valider l'utilisation d'Oncotype Dx, il ne pourra être réalisé par aucun autre laboratoire que celui de Genomic Health, et notamment pas par les plateformes hospitalières de génétique moléculaire des cancers. Un tel cas de figure placerait le système de santé en situation de totale dépendance vis-à-vis d'un opérateur unique privé. Il y a un danger à ce que cette situation monopolistique

se reproduise s'agissant d'autres tests de génétique moléculaire développés par des sociétés commerciales alors même qu'il sera difficile de résister à la demande des patients pour ces tests dont l'utilité peut être importante. (66)

Une des solutions optée par d'autres sociétés est la création de Kit, qui, validés parallèlement permettent une réalisation externe du test, par des laboratoires de biologie médicale.

2.12 Enjeux de l'utilisation des tests biomarqueurs

Les défis à relever sont encore nombreux. Le recours à une médecine plus personnalisée, qui tienne compte des caractéristiques génétiques des malades, doit se généraliser. Aujourd'hui, nous estimons que seuls 30% des patients bénéficient d'un traitement guidé par la biologie. Les perspectives de développement sont encore considérables si l'on souhaite promouvoir un accès large et équitable aux traitements les plus innovants. Or, en France, c'est le choix volontariste qui a été fait depuis maintenant dix ans par les autorités et confirmé lors des 4^e rencontres annuelles de l'INCA.

Néanmoins, nul ne peut ignorer le contexte de tension et d'endettement croissant qui pèse sur les comptes de l'Assurance maladie. Aujourd'hui, environ 6% des dépenses de santé sont consacrés annuellement à la lutte contre le cancer. C'est à la fois beaucoup et trop peu lorsque l'on sait que le cancer est encore responsable de plus d'un quart des décès. Quoi qu'il en soit, l'évolution rapide des technologies de santé pose la question du financement de ces innovations, de leur nécessaire évaluation et de leur accès.

2.12.1 Enjeux de l'oncogénétique dans le cancer du sein

A ce jour les consultations oncogénétiques peuvent être optimisées sur deux points :

- l'identification des personnes prédisposées car elle repose sur des critères familiaux et présentent donc une sensibilité insuffisante.
- la diffusion des recommandations en matière de consultations et de tests génétiques pour l'identification des prédispositions (67)

Un élargissement des recommandations est nécessaire afin de filtrer plus de patientes. Avec le développement des tests multigéniques on pourrait imaginer une ouverture de ces consultations oncogénétiques spécifiques à des femmes atteintes d'un cancer pouvant bénéficier d'un diagnostic prédictif et/ pronostic. L'augmentation d'activité nécessitera une optimisation de l'organisation et une augmentation de la capacité d'absorption. Enfin, ces consultations constituent une banque de données considérables pour des analyses rétrospectives et une source de patientes potentiellement éligibles à des recherches cliniques.

Plus largement, les enjeux actuels de l'oncogénétique sont :

- valider les marqueurs pronostic et prédictifs sur de larges populations
- affiner les estimations de risques de cancer de chacun (risque élevé ou intermédiaire)
- évaluer quel serait le bénéfice clinique si un dépistage ou des mesures prophylactiques étaient opérés, et quel serait l'impact global d'une prise en charge de ces patientes (médical, psychologique, socioéconomique. . .).
- élaborer des programmes de prise en charges des patientes suite à un résultat de test
- encourager la participation des patientes à des essais cliniques

2.12.2 Financement de l'innovation

Marc Peschanski, de l'INSERM, dans le livre blanc du LEEM, s'exprimait ainsi : « D'ici à 2025, il nous faudra gérer le changement radical de paradigme des industriels du médicament, caractérisé par une crise de la productivité de la recherche fondée sur la chimie et l'émergence concomitante d'un catalogue de cibles issues de la lecture du génome. » (68)

La médecine personnalisée contraint ainsi les industriels à faire évoluer leur approche : d'un modèle de développement « en entonnoir » (criblage et test de milliers de molécules pour un seul médicament diffusé) vers un modèle d'apprentissage cyclique centré sur la cible, qui conjugue recherche translationnelle, recherche clinique, épidémiologique, compréhension et biologie des systèmes, modélisation et traitement des données.

Le passage à une médecine de précision, associée à une stratification de plus en plus fine et précise des pathologies à traiter, vient bouleverser le modèle de l'industrie pharmaceutique. Tout d'abord parce que les populations cibles sont plus réduites car dépendantes de l'action de biomarqueurs spécifiques ; puis parce que les compétences de l'industrie du diagnostic deviennent déterminantes dans la découverte et le développement de nouveaux traitements. Pour l'industrie pharmaceutique ces caractéristiques peuvent être perçues soit comme une source d'optimisation du développement (diminution des tailles de cohorte par exemple) ou bien comme un manque à gagner (diminution d'un nombre de cibles éligibles à un traitement donné).

L'industrie du diagnostic a les capacités de développer des biomarqueurs depuis les phases fondamentales les plus précoces jusqu'à l'étape de commercialisation de ces dispositifs. C'est pourquoi de nombreuses innovations ont vu le jour au cours des vingt dernières années, comme les puces à ADN qui permettent de mesurer et de visualiser très rapidement les différences d'expression entre les gènes à l'échelle d'un génome complet. Ces acteurs, qui disposent d'un savoir-faire spécifique du point de vue scientifique et technologique, peuvent explorer certains champs, indépendamment de l'industrie pharmaceutique et ainsi balayer toute la « chaîne de

valeur » des biomarqueurs. Cependant, les représentants de cette industrie sont généralement de taille relativement modeste (réalisant entre un et deux milliards de dollars de chiffre d'affaires pour les plus importantes sociétés/divisions de diagnostic), en comparaison avec les poids lourds de l'industrie pharmaceutique. Cette taille « modeste » limite donc leur capacité à investir dans la recherche et le développement de nouveaux biomarqueurs. De façon paradoxale, alors que l'oncologie suscite aujourd'hui le plus grand intérêt pour l'étude de couples « biomarqueurs-molécule thérapeutique », ces acteurs sont *de facto* amenés à une collaboration étroite et souvent capitalistique avec les industriels du médicament, à l'image de l'intégration par Roche de Dako et de Genentech ou la collaboration entre Pfizer et Abbott Diagnostics sur le couple Xalkori[®]/Vysis[®] ALK *Break Apart Test*. De plus, le diagnostic seul n'est pas en lui-même suffisant ; pour être pertinent, il doit être associé à une orientation du traitement, donc *in fine* à un médicament ou à une décision clinique.

Certains acteurs de l'industrie du médicament ont déjà intégré ces évolutions dans leur organisation interne et leur stratégie de croissance externe, à l'instar du groupe Roche qui a acquis 60% du capital de Genentech en 1990, puis l'intégralité du groupe en 2009.

2.12.3 Accès au marché limité

A ce jour, l'accès au marché de nouveaux biomarqueurs « validés » reste rare. Sur environ 1000 candidats biomarqueurs protéiques de cancers, seulement 9 seront approuvés par la FDA. Il peut se faire qu'aucune étude clinique robuste n'ait été conduite et que la pertinence clinique n'apparaisse qu'à travers les communications et publications faites lors des congrès internationaux. Cela ne préjuge pas de la réelle pertinence du biomarqueur. Par exemple, le dosage des récepteurs hormonaux dans les cancers du sein, pourtant de pratique courante, n'a été labellisé par la FDA qu'après son utilisation se soit couramment répandue. Bien entendu, si cela ne préjuge pas de la pertinence, cela comporte des risques de dérive (69).

Ainsi, les raisons qui expliqueraient le petit nombre de biomarqueurs validés malgré le nombre important de candidats potentiels sont les suivantes :

- l'investissement très/trop important pour les groupes industriels impliqués ;
- une preuve de concept issue de la recherche académique (en moyenne 10 ans pour découvrir un biomarqueur potentiel) qui est le plus souvent jugée insuffisante et pas assez avancée pour convaincre les industriels de prendre la main pour se lancer dans l'étape d'essai puis de validation (10 années supplémentaires) ;
- le grand nombre de candidats qui fait hésiter les industriels encore d'avantage car le risque de se tromper dans le choix du bon biomarqueur augmente avec le nombre de candidats potentiellement concurrents sur une même cible médicale ;

- le changement de pratique médicale auquel conduira l'utilisation du biomarqueur et qui rajoutera encore quelques années avant que le biomarqueur ne soit accepté par le marché ;
- le manque de stratégie claire et commune éditée par les autorités internationales réglementaires dans le monde en ce qui concerne la validation des biomarqueurs dont la plupart ouvrant de nouvelles pratiques de prise en charge médicale, ne peuvent donc être comparés à un « gold standard », ce qui est pourtant encore traditionnellement l'usage pour les dosages biologiques ;
- le manque d'études épidémiologiques (éminemment chères) portant, entre autres, sur le coût de prise en charge des malades, qui permettraient aux industriels d'adosser leur démonstration de l'intérêt d'un biomarqueur à un référentiel validé par les autorités.

Aujourd'hui, les autorités se prononcent sur des critères cliniques, les « end points ». Les critères intermédiaires, l'évaluation et la validation seront de moins en moins acceptés pour la validation. D'où la nécessité de valider de nouveaux critères d'évaluation, notamment plus précoces, « surrogate endpoints ». L'EMA a publié en janvier 2009 une procédure de qualification afin de favoriser le développement des surrogate endpoints, ou plus généralement de nouveaux biomarqueurs.

2.12.4 Demande de remboursement : un processus long et complexe

En France, dans le cadre réglementaire actuel permettant l'accès au marché des DMDIV évaluant de nouveaux biomarqueurs de biologie clinique, le circuit d'inscription d'un acte de biologie (ou d'anatomopathologie) sur la liste des actes et prestations remboursables est un processus complexe et long (Figure 13). Dans ce processus, l'évaluation d'un nouvel acte par la HAS est une étape qui peut durer un an, voire davantage.

S'y ajoute, pour les DMDIV innovants répondants à de réels besoins en santé publique, l'absence de processus adapté permettant, à l'image des ATU actuellement délivrées pour les médicaments, de faciliter l'accès rapide au marché et aux patients pour ces tests biomarqueurs. Ce dispositif pourrait permettre de rembourser, sur une période limitée, le DMDIV associé à la collection de données complémentaires nécessaires à une réévaluation de ce DMDIV. (69).

Aux Etats Unis et en Grande Bretagne, le remboursement se fait selon différents critères. Le Royaume Uni considère tout particulièrement la rentabilité du test, mais aux Etats Unis ce critère est plus ou moins important selon les assureurs. Dans tous les cas, les tests sont mieux remboursés s'ils ont accumulé des preuves de leur intérêt lors d'essais cliniques et des données coût/efficacité robustes.

L'essai européen MINDACT (Microarray in Node-Negative Disease May Avoid Chemotherapy Trial) pour la signature Mammaprint (~6 600 patientes incluses entre 2007 et 2011) et l'essai américain TAILORx (Trial Assigning Individualized Options

for Treatment Rx) pour le test Oncotype DX montrent l'intérêt des laboratoires à démontrer leur utilité clinique. (70, 71)

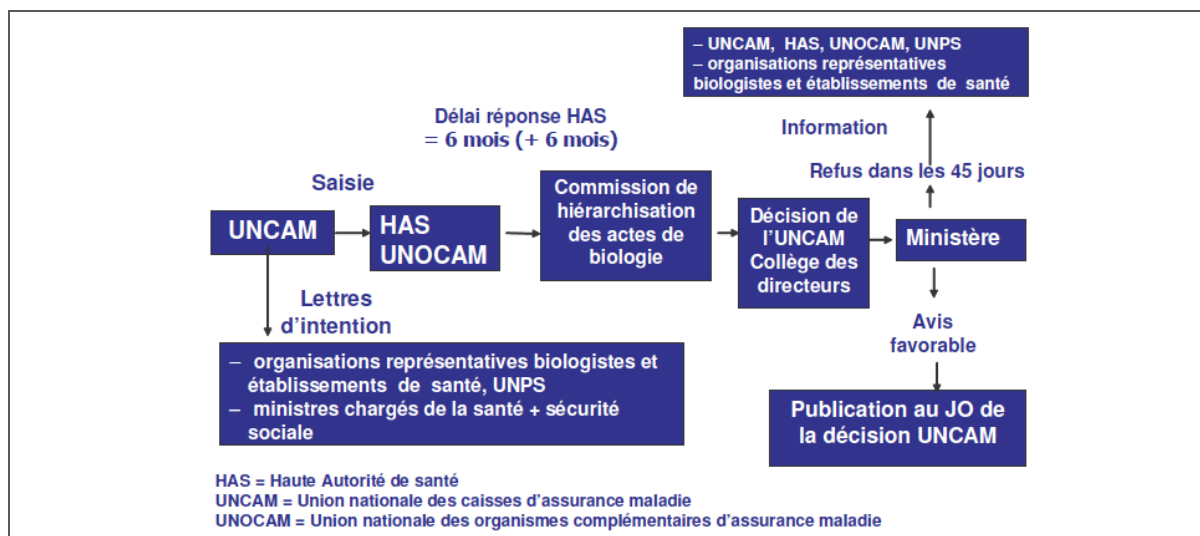


Figure 13 : processus d'inscription de nouveaux tests biomarqueurs sur la "liste des prestations et produits remboursables » ou sur la « liste des actes ou prestations remboursables »

2.12.5 Ethique et équité d'accès aux tests

D'un point de vue global, l'objectif est de préserver un égal accès de tous aux biomarqueurs biologiques validés. Mais si l'émergence des technologies « omiques » (génomiques, protéomiques...) et des biomarqueurs associés permet d'améliorer la prise de décision concernant le ratio bénéfique/risque d'un traitement, le risque serait de réduire l'individu à un simple « passeport biologique ».

Ces questions éthiques liées à la médecine personnalisée sont déjà traitées dans le cadre des lois de bioéthique. La révision de ces lois fait l'objet d'une large consultation dans le cadre des Etats généraux de la bioéthique. En revanche, quelques questions subsistent comme le refus du traitement :

- dans le cas où il y a une alternative thérapeutique, les biomarqueurs pourraient-ils servir de points d'appui pour refuser un traitement ? Ainsi, par exemple, au Royaume Uni, le patient n'est pas remboursé s'il veut bénéficier d'un traitement auquel on sait qu'il est « non-récepteur » car le rapport bénéfique/risque est défavorable.
- Dans le cas où il n'y a pas d'alternative thérapeutique, est-il acceptable éthiquement de refuser un traitement sur la base de résultats de tests biomarqueurs, les résultats cliniques étant statistiques et le patient unique. Dans ce cas, on pourrait considérer que la sécurité sociale puisse rembourser même si le patient n'est pas « bon répondeur ».

En dernier ressort, l'éthique consiste justement à éviter de donner un médicament dont on sait qu'il ne servira à rien, et qu'il pourrait avoir des effets indésirables et/ou toxiques. C'est la responsabilité du médecin. Pour ce qui est des tests pronostics, la connaissance de la maladie sans solution thérapeutique pourrait constituer une impasse pour le patient comme pour le corps médical, mais en revanche s'avérer une opportunité pour développer de futures thérapeutiques innovantes à haut potentiel.

La médecine personnalisée et la manipulation d'informations génétiques soulèvent d'autres sujets comme :

- Protection des données personnelles et constitution de biobanques
- la brevetabilité du vivant
- l'impact sur les assurances et le risque de discrimination

L'encadrement législatif se doit d'être précis. En France, la prescription et la réalisation du test génétique, notamment chez une personne asymptomatique, sont encadrées avec précision par la loi.

La loi n°94-654 du 29 juillet 1994 crée un nouveau chapitre dans le Code de la Santé Publique : « *médecine prédictive, identification génétique et recherche* ». L'article L.145-15 précise que « *l'examen de caractéristiques génétiques d'une personne, ou son identification par empreintes génétiques, lorsqu'il n'est pas réalisé dans le cadre d'une procédure judiciaire, ne peut être entrepris qu'à des fins médicales ou de recherche scientifique et qu'après avoir recueilli son consentement* ». En outre, « *lorsque cet examen ou cette identification sont effectués à des fins médicales, le consentement est recueilli par écrit* ». Les examens ou identifications à des fins de recherche scientifique sont régis par d'autres dispositions législatives.

La loi n°95-116 du 4 février 1995, article L.145-15-1, introduit un décret d'application : « *un décret en Conseil d'Etat fixe les conditions dans lesquelles pourront être réalisées, dans l'intérêt des patients, la prescription et la réalisation de l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales* ». Cinq ans plus tard, la parution du décret n°2000-570 encadre les tests génétiques en « *fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétiques d'une personne et de son identification par empreintes génétiques à des fins médicales* » (article R.145-1 à R. 145-15-20 du Code de la Santé Publique). (72)

2.12.6 Formation des professionnels de santé et information de santé publique

Les nouveaux outils technologiques utilisés par la médecine personnalisée génèrent une quantité d'informations considérable, désormais largement en possession du patient lui-même.

La relation médecin-malade se trouve perturbée soit parce que le médecin en sait trop par rapport à un patient qui souhaite ne pas savoir, soit parce que le patient

américain vient le consulter avec son génome dans son téléphone portable. Auparavant, le patient était conscient que le médecin ne pouvait pas tout savoir, mais désormais, quand celui-ci sait que le malade va contracter telle ou telle maladie, cela modifie leurs rapports. S'il est utile pour le praticien de disposer de nouveaux examens qui enrichissent sa connaissance de la maladie dont souffre son patient, il se retrouve enfermé dans un carcan, bien plus dépendant que par le passé des modèles et données que lui fournissent des technologies de plus en plus performantes. Le praticien se voit également contraint de respecter des protocoles plus ou moins rigides de soins, ce qui ne lui laisse qu'une marge réduite d'appréciation. Or, il est essentiel qu'il puisse rester le référent du malade pour l'orienter et le guider, ce qui implique qu'il soit suffisamment formé aux nouvelles technologies et qu'il suive une formation continue.

Ainsi, la conventionnelle consultation médicale se voit totalement bouleversée. Nous risquons une « dépersonnalisation » de la relation médecin / patient. Alors que les patients demandent une médecine qui les comprendrait mieux, personnellement, avec un abord des médecins ou des services médicaux qui prendraient toutes leurs dimensions en compte, les tests actuels tendent à systématiser les orientations thérapeutiques.

De plus, l'intervention fréquente d'un tiers scientifique dans le colloque singulier médecin-malade devient déterminante au travers des analyses génétiques et biologiques, qui vont bien au-delà des analyses de sang classiques. En effet, la médecine personnalisée multiplie les données sur le patient et l'usage de technologies complexes qui exigent l'implication d'experts capables de les interpréter. Pour leur mise au point comme pour leur utilisation, un travail en équipe interdisciplinaire est nécessaire, souvent jusqu'au lit du malade.

Aussi, l'intervention de la médecine se fera plus tôt dans la vie des personnes : même en étant bien portant, sans signe clinique apparent, le patient aura noué une relation avec le médecin, car les possibilités médicales permettront d'anticiper une pathologie susceptible d'apparaître dans cinq ou dix ans. Ce n'est plus la maladie qui crée le lien avec le médecin comme aujourd'hui, qui engendre la disparition de la frontière entre prévention et soin.

Ainsi, le médecin généraliste disposera d'informations génétiques délicates à communiquer au patient, qui le concerneront aussi bien lui-même que ses apparentés et que celui-ci n'aura pas nécessairement envie de connaître. Le praticien devra-t-il les communiquer ou non à son patient ? Devra-t-il faire appel à un généticien, plus formé que lui à l'exposé des conséquences induites par le résultat d'un test génétique ? Ces questions impliquent une information nécessaire des professionnels de santé, pouvant aller jusqu'à une réforme des formations comme le suggère l'assemblée nationale dans son rapport sur les progrès de la génétique au nom de l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques publié en 2014. (73)

Le patient aussi devra être informé. Le médecin aura toujours son rôle à jouer, mais plus largement les professionnels de santé comme les pharmaciens auront aussi leur mission car plus proche du patient. Les institutions publiques ou les associations de patients sont aussi très actives à ce sujet. Orphanet a développé à l'INSERM, avec le soutien de la direction générale de la santé, une plateforme d'information destinée aux professionnels, aux malades et aux institutions.

2.12.7 Les enjeux imputables aux différents acteurs de la chaîne de valeur

Les biomarqueurs peuvent être considérés comme la traduction pratique de la médecine personnalisée en vue d'améliorer la qualité des soins. Quatre étapes incontournables peuvent être mise en évidence afin d'atteindre cet objectif :

- la **valorisation** de projets innovants autour des biomarqueurs
- soutenir le **tissu économique** des biomarqueur en trouvant des relais de croissance et moyen de développement
- faire évoluer la **réglementation** en mettant les biomarqueurs au centre des préoccupations
- disposer de règles de **remboursement** favorables

Les acteurs identifiés dans la Figure 14 ont un rôle prédominant dans la chaîne de valeur du test diagnostique. Chacun s'organise en réponse aux contraintes « environnementales » et présentent des enjeux qui influencent l'avenir proche du secteur.

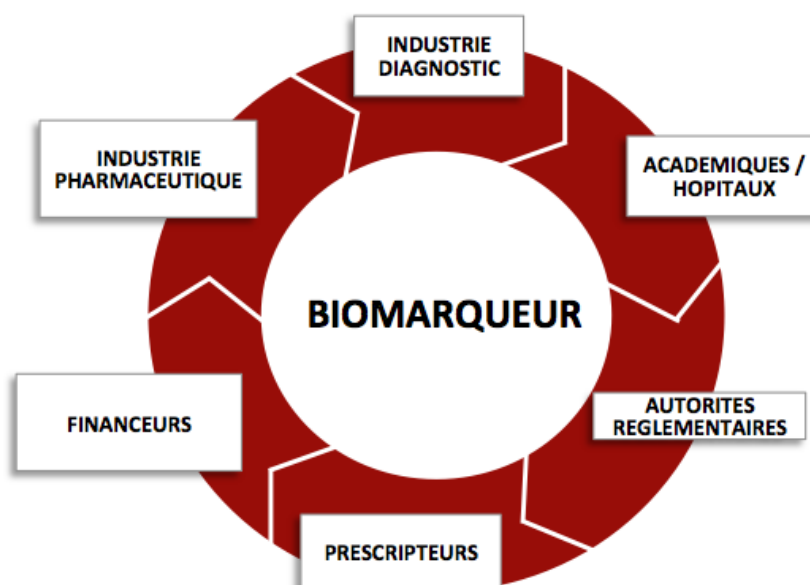


Figure 14 : les acteurs autour du biomarqueurs

Les rôles associés à ces acteurs sont les suivants :

Industrie du diagnostic :

- Sources d'innovations et de solutions adaptées aux utilisateurs et aux patients
- Nombreuses initiatives pour le Co-développement de biomarqueurs avec les industriels pharmaceutiques

Industrie pharmaceutique :

- Restructuration interne et développement externe dynamiques pour le développement de biomarqueurs (Merge/Acquisition par exemple)
- Développement interne quasi-systématique de biomarqueurs pour l'optimisation de la R&D du médicament
- Quelques initiatives dans le développement de biomarqueurs rétrospectifs à des fins de LifeCycle Management

Prescripteurs :

- Fort lobbying des leaders d'opinion pour la vulgarisation de l'usage des tests compagnons
- Influence de certains patients ou associations de patients pour promouvoir des tests compagnons

Financeurs :

- Investissements relativement importants et constants dans la prise de participation et la création de sociétés de biotechnologies
- Aides au financement par les institutionnels, certains industriels pharmaceutiques, les Pharmacy Benefit Manager (pays anglo-saxons), ou les payeurs US pour promouvoir des tests diagnostiques compagnons et démontrer leur utilité clinique

Autorités réglementaires :

- Forte incitation de la FDA et l'EMA pour le développement conjoint et prospectif du médicament et de son biomarqueur compagnon avec sollicitation de qualification préalable du biomarqueur et/ou avis scientifique
- Organisation de réflexions multi-acteurs pour clarifier le statut et favorise l'émergence des biomarqueurs

Académiques / hôpitaux :

- Sources d'innovation et de connaissances de la physiopathologie
- Moteurs dans la conduite des essais cliniques et la constitution de biobanques
- Formation et information des professionnels de santé

A ce jour, les actions à mener afin de promouvoir le développement des biomarqueurs et de leur test associés pourraient être :

- Améliorer et accélérer le transfert de technologies, (valorisation, création d'entreprise, licensing) ;
- Favoriser les ponts entre recherche clinique et recherche biomédicale afin de permettre aux cliniciens de valider leurs observations sur les patients ;
- Accélérer la structuration des centres de ressources biologiques et améliorer l'organisation des biobanques et des biocollections ;
- Consacrer une part plus importante des financements dédiés au développement des biomarqueurs ;
- Augmenter la visibilité des entreprises impliquées dans le développement de biomarqueurs (renforcer leur place au sein des pôles de compétitivité, organiser des événements dédiés) ;
- Mettre en oeuvre une communication spécifique aux niveaux national et européen pour un meilleur développement du secteur des biomarqueurs et la création d'une filière économique à proprement parler ;
- Contribuer au développement et à l'émergence de métiers spécifiquement dédiés au développement des biomarqueurs ;
- Clarifier la réglementation des approches rétrospectives de développement de biomarqueurs pour que celle-ci reste possible (approche rétrospective de validation d'un biomarqueur sur la base de biocollections existantes ou lorsque le biomarqueur compagnon est associé à un produit thérapeutique préalablement commercialisé) ;
- Mettre en place une réglementation dédiée à la démonstration de l'utilité clinique d'un biomarqueur compagnon sur des biobanques ;
- Harmoniser les procédures réglementaires intra-européennes et transatlantiques
- Instaurer un système de remboursement national clair.

Conclusion

Le développement d'une médecine personnalisée dans les cancers du sein est maintenant largement initié, y compris pour une utilisation en routine dans certains domaines. Ainsi, le dépistage personnalisé et l'utilisation de stratégies préventives dans le cadre de certaines formes héréditaires sont une réalité en pratique courante, tandis que l'intégration des biomarqueurs tumoraux tissulaires et signatures multigéniques comme *OncoType DX* dans les pratiques courantes prend une place croissante dans la décision thérapeutique pour les cancers du sein localisés.

Pour aller plus loin, l'utilisation des biomarqueurs est aussi largement appliquée dans le cancer du sein métastatique afin de mettre en évidence les cellules tumorales circulantes ou encore optimiser l'efficacité des thérapies ciblées. Le test biomarqueur prend alors une place bien spécifique et devient obligatoire avant d'initier le traitement. Les avancées technologiques qui permettront une personnalisation de plus en plus accrue sont par exemple le séquençage massif de deuxième génération. Cette technique haut débit permet de séquencer en parallèle et en temps réduit plusieurs dizaines de gènes, offrant un gain de temps et un gain financier considérables.

Plusieurs études récentes ont été publiées sur le cancer du sein révélant (74) (75) de nouveaux gènes mutés mais le plus souvent avec une fréquence faible, inférieure à 5-10 %. L'hétérogénéité entre patientes est très importante, le catalogue d'altérations moléculaires au sein du cancer du sein est en train de s'étendre nécessitera une rationalisation à court terme.

Notons que les biomarqueurs utilisés en imagerie médicale répondent directement aux problématiques de la médecine personnalisée. Les produits d'imagerie sont employés tant dans la chaîne de valeur du médicament que dans celle du développement de biomarqueurs *in vivo*.

Si l'idéal, « un cancer, un malade, un traitement », relève probablement encore de l'utopie, il apparaît maintenant crédible de regrouper les patientes et leur tumeur en groupes de plus en plus homogènes, grâce à des technologies d'analyse moléculaire à haut débit de plus en plus sophistiquées, permettant de leur proposer les thérapies les plus spécifiques. Cependant la discipline va devoir résoudre des problématiques cruciales, telles que :

- l'accès rapide et garanti à tous les patients ;
- le développement de méthodologies statistiques appropriées permettant de démontrer le bénéfice d'une telle approche personnalisée, dans des essais thérapeutiques d'un nouveau type, en accord avec les autorités ;
- la modification des schémas de développement de nouvelles molécules, prenant en compte la segmentation des pathologies tumorales (et biomarqueurs associés) ainsi que la nécessité d'associations thérapeutiques rationalisées.

Annexes

Annexe 1 : La classification TNM du cancer du sein

(Union internationale contre le cancer, 1997, 6e édition révisée en 2002)

→ Distingue le stade clinique pré-thérapeutique (cTNM) et le stade anatomopathologique post-chirurgical (pTNM).

1. Tumeur primaire T

Tumeur Primaire T	Localisation
Tx	la tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	la tumeur primitive n'est pas palpable
Tis	carcinome <i>in situ</i>
Tis (DCIS)	carcinome canalaire <i>in situ</i>
Tis (Paget)	maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur
T1	tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T1mic	micro-invasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension
T1a	1 mm < tumeur ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension
T1b	5 mm < tumeur ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension
T1c	1 cm < tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension
T4	tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)
T4a	extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
T4b	œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein
T4c	T4a + T4b
T4d	cancer inflammatoire

2. Ganglions lymphatiques régionaux (pN)

pNx	L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement)
	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées
pN0	<ul style="list-style-type: none"> - pN0 (i-) : et étude immunohistochimique négative (IHC) - pN0 (i+) : et IHC positive, avec des amas cellulaires ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire) - pN0 (mol-) : et biologie moléculaire négative (RT-PCR : Reverse Transcriptase Polymerase Chain Reaction) - pN0 (mol+) : et biologie moléculaire positive (RT-PCR)
pN1mi	Micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm
	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
pN1	<ul style="list-style-type: none"> - pN1a : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires - pN1b : envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique - pN1c : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI, détecté sur ganglion sentinelle, sans signe clinique (pN1a + pN1b)
	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
pN2	<ul style="list-style-type: none"> - pN2a : envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm - pN2b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
pN3	<ul style="list-style-type: none"> - pN3a : envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires - pN3b : envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique - pN3c : envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

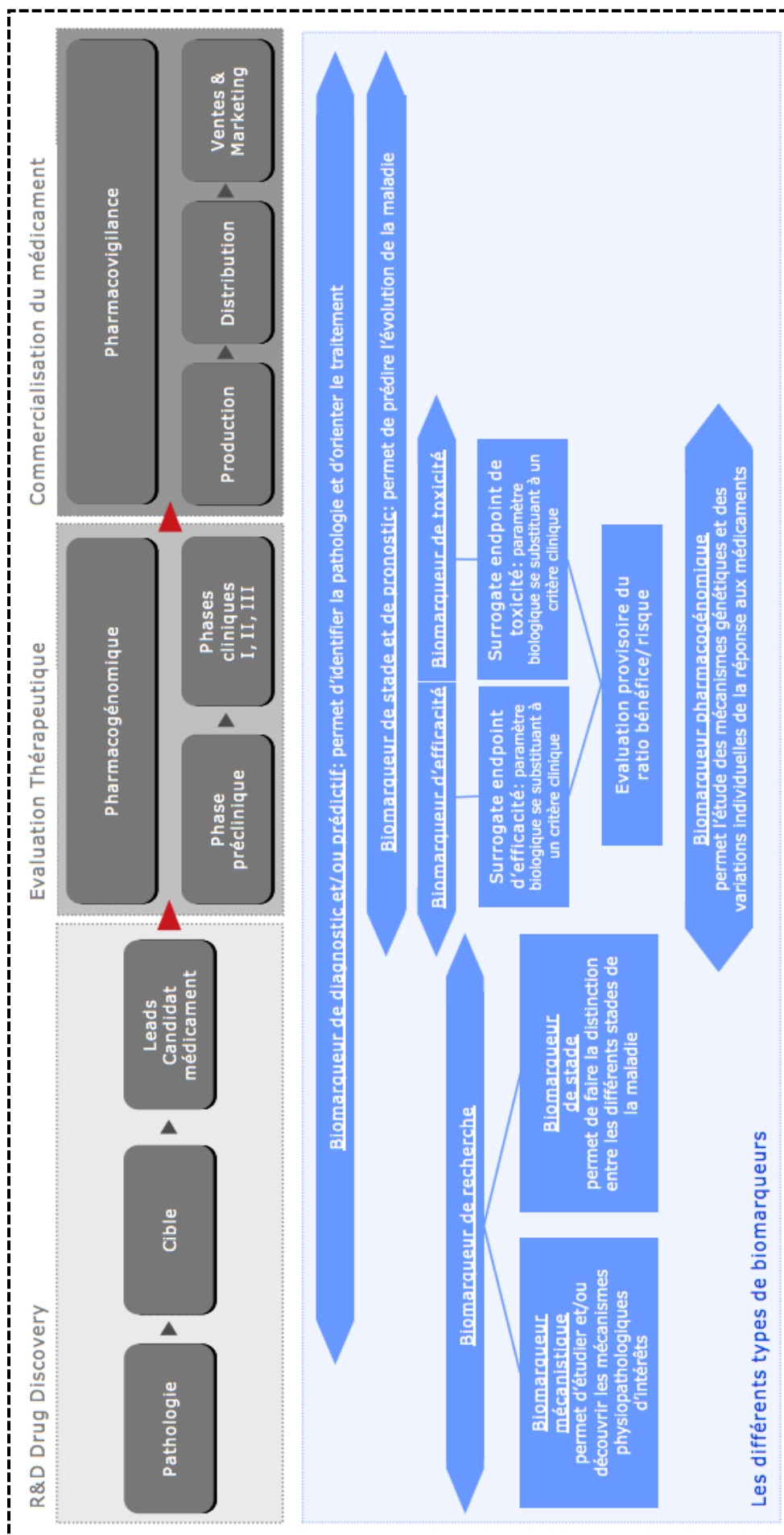
3. Métastases à distance (M)

Mx	Renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance
M0	Absence de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

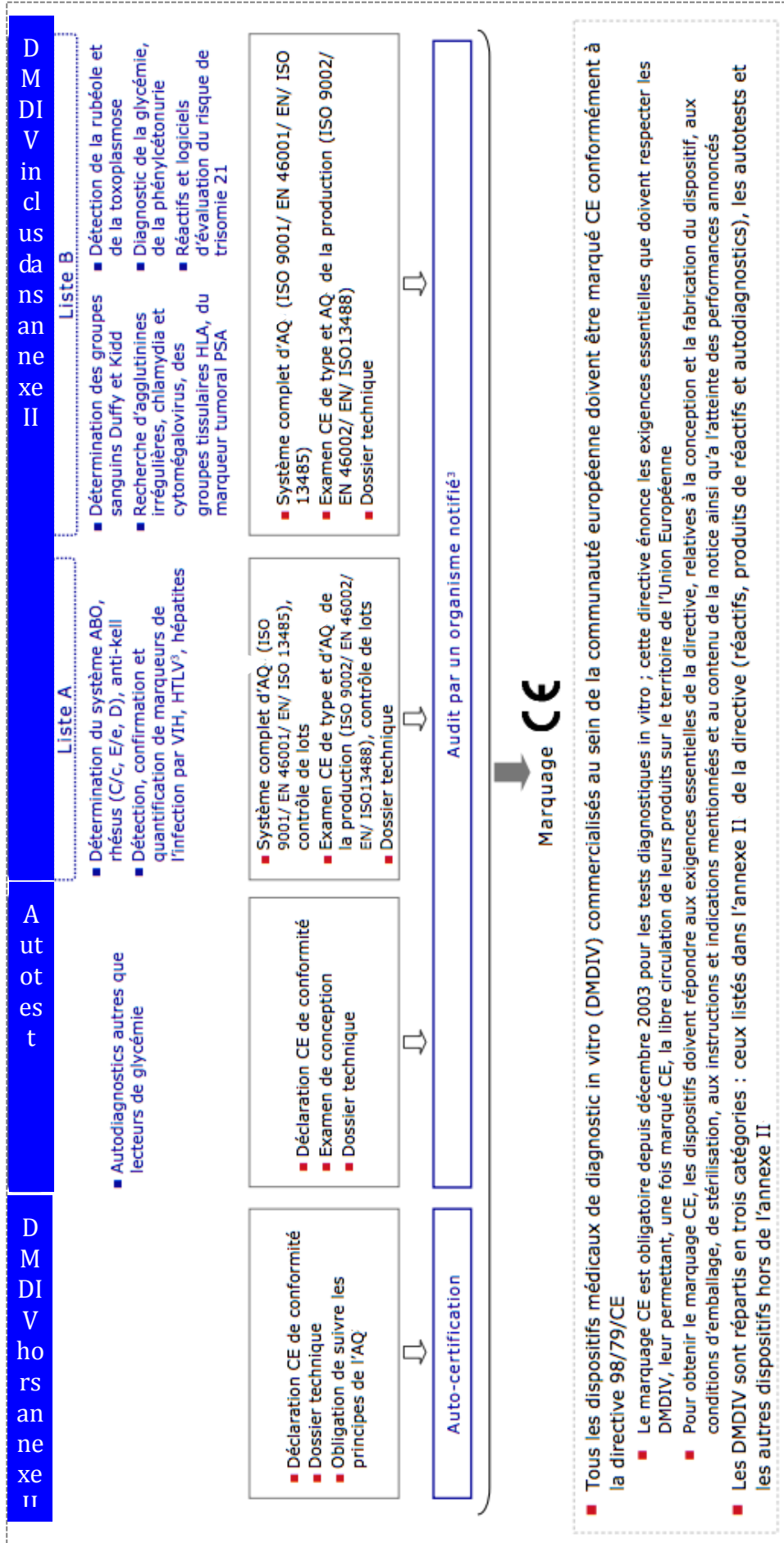
4. Classification par stade UICC

0	Tis N0 M0
I	T1 N0 M0
IIA	T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;
IIB	T2 N1 M0 ; T3 N0 M0
IIIA	T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0
IIIB	T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0
IIIC	Tous T N3 M0
IV	Tous T Tous N M1

Annexe 2 : la place des différents types de biomarqueurs au sein de la chaîne du médicament



Annexe 3 : voie réglementaire des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro en Europe



Annexe 4 : état des lieux des signatures génétiques commercialisées dans le cancer du sein localisé

Test diagnostique	Prosigna*	MammaPrint**	Oncotype Dx**	Breast cancer Index**	Mapquant**	EndoPredict**
Technologie	Puce ADN / qRT-PCR	Puce ADN / qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR	qRT-PCR	Puce ADN / qRT-PCR
Nombre de gènes	50 (PAM50)	70	21	7	97/9	11
Type d'échantillon	Congelé / paraffine	Congelé / paraffine	Paraffine	Paraffine	Congelé / paraffine	Paraffine
Indications	grade I/II, HR+, N- ; grade II, HR+, N+ (1 à 3 nodes)	Cancer invasif grade I/II, N-, ER+ ou ER-	grade I/III, N-, RH+ ; ménopausée, N+, RH+	RH +	Grade II, RH+	N+/-, RH+, HER-, hormonothérapie
Résultats	Risque de rechute (Pronostic à 10ans) et prédictif réponse thérapie	Evaluation du risque de développement métastatique	Risque de rechute (Pronostic à 10ans) et prédictif réponse thérapie	Risque de rechute et bénéfice d'une hormonothérapie	Risque de rechute	Evaluation du risque de développement métastatique et réponse à la chimiothérapie
Niveau de preuve selon la grille de Simon	II	III***	II***	III	III	I
Statut réglementaire au Etats unis	510k	510k	CLIA	CLIA	-	-
Statut réglementaire en Europe	Marquage CE	Marquage CE	Marquage CE	-	Marquage CE	Marquage CE
Essai randomisé prospectif	Rx PONDER	MINDACT	TAILOR X Rx PONDER	-	-	-
Fournisseur	Nanostring technologies (Etats-Unis)	Agendia (Pays-Bas, Etats-Unis)	Genomics Health (Etats-Unis)	bioTheranostics (Etats-Unis)	Ipsogen/Qiagen (France)	Sividon / Myriad (Allemagne)

*source : 510K clearance

**source : site web concernés

*** source : uPA/PAI-1, Oncotype DX™, MammaPrint® Valeurs pronostique et prédictive pour une utilité clinique dans la prise en charge du cancer du sein

Bibliographie

1. ESMO. Cancer du sein : un guide pour les patientes – Basé sur les recommandations de l'ESMO. <http://www.esmo.org>. 2013. [Citation : 01 11 2014.] <http://www.esmo.org/content/download/6595/114967/file/ESMO-ACF-Cancer-du-Sein-Guide-Pour-les-Patients.pdf>.
2. Miller, Iain. Market access challenges in the EU for high medical value diagnostic tests. *epemed.org*. [Citation : 26 10 2014.] http://www.epemed.org/online/www/content2/104/107/1043/listdownloads/2315/186/ENG/Market_access_challenges_2011.pdf.
3. Health, U.S. National Institutes of. Genetics Home Reference: glossary. *U.S. National Library of Medicine*. 27 10 2014. [Citation : 01 11 2014.] <http://ghr.nlm.nih.gov/glossary=personalizedmedicine>.
4. *Genomics and personalized medicine*. M., Meadows. 2005, FDA Consum, Vol. 39, pp. 12-17.
5. Ministère des affaires sociales et de la santé. *Plan cancer 2014-2019. Guérir et prévenir les cancers: donnons les mêmes chances à tous, partout en France*. Paris, 2014. p. 56.
6. PWC. Communiqué de presse 2012 - L'intérêt pour le secteur du diagnostic médical in vitro affiche une forte croissance. <http://www.pwc.fr>. [Citation : 02 11 2014.] <http://www.pwc.fr/linteret-pour-le-secteur-du-diagnostic-medical-in-vitro-affiche-une-forte-croissance.html>.
7. INCA. <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/le-sein>. *www.e-cancer.fr*. [Citation : 27 10 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/le-sein>.
8. INCa. © *Les traitements des cancers du sein*. Collection Guides patients Cancer info. octobre 2013.
9. INCA. Epidémiologie du cancer du sein en France métropolitaine – Données essentielles. <https://e-cancer.fr>. [Citation : 28 10 2014.] <https://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/9-cancer-sein/5-epidemiologie-du-cancer-du-sein-en-france-metropolitaine-donnees-essentielles.html>.
10. Binder-Foucard, F, et al. *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012*. [éd.] Institut de veille sanitaire. Saint-Maurice : s.n., 2013. p. 122. Partie 1 – Tumeurs solides.

11. HAS, INCA. Guide médecin sur la cancer du sein. <http://www.has-sante.fr>. [Citation : 28 10 2014.] http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_927251/fr/ald-n-30-cancer-du-sein.
12. INCA. Epidémiologie du cancer du sein en France métropolitaine – Incidence et mortalité. [Citation : 28 10 2014.] <https://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/9-cancer-sein/1-epidemiologie-du-cancer-du-sein-en-france-metropolitaine-incidence-et-mortalite.html>
13. Bruant-Rodier *et al.* Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. <http://www.has-sante.fr>. [Citation : 28 10 2014.] http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1710848/fr/cancer-du-sein?xtmc=&xtr=4.
14. INCA. <http://www.e-cancer.fr>. [Citation : 31 10 2014.] <http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/les-cancers/cancer-du-sein/les-facteurs-de-risque>.
15. © *Synthèse de l'activité d'oncogénétique 2012 décembre 2013*. Consultations et laboratoires, collection bilan d'activité et évaluation. Boulogne-Billancourt : ouvrage collectif édité par l'INCa, 2013.
16. Wolf, AC *et al.* Guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists*. 2007, Vol. 25, p 118-45.
17. Dowsett, M *et al.* Assessment of Ki67 in Breast Cancer : Recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer Working Group. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1–9. 2011, Vol. 103, p 1-9.
18. Vidal. <http://www.vidal.fr>. [Citation : 01 11 2014.] <http://www.vidal.fr/recommandations/>.
19. INCA. © *Les traitements des cancers du sein*. Collection Guides patients Cancer info. Octobre 2013.
20. INCA, HAS. *Guide ALD 30 « Cancer du sein »*. 2010.
21. Kris Wetterstrand, MS. sequencing cost. *genome.gov*. National Human Genome Research Institut [Citation : 11 10 2014.] <http://www.genome.gov/sequencingcosts/>.
22. Afssaps. Les rendez-vous presse de l'Afssaps - Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale. www.sante.gov.fr. [Citation : 26 10 2014.] <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>.
23. Lazarou, J *et al.* Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. 279 : 1200-1205 . 1998, *J of the Am Med Ass*, Vol. 279, pp. 1200-5 .

24. Allary, Ozdowski. Stratégies pour l'innovation pharmaceutique. *www.bionest.com*. [Citation : 26 10 2014.] http://www.bionest.com/Documents/R77_p56-59_Bionest.pdf.
25. Serusclat, Franck. Rapport Génomique et informatique : l'impact sur les thérapies et sur l'industrie pharmaceutique. *www.senat.fr*. [Citation : 26 10 2014.] Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques. <http://www.senat.fr/rap/o99-020/o99-0200.html>.
26. Afssaps. Les biomarqueurs, les produits de santé et l'Afssaps. *http://ansm.sante.fr*. [Citation : 26 10 2014.] [http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Biomarqueurs/Biomarqueurs-et-produits-de-sante/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Biomarqueurs/Biomarqueurs-et-produits-de-sante/(offset)/0).
27. Corporation, Matrix Medical Consulting. Autorisation de mise sur le marché américain d'un dispositif médical. *www.matrixmedcorp.com*. [Citation : 26 10 2014.] <http://matrixmedcorp.com/pdf/2.pdf>.
28. Le biomarqueur comme outil de diagnostic compagnon de produits thérapeutiques. *http://www.ariis.fr*. [Citation : 26 10 2014.] <http://www.ariis.fr/wp-content/uploads/2011/03/biomarqueurs-etude-version-complete-130-slides.pdf>.
29. Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé Belgique. Matériel d'éducation à destination des médecins prescripteurs explique l'importance de la détermination du statut tumoral RAS avant de prescrire Vectibix®. *www.fagg-afmps.be*. [Citation : 26 10 2014.] http://www.fagg-afmps.be/fr/binaries/Vectibix%20HCP%20FR_tcm291-247921.pdf.
30. Institut National du cancer. © *Synthèse de l'activité d'oncogénétique 2011*. Collection Bilans d'activité et d'évaluation. Boulogne-Billancourt : ouvrage collectif édité par l'INCa, 2013.
31. Gonçalves, A. Médecine personnalisée et cancer du sein : médecine anticipatoire, évaluation pronostique et ciblage thérapeutique. *Bulletin du cancer*. 12 2013, Vol. 100, 13, pp. 1295-310.
32. Janicke, F *et al.* Randomized adjuvant chemotherapy trial in high-risk, lymph node-negative breast cancer patients identified by urokinase-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1. *J Natl Cancer Inst* . 2001, Vol. 93, pp. 913- 20.
33. Lamy, PJ *et al.* UPA/PAI-1: a tool for breast cancer treatment individualization. Biology, clinical implications and quantification assays. *Bulletin de cancer*. 2010, Vol. 97, pp. 341 - 48.

34. Harris, L *et al.* American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. . *J Clin Oncol.* 2007, 25, pp. 5287-312.
35. INCA. © *uPA/PAI-1, Oncotype DX™, MammaPrint® - Valeurs pronostique et prédictive pour une utilité clinique dans la prise en charge du cancer du sein.* ouvrage collectif édité par l'INCa, collection état des lieux et des connaissances. Boulogne- Billancourt, décembre 2013.
36. Goldhirsch, A *et al.* Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol.* 2011, Vol. 22, pp. 1736-47.
37. Buyse, M *et al.* Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006, Vol. 98, pp. 1183-92.
38. An Independent Licensee of the Blue Cross and Blue Shield Association. Assays of Genetic Expression to Determine Prognosis of Breast Cancer.
<http://www.bcbsnc.com> [Citation : 26 10 2014.]
http://www.bcbsnc.com/assets/services/public/pdfs/medicalpolicy/assays_of_genetic_expression_to_determine_prognosis_of_breast_cancer.pdf.
39. Ma, XJ *et al.* A five-gene molecular grade index and HOXB13:IL17BR are complementary prognostic factors in early stage breast cancer. . *Clin Cancer Res.* 2008, Vol. 14, pp. 2601-08.
40. Dubsy, P *et al.* EndoPredict improves the prognostic classification derived from common clinical guidelines in ER-positive, HER2-negative early breast cancer. *Ann Oncol.* 2013, Vol. 24, pp. 640-47.
41. Cuzick, J, *et al.* Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the genomic health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2011, Vol. 29, pp. 4273-78.
42. Cronin, M *et al.* Measurement of gene expression in archival paraffin embedded tissues: development and performance of a 92-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay. . *AmJPathol.* 2004, Vol. 164, pp. 35-42.
43. Perou, CM *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. . *Nature.* 2000, Vol. 406, pp. 747-52.
44. Golub, TR *et al.* Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science.* 1999, Vol. 286, pp. 531-37.

45. Sorlie, T, *et al.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001, Vol. 98, pp. 10869 - 74.
46. van 't Veer, LJ *et al.* Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*. 2002, Vol. 415, pp. 530-6.
47. Paik, S *et al.* A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl JMed*. 2004, Vol. 351, pp. 2817-26.
48. Paik, S *et al.* Gene expression and benefit of chemotherapy in women with node-negative, estrogen receptor–positive breast cancer. *J Clin Oncol*. 2006, Vol. 24, pp. 3726 -34.
49. Goldstein, L *et al.* Prognostic utility of the 21-gene assay in hormone receptor–positive operable breast cancer compared with classical clinicopathologic features. *J Clin Oncol*. 2008, Vol. 26, pp. 4063-71.
50. Habel, L *et al.* A population-based study of tumor gene expression and risk of breast cancer death among lymph node-negative patients. . *Breast Cancer Res*. 2006, Vol. 8, pp. 25-39.
51. Dowsett, M *et al.* Prediction of risk of distant recurrence using the 21-gene Recurrence Score in node-negative and node-positive postmenopausal patients with breast cancer treated with anastrozole or tamoxifen: a TransATAC Study. . *J Clin Oncol*. 2010, Vol. 28, pp. 1829-34.
52. Albain, K *et al.* Prognostic and predictive value of the 21-gene recurrence score assay in postmenopausal women with node-positive, oestrogen-receptor-positive breast cancer on chemotherapy: a retrospective analysis of a randomised trial. *Lancet Oncol*. 2010, Vol. 11, pp. 55-65.
53. Hormone Therapy With or Without Combination Chemotherapy in Treating Women Who Have Undergone Surgery for Node-Negative Breast Cancer (The TAILORx Trial). <https://clinicaltrials.gov>. [Citation : 26 10 2014.] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00310180?term=tailorx&rank=2>.
54. Hornberger, J *et al.* US insurance program's experience with a multigene assay for early-stage breast cancer. *J Oncol Pract*. 2011, Vol. 7, pp. e38s-e45s.
55. Lyman, GH *et al.* Impact of a 21-gene RT-PCR assay on treatment decisions in early-stage breast cancer. *American Cancer Society*. 15 03 2007, Vol. 109, pp. 1011–8.

56. Chéreau, E *et al.* *Évaluation du rapport coût-efficacité de l'apport de l'Oncotype DX® pour la prise en charge du cancer du sein en France.* Service de gynécologie, Hopital Tenon, 75020 Paris.
57. Hornberger, J *et al.* Meta-analysis of the decision impact of the 21-gene breast cancer Recurrence Score® in clinical practice. Presented at: 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8-12, 2010; San Antonio, TX. *Abstract #P201.* . [poster].
58. Health, Genomic. <http://breast-cancer.oncotypedx.com> [Citation : 26 10 2014.] <http://breast-cancer.oncotypedx.com/fr-FR/Patient-Invasive>.
59. Health, Genomic. <http://www.mybreastcancertreatment.org/>. [Citation : 26 10 2014.] <http://www.mybreastcancertreatment.org/>.
60. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ : Cancer du sein. <http://www.nccn.org>. [Citation : 29 09 2011.] <http://www.nccn.org>.
61. Harris, L *et al.* American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007, Vol. 25, pp. 5287-312.
62. Goldhirsch, A *et al.* Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol.* 2013, Vol. 24, 9, pp. 2206-23.
63. Senkus, E *et al.* The ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer : ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013, Vol. 0, pp. 1-17.
64. National Institute for Health and Clinical Excellence. Diagnostics consultation document – Gene expression profiling and expanded immunohistochemistry tests to guide the use of adjuvant chemotherapy in breast cancer management: MammaPrint, Oncotype DX, IHC4 and Mammostrat Issue. www.nice.org.uk . [En ligne] 09 2013.
65. Blair, E *et al.* « *Introduction to Personalised Medecine and Companion Diagnostics* » Theranostics : Biosensors for Personalised Medecine. University of Edinburg, 29 mai 2010.
66. Comité éthique et cancer. De l'équité d'accès et d'information aux tests génomiques : le cas du test prédictif Oncotype DX dans les cancers du sein. <http://www.ethique-cancer.fr>. [Citation : 26 10 2014.] <http://www.ethique-cancer.fr/phoenixws/detailavis/topic-1/article-89/avis-n-21-du-15-janvier-2013.html>.

67. INCA. *Synthèse du rapport sur l'estimation des besoins de la population pour les 10 années à venir en termes d'accès aux consultations et aux tests d'oncogénétique*. Collection Études & expertises. Paris : INCA, Octobre 2008.
68. LEEM. *Santé 2025, un monde d'innovation*. Paris : LEEM, 2010. p. 37.
69. PIPAME- Pôle interministériel de prospective et d'anticipation des mutations économiques. Réflexion prospective autour des biomarqueurs. <http://archives.entreprises.gouv.fr>. [Citation : 26 10 2014.] <http://archives.entreprises.gouv.fr/2012/www.industrie.gouv.fr/p3e/etudes/bio/biomarqueurs.pdf> .
70. Cardoso, F *et al*. Clinical application of the 70-gene profile: the MINDACT trial. *J Clin Oncol*. 2008, Vol. 26, pp. 729-35.
71. Sparano, JA *et al*. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. . *J Clin Oncol*. 2008, Vol. 26, pp. 721-28. Abstract.
72. Code de la Santé Publique en vigueur au 1er Février 2012. [Citation : 26 10 2014.] http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do;jsessionid=76FD397ABD57103B1B473A0A851CCC5F.tpdjo06v_3?cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20110301.
73. Assemblée Nationale. *Les progrès de la génétique au nom de l'office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques*. Assemblée nationale. Paris, 2014.
74. Stephens, PJ *et al*. The landscape of cancer genes and mutational processes in breast cancer. *Nature*. 2012, Vol. 486, pp. 400-4.
75. The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 2012, Vol. 490, pp. 61-70.
76. Sparano, JA *et al*. Development of the 21-gene assay and its application in clinical practice and clinical trials. . *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 721-8. abstract.
77. HAS. Synthèse d'avis de la commission de la transparence - herceptin. [Citation : 01 11 2014.] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-05/herceptin_09012013_synthese_ct12365.pdf.

Nom - Prénoms : BOUYSSOU Charlotte

Titre de la thèse :

ENJEUX DE L'UTILISATION DES BIOMARQUEURS DANS LE CANCER DU SEIN
IN-SITU

Résumé de la thèse :

Etat des lieux de l'utilisation de biomarqueurs dans le cancer du sein localisé et présentation des enjeux relatifs à une médecine personnalisée en oncogénétique. Cet exercice est illustré par un exemple concret de test diagnostique, Oncotype Dx.

MOTS CLÉS

CANCER DU SEIN, BIOMARQUEUR, MEDECINE PERSONNALISEE,
ONCOGENETIQUE.

JURY

PRÉSIDENT :

Mr Christos ROUSSAKIS, PU de Biologie Cellulaire et de Génétique Moléculaire

ASSESEURS :

Mr Jean-Michel ROBERT, PU de Chimie Thérapeutique, directeur de thèse

Mr Patrick LARCIER, Pharmacien, Affaires Réglementaires

Mme Laurence LAMY, Pharmacien, Affaires Réglementaires

Adresse de l'auteur : 6 rue du Sablard, 85400 LAIROUX