

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2021

N° : 302

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
Mention Oncologie médicale

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 29/10/2021

PAR

Cynthia, Alexia, Victorine DENIS

Née le 23/06/1990 à Montauban, Tarn et Garonne (82)

Etude rétrospective évaluant l'implication de l'analyse constitutionnelle du panel HBOC sur le traitement médical de patients atteints de cancers avancés du sein, de l'ovaire, de la prostate et du pancréas.

JURY

Président : Professeur Jean-Emmanuel Kurtz, PU-PH

Membres : Professeur Thierry Petit, PU-PH, Directeur de la thèse

Professeure Marie-Pierre Chenard, PU-PH

Docteure Christine Maugard, PH

Docteur Jean-Marc Limacher, PH

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

ANNÉE : 2021

N° : 302

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Mention Oncologie médicale

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 29/10/2021

PAR

Cynthia, Alexia, Victorine DENIS

Née le 23/06/1990 à Montauban, Tarn et Garonne (82)

Etude rétrospective évaluant l'implication de l'analyse constitutionnelle du panel HBOC sur le traitement médical de patients atteints de cancers avancés du sein, de l'ovaire, de la prostate et du pancréas.

JURY

Président : Professeur Jean-Emmanuel Kurtz, PU-PH

Membres : Professeur Thierry Petit, PU-PH, Directeur de la thèse

Professeure Marie-Pierre Chenard, PU-PH

Docteure Christine Maugard, PH

Docteur Jean-Marc Limacher, PH



FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

- Président de l'Université
- Doyen de la Faculté
- Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)
- Doyens honoraires : (1976-1983)
- (1983-1989)
- (1989-1994)
- (1994-2001)
- (2001-2011)
- Chargé de mission auprès du Doyen
- Responsable Administratif

- M. DENEKEN Michel
- M. SIBILIA Jean
- M. GOICHOT Bernard
- M. DORNER Marc
- M. MANTZ Jean-Marie
- M. VINCENDON Guy
- M. GERLINGER Pierre
- M. LUCES Bertrand
- M. VICENTE Gilbert
- M. BITSCH Samuel

Edition OCTOBRE 2020
Année universitaire 2020-2021

**HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)**
Directeur général :
M. GALY Michaël



A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Sélimak Immunologie biologique (01.10.2015 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO218

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--|-------------|--|--|
| ADAM Philippe P0001 | NRP0 CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP | 50.02. Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| AKLADIOS Cherif P0191 | NRP0 CS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique/ HP | 54.03. Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique |
| ANDRES Emmanuel P0002 | RP0 CS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC | 53.01. Option : médecine interne |
| ANHEIM Mathieu P0003 | NRP0 NCS | • Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre | 49.01. Neurologie |
| ARNAUD Laurent P0188 | NRP0 NCS | • Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre | 50.01. Rhumatologie |
| BACHELLIER Philippe P0004 | RP0 CS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP | 53.02. Chirurgie générale |
| BAHRAM Sélimak P0005 | NRP0 CS | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté | 47.05. immunologie (option biologique) |
| BALDAUF Jean-Jacques P0006 | NRP0 NCS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Haute-pierre | 54.03. Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique |
| BAUMERT Thomas P0007 | NRP0 CS | • Pôle Hépatogastro de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté | 52.01. Gastro-entérologie, hépatologie Option : hépatologie |
| Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / P0170 | NRP0 NCS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.03. Biologie cellulaire (option biologique) |
| BEAUJELUX Remy P0008 | NRP0 CS | • Pôle d'imagerie - CME / Activités transversales + Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Haute-pierre | 43.02. Radiologie et Imagerie médicale (option clinique) |
| BECMEUR François P0009 | NRP0 NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre | 54.02. Chirurgie infantile |
| BERNA Fabrice P0192 | NRP0 CS | • Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 49.03. Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : Psychiatrie d'Adultes |
| BERTSCHY Gilles P0012 | RP0 CS | • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil | 49.03. Psychiatrie d'adultes |
| BIERRY Guillaume P0178 | NRP0 NCS | • Pôle d'imagerie - Service d'imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Haute-pierre | 43.02. Radiologie et Imagerie médicale (option clinique) |
| BILBAULT Pascal P0014 | RP0 CS | • Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Haute-pierre | 48.02. Réanimation ; Médecine d'urgence Option : médecine d'urgence |
| BLANC Frédéric P0213 | NRP0 NCS | • Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau | 53.01. Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement |
| BODIN Frédéric P0187 | NRP0 NCS | • Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil | 50.04. Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique ; Brûlologie |
| BONMEMANS Laurent M0095 / P0215 | NRP0 NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Haute-pierre | 54.01. Pédiatrie |
| BONNOMET François P0017 | NRP0 CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP | 50.02. Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| BOURCIER Tristan P0013 | NRP0 NCS | • Pôle de Spécialités médicales-Ophthalmologie / SMO - Service d'Ophthalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02. Ophtalmologie |
| BOURGIN Patrice P0020 | NRP0 CS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil | 49.01. Neurologie |
| Mme BRIGAND Cécile P0022 | NRP0 NCS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02. Chirurgie générale |

| NOM et Prénoms | C 5* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités | |
|--|-------------|---|--|---|
| BRIJANT-RODIER Catherine P0023 | NRP0 CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP | 50.04 | Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique |
| Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171 | NRP0 NCS | • Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC | 52.03 | Néphrologie |
| CASTELAIN Vincent P0027 | NRP0 NCS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre | 48.02 | Réanimation |
| CHAKFE Nabil P0029 | NRP0 CS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC | 51.04 | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire |
| CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172 | NRP0 NCS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC | 50.02 | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mme CHARLOUX Anne P0023 | NRP0 NCS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 | Physiologie (option biologique) |
| Mme CHARPIOT Anne P0030 | NRP0 NCS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP | 55.01 | Oto-rhino-laryngologie |
| Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041 | NRP0 CS | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre | 42.03 | Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique) |
| CLAVERT Philippe P0044 | NRP0 CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP | 42.01 | Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique) |
| COLLANGE Olivier P0193 | NRP0 NCS | • Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC | 45.01 | Anesthésiologie-Réanimation ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique) |
| CRIBIER Bernard P0045 | NRP0 CS | • Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil | 50.03 | Dermato-Vénérologie |
| de BLAY de GAIX Frédéric P0048 | RP0 CS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.01 | Pneumologie |
| de SEZE Jérôme P0057 | NRP0 CS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'Investigation Clinique (CIC) - AX3 / Hôpital de Hautepierre | 49.01 | Neurologie |
| DEBRY Christian P0049 | RP0 CS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP | 55.01 | Oto-rhino-laryngologie |
| DERUELLE Philippe P0199 | RP0 NCS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre | 54.03 | Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale / option gynécologie-obstétrique |
| DIEMUNSCH Pierre P0051 | NRP0 NCS | • Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre | 45.01 | Anesthésiologie-réanimation (option clinique) |
| Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054 | NRP0 CS | • Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre | 47.04 | Génétique (type clinique) |
| EHLINGER Matthieu P0188 | NRP0 NCS | • Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre | 50.02 | Chirurgie Orthopédique et Traumatologique |
| Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059 | NRP0 NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre | 54.01 | Pédiatrie |
| Mme FACCA Sybille P0179 | NRP0 CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre | 50.02 | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mme FAFI-KREMER Samira P0060 | NRP0 CS | • Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 | Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique |
| FAITOT François P0216 | NRP0 NCS | • Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP | 53.02 | Chirurgie générale |
| FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052 | NRP0 NCS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| FORNECKER Luc-Matthieu P0209 | NRP0 NCS | • Pôle d'Oncologie-Hématologie - Service d'hématologie / ICANE | 47.01 | Hématologie ; Transfusion Option : Hématologie |
| GALLIX Benoit P0214 | NCS | • IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil | 43.02 | Radiologie et Imagerie médicale |
| GANGI Atsuh P0062 | RP0 CS | • Pôle d'imagerie - Service d'Imagerie A Interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil | 43.02 | Radiologie et Imagerie médicale (option clinique) |
| GAUCHER David P0063 | NRP0 NCS | • Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 | Ophtalmologie |
| GENY Bernard P0064 | NRP0 CS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 | Physiologie (option biologique) |
| GEORG Yannick P0200 | NRP0 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC | 51.04 | Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire |
| GICQUEL Philippe P0065 | NRP0 CS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre | 54.02 | Chirurgie Infantile |
| GOICHOT Bernard P0066 | NRP0 CS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et de nutrition / HP | 54.04 | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| Mme GONZALEZ Maria P0067 | NRP0 CS | • Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC | 45.02 | Médecine et santé au travail Travail |
| GOTTENBERG Jacques-Eric P0068 | NRP0 CS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre | 50.01 | Rhumatologie |

| NOM et Prénoms | C-S* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités | |
|--------------------------------------|-------------|---|--|---|
| HANNEDOUCHE Thierry #0071 | NRP0 CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil | 52.03 | Néphrologie |
| HANSMANN Yves #0072 | RP0 NCS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies Infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil | 45.03 | Option : Maladies infectieuses |
| Mme HELMS Julie #0114 / #0209 | NRP0 NCS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil | 45.02 | Médecine intensive-Réanimation |
| HERBRECHT Raoul #0074 | NRP0 CS | • Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS | 47.01 | Hématologie ; Transfusion |
| HIRSCH Edouard #0075 | NRP0 NCS | • Pôle Tête et Cou - CETO - Service de Neurologie / Hôpital de Hauteplaine | 49.01 | Neurologie |
| IMPERIALE Alessio #0154 | NRP0 NCS | • Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 | Biophysique et médecine nucléaire |
| IGNER-HOROBETI Marie-Eve #0188 | RP0 CS | • Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau | 49.05 | Médecine Physique et Réadaptation |
| JAUHAC Benoît #0078 | NRP0 CS | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd. | 45.01 | Option : Bactériologie-virologie (biologique) |
| Mme JEANDIDIER Nathalie #0079 | NRP0 CS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC | 54.04 | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| Mme JESEL-MOREL Laurence #0201 | NRP0 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 | Cardiologie |
| KALTENSACH Georges #0081 | RP0 CS | • Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau | 53.01 | Option : gériatrie et biologie du vieillissement |
| Mme KESSLER Laurence #0084 | NRP0 NCS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC | 54.04 | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques |
| KESSLER Romain #0085 | NRP0 NCS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.01 | Pneumologie |
| KINDO Michel #0185 | NRP0 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 | Chirurgie thoracique et Cardio-vasculaire |
| Mme KORGANOW Anne-Sophie #0087 | NRP0 CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'immunologie Clinique / NHC | 47.03 | immunologie (option clinique) |
| KREMER Stéphane #0038 / #0174 | NRP0 CS | • Pôle d'imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéocarticulaire - Pédiatrie / HP | 43.02 | Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| KUHN Pierre #0175 | NRP0 CS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatalogie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP | 54.01 | Pédiatrie |
| KURTZ Jean-Emmanuel #0089 | RP0 NCS | • Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS | 47.02 | Option : Cancérologie (clinique) |
| Mme LALANNE-TONGIO Laurence #0202 | NRP0 CS | • Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 49.03 | Psychiatrie d'adultes ; Addictologie (Option : Addictologie) |
| LANG Hervé #0090 | NRP0 NCS | • Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil | 52.04 | Urologie |
| LAUGEL Vincent #0092 | RP0 CS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hauteplaine | 54.01 | Pédiatrie |
| Mme LEJAY Anne #0102 / #0317 | NRP0 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Transplantation rénale / NHC | 51.04 | Option : Chirurgie vasculaire |
| LE MINOR Jean-Marie #0190 | NRP0 NCS | • Pôle d'imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'Imagerie Ostéocarticulaire et Interventionnelle Hôpital de Hauteplaine | 42.01 | Anatomie |
| LESSINGER Jean-Marc #0 | RP0 CS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Hauteplaine | 52.00 | Sciences Biologiques de Pharmacie |
| LIPSICER Dan #0093 | NRP0 NCS | • Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil | 50.05 | Dermato-vénérologie |
| LIVERNEAUX Philippe #0094 | RP0 NCS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hauteplaine | 50.02 | Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| MALOUF Gabriel #0203 | NRP0 NCS | • Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Onco-logie médicale / ICANS | 47.02 | Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie |
| MARK Manuel #0098 | NRP0 NCS | • Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGSMC | 54.05 | Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| MARTIN Thierry #0099 | NRP0 NCS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'immunologie Clinique / NHC | 47.03 | immunologie (option clinique) |
| Mme MASCAUX Céline #0210 | NRP0 NCS | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.01 | Pneumologie ; Addictologie |
| Mme MATHÉLIN Carole #0101 | NRP0 CS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS | 54.03 | Gynécologie-Obstétrique ; Gynécologie Médicale |

| NOM et Prénoms | C ³ * | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--|------------------|---|--|
| MAUVEUX Laurent P0102 | NRP0 CS | • Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine | 47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique |
| MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103 | NRP0 CS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| MERTES Paul-Michel P0104 | RP0 CS | • Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil | 48.01 Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte) |
| MEYER Nicolas P0105 | NRP0 NCS | • Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil | 48.04 Biostatistiques ; informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique) |
| MEZIANI Ferhat P0106 | NRP0 CS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil | 48.02 Réanimation |
| MONASSIER Laurent P0107 | NRP0 CS | • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac | 48.03 Option : Pharmacologie fondamentale |
| MOREL Olivier P0108 | NRP0 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 Cardiologie |
| MOULIN Bruno P0109 | NRP0 CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil | 52.03 Néphrologie |
| MUTTER Didier P0111 | RP0 NCS | • Pôle Hépato-digestif de / Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC | 52.02 Chirurgie digestive |
| NAMER Izzie Jacques P0112 | NRP0 CS | • Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 Biophysique et médecine nucléaire |
| NOEL Georges P0114 | NRP0 NCS | • Pôle d'imagerie - Service de radiothérapie / ICANS | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option Radiothérapie biologique |
| NOLL Eric M0111 / P0212 | NRP0 NCS | • Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP | 48.01 Anesthésiologie-Réanimation |
| OHANA Mickael P0211 | NRP0 NCS | • Pôle d'imagerie - Serv. d'imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (option Clinique) |
| OHLMANN Patrick P0115 | RP0 CS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 Cardiologie |
| Mme OLLAND Anne P0204 | NRP0 NCS | • Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil | 51.03 Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| Mme PAILLARD Catherine P0130 | NRP0 CS | • Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| PELACCIA Thierry P0205 | NRP0 NCS | • Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté | 48.05 Réanimation : Médecine d'urgence Option : Médecine d'urgences |
| Mme PERRETTA Silvana P0117 | NRP0 NCS | • Pôle Hépato-digestif de / Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil | 52.02 Chirurgie digestive |
| PESSAUX Patrick P0118 | NRP0 CS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil | 52.02 Chirurgie Digestive |
| PETIT Thierry P0119 | CDp | • ICANS - Département de médecine oncologique | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique |
| PIVOT Xavier P0206 | NRP0 NCS | • ICANS - Département de médecine oncologique | 47.02 Cancérologie ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique |
| POTTECHER Julien P0121 | NRP0 CS | • Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre | 48.01 Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (option clinique) |
| PRADIGNAC Alain P0122 | NRP0 NCS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne et nutrition / HP | 44.04 Nutrition |
| PROUST François P0132 | NRP0 CS | • Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre | 49.02 Neurochirurgie |
| Pr RAUL Jean-Sébastien P0125 | NRP0 CS | • Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine | 46.03 Médecine Légale et droit de la santé |
| REIMUND Jean-Marie P0126 | NRP0 NCS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépto-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP | 52.01 Option : Gastro-entérologie |
| Pr Ricci Roméo P0127 | NRP0 NCS | • Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC | 44.01 Biochimie et biologie moléculaire |
| ROHR Serge P0128 | NRP0 CS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 Chirurgie générale |
| Mme ROSSIGNOL-BERNARD Sylvie P0136 | NRP0 NCS | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre | 54.01 Pédiatrie |
| ROUL Gérard P0129 | NRP0 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil | 51.02 Cardiologie |
| Mme ROY Catherine P0140 | NRP0 CS | • Pôle d'imagerie - Serv. d'imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC | 43.02 Radiologie et imagerie médicale (opt clinique) |

| NOM et Prénoms | C ^{5*} | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|---------------------------------------|-----------------|--|---|
| SANANES Nicolas #0212 | NRP0 NCS | • Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / HP | 54.03 Gynécologie-Obstétrique : gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique |
| SALIER Arnaud #0133 | NRP0 NCS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophtalmologie |
| SAULEAU Erik-André #0184 | NRP0 NCS | • Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC | 46.04 Biostatistiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique) |
| SAUSSINE Christian #0143 | RP0 CS | • Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil | 52.04 Urologie |
| Mme SCHATZ Claude #0147 | NRP0 CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil | 55.02 Ophtalmologie |
| SCHNEIDER Francis #0144 | NRP0 CS | • Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Haute-pierre | 48.02 Réanimation |
| Mme SCHRÖDER Carmen #0188 | NRP0 CS | • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil | 49.04 Pédopsychiatrie ; Addictologie |
| SCHULTZ Philippe #0148 | NRP0 NCS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP | 56.01 Oto-rhino-laryngologie |
| SERFATY Lawrence #0151 | NRP0 CS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépatogastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP | 52.01 Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : Hépatologie |
| SIBILIA Jean #0146 | NRP0 NCS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Haute-pierre | 50.01 Rhumatologie |
| STEIB Jean-Paul #0149 | NRP0 CS | • Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Haute-pierre | 50.02 Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| STEPHAN Dominique #0150 | NRP0 CS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC | 51.04 Option : Médecine vasculaire |
| THAVEAU Fabien #0152 | NRP0 NCS | • Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC | 51.04 Option : Chirurgie vasculaire |
| Mme TRANCHANT Christine #0153 | NRP0 CS | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Haute-pierre | 49.01 Neurologie |
| VEILLON Francis #0155 | NRP0 CS | • Pôle d'imagerie - Service d'imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP | 43.02 Radiologie et Imagerie médicale (option clinique) |
| VELTEN Michel #0156 | NRP0 NCS | • Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine | 46.01 Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique) |
| VETTER Denis #0157 | NRP0 NCS | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC | 52.01 Option : Gastro-entérologie |
| VIDALHET Pierre #0158 | NRP0 CS | • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie / Hôpital Civil | 49.03 Psychiatrie d'adultes |
| VIVILLE Stéphane #0159 | NRP0 NCS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| VOGEL Thomas #0160 | NRP0 CS | • Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau | 51.01 Option : Gériatrie et biologie du vieillissement |
| WEBER Jean-Christophe Pierre #0162 | NRP0 CS | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil | 53.01 Option : Médecine Interne |
| WOLF Philippe #0207 | NRP0 NCS | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU | 53.02 Chirurgie générale |
| Mme WOLFF Valérie #0001 | NRP0 CS | • Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Haute-pierre | 49.01 Neurologie |

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Haute-pierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil

CS : Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Csp : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)

CU : Chef d'unité fonctionnelle

RP0 : Pôle

RP0 (Responsable de Pôle) ou NRP0 (Non Responsable de Pôle)

Cons : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur

(1) En nombre universitaire jusqu'au 31.08.2018

(7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017

(5) En nombre universitaire jusqu'au 31.08.2019

(8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017

(6) En nombre universitaire jusqu'au 31.08.2017

(9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

| NOM et Prénom | C8* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|-----------------------|------------|---|--|
| CALVEL Laurent | NRP0 CS | • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO Service de Soins palliatifs / NHC | 46.05 Médecine palliative |
| HABERSETZER Françoise | CS | • Pôle Hépato-digestif Service de Gastro-Entérologie - NHC | 52.01 Gastro-Entérologie |
| MIYAZAKI Toru | | • Pôle de Biologie Laboratoire d'Immunologie Biologique / HC | |
| SALVAT Eric | CS | • Pôle Tête-Cou Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur / HP | |

MO135 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités | |
|--------------------------------------|-----|---|--|---|
| AGIN Amand MO001 | | • Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 | Biophysique et Médecine nucléaire |
| Mme ANTAL Marta Cristina MO002 | | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hauteptierre - Institut d'Histologie / Faculté de Médecine | 42.02 | Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique) |
| Mme ANTONI Delphine MO109 | | • Pôle d'imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS | 47.02 | Cancérologie ; Radiothérapie |
| Mme AYME-DIETRICH Estelle MO117 | | • Pôle de Pharmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine | 48.03 | Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale |
| Mme BIANCALANA Valérie MO008 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 | Génétique (option biologique) |
| BLONDET Cyrille MO091 | | • Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 | Biophysique et médecine nucléaire (option clinique) |
| BOUSIGES Olivier MO092 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.01 | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme BUND Carole MO128 | | • Pôle d'imagerie - Service de médecine nucléaire et Imagerie moléculaire / ICANS | 43.01 | Biophysique et médecine nucléaire |
| CARAPITO Raphaël MO113 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil | 47.03 | Immunologie |
| CAZZATO Roberto MO118 | | • Pôle d'imagerie - Service d'imagerie A Interventionnelle / NHC | 43.02 | Radiologie et imagerie médicale (option clinique) |
| Mme CEBULA Hélène MO124 | | • Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP | 49.02 | Neurochirurgie |
| CERAILINE Jocelyne MO012 | | • Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC | 47.02 | Cancérologie ; Radiothérapie (option biologique) |
| CHOQUET Philippe MO014 | | • Pôle d'imagerie - UF6237 - Imagerie Prédictive / HP | 43.01 | Biophysique et médecine nucléaire |
| COLLONGUES Nicolas MO016 | | • Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP | 49.01 | Neurologie |
| DALI-YOUCHEF Ahmed Nassim MO017 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC | 44.01 | Biochimie et biologie moléculaire |
| DELHORME Jean-Baptiste MO130 | | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP | 53.02 | Chirurgie générale |
| DEVYS Olivier MO019 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 | Génétique (option biologique) |
| Mme DINKELACKER Vera MO131 | | • Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hauteptierre | 49.01 | Neurologie |
| DOLLÉ Pascal MO021 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC | 44.01 | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme ENACHE Irina MO024 | | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC | 44.02 | Physiologie |
| Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey MO034 | | • Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC - Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine | 46.03 | Médecine Légale et droit de la santé |
| FILISSETTI Denis MO025 | CS | • Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté | 45.02 | Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| FOUCHER Jack MO027 | | • Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil | 44.02 | Physiologie (option clinique) |
| GANTNER Pierre MO132 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 | Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique |
| GRILLON Antoine MO133 | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd. | 45.01 | Option : Bactériologie-Virologie (biologique) |
| GUERIN Eric MO032 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.03 | Biologie cellulaire (option biologique) |
| GUFFROY Aurélien MO125 | | • Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'immunologie clinique / IeHC | 47.05 | Immunologie (option clinique) |
| Mme HARSAN-RASTEI Laura MO119 | | • Pôle d'imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS | 43.01 | Biophysique et médecine nucléaire |
| HUBELE Fabrice MO033 | | • Pôle d'imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC | 43.01 | Biophysique et médecine nucléaire |
| JEHL François MO035 | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 | Option : Bactériologie-Virologie (biologique) |
| KASTNER Philippe MO099 | | • Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC | 47.04 | Génétique (option biologique) |

| NDM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités | |
|---|-----|--|--|---|
| Mme KEMMEL Véronique M0036 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.01 | Biochimie et biologie moléculaire |
| KOCH Guillaume M0125 | | - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine | 42.01 | Anatomie (Option clinique) |
| Mme KRASNY-PACINI Agata M0134 | | • Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau | 49.05 | Médecine Physique et Réadaptation |
| Mme LAMOUR Valérie M0040 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.01 | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme LANNES Béatrice M0041 | | • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre | 42.02 | Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique) |
| LAJALX Thomas M0042 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP | 44.03 | Biologie cellulaire |
| LENORMAND Cédric M0103 | | • Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil | 50.03 | Dermato-Vénérologie |
| Mme LETSCHER-BRU Valérie M0048 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine | 45.02 | Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| LHERMITTE Benoît M0115 | | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre | 42.01 | Anatomie et cytologie pathologiques |
| LUTZ Jean-Christophe M0046 | | • Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil | 55.03 | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie |
| MEYER Alain M0093 | | • Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC | 44.02 | Physiologie (option biologique) |
| MIGUET Laurent M0047 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Haute-pierre et NHC | 44.03 | Biologie cellulaire (type mixte : biologique) |
| Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHER M0049 | CS | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim | 54.06 | Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| MULLER Jean M0050 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 | Génétique (option biologique) |
| Mme NICOLAE Aina M0127 | | • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Haute-pierre | 42.03 | Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique) |
| Mme NOURRY Nathalie M0011 | | • Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC | 46.02 | Médecine et Santé au Travail (option clinique) |
| PENCREACH Erwan M0052 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil | 44.01 | Biochimie et biologie moléculaire |
| PFAFF Alexander M0053 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS | 45.02 | Parasitologie et mycologie |
| Mme PITON Amélie M0054 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC | 47.04 | Génétique (option biologique) |
| Mme PORTER Louise M0135 | | • Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Haute-pierre | 47.04 | Génétique (type clinique) |
| PREVOST Gilles M0057 | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 | Option : Bactériologie-virologie (biologique) |
| Mme RADOSAVLJEVIC Mijana M0058 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil | 47.03 | Immunologie (option biologique) |
| Mme REIX Nathalie M0055 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS | 43.01 | Biophysique et médecine nucléaire |
| ROGUE Patrick (et A2) M0050 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC | 44.01 | Biochimie et biologie moléculaire (option biologique) |
| Mme ROLLAND Delphine M0121 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Haute-pierre | 47.01 | Hématologie ; transfusion (type mixte : Hématologie) |
| ROMAIN Benoît M0051 | | • Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et digestive / HP | 53.02 | Chirurgie générale |
| Mme RUPPERT Elisabeth M0106 | | • Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital CMI | 49.01 | Neurologie |
| Mme SABOU Aïna M0056 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine | 45.02 | Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| Mme SCHEIDECKER Sophie M0122 | | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil | 47.04 | Génétique |
| SCHRAMM Frédéric M0058 | | • Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté | 45.01 | Option : Bactériologie-virologie (biologique) |

| NOM et Prénoms | CS* | Services Hospitaliers ou Institut / Localisation | Sous-section du Conseil National des Universités |
|--|---|--|---|
| Mme SOLIS Morgane M0123 | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Haute-pierre | | 45.01 Bactériologie-Virologie : hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie |
| Mme SORDET Christelle M0088 | • Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Haute-pierre | | 50.01 Rhumatologie |
| TALHA Samy M0070 | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC | | 44.02 Physiologie (option clinique) |
| Mme TALON Isabelle M0035 | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Haute-pierre | | 54.02 Chirurgie infantile |
| TELETIN Marius M0071 | • Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO-Schittigheim | | 54.05 Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique) |
| VALLAT Laurent M0074 | • Pôle de Biologie - Laboratoire d'immunologie Biologique - Hôpital de Haute-pierre | | 47.01 Hématologie ; Transfusion Option Hématologie Biologique |
| Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0125 | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil | | 45.01 Bactériologie-Virologie ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-Virologie biologique |
| Mme VILLARD Odile M0078 | • Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac | | 45.02 Parasitologie et mycologie (option biologique) |
| Mme WOLF Michèle M0010 | • Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil | | 43.03 Option : Pharmacologie fondamentale |
| Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0115 | • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Haute-pierre | | 54.01 Pédiatrie |
| ZOLL Joffrey M0077 | • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC | | 44.02 Physiologie (option clinique) |

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

| | | | |
|--------------------|-------|---|---|
| Pr BONAH Christian | P0156 | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques |
|--------------------|-------|---|---|

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

| | | | |
|-----------------------|-------|---|---|
| Mr KESSEL Nils | | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques |
| Mr LANDRE Lionel | | ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine | 69. Neurosciences |
| Mme THOMAS Marion | | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques |
| Mme SCARFONE Marianna | M0032 | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques |
| Mr ZIMMER Alexis | | Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine | 72. Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques |

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE
C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

| | | |
|------------------------|-------|--|
| Pr Ass: GRIES Jean-Luc | M0034 | Médecine générale (01.09.2017) |
| Pr-GUILLOU Philippe | M0038 | Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016) |
| Pr HILD Philippe | M0030 | Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016) |
| Dr ROUGERIE Fabien | M0027 | Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017) |

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

| | | |
|----------------------|-------|--------------------------------------|
| Dir: CHAMBE Juliette | M0109 | 53.03 Médecine générale (01.09.2015) |
| Dr LORENZO Mathieu | | |

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

| | | |
|-------------------------------|-------|--|
| Dir: BREYTWILLER-DUMAS Claire | | Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2015) |
| Dir: GROS-BERTHOU Anne | M0109 | Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018) |
| Dir: SANSELME Anne-Elisabeth | | Médecine générale |
| Dr: SCHMITT Yannick | | Médecine générale |

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES
D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

| | | |
|-----------------------------|-------|--|
| Mme ACKER-KESSLER Pia | M0035 | Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03) |
| Mme CANDAS Peggy | M0038 | Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99) |
| Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle | M0037 | Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11) |
| Mme JUNGER Nicole | M0038 | Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09) |
| Mme MARTEN Susanne | M0038 | Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14) |

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

| | |
|----------------------------------|---|
| Dr ASTRUC Dominique | • Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hauteplaine |
| Dr DE MARCHI Martin | • Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS |
| Mme Dre GERARD Bénédicte | • Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil |
| Mme Dre GOURIEUX Bénédicte | • Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil |
| Dr KARDNER Patrick | • Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau |
| Mme Dre LALLEMAN Lucie | • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS) |
| Dr LEFEBVRE Nicolas | • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil |
| Mme Dre LICHTBLAU Isabelle | • Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim |
| Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine | • Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau |
| Dr NISAND Gabriel | • Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil |
| Mme Dre PETIT Florie | • Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA |
| Dr PIRRELLO Olivier | Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO |
| Dr REY David | • Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil |
| Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile | • Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hauteplaine |
| Mme Dre RONGIERES Catherine | • Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO |
| Dr TCHOMAKOV Dimitar | • Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hauteplaine |
| Mme Dre WEISS Anne | • Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine intensive et Réanimation - SAMU |

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- o de droit et à vie (membre de l'Institut)
CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- o pour trois ans (1er septembre 2015 au 31 août 2021)
Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédo-psychiatrie, addictologie)
GRUCKER Daniel (Institut de Physique Biologique)
- o pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)
Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- o pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)
DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- o pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)
BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITÉS ASSOCIÉ (mi-temps)

M. SOLER Luc ONU-31 IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITÉ

| | |
|------------------------|-------------|
| Pr CHARRON Dominique | (2019-2020) |
| Pr KUNTZ Pascal | (2019-2020) |
| Pr LAND Walter G. | (2019-2020) |
| Pr MAHE Antoine | (2019-2020) |
| Pr MASTELLI Antoine | (2019-2020) |
| Pr REIS Jacques | (2019-2020) |
| Pr RONGIERES Catherine | (2019-2020) |

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

| | |
|---|--|
| ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94 | KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.96 |
| BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01 | LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.99 |
| BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12 | LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11 |
| BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95 | LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19 |
| BAUMANN René (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.10 | LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95 |
| BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16 | LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10 |
| BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18 | LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.05.16 |
| BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04 | MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03 |
| BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17 | MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13 |
| BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.55 | MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16 |
| BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20 | MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14 |
| BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03 | MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94 |
| BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19 | MARESCALX Christian (Neurologie) / 01.09.19 |
| BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99 | MARESCALX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16 |
| BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10 | MARK Jean-Jacques (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99 |
| BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.88 | MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07 |
| BURSZEIN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.16 | MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13 |
| CANTINEAU Alain (Médecine et Santé au travail) / 01.09.15 | MEYER Pierre (Biostatistiques, Informatique méd.) / 01.09.10 |
| CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15 | MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93 |
| CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.98 | MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11 |
| CHAUMIN Michel (Cardiologie) / 01.09.18 | MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09 |
| CHELLY Jameledine (Diagnostic génétique) / 01.09.20 | MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09 |
| CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12 | OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13 |
| CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 01.10.15 | PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15 |
| COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00 | PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15 |
| CONRALX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98 | Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11 |
| CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) / 01.09.11 | PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19 |
| DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17 | POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18 |
| DOFFCIEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17 | REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98 |
| DUCLOS Bernard (Hépatogastro-Hépatologie) / 01.09.19 | RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02 |
| DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13 | RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10 |
| EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10 | SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14 |
| FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02 | SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20 |
| FISCHBACH Michel (Pédiatrie) / 01.10.16 | SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04 |
| FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09 | SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95 |
| GAY Gérard (Hépatogastro-entérologie) / 01.09.13 | SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01 |
| GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04 | SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine interne) / 01.09.11 |
| GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97 | SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12 |
| GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14 | SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87 |
| HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.16 | SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.05 |
| HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06 | STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10 |
| HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04 | STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09 |
| IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.05 | STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15 |
| IMLER Marc (Médecine Interne) / 01.09.98 | STORCK Daniel (Médecine Interne) / 01.09.03 |
| JACQMIN Otdier (Urologie) / 09.08.17 | TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06 |
| JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11 | TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02 |
| JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) / 01.09.11 | TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique) / 24.03.08 |
| JESEL Michel (Médecine physique et readaptation) / 01.09.04 | VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et readaptation) / 01.09.15 |
| KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18 | VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13 |
| KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06 | VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.06 |
| KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95 | WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09 |
| KREMER Michel / 01.09.98 | WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) / 01.09.11 |
| KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18 | WILHM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13 |
| KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07 | WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15 |
| KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.66 | WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96 |
| KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07 | WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96 |

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine - 4, rue Kirschiager - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.65.35.20 - Fax : 03.68.65.35.15 ou 03.68.65.34.67

HOPITALX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HU 9) :

- NHC : *Nouvel Hôpital Civil* : 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.69.65.07.08
- HC : *Hôpital Civil* : 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.67.66
- HP : *Hôpital de Hautepierre* : Avenue Mollère - B.P. 49 - F - 67093 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.12.80.00
- *Hôpital de La Robertsau* : 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.11.55.11
- *Hôpital de l'Elsau* : 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.68.11.67.66

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.62.83.00

C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Grafenstaden Cedex - Tél. : 03.68.55.20.00

E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.21.25.25

Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.25.24.24

IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

**RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU
DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ
DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG**

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRÊTÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS
QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES
À LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignant.es de cette école, de mes cher.es condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes enseignant.es je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs aîné.es.

Que les humains m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères et mes consœurs si j'y manque.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Kurtz,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse, et je vous en remercie. J'ai apprécié votre accompagnement tout au long de mon parcours d'interne et la richesse de vos enseignements. Je vous suis reconnaissante de m'avoir accueillie et intégrée au sein de votre équipe. Soyez assuré de ma gratitude.

A Monsieur le Professeur Petit,

Vous me faites l'honneur de diriger ma thèse. Je vous remercie pour vos remarques pertinentes pour ce travail, et pour le grand intérêt que vous y avez porté. Ce semestre à vos côtés a été très enrichissant, tant humainement que professionnellement. J'ai eu beaucoup de bonheur à être votre élève. Soyez assuré de ma sincère considération.

A Madame la Professeure Chenard,

Vous me faites l'honneur de siéger dans mon jury de thèse. Votre expertise m'a accompagné tout au long de mon internat et je suis très touchée de votre présence pour ma thèse. Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Soyez assurée de mon respect.

A Madame la Docteure Maugard,

Vous me faites l'honneur de siéger dans mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre pédagogie. J'ai appris à vos côtés une discipline passionnante dont vous me montrez toute la richesse. Merci pour vos corrections méticuleuses et précises du manuscrit de ma thèse. Soyez assurée de mon dévouement.

A Monsieur le Docteur Limacher,

Vous me faites l'honneur de siéger dans mon jury de thèse. J'ai eu le plaisir de travailler un an dans votre service. Votre humanité, vos soins attentionnés, tant aux patients qu'à l'équipe soignante, m'ont fait me sentir heureuse de travailler à Colmar. J'ai la chance de pouvoir poursuivre ma formation dans votre service et je m'en réjouis. Soyez assuré de ma grande reconnaissance.

Remerciements

A mes grands-parents et mes parents, merci de m'avoir encouragé dans mes études, et d'avoir toujours pris grand soin que je ne manque de rien. A ma famille et à Sandrine, je me répète mais je suis si fière de toi !

A mes sœurs Roxane et Jessica, merci pour vos regards bienveillants, votre soutien, vous êtes des merveilleux exemples. Notre sororité et notre solidarité a été essentielle pour moi et je vous en remercie infiniment

A mes co-internes : Mathieu, Voahary, Jonathan, Anne, Sophie, Laura, Clara, Inès, Adrien, Yvan, Chloé-Line, Astrid, Candice, Cécile, Nico, Isaline, Simon, Bodgan, Rémi, Colin et tous les autres, merci pour votre précieux compagnonnage

Aux chefs qui m'ont inspiré et ont formé mon jeune esprit de médecin : Valère, Lamya, Elise, Véronica, Max, Quentin, Kévin, Mylène, Dr Debled

Merci à toute l'équipe soignante d'oncologie médicale de Colmar, mes stages d'internes avec vous ont été déterminants pour ma formation. J'ai été très touchée de la profonde humanité au cœur de vos soins. Je suis très heureuse et très fière de rejoindre prochainement votre équipe

Merci à toute l'équipe de génétique oncologique : Mounir, Stéphanie, Jorel, Laurène, Nicolas, Anne-Laure, Amélie, Fanchon et Elodie. Votre accueil et votre bienveillance m'ont beaucoup affecté. Vous m'avez appris une discipline passionnante, je me sens chanceuse et je me réjouis de rejoindre votre équipe

Aux équipes soignantes d'onco-hématologie de Strasbourg, aux nombreuses personnes extraordinaires rencontrées

Aux copains d'éthique : Lucien, Grâce, Edmond, Margot, Aïcha, Noémie, Vincent, Flore-Anne, Sabine, Hélène et tous les autres, merci pour ces heures de discussions inutiles mais essentielles !

A Mehdi et Aurélie, vous êtes là depuis le début, et pour longtemps encore

A Anne-Lise, Astrid, Camille, Julie et Hélène. Merci pour votre soutien sans limite durant toutes ces années, merci pour votre immense amitié. Je me sens tellement chanceuse de vous avoir dans ma vie. Vous êtes les meilleures nanas de cette planète !

A Clara, Caro, Mathilde et Nina. Pour toutes les BM, BU, BVI, mais surtout pour l'entraide, la solidarité, les soirées, la coloc avec Médor, les voyages...

A Xavier, Thibault, Julien, Alexis, et Rudy, merci pour vos amitiés qui me sont si précieuses

A Léa, Roméo, Louis, Jean-Baptiste, et Aurélien. Vous avez été ma première maison alsacienne, c'était important pour moi, et c'était beau !

A Charlotte, Emilie, Laure, Camille, Fred, Clotilde, Antoine, Hugo, Benoit, Agathe, Claire, Louise, Vincent, Jordan, Claire, François, Laura, Nils, si la vie est douce et belle à Strasbourg, c'est grâce à vous !

A Benjamin, mon meilleur allié, merci pour ton amour et ton soutien. J'ai hâte de découvrir tout ce que l'avenir nous réserve

A Gina, ma plus douce distraction

Table des matières

| | |
|---|--------|
| Table des illustrations | - 20 - |
| Abréviations : | - 21 - |
| Introduction : | - 23 - |
| I. La génétique oncologique | - 25 - |
| I. Les prédispositions héréditaires aux cancers | - 26 - |
| II. Les risques de cancers dans un contexte de prédisposition héréditaire | - 26 - |
| III. Le conseil génétique | - 27 - |
| IV. L'analyse moléculaire en génétique constitutionnelle | - 30 - |
| V. Les indications de test génétique | - 31 - |
| 1. Les indications basées sur l'histoire familiale | - 32 - |
| 2. Les indications basées sur l'histoire personnelle | - 33 - |
| 3. Contexte de prédisposition héréditaire aux cancers de la prostate | - 33 - |
| 4. Contexte de prédisposition héréditaire aux cancers du pancréas..... | - 34 - |
| 5. Les indications de test à visée théranostique | - 35 - |
| VI. Le circuit théranostique..... | - 35 - |
| VII. Prise en charge des patients à risque élevé et à très haut risque de cancers . | - 40 - |
| 1. Prise en charge du risque de cancer du sein en cas de prédisposition héréditaire associée aux gènes <i>BRCA1/2</i> ou <i>PALB2</i> : | - 40 - |
| 2. Prise en charge du risque de cancer de l'ovaire en cas de prédisposition héréditaire associée aux gènes <i>BRCA1/2</i> , <i>PALB2</i> , <i>RAD51C</i> ou <i>RAD51D</i> : | - 41 - |
| 3. Prise en charge du risque de cancer de la prostate en cas de prédisposition héréditaire associée aux gènes <i>BRCA1/2</i> ou <i>PALB2</i> | - 42 - |
| 4. Prise en charge du risque de cancer du pancréas en cas de prédisposition héréditaire associée aux gènes <i>BRCA1/2</i> ou <i>PALB2</i> | - 42 - |
| II. L'oncologie de précision..... | - 43 - |
| I. Le concept..... | - 43 - |
| II. Thérapies ciblées basées sur les analyses tumorales et constitutionnelles | - 45 - |
| III. Thérapies ciblées et panel HBOC constitutionnel selon OncoKB | - 47 - |
| IV. Indications des thérapies ciblées avec autorisation de remboursement par la HAS en France en octobre 2021. | - 48 - |
| 1. Inhibiteurs de PARP : | - 48 - |
| 2. L'immunothérapie | - 61 - |

| | |
|--|--------|
| V. Limites de l'oncologie de précision : | - 61 - |
| VI. Problématique : | - 62 - |
| III. Article | - 63 - |
| I. Population et méthodes | - 64 - |
| 1. Population de l'étude | - 64 - |
| 2. Méthodes | - 65 - |
| II. Résultats | - 66 - |
| V. Discussion | - 73 - |
| Conclusion : | - 81 - |
| Bibliographie: | - 83 - |

Table des illustrations

Figure 1 : Parcours en génétique oncologique en vue d'une prescription d'un inhibiteur de PARP conditionnée par la présence d'une mutation *BRCA* constitutionnelle. (Page 39)

Figure 2 : Léthalité synthétique induite par inhibition des protéines PARP. J. Dirk Iglehart et al. NEJM 2009. (Page 49)

Figure 3 : Diagramme de flux. (Page 67)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population. (Page 68)

Tableau 2 : Cancers du sein avancés par sous type histologique et par catégories d'âges. (Page 69)

Tableau 3 : Variants pathogènes par type de cancer. (Page 70)

Figure 4 : Thérapie ciblée prescrite dont l'indication est basée sur une analyse génétique constitutionnelle par type de cancer. (Page 71)

Abréviations :

ADN : Acide Désoxy-ribo-Nucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASCO : American Society of Clinical Oncology, société américaine d'oncologie médicale

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

CIViC : Clinical Interpretation of Variants in Cancer, interprétation clinique des variants des cancers

EMA : European Medicines Agency, agence européenne du médicament

ESCAT : ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets, échelle d'actionabilité clinique de cibles moléculaire de l'ESMO

ESMO : European Society for Medical Oncology, société européenne d'oncologie médicale

HAS : Haute Autorité de Santé

HBOC : Hereditary Breast and Ovarian Cancer, cancer du sein et de l'ovaire héréditaire

Her-2 : Human epidermal growth factor receptor-2, récepteur pour les facteurs de croissance épidermiques humains 2

Her-2+ : surexpression de la protéine Her-2 ou de l'amplification de l'oncogène ErbB2

HR : Hazard Ratio, rapport des risques

HRD : Homologous Recombination Deficiency, Déficit de la recombinaison homologue

ICANS : Institut de Cancérologie Strasbourg Europe

INCa : Institut National du Cancer

IRM : Imagerie par résonance magnétique

FDA : Food and Drug Administration, administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments

MMR : MisMatch Repair, réparation des mésappariements

NCCN : National Comprehensive Cancer Network, alliance de centres de lutte contre le cancer américains

NGS : Next Generation Sequencing, séquençage de nouvelle génération

OR : Odds Ratio, rapport des chances

PARP : Poly (ADP-ribose) polymérase

PSA : Prostat Specific Antigen, antigène spécifique de la prostate

RCB : Residual Cancer Burden, Résidu de cancer à l'examen anatomo-pathologique

RECIST : Response Evaluation Criteria in Solid Tumor, critères d'évaluation de réponse radiologique des cancers solides

RH : Récepteurs Hormonaux

SSP : Survie Sans Progression

Introduction :

Le cancer est principalement une maladie de l'ADN, et résulte de l'accumulation d'altérations génétiques et épigénétiques. La découverte d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs dans les années 1980-1990, a incité à la mise en place d'études à grande échelle dans le but de répertorier les altérations observées en fonction des types de tumeurs. Ces études, telles que « The Cancer Genome Atlas » sont coordonnées depuis 2008 par le consortium international sur la génomique du cancer, (International Cancer Genome Consortium). Les analyses sur tumeur ont pour objet l'étude des mécanismes de cancérogénèse, l'identification de variants de séquence, d'anomalies de structure du génome tumoral, d'anomalies portant sur les voies de signalisation cellulaire, et des signatures associées à des défauts de réparation de l'ADN ou révélant une instabilité génomique (1) (2). Elles ont permis l'émergence du concept de médecine de précision qui s'intéresse à la classification des cancers en fonction de leurs caractéristiques moléculaires, permettant de proposer un traitement spécifique par des thérapies ciblées. Durant la dernière décennie, la médecine de précision est devenue une piste de recherche majeure et plusieurs médicaments ont désormais pour cible des éléments de biologie moléculaire, somatiques ou constitutionnels.

D'un côté, la génétique tumorale (ou somatique) s'intéresse aux caractéristiques moléculaires des cancers, caractéristiques acquises au cours de la vie d'une cellule. De l'autre côté, la génétique constitutionnelle du cancer s'intéresse aux altérations génétiques héritées, transmises par l'un des parents (mode de transmission autosomique dominant) ou par les deux parents (mode

de transmission autosomique récessive). Il s'agit donc d'altérations innées, présentes dans la majorité des cas au stade de zygote. L'oncologie de précision peut reposer sur des analyses moléculaires tumorales ou constitutionnelles. L'objectif de notre travail est de déterminer les implications thérapeutiques médicales de la génétique constitutionnelle pour certains patients et certaines patientes traités pour un cancer avancé du sein, de l'ovaire, de la prostate ou du pancréas en Alsace entre 2016 et 2021. Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur les patients suivis dans deux centres de génétique oncologique alsaciens.

I. La génétique oncologique

La génétique oncologique prend son essor dans les années 1990 avec la découverte des gènes de prédisposition héréditaire aux cancers du sein et de l'ovaire : les gènes BRCA1 et BRCA2, d'abord localisés par analyse de liaison dans des familles avec agrégation de cas de cancers du sein et de l'ovaire, puis identifiés respectivement en 1994 et 1995 (3) (4). Dans un souci de simplification nous utiliserons dans le reste de l'exposé le terme de cancer de l'ovaire lorsque nous traiterons de cancers de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du péritoine primitif.

La génétique oncologique a pour objectif d'identifier les syndromes familiaux de prédisposition héréditaire au cancer afin de préciser dans ces familles les personnes à haut risque de cancer pour adapter leur dépistage, leur prévention et leur suivi à leur niveau de risque de cancer. En effet, les mesures de dépistage du cancer organisé pour la population générale sont insuffisantes et ne concernent pas les personnes à haut risque de cancer.

Les prédispositions héréditaires aux cancers ont été l'objet de mesures dès le 1^e plan cancer. La génétique oncologique et la médecine de précision sont une des priorités du 3^e Plan Cancer (5). L'organisation des soins en réseau a été mise en œuvre dans les années 1990 sous l'égide du Groupe Génétique et Cancers, devenu par la suite GGC-Unicancer, avec la création de services cliniques de génétique oncologique articulés avec les laboratoires de biologie moléculaire. L'INCa a soutenu ce dispositif 2003 avec la mise en œuvre du premier plan cancer (6).

I. Les prédispositions héréditaires aux cancers

Environ 5 à 10% des cancers apparaissent dans le contexte d'une prédisposition héréditaire associée à un variant délétère sur un gène à forte pénétrance (7). La majorité des gènes associés à une prédisposition héréditaire aux cancers du sein et de l'ovaire sont des gènes dont le mode de transmission est autosomique dominant. La personne porteuse d'un variant délétère a donc un risque sur deux de le transmettre à sa descendance, sa fratrie a un risque sur deux d'en être porteuse, et cette hérédité provient soit de sa branche paternelle, soit de sa branche maternelle. La pénétrance est incomplète, ce qui signifie que certaines personnes porteuses d'un variant délétère ne présenteront pas de cancer au cours de leur vie (8). Le gène *BRCA1* est situé sur le chromosome 17, en 17q12-2 et compte 22 exons codants (9). Le gène *BRCA2* est situé sur le chromosome 13, en 13q12-13 et compte 26 exons codants (10). Ces gènes ont pour principale fonction la réparation du génome, plus précisément la réparation des cassures du double brin d'ADN par le mécanisme de recombinaison homologue. Environ une personne sur 500 présenterait une altération constitutionnelle sur l'un des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* (8).

II. Les risques de cancers dans un contexte de prédisposition héréditaire

Les femmes porteuses à l'état hétérozygote d'un variant délétère sur *BRCA1* ou *BRCA2* présentent un risque cumulé moyen de 70% de développer un cancer du sein à l'âge de 80 ans (11). Ce risque est de 50% pour une femme porteuse à l'état hétérozygote d'un variant délétère sur *PALB2* (12). Pour les femmes porteuses d'un variant délétère sur *TP53* le risque de cancer du sein augmente de façon significative après la deuxième décennie, et est déjà très élevé avant l'âge de 31 ans (environ 20 à 30%) (13). Le risque

de cancer du sein serait d'environ 40 à 60% chez les femmes porteuses à l'état hétérozygote d'un variant délétère sur *CDH1* (14) et enfin, il serait d'environ 65 à 85% chez les femmes porteuses à l'état hétérozygote d'un variant sur *PTEN* (15). Chez les femmes porteuses d'un variant délétère sur *RAD51C* ou *RAD51D*, le risque de cancer du sein dépend de la sévérité de l'histoire familiale (16).

Les femmes porteuses à l'état hétérozygote d'un variant délétère *BRCA1* présentent un risque cumulé moyen de développer un cancer de l'ovaire de 45% à l'âge de 80 ans, et de 20% à l'âge de 80 ans si le variant délétère intéresse *BRCA2* (11). Ce risque devient significatif à partir de l'âge de 40 ans, nécessitant une prise en charge adaptée. Dans le cas d'un variant délétère sur *BRCA2*, le risque de développer un cancer du pancréas (environ 5%) et de la prostate (environ 5%) serait plus élevé que celui de la population générale (17).

III. Le conseil génétique

On nomme cas-index la personne vivante atteinte de cancer qui a la probabilité la plus élevée d'être porteuse d'un variant pathogène. Elle peut aussi être le proposant, c'est-à-dire la première personne de la famille qui consulte en génétique oncologique. Le conseil génétique est précédé, sauf indication prioritaire, de l'envoi d'un questionnaire qui permet de recueillir des données individuelles d'habitudes de vie, des antécédents personnels et familiaux. Ce recueil permet la réalisation d'un arbre généalogique transcrivant les divers antécédents personnels et familiaux de cancers, et les autres antécédents médicaux pertinents pour l'indication de test diagnostique (polypes, nodules thyroïdiens, périmètre crânien etc.) du cas-index et de ses apparentés.

L'analyse de l'arbre permet de définir le ou les diagnostics familiaux éventuels, ainsi que la stratégie d'analyse moléculaire constitutionnelle à adopter.

Lors de la consultation de génétique oncologique, le proposant est informé sur les notions de prédisposition héréditaire, les notions de gènes et des modes de transmission, les risques de cancers associés à la présence d'un variant délétère, les analyses moléculaires réalisables, avec leurs intérêts et limites, et sur l'existence de cas sporadiques. Le proposant est aussi informé sur les possibilités de prise en charge en cas de mise en évidence d'un variant, qu'il soit délétère ou de signification incertaine. Le cadre législatif de l'information à la parentèle doit lui être clairement défini (18). En effet, depuis le décret du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale, il revient au patient d'informer ses apparentés des résultats de ses investigations génétiques lorsque celles-ci ont des implications sur la prise en charge des apparentés.

A l'issue de la consultation, le cas-index doit compléter un consentement daté et signé, avant que les prélèvements ne soient réalisés. Seules les personnes de plus de 18 ans peuvent se voir prescrire une analyse génétique, sauf si la prédisposition héréditaire peut être responsable de pathologies se développant dès l'enfance où l'adolescence. Les variants identifiés par l'analyse génétique moléculaire vont être classés en variants pathogènes (classe 5), variants probablement pathogènes (classe 4), variants de signification incertaine (classe 3), variants probablement non pathogènes (classe 2) et variants non pathogènes (classe 1) (19). Le résultat doit être remis et expliqué à la personne testée au cours d'une consultation dédiée et individuelle. L'arrêté du 27 mai

2003 précise qu'une copie de ce résultat doit lui être remise lors de cette consultation. La prise en charge de la personne testée sera discutée au cours de cette consultation. Dans le cas d'une personne porteuse d'un variant délétère ou probablement délétère, un plan personnalisé de suivi pourra lui être remis. Ces plans personnalisés de suivi sont élaborés par le programme d'accompagnement des familles à haut risque de cancer. En Alsace Lorraine ce programme est nommé GENEAL. Ce programme d'accompagnement des familles à haut risque de cancer élabore les plans personnalisés de suivi en proposant un programme personnalisé adapté au patient et aux recommandations nationales de prise en charge (20). Un réseau de 17 programmes soutenus par l'INCa couvre le territoire français. Il est abordé en consultation la possibilité d'adhérer aux associations de personnes porteuses de prédispositions héréditaires au cancer (21). Enfin, l'inclusion dans une cohorte ou un protocole de recherche pourra être proposée (GENEPSO, OFELY etc...)(22).

Des explications lui sont fournies sur les implications du résultat pour sa prise en charge personnelle et celle de ses apparentés, ainsi que sur les démarches à effectuer par ses apparentés majeurs pour bénéficier d'un test génétique. Une lettre d'information à la parentèle peut être lui être remise afin de faciliter la diffusion de cette information à ses apparentés. En cas d'impossibilité de la personne d'informer ses apparentés, une lettre anonymisée peut être adressée par le service de génétique oncologique aux apparentés susceptibles de partager la même hérédité à condition que le cas-index fournisse les coordonnées des personnes concernées.

En cas de mise en évidence d'un variant de signification clinique incertaine, les démarches nécessaires à la classification de ce variant lui seront détaillées, et le cas

échéant une inclusion dans le protocole COVAR, si indiquée, pourra lui être proposée (23).

En cas d'analyse génétique non informative, c'est-à-dire ne mettant pas en évidence de variant délétère ou probablement délétère sur les gènes analysés, il est possible d'effectuer un calcul de risque en utilisant l'outil CanRisk (24). Il s'agit d'un outil statistique permettant d'estimer le risque pour une personne de développer un cancer du sein ou de l'ovaire au cours de sa vie en le comparant à une population de référence. Pour ce calcul, CanRisk utilise les informations personnelles médicales, les antécédents de cancer (comprenant leurs caractéristiques histologiques), mais aussi l'histoire hormonale de la personne testée, (contraception, grossesses, âge des premières menstrues etc), les informations de style de vie (consommation d'alcool, de tabac etc), les informations familiales (âge au diagnostic et types de cancers présentés par les apparentés, dans les deux branches d'hérédité, personnes indemnes de cancers et âge actuel). Il prend aussi en compte les résultats d'une analyse génétique si réalisée.

IV. L'analyse moléculaire en génétique constitutionnelle

Du fait des progrès techniques du séquençage par le NGS et de la connaissance du génome humain, les analyses génétiques sont désormais réalisées par panels de gènes pour les cas-index. L'intérêt de l'analyse par panels de gènes, ainsi que les conséquences en cas de mise en évidence de variants délétères sur ces gènes, doit être expliqué au cas-index lors de la consultation de génétique initiale. De même, la possibilité de mettre en évidence un ou des variants de signification incertaines et leurs implications doit être expliquée. La mise en évidence d'un variant délétère ou

probablement délétère doit être confirmée sur deux prélèvements indépendants, et en utilisant deux techniques de biologie moléculaire différentes (confirmation par méthode de séquençage de Sanger d'un variant délétère ou probablement délétère mis en évidence par NGS), et les prélèvements réalisés par deux préleveurs différents pour des raisons d'identitovigilance.

Dans le cadre de suspicion de prédisposition héréditaire aux cancers du sein et de l'ovaire, un groupe d'experts cliniciens et biologistes issu du Groupe Génétique et Cancer (GGC) a conduit une étude bibliographique exhaustive concernant 18 gènes d'intérêt et a retenu un panel de 13 gènes jugés d'utilité clinique, appelé HBOC (Hereditary Breast and Ovarian Cancer). L'utilité clinique est définie comme des gènes associés à un risque relatif supérieur à 4 de développer un cancer du sein ou de l'ovaire pour les personnes porteuses d'un variant pathogène sur un de ces gènes, et pour lesquels il existe des recommandations de dépistage, de prévention et de conseil génétique (25). Il est recommandé d'analyser les gènes *BRCA1* et *BRCA2*, ainsi que les gènes *PALB2*, *PTEN*, *TP53*, *CDH1*, *RAD51C* et *RAD51D*. D'autre part, le GGC a ajouté l'analyse des gènes *EPCAM*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* notamment en raison de leur utilité clinique en cas de forme familiale de cancer des ovaires. Un variant pathogène sur un des gènes du syndrome de Lynch n'est pas rare en population générale, et ces patients doivent bénéficier d'un suivi colo-rectal et gynécologique adapté.

V. Les indications de test génétique

Nous nous limiterons à exposer les indications de consultation en génétique oncologique dans le contexte particulier des prédispositions héréditaires aux cancers

du sein, de l'ovaire, de la prostate ou du pancréas. Les indications de consultation en génétique oncologique se superposent aux indications de tests génétiques.

Trois situations principales peuvent conduire à une analyse constitutionnelle : une indication sur l'histoire personnelle (par exemple une patiente ayant un cancer des ovaires), une indication sur l'histoire familiale (par exemple une patiente présentant un cancer du sein non triple négatif et ayant une apparenté au premier degré qui a présenté un cancer des ovaires), et une indication théranostique (par exemple une patiente présentant un cancer du sein métastatique Her2-).

1. Les indications basées sur l'histoire familiale

- Si au moins 3 cas de cancers du sein chez des apparentés au 1^e ou au 2^e degré, quel que soit l'âge au diagnostic
- Si au moins deux cas de cancer du sein, dont l'un des deux apparentés au 1^e degré a été diagnostiqué de son cancer du sein avant l'âge de 50 ans, ou si l'un des deux cas est un homme
- Si au moins 2 cancers du sein de type lobulaire invasif associés ou non à 1 cancer gastrique de type diffus (ou à cellules indépendantes) chez les apparentés au 1^e degré ou au 2^e degré quel que soit l'âge au diagnostic de cancer
- S'il s'agit d'un apparenté à une personne porteuse d'un variant pathogène
- S'il s'agit d'un apparenté à une personne atteinte de cancer dans une famille peu informative pour lequel le risque de cancer est élevé ou très élevé
- Si notion de cancer du sein ou de l'ovaire chez les apparentés d'une femme issue d'une population ayant un variant délétère à effet fondateur connu

2. Les indications basées sur l'histoire personnelle

- Si cancer de l'ovaire (adénocarcinome de l'ovaire à l'exception des tumeurs à malignité atténuée), cancer péritonéal primitif ou cancer des trompes de Fallope avant l'âge de 70 ans
- Si cancer du sein diagnostiqué avant l'âge de 40 ans
- Si cancer du sein triple négatif diagnostiqué avant l'âge de 70 ans
- Si cancer du sein bilatéral (synchrone ou métachrone) dont l'un au moins a été diagnostiqué avant 50 ans
- Si cancer lobulaire invasif du sein avec histoire personnelle ou familiale de cancer gastrique de type diffus (ou à cellules indépendantes ou de cancer colorectal à cellules indépendantes)
- Si cancer lobulaire du sein invasif bilatéral dont un au moins avant 50 ans chez une femme ou dans une famille sans cancer digestif à cellules indépendantes
- Si antécédent personnel de cancer du sein et du pancréas
- Si cancer du sein chez un homme avant l'âge de 70 ans

3. Contexte de prédisposition héréditaire aux cancers de la prostate

Dans un contexte de prédisposition héréditaire aux cancers de la prostate nous retenons comme indications de tests :

- 3 cas de cancers de la prostate chez des apparentés au 1^e ou au 2^e degré
- 2 cas de cancers de la prostate dont un diagnostiqué avant l'âge de 55 ans chez des apparentés au 1^e ou au 2^e degré

- 1 cancer du sein masculin associé à un cas de cancer de la prostate quel que soit l'âge.
- 1 cas de cancer de la prostate d'âge précoce (moins de 55 ans)

Devant l'hétérogénéité génétique des cancers prostatiques, il n'existe pas pour l'instant de consensus d'expert pour définir les gènes à analyser (26). Actuellement, il est proposé au minimum une analyse des gènes *BRCA*, devant une suspicion de cancer de la prostate familial, ou en cas d'indication théranostique. Une analyse des gènes impliqués dans les prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire est envisagée si l'histoire familiale le justifie.

4. Contexte de prédisposition héréditaire aux cancers du pancréas

En ce qui concerne les patients atteints d'un adénocarcinome pancréatique, les recommandations du groupe d'experts national coordonné par l'INCa sont les suivantes (27):

1. Indications familiales :

Adénocarcinomes pancréatiques diagnostiqués chez ≥ 3 apparentés quels que soient le degré de parenté des individus atteints et les âges au diagnostic

Adénocarcinomes pancréatiques diagnostiqués chez ≥ 2 apparentés au 1er degré (parents, enfants, fratrie), quels que soient les âges au diagnostic

2. Indications personnelles :

Age au diagnostic de cancer du pancréas avant l'âge de 50 ans

Si association du cancer du pancréas avec des lésions multifocales de néoplasies intraépithéliales pancréatiques de grade 2-3, à distance de la tumeur, quel que soit l'âge au diagnostic de cancer

5. Les indications de test à visée théranostique

Les indications théranostiques apparaissent en 2015 avec l'arrivée des inhibiteurs de PARP pour le traitement du cancer de l'ovaire avancé, et dont l'indication repose sur une analyse génétique constitutionnelle. La théranostique implique uniquement les médicaments disposant d'une ATU ou d'une AMM valable en France, et bénéficiant d'un remboursement approuvé par la HAS.

Actuellement une analyse des gènes *BRCA* est recommandée pour tout patient présentant : un cancer de prostate métastatique en phase de résistance à la castration et en progression après une hormonothérapie de deuxième génération, ou un cancer du sein métastatique HER2-, ou un cancer de l'ovaire avancé de haut grade et sensible aux sels de platine, ou un cancer du pancréas en première ligne métastatique et sensible aux sels de platine et ne pouvant pas poursuivre un traitement par sels de platine. Toute analyse constitutionnelle doit se faire dans le cadre d'une consultation de génétique oncologique.

VI. Le circuit théranostique

Le terme de théranostique est une contraction de deux mots : le diagnostic et la thérapeutique (28). La théranostique associe un test diagnostique permettant d'identifier les patients les plus susceptibles de répondre à une thérapie ciblant l'objet de ce test. Initialement utilisé en médecine nucléaire, le terme de théranostique s'étend désormais à la génétique oncologique, puisque certains variants délétères en constitutionnel sont aussi des biomarqueurs pour des thérapies ciblées (gènes *BRCA* et inhibiteurs de PARP, gènes du MMR et immunothérapie).

L'oncologie médicale et la génétique oncologique sont de plus en plus étroitement liées par les indications théranostiques. Initialement développées dans le cancer de l'ovaire séreux de haut grade de stade avancé, elles s'étendent désormais aux cancers du sein métastatique Her2-, aux cancers du pancréas métastatiques en réponse après une première ligne de chimiothérapie comprenant des sels de platine et aux cancers de la prostate métastatiques en phase de résistance à la castration. Un circuit de consultation en génétique oncologique et d'analyse rapide est prévu en cas d'indication théranostique (29). L'objectif du circuit rapide est de permettre la prise en charge des patients dépendant des résultats de leur analyse constitutionnelle, dans un délai compatible avec leurs traitements oncologiques, tout en garantissant une information loyale et adaptée sur les prédispositions héréditaires au cancer.

Ainsi l'INCa a publié un avis d'experts fournissant des préconisations pour le parcours en génétique oncologique dans un but théranostique. Adressé aux professionnels de santé, cet outil précise les indications de tests génétiques somatiques ou constitutionnels en fonction de l'histoire personnelle et familiale des patientes (30).

Dans le cas d'une patiente présentant un cancer de l'ovaire de haut grade de stade avancé, il est recommandé de réaliser une demande d'analyse des gènes *BRCA* en tumoral en urgence, et en parallèle d'adresser la patiente en consultation de génétique oncologique en circuit court afin d'obtenir son statut *BRCA* avant la fin de la chimiothérapie pour mieux orienter le traitement d'entretien.

Dans le cas d'une patiente présentant un cancer du sein métastatique Her2-, il est recommandé de réaliser l'analyse des gènes *BRCA* en tumoral ou en constitutionnel en fonction de l'histoire personnelle et familiale de la patiente, et ce bien que l'autorisation de mise sur le marché stipule que la prescription des inhibiteurs de PARP

se base sur des analyses constitutionnelles. En effet, dans le cas où la patiente ne présente pas de critères individuels et familiaux évocateurs d'une prédisposition héréditaire au cancer, il est recommandé d'effectuer une analyse des gènes *BRCA* en tumoral, après information par le clinicien de l'implication personnelle et familiale de la potentielle découverte d'un variant pouvant être germlinal. Cette analyse tumorale doit s'effectuer de préférence sur un tissu non exposé à la chimiothérapie et à la radiothérapie, et de bonne qualité (correctement fixé en formol tamponné, cellularité d'au moins 20% etc.). En cas d'échec de l'analyse tumorale il est nécessaire d'en informer le clinicien au plus tôt afin qu'il puisse orienter la patiente vers la consultation de génétique oncologique en urgence. Il revient au clinicien ayant prescrit ce test d'en annoncer les résultats à la patiente, et de l'adresser en urgence en consultation de génétique oncologique en cas de découverte d'une mutation *BRCA*. Il est important de rappeler que le résultat de l'analyse tumorale ne permet pas d'infirmier ou d'affirmer l'existence d'une prédisposition génétique au cancer, et ne peut pas être utilisé pour délivrer un conseil génétique familial.

Si les équipes cliniques, de génétique constitutionnelle et de génétique tumorale, estiment que le circuit constitutionnel est plus adapté pour répondre à la demande dans les délais impartis alors il est possible de réaliser exclusivement l'analyse en constitutionnel.

En cas de critères individuels ou familiaux évocateurs d'une prédisposition héréditaire au cancer, la patiente est adressée au service de génétique oncologique dans le circuit court. Les critères retenus sont : un cancer du sein dont le primitif a été diagnostiqué avant 35 ans, un cancer du sein triple négatif diagnostiqué avant l'âge de 50 ans, ou des critères familiaux évocateurs d'une prédisposition génétique au cancer.

Ce parcours nécessite une grande coopération entre les équipes de chirurgie, d'anatomopathologie, d'oncologie médicale, les équipes de consultation de génétique oncologique, ainsi que les équipes de génétique constitutionnelle et de génétique tumorale.

Ces propositions de recommandations ont été publiées en 2019, et ne concernent donc que les cancers du sein métastatique Her2-. Les indications des inhibiteurs de PARP pour le traitement des cancers de prostate et du pancréas en situation métastatique étant postérieures à cette publication, il n'existe pas de référentiel pour les indications d'analyse des gènes *BRCA* que ce soit en termes d'analyse génétique ou de place dans le parcours diagnostique du patient.

PARCOURS EN GÉNÉTIQUE ONCOLOGIQUE EN VUE D'UNE PRESCRIPTION D'UN INHIBITEUR DE PARP CONDITIONNÉE PAR LA PRÉSENCE D'UNE MUTATION *BRCA* CONSTITUTIONNELLE

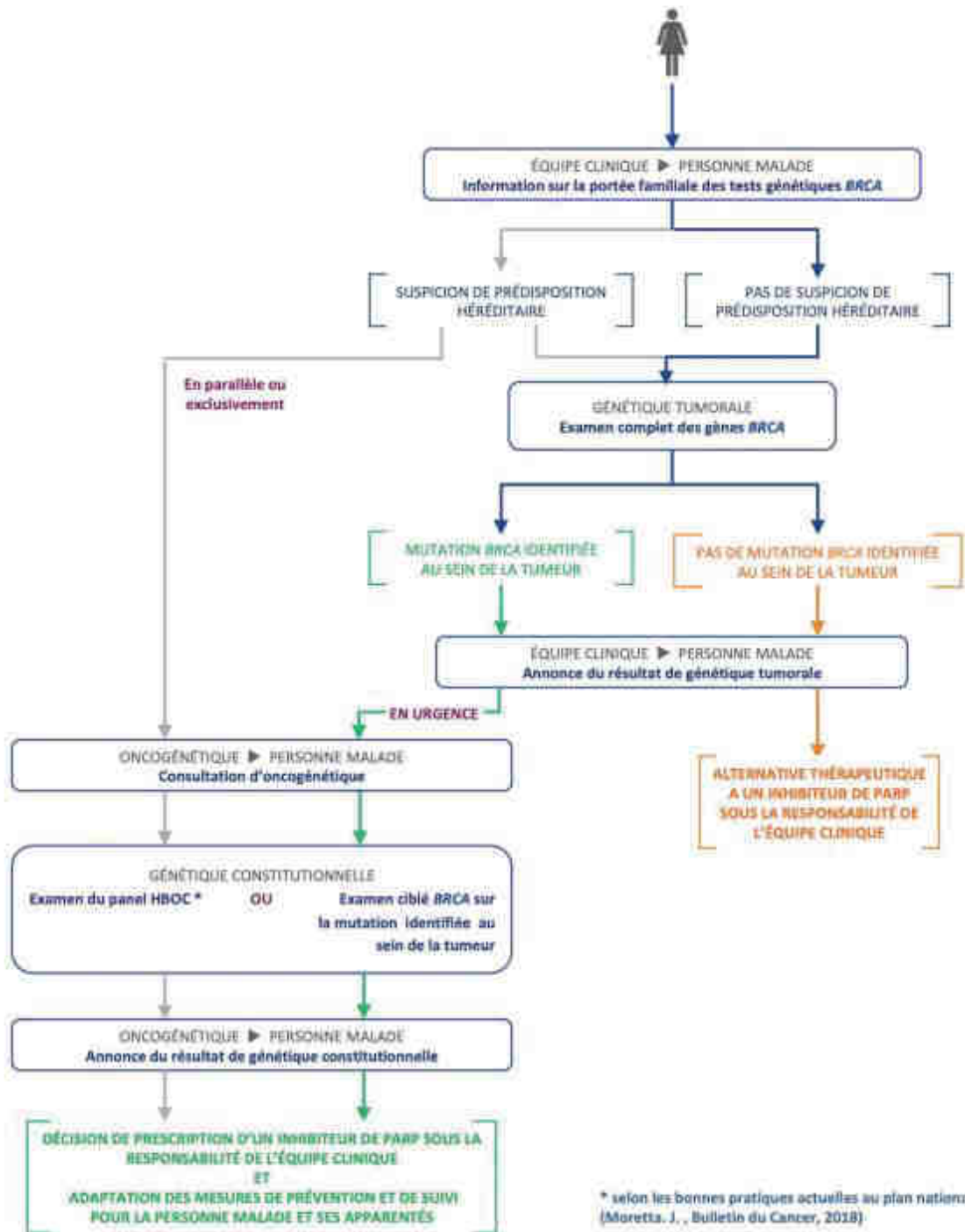


Figure 1 : Parcours en génétique oncologique en vue d'une prescription d'un inhibiteur de PARP conditionnée par la présence d'une mutation *BRCA* constitutionnelle (30).

VII. Prise en charge des patients à risque élevé et à très haut risque de cancers

1. Prise en charge du risque de cancer du sein en cas de prédisposition héréditaire associée aux gènes *BRCA1/2* ou *PALB2* :

Plusieurs études ont démontré l'intérêt du dépistage des femmes à haut risque de cancer par une imagerie multimodale, utilisant la mammographie, l'échographie et l'IRM mammaire à partir de l'âge de 30 ans et jusqu'à l'âge de 65 ans (31). L'IRM permet d'augmenter la sensibilité du dépistage et de détecter les cancers à un stade plus précoce (32) (33) (20). La mammographie sera réalisée avec une seule incidence oblique en technique numérique plein champ chez les femmes porteuses indemnes de cancers afin de réduire l'irradiation mammaire. La mammographie est proscrite avant l'âge de 30 ans (34).

En alternative à la surveillance, la chirurgie mammaire prophylactique ou de réduction de risque permet de diminuer le risque de cancer du sein de plus de 95% (35). Cette chirurgie peut être proposée à partir de l'âge de 30 ans, après discussion et validation de l'indication lors d'une réunion pluridisciplinaire, et ne peut être réalisée qu'au terme d'un temps de réflexion obligatoire (minimum 4 mois) accompagné d'une consultation avec un psychologue. La plaque aréolo-mamelonnaire peut être conservée sans augmentation du risque de cancer, et une chirurgie reconstructrice peut être réalisée dans le même temps (36). Le bénéfice de cette chirurgie mammaire en terme de réduction de la mortalité par cancer n'a été démontré que pour les femmes présentant un variant délétère sur *BRCA1* (37). La mastectomie de réduction du risque de cancer peut être différée dans les 2 années suivant le diagnostic de cancer sans majoration du risque de second cancer du sein (38).

Pour les femmes à haut risque ayant présenté un cancer du sein, le risque de récurrence homolatérale et le risque de rechute semblent identiques à ceux de la population générale dans les 5 premières années. Le risque de récurrence ou de rechute devient significatif au-delà de 7 ans de suivi et il est plus important chez les femmes mutées *BRCA* (39). L'âge au premier cancer serait un facteur prédictif important de risque de cancer controlatéral (40). La survie globale des femmes mutées *BRCA1/2* et atteintes d'un cancer du sein serait identique à celle des autres patientes (38).

2. Prise en charge du risque de cancer de l'ovaire en cas de prédisposition héréditaire associée aux gènes *BRCA1/2*, *PALB2*, *RAD51C* ou *RAD51D* :

Le suivi clinique par échographie pelvienne annuelle et marqueur biologique tumoral (Cancer Antigen 125) n'est pas recommandé car il ne permet pas de réduire la mortalité par cancer (31) (41). En revanche, une chirurgie prophylactique est recommandée dès l'âge de 40 ans pour les femmes mutées *BRCA1*, et dès l'âge de 45 ans pour les femmes mutées *BRCA2*. Cette chirurgie consiste en une annexectomie bilatérale comprenant l'ablation des ovaires et des trompes de Fallope. Cette chirurgie permet une réduction de la mortalité globale toutes causes confondues, et de la mortalité par cancer des ovaires (42). Enfin, 70% des cas de cancers de haut grade des ovaires étant des cancers des trompes (43), des essais de fimbriectomie prophylactique sont en cours, dont l'objectif serait de garder une fonction ovarienne chez les jeunes femmes.

Dans le cas de prédisposition héréditaire sur *RAD51C*, *RAD51D*, ou de l'un des gènes du syndrome de Lynch, l'annexectomie bilatérale est proposée à partir de l'âge de 45

ans. Concernant le gène *PALB2*, il n'existe pas de consensus national mais cette chirurgie peut être proposée à partir de l'âge de 50 ans, ou après la ménopause naturelle (12) (44).

3. Prise en charge du risque de cancer de la prostate en cas de prédisposition héréditaire associée aux gènes *BRCA1/2* ou *PALB2*.

Les hommes présentant une altération génétique sur *BRCA2* sont invités à participer à un dépistage individuel du cancer de la prostate, associant un examen clinique par toucher rectal et un examen biologique mesurant le taux de PSA (prostate specific antigen) de façon annuelle à partir de l'âge de 45 ans (45).

4. Prise en charge du risque de cancer du pancréas en cas de prédisposition héréditaire associée aux gènes *BRCA1/2* ou *PALB2*

Le dépistage du cancer du pancréas n'est réalisé que lorsqu'il existe une pancréatite chronique (génétique ou idiopathique), ou un contexte de cancer pancréatiques familiaux (avec ou sans anomalie génétique identifiée). Cette surveillance est réalisée par une équipe spécialisée, au moyen d'un suivi clinique comprenant une échographie et radiologique (IRM pancréatique) à la recherche notamment de signes de pancréatite chronique et de lésions précancéreuses de type TIPMP (tumeurs intra canaux papillaires et mucineuses du pancréas) (46). Ces examens sont réalisés en alternance, annuellement à partir de l'âge de 40 ans ou 10 ans avant l'âge au diagnostic de cancer du pancréas du cas-index de la famille.

II. L'oncologie de précision

I. Le concept

L'arrivée de l'imatinib (Glivec[®], inhibiteur de tyrosine kinase Abl et c-Kit) pour le traitement des leucémies myéloïdes chroniques avec réarrangement *BRC-ABL* puis des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) avec mutation de c-Kit a fait naître un grand enthousiasme dans la communauté médicale pour la médecine de précision. En parallèle, l'amélioration des techniques de biologie moléculaire avec des techniques de séquençage de plus en plus performantes et à moindre coût a permis une meilleure exploration moléculaire des cancers et l'identification d'altérations potentiellement ciblables par des médicaments (47).

La médecine de précision a révolutionné la prise en charge de certains cancers métastatiques, autrefois présumés incurables (48). C'est le cas des adénocarcinomes broncho-pulmonaires métastatiques, qui doivent maintenant faire l'objet d'une analyse moléculaire dès le diagnostic. Il s'agit d'un prérequis obligatoire, qui permet d'orienter la sélection du meilleur traitement. En cas de découverte d'une mutation activatrice sur une des voies de signalisation cellulaire (*ALK, EGFR, ROS1, BRAF, PD-L1*), le traitement de première ligne correspond à la thérapie ciblant l'anomalie moléculaire (49) (50). Il en est de même dans le cancer du côlon d'emblée métastatique, dont l'analyse moléculaire va orienter vers l'adjonction ou non d'une thérapie ciblée à la chimiothérapie (*KRAS, NRAS et BRAF* comme marqueur de résistance aux anticorps anti-EGFR, et le statut MSI comme marqueur de sensibilité à l'immunothérapie)(51) (52).

La recherche de surexpression de la protéine Her-2 et/ou de l'amplification de l'oncogène *ERBB2* dans les cancers du sein est un facteur pronostique et prédictif

majeur de réponse aux thérapies ciblées, analysé systématiquement pour tout diagnostic de cancer infiltrant (53). Les thérapies anti Her-2 utilisant des anticorps monoclonaux ou des inhibiteurs de tyrosine kinase, simples ou conjugués, administrés seuls ou en combinaison, ont transformé le pronostic de cette maladie (54) (55). Plusieurs tests commerciaux incluant différents marqueurs moléculaires (tels que les tests OncoTypeDx[®], MammaPrint[®] ou EndoPredict[®]) sont actuellement recommandés pour évaluer le risque de récurrence d'un cancer du sein localisé RH+ et Her2-. Ces signatures donnent une information pronostique permettant de sélectionner les patientes les plus à risque de récurrence, mais aussi une information prédictive pour sélectionner les patientes pour qui le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante serait le plus important (56) (57).

Enfin, les analyses moléculaires somatiques par séquençage haut débit en panels de gènes (jusqu'à 400 gènes) permettent d'étudier les altérations génomiques ponctuelles (SNP, petites insertions-délétions) ou structurales (anomalies de nombres de copies ou réarrangements) pouvant être ciblées par un traitement spécifique. Ainsi, l'analyse sur tumeur par le panel Foundation One CDx[®] (Foundation Medicine Inc.) permet de rechercher des variants délétères, de mesurer la charge mutationnelle tumorale, et possiblement de quantifier l'expression de la protéine PDL-1. Dans 14% des cas, ces variants délétères peuvent faire l'objet d'une thérapie ciblée ayant une autorisation de prescription par la FDA pour la pathologie considérée (58) (47) (59).

L'enthousiasme pour la médecine de précision se nourrit de nombreux cas de réponses spectaculaires sous thérapies ciblées (60). L'intérêt théranostique de la médecine de précision n'a fait qu'augmenter ces dernières années, avec la multiplication des indications de thérapies ciblées et le développement de nouvelles thérapies.

Depuis l'avènement des inhibiteurs de PARP dans le traitement du cancer de l'ovaire, l'oncologie de précision a basé de nombreux essais cliniques sur la présence d'un variant délétère au niveau constitutionnel sur les gènes *BRCA1 et 2*, voire plus largement sur les gènes impliqués dans la recombinaison homologue. C'est ainsi que le NCCN recommande désormais une analyse génétique constitutionnelle pour tous les patients qui pourraient recevoir un traitement par inhibiteur de PARP, soit :

- les patients présentant un cancer du sein Her2- métastatique après deux lignes d'hormonothérapie en cas de cancer hormonosensible,
- les patientes présentant un cancer avancé épithélial de haut grade de l'ovaire et sensible à une chimiothérapie par sels de platine,
- les patients présentant un cancer du pancréas métastatique sensible aux sels de platine en première ligne de traitement et ne pouvant pas poursuivre le traitement par sels de platines,
- les patients présentant un cancer de la prostate métastatique en phase de résistance à la castration (61).

II. Thérapies ciblées basées sur les analyses tumorales et constitutionnelles

La démocratisation des analyses de biologie moléculaire utilisée pour le diagnostic, le pronostic et la thérapeutique nécessite la mise en place de référentiels pour guider le clinicien dans la prescription de ces tests et des thérapies ciblées correspondantes. En effet, la technologie de NGS permet d'analyser un grand nombre de gènes, et de mettre en évidence plusieurs variants délétères sur différents gènes (62). Le praticien souhaitant prescrire un traitement ciblé se trouve confronté à deux questions

principales : le variant identifié sur une tumeur est-il associé à une thérapie ciblée ? En cas de découverte de plusieurs variants délétères sur une tumeur, comment les prioriser ?

Plusieurs guides de connaissance sur l'oncologie de précision ont été développés, afin d'aider à l'interprétation clinique des variants tumoraux et à la décision thérapeutique, telles que CIViC, OncoKB aux Etats-Unis d'Amérique ou encore l'ESCAT en Europe (63) (64).

Nous baserons notre réflexion sur l'outil OncoKB. Celui-ci recense les différentes altérations moléculaires mises en évidence dans des tumeurs solides et hématologiques, et les annotent selon leurs effets pronostiques et prédictifs de réponse à une thérapie ciblée. Les anomalies moléculaires sont stratifiées par niveau de preuve de leurs capacités à prédire la potentielle réponse thérapeutique à une thérapie ciblée. L'implication thérapeutique des variants délétères est classée en 4 niveaux, selon les indications des traitements retenues par la FDA.

Le niveau 1 regroupe 43 gènes considérés par la FDA comme biomarqueurs de réponse à une thérapie ciblée ayant une autorisation de prescription pour une pathologie donnée par la FDA. Il s'agit par exemple des inhibiteurs de PARP dans le cancer de l'ovaire *BRCA1/2* muté, ou encore l'imatinib pour le traitement des GIST mutés pour c-KIT.

Le niveau 2 comprend 17 gènes considérés comme biomarqueurs de réponse à une thérapie ciblée approuvée par la FDA dans la pathologie donnée mais recommandée par des panels d'experts, d'après les recommandations du NCCN ou autre référentiel. Il s'agit par exemple du trastuzumab dans le traitement du cancer du côlon HER

amplifié, ou bien de l'imatinib dans le traitement des mélanomes avec une mutation sur le gène *KIT*.

Le niveau 3 regroupe 25 gènes pour lesquels il existe des preuves cliniques d'efficacité d'une thérapeutique ciblée en dehors des recommandations FDA ou de panels d'experts. Le niveau 3A comprend les gènes prédictifs de réponse à une thérapie ciblée autorisée par la FDA dans la pathologie considérée, sur la base de preuves cliniques. Le niveau 3B comprend les gènes prédictifs de réponse à une thérapie ciblée autorisée par la FDA ou en cours d'essai clinique dans une autre pathologie (par exemple le Trastuzumab Deruxtecan dans le cancer du poumon HER2+).

Le niveau 4 comprend 23 gènes considérés comme biomarqueurs prédictifs de réponse à un traitement pour lesquels il existe des preuves uniquement biologiques.

III. Thérapies ciblées et panel HBOC constitutionnel selon OncoKB

Le panel HBOC comprend 13 gènes dont 10 sont considérés comme biomarqueurs de réponse à un traitement ciblé selon la base OncoKB (25).

Les gènes *BRCA 1* et *BRCA 2* sont classés de niveau 1 pour le traitement du cancer de l'ovaire et de la prostate par les inhibiteurs de PARP (niraparib, olaparib, et rucaparib), de niveau 2 pour le cancer du sein (olaparib, talazoparib), et de niveau 3 pour le cancer du pancréas (olaparib). En France, il existe un remboursement des inhibiteurs de PARP dans ces tumeurs pour certaines indications que nous développerons dans notre exposé.

Les gènes *PALB2*, *RAD51C* et *RAD51D* sont classés de niveau 1 pour le traitement du cancer de la prostate par inhibiteur de PARP (olaparib). En France il n'existe pas de remboursement en cas de variant délétère sur ces gènes.

Le gène *PTEN* est classé de niveau 4 pan-cancer, pour les inhibiteurs de phosphoinositide 3-kinase (PI3K) en cours d'essais cliniques (65). Ces essais cliniques ne sont pas ouverts à l'inclusion en France.

Les gènes *TP53* et *CDH1* n'ont pas de thérapie ciblée associée reconnue en oncologie.

Les variants délétères des gènes *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, et les réarrangements *EPCAM-MSH2* peuvent provoquer une instabilité micro satellitaire. Il existe une indication de niveau 1 du pembrolizumab pan-cancer en cas d'une instabilité micro satellitaire de type MSI-High, ainsi les tumeurs apparaissant dans un contexte de syndrome de Lynch ou présentant un variant délétère d'un de ces gènes nécessiteraient une évaluation systématique de l'instabilité micro satellitaire (66). Le pembrolizumab n'est pas remboursé dans cette indication en France.

IV. Indications des thérapies ciblées avec autorisation de remboursement par la HAS en France en octobre 2021.

1. Inhibiteurs de PARP :

Les protéines PARP sont impliquées dans la réparation de l'ADN selon plusieurs mécanismes d'action : par la réparation des cassures simple brin, par la réparation de la branche de réplication, par la réparation par excision de base et de nucléotides, et par recombinaison non homologue avec jonction des extrémités des chromosomes. Les inhibiteurs de PARP sont des petites molécules venant se loger dans la poche catalytique des protéines PARP de manière sélective (plus affines pour les protéines PARP1 et PARP2), empêchant leur action et engendrant un phénomène de létalité synthétique (67).

La létalité synthétique est une stratégie thérapeutique utilisée pour amplifier les effets d'un variant délétère (tel qu'une altération d'un gène suppresseur de tumeur) afin d'induire une mort cellulaire. En effet, si une tumeur présente un déficit en recombinaison homologue, ses mécanismes de réparation de l'ADN et donc de survie dépendent des protéines PARP. L'inhibition des protéines PARP dans les cancers présentant un déficit en recombinaison homologue permet d'augmenter l'instabilité génomique provoquant la mort cellulaire tumorale. L'analyse de la fonctionnalité de la recombinaison homologue peut s'évaluer en étudiant l'intégrité des gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Par la suite le test HRD (homologous recombination deficiency ou déficit en recombinaison homologue) a été développé, il permet d'évaluer la recombinaison homologue dans son ensemble, en dehors de marqueurs géniques ou protéiques prédéfinis (test fonctionnel). Cette analyse présente l'avantage de déceler un déficit en recombinaison homologue dans les tumeurs non mutées *BRCA*. Ainsi la signature HRD permettrait d'améliorer l'identification des patients qui pourraient bénéficier d'un traitement par sels de platine ou inhibiteurs de PARP.

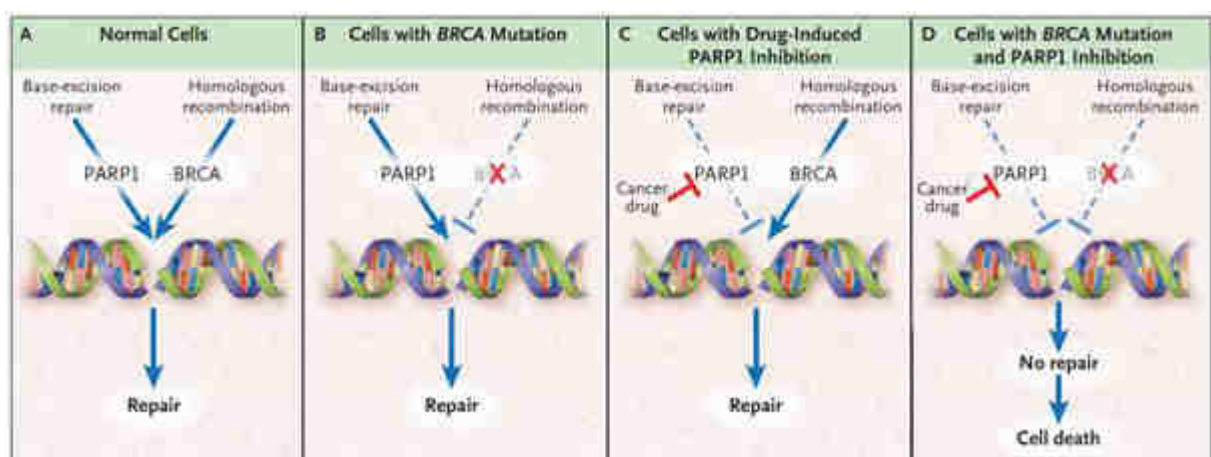


Figure 2 : Létalité synthétique induite par inhibition des protéines PARP. J. Dirk Iglehart et al. NEJM 2009. (68)

1. Cancer de l'ovaire :

Environ 15 % des patientes ayant un cancer épithélial de l'ovaire de haut grade présentent un variant délétère constitutionnel sur les gènes *BRCA*, et environ 10 % présentent un variant délétère *BRCA* sur la tumeur. Au total, 50 % des cancers de l'ovaire présentent une signature HRD positive (46).

a. En maintenance après rechute sensible aux sels de platine :

L'étude SOLO-2 publiée en 2012 dans le *New England Journal of Medicine* démontre une amélioration de la survie sans progression des patientes traitées par l'olaparib (LYNPARZA®) par rapport au placebo, de 19,1 mois versus 5,5 mois avec un hazard ratio (HR) de 0,30 (IC à 95 % [0,22-0,41] ; $p < 0,0001$) (70). Les données finales montrent un bénéfice potentiel en survie globale médiane, de 51,7 mois (IC95% 41,5-59,1%) dans le groupe olaparib contre 38,8 mois (31,4-48,6) dans le groupe placebo (HR 0,74 [IC95% 0,54-1,00] ; $p=0,054$) (71). Ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs, probablement en raison d'un manque de maturité des données, et du fait du design de l'étude (essai croisé, 38% des patientes dans le groupe placebo ont également reçu de l'olaparib). L'olaparib obtient l'autorisation de prescription de l'EMA, puis en 2015 le remboursement par la HAS en monothérapie pour le traitement de maintenance des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial sévère de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible aux sels de platine, avec un variant délétère du gène *BRCA1* ou *BRCA2* (germinal et/ou somatique) et qui sont en réponse (complète ou partielle) après une chimiothérapie à base de sels de platine (72).

L'essai thérapeutique NOVA publié en 2016 met en évidence un bénéfice en survie sans progression du niraparib versus placebo de 21 mois versus 5,5 mois dans le traitement des patientes en rechute sensible aux sels de platine et présentant un variant délétère *BRCA1* ou *BRCA2* germlinal (73). HR 0.27 (95% CI : 0,18-0,40 p<0,001). Le service médical rendu par le niraparib est considéré comme important dans l'indication de l'AMM « en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, sensible au platine et récidivant, qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine ». Son remboursement dans cette indication est obtenu en juillet 2018 (74).

L'essai Ariel-3 publié en 2017 démontre un intérêt en survie sans progression de 16,6 mois versus 5,4 mois du rucaparib versus placebo en entretien de cancer séreux de haut grade de l'ovaire en réponse après rechute sensible aux sels de platine chez les patientes mutées BRCA en germlinal. HR 0.23 (95%CI : 0.16-0.34, p<0.0001) (75). En octobre 2019 le rucaparib obtient l'AMM en monothérapie dans le cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif de haut grade : « en traitement d'entretien chez des patientes ayant un cancer récidivant sensible au platine et qui sont en réponse (réponse complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine, et également en traitement de 3^e ligne ou plus chez des patientes avec un variant délétère d'un gène *BRCA* après deux lignes antérieures ou plus de chimiothérapie à base de platine et qui ne peuvent pas tolérer une autre chimiothérapie à base de platine ». Devant une amélioration du service médical rendu considérée comme mineure (ASMR IV) le rucaparib n'a pas obtenu de remboursement dans cette indication.

Les données de toxicité sont similaires dans ces trois essais, avec comme principaux effets secondaires des nausées et des vomissements, une asthénie, une myélosuppression.

b. Entretien en première ligne sensible aux sels de platine :

En 2018, Moore *et al.* publie les données de l'essai SOLO-1 démontrant un bénéfice en survie sans progression de l'olaparib en maintenance dans le traitement du cancer de l'ovaire nouvellement diagnostiqué ayant une mutation tumorale ou germinale *BRCA1* ou *BRCA2* après réponse complète ou partielle sous chimiothérapie comportant un sel de platine (76). La médiane de survie sans progression dans le groupe olaparib est de 56 mois versus 13,8 mois dans le groupe placebo (HR : 0,33 ; IC 95% : 0,25-0,43 ; $p < 0,001$). L'olaparib obtient son remboursement dans cette indication en décembre 2019 (77).

L'essai thérapeutique PRIMA publié en 2019 montre un bénéfice en survie sans progression du niraparib versus placebo de 13,8 mois versus 8,2 mois dans le traitement de maintenance en première ligne d'un carcinome séreux de haut grade de l'ovaire après réponse complète ou partielle sous sels de platine (78). Ce bénéfice est observé dans la sous-population présentant un déficit en recombinaison homologue mais aussi dans la population générale HR : 0,62 (IC 95% : 0,5-0,76 ; $p < 0,001$). C'est ainsi que le niraparib a obtenu en mars 2021 une extension d'indication et un avis favorable au remboursement en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé de haut grade de l'ovaire qui sont en réponse complète ou partielle après une première ligne de chimiothérapie à base de sels de platine (79).

Enfin, les données de l'essai PAOLA-1 démontrent un bénéfice en survie sans progression de 22,1 mois versus 16,6 mois de l'olaparib versus placebo (HR : 0,59 IC95% : 0,49-0,72 ; p<0.001) dans le traitement de maintenance en association au bevacizumab, pour le traitement initial des cancers de l'ovaire de haut grade en réponse complète ou partielle après une chimiothérapie en combinaison avec un sel de platine. Il est intéressant de noter que dans cet essai 50 % des patientes présentaient un statut HRD positif. L'olaparib a reçu un avis favorable au remboursement « en association au bevacizumab pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine au bevacizumab et dont le cancer est associé à un statut positif de la déficience en recombinaison homologue (HRD), défini par un variant délétère des gènes *BRCA1/2* et/ou une instabilité génomique » (80) (81) (82).

Ainsi le traitement de maintenance en première ligne pour un cancer de l'ovaire de haut grade et sensible aux sels de platine dépend de l'analyse tumorale des gènes *BRCA1* et *BRCA2* et de l'analyse tumorale HRD en cas d'absence de mutation des gènes *BRCA*.

2. Cancer du sein

Environ 5 à 10% des cancers du sein surviennent dans un contexte de prédisposition héréditaire par le biais de gènes à haut risque de cancer (*BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2*), et environ 3% des autres cancers surviennent dans le cadre d'une altération sur des gènes à pénétrance modérée (*ATM*, *CHEK2*)(83). Les cancers du sein survenant dans le

contexte d'un variant délétère germlinal *BRCA1/2* ont des caractéristiques particulières : 80% des cancers du sein associés à un variant délétère *BRCA1* sont de phénotype triple négatif, le plus souvent de type basal-like, alors que les cancers associés à un variant délétère *BRCA2* ont un phénotype identique à ceux de la population générale (majorité de cancers hormonosensibles) (84).

a. Phase métastatique :

Une première étude de phase 2, de preuve de concept de l'utilité clinique des inhibiteurs de PARP dans le traitement du cancer du sein est publiée en 2010, elle évalue l'efficacité de l'olaparib dans le traitement du cancer du sein métastatique chez 54 patientes présentant un variant délétère germlinal *BRCA1* ou *BRCA2* (85). Le taux de réponse (partielles et complètes) pouvait atteindre jusqu'à 42%.

OlympiaD est le premier essai randomisé de phase III comparant l'olaparib à une chimiothérapie au choix du praticien (capecitabine, vinorelbine ou eribuline) pour le traitement de cancer du sein métastatique HER2- précédemment traité par taxanes et anthracyclines, chez des patientes présentant un variant délétère *BRCA1/2* en germlinal (86). On note une amélioration de la survie sans progression de 7 mois versus 4.2 mois (HR 0.58 IC à 95% 0.43-0.8, $p < 0.001$). Il n'y avait pas de différence en survie globale. C'est sur la base de cet essai que la HAS émet en décembre 2019 un avis favorable au remboursement de l'olaparib dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les femmes présentant un variant délétère germlinal sur un gène *BRCA1* ou *BRCA2* (87). L'AMM est valable « chez les patientes ayant reçu un traitement (néo)adjuvant par une anthracycline et/ou un taxane pour un cancer localement avancé ou métastatique, et ayant un cancer avec un variant délétère germlinal

BRCA1/2, la monothérapie par olaparib, administrée par voie orale, est une alternative thérapeutique aux mono chimiothérapies recommandées dans le traitement de 1^{ère} ligne ou plus du cancer du sein avancé HER2-. En cas d'expression de récepteurs hormonaux (RH+), du fait de l'absence de données comparatives à une hormonothérapie associée à un inhibiteur de CDK4/6, la place de l'olaparib n'est pas déterminée face à cette option de traitement qui a récemment intégré la stratégie thérapeutique. Conformément au libellé d'indication et aux critères d'inclusion de l'étude, la commission considère que la place de l'olaparib se situe après l'hormonothérapie, notamment en association à un inhibiteur de CDK 4/6, ce qui peut conduire à l'utilisation à une ligne de traitement plus tardive. Aucune donnée n'est disponible pour établir la séquence optimale de traitement avec les mono chimiothérapies utilisées de façon séquentielle. »

Dans le même temps le talazoparib obtient son remboursement sur les données de l'étude EMBRACA (88) (89). Il s'agit d'un essai thérapeutique de phase 3 comparant l'olaparib à une chimiothérapie au choix du prescripteur (capecitabine, eribuline, gemcitabine ou vinorelbine) pour le traitement de cancer du sein localement avancé ou métastatiques HER2- ayant reçu au maximum 3 lignes de traitement et ayant un variant délétère germlinal sur les gènes *BRCA1/2*. On note une amélioration de la survie sans progression de 8.6 versus 5.6 mois (HR 0.54 IC95% 0.4-0.71 p<0.001). L'AMM recouvre les mêmes termes que celle de l'olaparib, avec comme mention supplémentaire : « compte tenu du développement concomitant avec l'olaparib dans cette indication, la place de talazoparib n'est pas connue vis-à-vis de cet autre inhibiteur de PARP. Le choix entre talazoparib et olaparib sera fait au cas par cas en prenant en compte le profil de tolérance de chacun de ces traitements. Par ailleurs, en

l'absence de donnée comparative, la place de talazoparib n'est pas connue vis-à-vis des sels de platine. » La comparaison au sel de platine fait référence à l'essai clinique de phase 2 ABRAZO qui évaluait le talazoparib sur deux cohortes de patients, l'une précédemment traitée par sels de platine et l'autre non exposée aux sels de platine. Le taux de réponse était supérieur dans la seconde cohorte : 21% versus 37% (90). L'ATU de cohorte comportait une possibilité de prescription sur la présence d'un variant délétère *BRCA1/2* en tumoral et mentionnait la nécessité d'absence de résistance aux sels de platine. Ces conditions n'ont pas été retenues pour l'AMM et le remboursement.

b. Phase adjuvante :

Un essai en phase néoadjuvante a testé l'efficacité du talazoparib en monothérapie durant 6 mois pour le traitement de cancers du sein stade I à III HER2- chez des patientes ayant un variant délétère germlinal sur les gènes *BRCA1/2*. La population de cette étude présentait majoritairement des cancers du sein triple négatif (15 patientes sur 20). 10 patientes soit 50% ont présenté une réponse histologique complète, et 63% avaient un RCB 0-1 (Residual Cancer Burden, résidu de cancer à l'examen anatomopathologique) (91).

En juin 2021 les données d'analyse intermédiaire de l'essai Olympia sont publiées dans le New England Journal of Medicine (92). Il s'agit d'un essai thérapeutique comparant la survie sans maladie chez des femmes mutées *BRCA1/2* en germlinal ayant un cancer du sein HER2- à haut risque de récurrence après chirurgie et chimiothérapie (adjuvante ou néoadjuvante) recevant de l'olaparib durant un an ou un placebo. A 2,5 ans de suivi on note une différence de survie sans maladie de 85.9% dans le groupe olaparib et de

77% dans le groupe placebo (HR 0.58 99,5%IC 0.41-0.82 ; $p < 0.001$). Le groupe olaparib présentait moins de décès (59 versus 86) mais ce résultat n'était pas statistiquement significatif.

3. Cancer du pancréas

Environ 10% des adénocarcinomes du pancréas sont associés à une prédisposition héréditaire (93).

L'étude POLO publiée en 2020 dans le *New England Journal of Medicine* évaluait l'olaparib versus placebo en thérapie de maintenance après une première ligne de chimiothérapie comprenant un sel de platine pour le traitement de cancer du pancréas métastatique chez des patients ayant une mutation germinale *BRCA1* ou *BRCA2* (94).

L'étude a montré un bénéfice en survie sans progression de 7,4 mois versus 3,8 mois (OR 0.53; IC 95% 0.35-0.82; $p = 0,004$). En décembre 2020 la HAS rend un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités remboursables uniquement dans la sous population représentée par les patients atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec un variant délétère germinale des gènes *BRCA1/2* sans signe de progression après au minimum 16 semaines de chimiothérapie de première ligne à base de platine et qui ne sont pas éligibles à la poursuite de la chimiothérapie contenant des sels de platine. L'avis de la HAS est défavorable au remboursement dans le reste de la population de l'AMM c'est-à-dire les patients éligibles à la poursuite d'un traitement de première ligne à base de platine, en l'absence de données spécifiques disponibles.

4. Cancer de la prostate

Une étude de séquençage en exome de tumeurs de la prostate métastatiques en phase de résistance à la castration a mis en évidence une fréquence élevée (22%) de variants délétères au niveau somatique ou constitutionnel sur les gènes *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *CDK1*, *FANCA*, *RAD51B* et *RAD51C* dans cette sous population que dans les cancers de la prostate en général (4,5%)(95).

Plusieurs études de grande ampleur ont cherché à déterminer la fréquence de variants délétères sur les gènes de réparation de l'ADN chez les patients diagnostiqués pour des cancers de la prostate. Nous pouvons citer l'étude de Pritchard et al. qui a étudié les gènes de la recombinaison homologue chez 692 patients atteints de cancer de prostate métastatique en phase de résistance à la castration. Un variant délétère constitutionnel était présent dans 11.8% des cas (96). La probabilité de mettre en évidence un variant délétère sur les gènes de réparation de l'ADN augmente significativement dans le cas de cancers de prostate métastatiques et résistants à la castration, et ce indépendamment de l'âge au diagnostic de cancer et de l'histoire familiale de cancers (96). De plus, les cancers de prostate survenant sur un terrain de prédisposition héréditaire (variant délétère constitutionnel sur les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*) sont plus agressifs, avec un score de Gleason et un stade plus élevé au diagnostic, un envahissement ganglionnaire et une dissémination métastatique plus fréquents (97). Ainsi il paraît légitime de proposer des analyses biomoléculaires tumorales ou germinales dans le cas de cancers de prostate métastatiques en phase de résistance à la castration, dans l'hypothèse de pouvoir cibler la recombinaison homologue (98) (99).

L'étude GALAHAD (100) a testé l'efficacité biologique (définition composite comprenant le PSA et les cellules tumorales circulantes) et radiologique (critères RECIST 1.1) d'un traitement par niraparib pour les cancers de prostate métastatiques en phase de résistance à la castration et après traitement par une hormonothérapie de seconde génération et une chimiothérapie par taxane. Le statut de déficit en gène de réparation de l'ADN a été défini comme un variant délétère mis en évidence sur les gènes *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *FANCA*, *PALB2*, *CHEK2*, *BRIP1*, *HDAC2*. Les résultats préliminaires montrent une réponse objective de plus de 6 mois, notamment dans le groupe présentant un variant délétère bi allélique portant sur le gène *BRCA1* ou *BRCA2*.

En 2020 paraissent les résultats de l'essai Triton 2 dans le Journal of Clinical Oncology, évaluant l'efficacité et la sécurité du Rucaparib dans le traitement de cancer de prostate métastatique résistant à la castration ayant été prétraité par 1 à 2 lignes d'hormonothérapie de seconde génération et une ligne de chimiothérapie à base de taxanes. Les patients étaient sélectionnés en cas de découverte d'une altération sur un des gènes *BRCA* en germlinal ou en tumoral. Le taux de réponse objective (mesurée par l'association des critères RECIST et du PSA) était de 43.5% (IC 95% [31.0% t- 56.7%] soit 27 patients sur 62) (101).

Puis en mai 2020 est publiée dans le New England Journal of Medicine (102) l'étude PROFound, une étude clinique de phase 3 étudiant l'Olaparib versus une hormonothérapie de 2^e génération dans le traitement du cancer de prostate métastatique en phase de résistance à la castration après progression sous un autre type d'hormonothérapie de seconde génération. Le critère d'inclusion était la mise en évidence d'un variant délétère en tumoral sur un des gènes du système de

recombinaison homologue (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CDK12*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FANCL*, *PALB2*, *PPP2R2A*, *RAD51B*, *RAD51C*, *RAD51D*, et *RAD54L*), basé sur le test de Foundation Medicine. Les patients étaient divisés en deux cohortes : la cohorte A comprenait les patients porteurs d'un variant délétère sur *BRCA1*, *BRCA2* ou *ATM*, et la cohorte B comprenait les patients porteurs d'un variant délétère sur les autres gènes. Cette étude a montré un bénéfice en survie globale de l'Olaparib dans le traitement des patients de la cohorte A (19,1 mois contre 14,7 mois, OR=0,69 ; IC95% [0,50-0,97] $p < 0,001$) et ce malgré l'autorisation d'un cross over.

La HAS a rendu un avis favorable au remboursement de l'olaparib le 5 mai 2021 « en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec variant délétère des gènes *BRCA1/2* (germinal et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération »(103).

5. Perspectives :

Plusieurs essais en cours évaluent l'efficacité des inhibiteurs de PARP en association avec la chimiothérapie (carboplatine, cisplatine, paclitaxel etc.), avec des thérapies anti angiogéniques (bevacizumab), ou avec des immunothérapies (durvalumab, pembrolizumab). D'autres essais évaluent les inhibiteurs de PARP pour d'autres types de cancers (cancer du poumon, cancer du rein). Enfin, des essais évaluent l'intérêt des inhibiteurs de PARP en traitement adjuvant ou néoadjuvant (104).

Les essais cliniques se développent aussi en fonction des différents biomarqueurs : variant délétère sur *PALB2* en germinal, mutation d'autres gènes de la recombinaison homologue en somatique etc.

2. L'immunothérapie

Le syndrome de Lynch est défini par la présence d'un variant délétère sur l'un des gènes codant pour une des protéines du système de réparation des mésappariements *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, ou sur le gène *EPCAM* (les mutations situées en 3' du gène empêchant la transcription de *MSH2*) (105) (106). Les tumeurs ayant un déficit en système de réparation de l'ADN par défaut de réparation des mésappariements présentent une instabilité micro-satellitaire. Ces mutations codent de potentiels néo-antigènes représentant une cible pour le système immunitaire et pouvant potentialiser la réponse à un traitement par immunothérapie.

Le pembrolizumab a une autorisation agnostique de la FDA pour le traitement de tout cancer ayant une instabilité micro-satellitaire (107) (66). En France, dans le cadre des tumeurs présentant une instabilité micro-satellitaire, le pembrolizumab est remboursé uniquement pour le traitement du cancer du côlon métastatique (108).

V. Limites de l'oncologie de précision :

L'oncologie de précision soulève de nombreuses questions fondamentales et éthiques. En effet, comment différencier un variant délétère potentiellement actionnable par un traitement, d'un variant délétère ne participant pas à la cancérogénèse ? Comment prioriser les différents variants délétères mis en évidence sur une tumeur, et comment explorer l'immense quantité de mutations et de variants de signification indéterminée découverts ? Comment choisir la stratégie à adopter entre une thérapie ciblée et un traitement standard dans le parcours de soin du patient ? A quel moment prescrire la thérapie ciblée, en tenant en compte à la fois de l'hétérogénéité tumorale et du risque de résistance acquise ? Dans quelle mesure et par quelles méthodes faut-il proposer

aux patients une analyse moléculaire ? Le principal défi de l'oncologie de précision sera de cibler les patients pouvant potentiellement bénéficier de cette approche (83).

VI. Problématique :

Les indications des inhibiteurs de PARP étant majoritairement basées sur la présence de variant délétère des gènes *BRCA* en constitutionnel, le nombre de patients adressés par les oncologues médicaux en consultations de génétique oncologique pour indication théranostique est en constante augmentation ces dernières années.

L'objectif de notre travail est de déterminer dans quelle mesure les analyses germinales du panel HBOC permettent l'accès à l'oncologie de précision pour certains patients atteints d'un cancer avancé du sein, de l'ovaire, de la prostate ou du pancréas.

III. Article

L'analyse de familles présentant plusieurs cas de cancers du sein précoces et de cancers des ovaires a permis la localisation des gènes de prédisposition héréditaire aux cancers du sein et des ovaires, pour lesquels des variants délétères constitutionnels sont associés à un risque élevé de développement de cancers primaires et secondaires. Ces découvertes ont permis d'améliorer les stratégies de prévention pour le patient et ses apparentés, qu'ils soient atteints de cancer ou non, qu'ils présentent le variant délétère familial ou non (109). Outre leur impact préventif au niveau personnel et familial, les variants germinaux jouent également un rôle de biomarqueur de l'oncologie de précision, particulièrement utilisé dans un but théranostique. En effet, les investigations génétiques des cancers sont désormais nécessaires pour guider les stratégies de traitements (62) (110). Les inhibiteurs de la poly (ADP-ribose) polymérase (PARP), ont récemment obtenu leur autorisation de mise sur le marché européenne par l'EMA et leur autorisation de remboursement en France par la HAS pour le traitement des patients atteints de certains cancers avancés de l'ovaire, du sein, de la prostate et du pancréas porteurs d'un variant délétère constitutionnel *BRCA1/2*. À ceci s'ajoutent les indications d'inhibiteurs de PARP pour les cancers avancés des ovaires ayant une mutation somatique des gènes *BRCA* ou un défaut de recombinaison homologue mis en évidence par une signature HRD, ouvrant de nouvelles perspectives pour les investigations génétiques. Les altérations germinales concernent environ 15% des patients atteints d'un cancer avancé (111), et plusieurs sociétés scientifiques comme l'American National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et la Société Française de Médecine Prédictive et Personnalisée (SFMPP) recommandent une analyse génétique germinale des gènes *BRCA* pour tous les patients qui pourraient

potentiellement bénéficié d'un inhibiteur de PARP ou d'une chimiothérapie par sels de platine. Ceci comprend notamment les patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique Her2-, les patientes atteintes de cancer épithélial de l'ovaire de haut grade avancé et sensible à une chimiothérapie par sel de platine, les patients atteints de cancer du pancréas métastatique en réponse clinique après une première ligne de chimiothérapie comprenant un sel de platine, et les patients atteints de cancer de la prostate métastatique en phase de résistance à la castration après au moins une ligne d'hormonothérapie de seconde génération (61) (112).

Nous avons étudié les données cliniques de 212 patients atteints d'un cancer avancé du sein, des ovaires, de la prostate ou du pancréas et ayant eu une analyse constitutionnelle par panel HBOC afin d'en évaluer l'impact thérapeutique médical.

I. Population et méthodes

1. Population de l'étude

Nous avons analysé les résultats génétiques de 2 014 patients consécutifs suivis dans les services de génétique oncologique des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg et de l'Hôpital Louis Pasteur de Colmar de janvier 2016 à février 2021. L'analyse génétique par panel de gènes a été réalisée pour des indications personnelles (ex : cancer du sein précoce, cancer du sein de phénotype triple négatif etc.) ou pour des indications familiales (ex : agrégation familiale de cancers). Selon les recommandations du Groupe Génétique et Cancer (GGC), le panel de prédisposition aux cancers du sein et des ovaires (Hereditary Breast and Ovarian Cancer, HBOC) était initialement défini comme un panel d'au moins trois gènes de prédisposition au cancer (BRCA1, BRCA2, PALB2), comprenait ensuite 8 gènes à partir de mars 2016 (BRCA1, BRCA2, CDH1, PALB2, PTEN,

RAD51C, RAD51D, TP53), puis 13 gènes depuis 2017 (avec l'ajout de *MLH1, MSH2, MLH6, PSM2 et EPCAM*) (25). Un cancer avancé était défini comme un cancer non opérable, et comprenait les tumeurs localement avancées et les tumeurs métastatiques. Seuls les patients ayant eu une analyse par panel HBOC en germinal et présentant un cancer avancé du sein, des ovaires, du pancréas ou de la prostate (N=212) ont été retenus pour cette étude. Toutes les patientes et tous les patients inclus ont donné leur consentement oral et écrit pour un test génétique germinal lors du conseil génétique initial.

2. Méthodes

Les données démographiques, cliniques et moléculaires ont été recueillies à partir de la base de données individuelles et familiales DEFNET® (DEF-SYSTEMES, Saint-Etienne, France). Les données démographiques et cliniques comprenaient le sexe, l'âge au premier diagnostic de cancer, l'histologie du cancer et le stade. Nous avons recueilli les données jusqu'à trois cancers par patient (c'est-à-dire trois diagnostics de tumeur primaire). Les données moléculaires HBOC comprenaient le nombre de gènes analysés par patient et l'absence ou la présence de variants pathogènes ou probablement pathogènes, qu'il s'agisse de substitutions mononucléotidiques, de petites délétions-insertions ou de grands réarrangements (19). L'historique des thérapies ciblées a été recueilli pour les patients présentant une mutation germinale sur un gène associé à une thérapie ciblée. Les variables continues sont exprimées en médiane et valeurs extrêmes. Les variables catégorielles sont décrites en nombres et en pourcentages.

II. Résultats

Parmi les 2 014 analyses génétiques examinées, 1 009 analyses ont été prescrites pour des indications autres qu'une prédisposition aux cancers du sein et des ovaires (par exemple prescrites pour polypose et cancer colorectal, syndrome de Gorlin, syndrome de Cowden, paragangliomes héréditaires, schwannomatose, cancer gastrique diffus héréditaire, mélanome familial etc.). Parmi les 1005 panels HBOC réalisés, 40 étaient prescrits chez des personnes indemnes de cancer (analyse réalisée chez une personne indemne lorsque le cas index était décédé ou qu'il n'était pas possible de le tester). Au total, 965 patients atteints de cancer avaient eu une analyse par panel HBOC en germlinal. Parmi eux, 212 présentaient un cancer du sein, des ovaires, de la prostate et du pancréas à un stade avancé, représentant la population incluse dans l'étude (Figure 3).

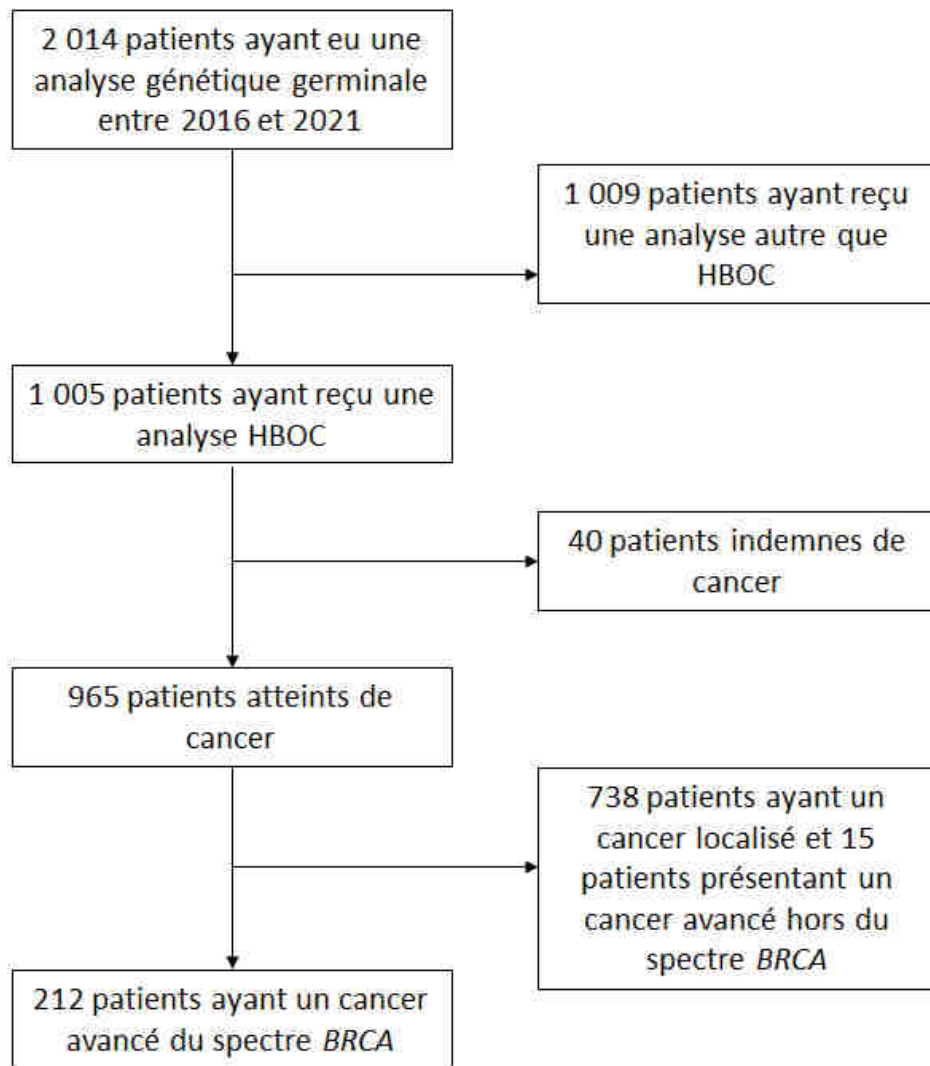


Figure 3 : Diagramme de flux

Sur les 212 patients atteints d'un cancer à un stade avancé, 194 (92%) étaient des femmes et l'âge médian au diagnostic du premier cancer était de 57 ans (valeurs extrêmes [18-90]). Cent soixante-huit patients (79 %) ont eu un seul diagnostic de cancer et 44 (21 %) ont eu deux cancers ou plus (tableau 2). Soixante-dix patients avaient un cancer du sein (34 %), 109 (51 %) un cancer de l'ovaire, 28 (13 %) un cancer du pancréas et 5 (2 %) un cancer de la prostate. Parmi les patients atteints d'un cancer du sein avancé (70 patients), 57 avaient un cancer canalaire (81 %) et 11 un cancer lobulaire (16 %). Quarante-huit patients avaient un cancer du sein HR+ et Her2- (69%),

12 avaient un cancer du sein triple négatif (17%) et 8 avaient un cancer du sein Her2+ (11%).

| Tableau 1 : Patients ayant un cancer avancé | | |
|--|-------------------|-------------|
| | No. | Pourcentage |
| Genre | 212 | |
| Masculin | 18 | 8% |
| Féminin | 194 | 92% |
| Age au diagnostic du premier cancer | | |
| Age médian, plus jeune et plus âgé | 57 [18-90] | - |
| Histoire personnelle de cancer | | |
| Un cancer | 168 | 79% |
| Deux cancers ou plus | 44 | 21% |
| Types de cancer | | |
| Cancer du sein | 70 | 34% |
| Histologie | | |
| Carcinome canalaire | 57 | 81% |
| Carcinome lobulaire | 11 | 16% |
| Donnée manquante | 2 | 3% |
| Immuno-histo-chimie | | |
| RH+ Her2- | 48 | 69% |
| RH- Her2- | 12 | 17% |
| RH- Her2+ | 5 | 7% |
| RH+ Her2+ | 3 | 4% |
| Donnée manquante | 2 | 3% |
| Cancer des ovaires | 109 | 51% |
| Epithélial | | |
| Epithélial de bas grade | 8 | - |
| Epithélial de haut grade | 92 | - |
| Donnée manquante | 4 | - |
| Carcinome à cellule claire | 4 | 4% |
| Carcinosarcome | 1 | 1% |
| Cancer du pancréas | 28 | 13% |
| Cancer de la prostate | 5 | 2% |

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Seize patientes présentaient un cancer du sein avant l'âge de 40 ans : 10 avaient une tumeur RH+, 1 avait une tumeur Her2+, et 4 avaient une tumeur triple négative. Les

données d'une patiente étaient manquantes. Aucune de ces patientes ne présentait un variant délétère sur l'analyse constitutionnelle du panel HBOC. Quarante-deux patientes présentaient un cancer du sein entre les âges de 40 et 60 ans : 32 avaient une tumeur RH+ dont deux étaient porteuses d'un variant délétère (l'une avait un cancer du sein canalaire et un variant délétère *CDH1*, l'autre avait un cancer du sein canalaire et un variant délétère *PALB2*), 5 avaient une tumeur Her2+ et 4 avaient une tumeur triple négative sans variant délétère constitutionnel. Enfin, 12 patientes avaient plus de 60 ans : 6 avaient une tumeur RH+ dont une présentait un variant délétère sur *PALB2*, deux patientes avaient une tumeur Her2+ sans variant délétère constitutionnel, et 4 patientes avaient une tumeur triple négative dont une était porteuse d'un variant délétère sur *BRCA2*.

| Tableau 2 : Cancers du sein avancés par catégories d'âges | | | |
|--|-----------|----------------|----------|
| | <40 ans | >40 et <60 ans | >60 ans |
| Total | 16 | 42 | 12 |
| RH+ | 10 | 32 | 6 |
| Variant délétère | 0 | 2 | 1 |
| Non informatif | 10 | 30 | 5 |
| HER2+ | 1 | 5 | 2 |
| Variant délétère | 0 | 0 | 0 |
| Non informatif | 1 | 5 | 2 |
| Triple négatif | 4 | 4 | 4 |
| Variant délétère | 0 | 0 | 1 |
| Non informatif | 4 | 4 | 3 |
| Données manquantes | 1 | 1 | - |
| Variant délétère | 0 | 0 | - |
| Non informatif | 1 | 1 | - |

Tableau 2 : Cancers du sein avancés par sous type histologique et par catégories d'âges

Vingt-quatre patients sur 212 (11,3 %) présentaient un variant pathogène ou probablement pathogène (tableau 2). Parmi ces patients, 15 (7%) étaient

potentiellement éligibles à un médicament dont l'indication est basée sur l'analyse du génome et ayant reçu une autorisation de mise sur le marché de l'Agence européenne de médecine (EMA) (1 cancer du sein Her2-, 12 cancers de l'ovaire, 1 cancer du pancréas, 1 cancer de la prostate) (Figure 4). Cinq patientes (2,4%) avaient une maladie entrant dans les indications de l'AMM pour la prescription d'un inhibiteur de PARP et ont effectivement été traitées, toutes pour le traitement d'un cancer avancé des ovaires.

| Tableau 3 : Variants pathogènes par type de cancer avancé | | | | | |
|--|-----------------|--------------|------------------|------------------|-----------------|
| | Total 24/212 | Sein 4/70 | Ovaire 17/109 | Pancréas 4/28 | Prostate 1/5 |
| Recombinaison homologue | 21 | 3 | 15 | 2 | 1 |
| <i>BRCA1</i> | 7 | - | 7 | - | - |
| <i>BRCA2</i> | 8 | 1 | 5 | 1 | 1 |
| <i>PALB2</i> | 3 | 2 | - | 1 | - |
| <i>RAD51C</i> | 1 | - | 1 | - | - |
| <i>RAD51D</i> | 2 | - | 2 | - | - |
| Réparation des mésappariements | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| <i>MLH1</i> | - | - | - | - | - |
| <i>MSH2</i> | - | - | - | - | - |
| <i>MSH6</i> | - | - | - | - | - |
| <i>PMS2</i> | - | - | - | - | - |
| Autres gènes | 3 | 1 | 2 | 0 | 0 |
| <i>TP53</i> | 2 | - | 2 | - | - |
| <i>CDH1</i> | 1 | 1 | - | - | - |
| <i>PTEN</i> | - | - | - | - | - |

Tableau 3 : Variants pathogènes par type de cancer

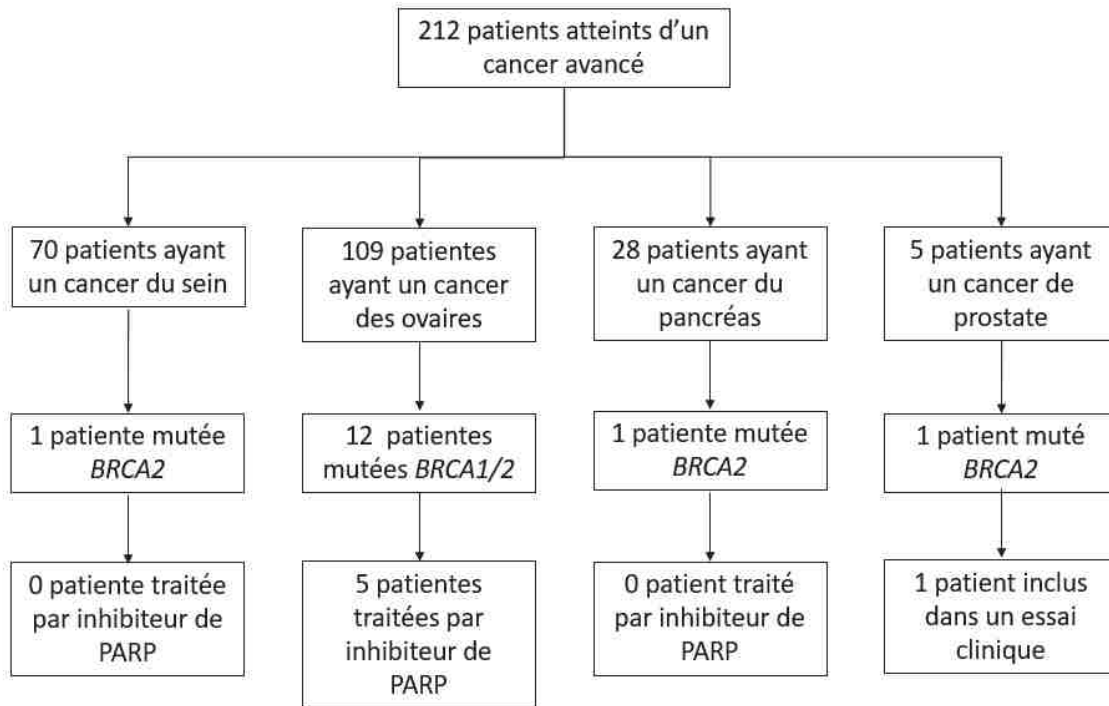


Figure 4 : Thérapie ciblée prescrite dont l'indication est basée sur une analyse génétique constitutionnelle par type de cancer

Une patiente est atteinte d'un cancer du sein métastatique de phénotype triple négatif et porteuse d'un variant pathogène sur *BRCA2*. Elle n'a pas encore reçu de traitement par d'inhibiteur de PARP, alors que l'olaparib et le talazoparib sont tous deux autorisés en Europe dans cette indication et pourraient être prescrits après un traitement par chimiothérapie à base d'anthracycline et de taxane (86) (91).

Douze patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé étaient porteuses d'un variant pathogène *BRCA1* ou *BRCA2*. Parmi elles, six patientes n'étaient pas éligibles à un traitement par inhibiteurs de PARP : une patiente en raison de l'histologie du cancer (carcinome séreux de bas grade), et cinq patientes ont été traitées avant 2019 (date d'autorisation des inhibiteurs de PARP dans le cancer de l'ovaire épithélial de haut grade avancé en France (70)). Parmi ces 5 patientes, trois n'ont pas rechuté, une avait

des métastases cérébrales traitées par radiothérapie associée au bevacizumab, et une a été traitée par bevacizumab à la première rechute sensible aux sels de platine.

Cinq patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé ont reçu un inhibiteur de PARP.

Deux patientes ont reçu un inhibiteur de PARP lors de la première rechute sensible aux sels de platine en 2019 et 2020 et sont toujours sous traitement. Deux autres patientes ont reçu un inhibiteur de PARP en tant que traitement d'entretien de première ligne pour des tumeurs sensibles aux sels de platine en 2019 et 2020 et sont toujours en cours de traitement. Les données cliniques d'une patiente sont manquantes.

Une patiente était atteinte d'un cancer du pancréas métastatique et porteuse d'un variant pathogène sur *BRCA2*. Elle avait eu un cancer du sein localisé hormono-sensible Her2- diagnostiqué à l'âge 47 ans. La patiente n'était pas éligible à une thérapie ciblée en raison d'une altération de l'état général, contre-indiquant une chimiothérapie à base d'oxaliplatine. La patiente a reçu une chimiothérapie palliative par gemcitabine et est décédée après deux mois de traitement.

Un patient atteint d'un cancer de la prostate métastatique en phase de résistance à la castration était porteur d'un variant pathogène sur *BRCA2*. Il a été inclus dans l'étude TALAPRO-2 (NCT03395197), une étude de phase III en double aveugle, contrôlée par placebo, évaluant une hormonothérapie de deuxième génération en association avec le talazoparib. Le patient est toujours sous traitement dans l'étude, avec une maladie stable 13 mois après son inclusion.

V. Discussion

Peu d'études ont évalué les implications thérapeutiques de l'analyse germinale chez les patients atteints de cancers avancés. Le Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) à New York a récemment publié une étude évaluant l'impact thérapeutique de l'analyse germinale de 9079 patients atteints de cancers métastatiques. Cette étude a montré que 1506 patients (16,5%) avaient un variant pathogène germinale, parmi lesquels 710 patients (8%) étaient éligibles à des médicaments dont l'indication est basée sur une analyse génomique germinale, et 289 d'entre eux (3,2%) ont effectivement reçu cette thérapie ciblée (9). Parmi tous les patients traités avec un médicament dont l'indication est basée sur une analyse génomique germinale, 188 (65%) ont reçu un inhibiteur de PARP. La proportion de patients atteints d'un cancer avancé et présentant une mutation germinale était significativement plus élevée dans l'étude MSKCC (test exact de Fisher $p=0,03$; OR =1,55 ; intervalle de confiance à 95% (IC95%) = [1,01-2,5]). Néanmoins, il n'y avait pas de différence statistique entre les patients éligibles pour un traitement basée sur une analyse constitutionnelle (test exact de Fisher $p=0,79$; Odds Ratio (OR) =1,1 ; intervalle de confiance à 95% (IC95%) = [0,65-2,0]), et entre les patients qui effectivement ont reçu un traitement, (test exact de Fisher $p=0,68$; OR=1,3 IC95%= [0,56-4,26]) entre les deux études.

Dans l'étude du MSKCC, la proportion de patients atteints d'un cancer avancé et porteurs d'un variant délétère en germinale est plus importante, peut-être en raison d'une population plus cosmopolite, comprenant un nombre non négligeable de patients Ashkénaze, issus d'une population porteuse de variants à effet fondateur sur les gènes *BRCA1* et *BRCA2*. D'autre part, le nombre moyen de gènes analysés est bien supérieur dans l'étude du MSKCC (moyenne de 83 gènes dans l'étude MSKCC).

Cependant, la médecine de précision basée sur la génétique oncologique est aussi efficace en France.

En France seuls trois inhibiteurs de PARP ont une AMM et un remboursement, et leurs indications se limitent aux personnes présentant un variant délétère germlinal sur les gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Aux Etats Unis d'Amérique 5 médicaments ont une autorisation de la FDA (4 inhibiteurs de PARP et 1 immunothérapie), pour des personnes présentant un variant délétère germlinal sur les gènes *BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *BRIP1*, *BARD1*, *CHECK2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*, *RAD51B*, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *EPCAM*. Pourtant l'efficacité de la médecine de précision basée sur les analyses germinales est similaire, probablement car 50% des altérations découvertes sur l'analyse du panel HBOC concernent les gènes *BRCA*. Par ailleurs, les inhibiteurs de PARP bénéficient majoritairement aux patientes ayant un cancer des ovaires, dans notre étude comme dans celle du MSKCC, du fait que ce traitement est devenu indispensable, et qu'il est disponible depuis plus longtemps (dans l'étude du MSKCC 90% des patients ayant reçu un inhibiteur de PARP l'ont reçu pour le traitement d'un cancer de l'ovaire).

Les inhibiteurs de PARP prennent désormais une place majeure dans le traitement de certains patients atteints de cancers avancés du sein, de l'ovaire, du pancréas et de la prostate. En effet, ils apportent un bénéfice important en survie sans progression des patientes traitées pour un cancer sévère de haut grade de l'ovaire de stade avancé et nous pouvons espérer qu'ils présentent un intérêt en survie globale (76) (71) (113). Dans le traitement du cancer du sein, du pancréas ou de la prostate, les inhibiteurs de PARP représentent un traitement oral avec une augmentation significative de la survie sans progression et un profil de tolérance convenable(114) (94) (102).

Il est nécessaire d'améliorer les circuits théranostiques afin de faciliter l'accès des patients aux inhibiteurs de PARP. Deux méthodes de sélection sont actuellement utilisées : l'analyse *BRCA* en germlinal, souvent réalisée en panel HBOC après une consultation de génétique oncologique, ou une analyse tumorale qui comprend les gènes *BRCA* et peut inclure l'analyse de la signature HRD. Ces deux stratégies présentent des avantages et des inconvénients.

L'analyse germinale permet au patient de bénéficier d'une consultation de génétique oncologique et donc d'une évaluation familiale. Cela permet aussi d'étudier un panel de 13 gènes de prédisposition héréditaire au cancer. Cependant les services de génétique actuellement saturés ne sont pas en mesure de prendre en charge un afflux massif de patients. Il n'existe pas d'évaluation médico-économique de cette stratégie, mais il est probable que le coût soit important. D'autre part, nous savons que la présence d'un variant délétère en germlinal sur les gènes *BRCA* n'est pas suffisante pour prédire l'efficacité d'un inhibiteur de PARP, puisque d'autres événements moléculaires sont nécessaires pour l'inactivation complète de la recombinaison homologue (115) (116).

L'analyse génétique tumorale présente l'intérêt de pouvoir analyser d'autres marqueurs moléculaires, comme le Tumor Mutation Burden (TMB) ou les fusions NTRAK, et de permettre l'accès à d'autres thérapies ciblées dans le cadre d'essais cliniques (59). La signature HRD permet d'identifier les tumeurs déficientes en recombinaison homologue par d'autres anomalies génomiques, épigénétiques et post traductionnelles. L'analyse tumorale des gènes *BRCA* comme la signature HRD ne sont cependant pas d'excellents marqueurs prédictifs de réponse au traitement par inhibiteurs de PARP. D'autre part il est indispensable que le médecin prescripteur des

analyses tumorales (chirurgien, oncologue médical etc.) réalise une information minimale sur le risque de découverte d'une mutation germinale, dont les implications personnelles et familiales doivent être clairement expliquées au patient (117). En outre, les analyses tumorales présentent certaines limites techniques puisque le NGS nécessite des biopsies tissulaires de bonne qualité (tissu de préférence non osseux, de bonne cellularité tumorale, des échantillons récents, etc...). Cette analyse NGS doit être réalisée le plus tôt possible dans l'histoire de la maladie métastatique afin d'éviter l'apparition sous pression thérapeutique de populations clonales résistantes aux inhibiteurs de PARP (118). Les analyses tumorales présentent des difficultés d'interprétation non seulement à cause de la grande quantité de variants incidents de signification inconnue, mais aussi à cause de la mise en évidence de plusieurs cibles thérapeutiques dont la hiérarchie peut être difficile à déterminer. Afin d'aider le clinicien dans l'analyse de ces variants, plusieurs outils d'aide à l'oncologie de précision ont été développés tels que l'ESCAT en Europe et OncoKB aux États-Unis d'Amérique (119) (63).

Nous devons donc repenser les critères de sélection des patients qui pourraient bénéficier d'une analyse moléculaire, germinale ou somatique, et dans une temporalité compatible avec le déroulé des traitements du cancer. Ainsi chaque situation devrait faire l'objet d'une discussion entre les équipes de génétique oncologique et d'oncologie médicale afin d'élaborer la meilleure stratégie possible pour le patient. Les recommandations françaises actuelles proposent que l'oncologue médical qui souhaiterait proposer un inhibiteur de PARP pour un cancer avancé ou métastatique HER2- du sein réalise un interrogatoire familial succinct du patient (120). En cas d'antécédent familiaux évocateurs d'une mutation sur un des gènes *BRCA*, le

patient devrait être adressé en consultation de génétique oncologique dans un circuit théranostique rapide.

Dans le cas où le patient ne présenterait pas d'antécédents familiaux évocateurs d'une prédisposition héréditaire, l'analyse des gènes *BRCA* se ferait en priorité en tumoral. Si un variant délétère suspect d'être constitutionnel était mis en évidence, le patient devrait alors être adressé en consultation de génétique oncologique en urgence.

En cas d'analyse tumorale, le patient doit être informé par son oncologue médical de la possibilité de trouver un variant germlinal incident, et doit avoir reçu une information sur les implications personnelles et familiales de ces résultats. Ainsi il est essentiel de poursuivre la formation des oncologues médicaux à la génétique oncologique afin d'améliorer la fluidité du parcours médical du patient.

Dans notre étude un seul patient a pu participer à un essai clinique évaluant un inhibiteur de PARP. Le faible nombre d'essais cliniques basés sur des biomarqueurs disponibles dans les centres d'oncologie de proximité est un problème fondamental en oncologie médicale. L'oncologie de précision nécessite des essais cliniques avec des designs particuliers notamment les designs « parapluies » et « paniers ». Ces nouvelles méthodologies interrogent sur leur niveau de preuve, notamment en raison de leurs méthodes statistiques qui restent à évaluer (121) (122).

Cette étude présente plusieurs limites inhérentes à sa méthodologie d'étude rétrospective sur l'analyse de données de santé. L'indication de consultation génétique oncologique n'était pas notée mais nous estimons que la majorité des patients étaient adressés pour conseil familial et non dans un objectif théranostique. Le principal biais est celui d'échantillonnage : en effet, dans notre cohorte le nombre de patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique est relativement faible (70 patientes sur

965). Ceci peut s'expliquer par les méthodes de notre étude : en effet nous n'avons eu une information sur l'histoire carcinologique de la patiente qu'au moment de la consultation de génétique oncologique. Ainsi si une patiente présentait une récurrence métastatique ultérieure à la consultation de génétique nous n'en aurions pas eu connaissance. D'autre part notre étude se base sur l'analyse des données génétiques de patientes suivies dans deux services de génétique oncologique alsaciens, il existe donc deux centres (ICANS et Centre Hospitalier de Mulhouse) dont les données sont manquantes. On constate de plus un biais de perdu de vue : par exemple les données médicales d'une patiente présentant un cancer de l'ovaire métastatique et porteuse d'un variant délétère *BRCA* étaient manquantes. On peut légitimement supposer que d'autres données manquantes ont pu modifier les résultats de notre étude. Une autre limite est le biais d'enquêteur : en effet nous avons uniquement étudié les données cliniques, en relevant les différentes séquences thérapeutiques des patientes présentant un cancer dont les caractéristiques cliniques, histologiques et génétiques permettaient la prescription d'un inhibiteur de PARP. Il est possible que des données manquantes, ou mal renseignées, aient pu faire omettre des patientes traitées par inhibiteur de PARP, voire que certaines patientes aient été traitées par inhibiteur de PARP en dehors des conditions d'AMM et de remboursement.

D'autre part la comparaison de nos données à celles du MSKCC sont discutables méthodologiquement, en raison des différences entre les populations des deux études : dans l'étude du MSKCC 14% des patients présentaient un cancer du sein, 14% un cancer de la prostate, 12% un cancer du pancréas, 6% un cancer de l'ovaire. Ainsi plus de la moitié de la population présentait des cancers hors du spectre *BRCA*, de type

cancer colo-rectal, cancer de l'utérus, cancer du rein, cancer de la vessie, cancer du système nerveux central, sarcome et autres types de cancers.

La recherche clinique sur les inhibiteurs de PARP se poursuit, et plusieurs essais cliniques évaluent actuellement ces médicaments avec comme prérequis une mutation germinale ou somatique sur un des gènes de la recombinaison homologue, ou une signature moléculaire HRD. D'autres essais testent les inhibiteurs de PARP pour d'autres types de tumeur (tumeur du poumon, tumeur du rein), et à des stades plus précoces de la maladie, à l'image de l'essai Olympia (92). Une autre piste de recherche consiste en l'association d'inhibiteur de PARP avec d'autres thérapies, comme les chimiothérapies, les thérapies anti-angiogéniques, l'immunothérapie, ou d'autres thérapies ciblées. Ainsi le nombre de consultations en génétique oncologique à visée théranostique pourrait fortement augmenter dans les prochaines années, ce qui nécessite une anticipation des équipes de génétique oncologique.

Malgré l'enthousiasme pour la médecine de précision, la génétique des cancers s'est avérée bien plus complexe et nous observons souvent des échappements aux traitements ciblés. En effet, cibler une voie de signalisation cellulaire est une approche ne pouvant pas se généraliser à tous les cancers, car elle ne tient pas compte de l'hétérogénéité tumorale des cancers avancés, apparaissant surtout sous pression thérapeutique. Par ailleurs, nous savons que de nombreux autres paramètres entrent en compte dans le développement du cancer (angiogenèse, microenvironnement tumoral, épigénétique etc.) (123). Dans la majorité des cas l'oncologie de précision apporte un bénéfice de quelques mois de survie sans progression du fait de l'hétérogénéité tumorale induisant une résistance rapide aux traitements ciblés (124) (125).

D'autre part les inhibiteurs de PARP sont associés à un risque non négligeable de leucémie secondaire, ce qui interroge quant à leur développement en adjuvant, et ce d'autant plus s'ils sont associés à un traitement par anthracyclines et des agents alkylants (126).

Il serait intéressant de réaliser une étude prospective de l'efficacité du circuit théranostique, à la fois sur le nombre de patients qui peut bénéficier d'une thérapie ciblée dans les temps compatibles avec leur prise en charge médicale, et à la fois sur le bénéfice clinique pour les patients de cette stratégie. Une évaluation de ce circuit en termes de volume de consultation permettrait en outre d'en anticiper les besoins, afin d'adapter les moyens mis en place.

Conclusion :

Notre étude a porté sur l'impact thérapeutique de l'analyse germinale par panel HBOC de 212 patients atteints d'un cancer avancé du sein, de l'ovaire, de la prostate ou du pancréas, suivis dans les services de génétique oncologique des Hôpitaux Civils de Colmar et du Centre Hospitalier Universitaire de Strasbourg. Cinq patientes (2,3%) ont eu accès à une thérapie ciblée par inhibiteur de PARP pour le traitement d'un cancer de l'ovaire avancé. Cette proportion de patients bénéficiant d'un traitement ciblé après analyse germinale est équivalente à celle de l'étude du Memorial Sloan Kettering Cancer Center portant sur 9 079 malades (Fisher test : $p=0,79$ OR 1,1 IC95% [0,65 ; 2,0]). Les inhibiteurs de PARP ont de nouvelles indications à la fois pour le traitement de plusieurs types de cancer (cancer de prostate) mais aussi à différents stades de la maladie (traitement adjuvant dans le cancer du sein à haut risque de récurrence HER2-). Les indications théranostiques d'analyses germinales vont donc drastiquement augmenter dans les prochaines années, nécessitant une réflexion tant sur le parcours de soin du patient que sur l'organisation des services de génétique oncologique. Une plus grande collaboration entre les équipes d'oncologie et de génétique oncologique pourrait améliorer l'efficacité de l'oncologie de précision, afin d'offrir aux patients atteints d'un cancer avancé toutes les opportunités de traitements possibles.

VU et approuvé
Strasbourg, le 24 SEP. 2021
Le Doyen de la Faculté de Médecine, Maïeutique
et Sciences de la Santé
Professeur Jean SIBILIA



VU
Strasbourg, le 23 09 2021
Le président du jury de thèse
Professeur Jean-Emmanuel Kurtz

Bibliographie:

1. Hoadley KA, Yau C, Hinoue T, Wolf DM, Lazar AJ, Drill E, et al. Cell-of-Origin Patterns Dominate the Molecular Classification of 10,000 Tumors from 33 Types of Cancer. *Cell*. avr 2018;173(2):291-304.e6.
2. The ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature*. 6 févr 2020;578(7793):82-93.
3. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal P, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 7 oct 1994;266(5182):66-71.
4. Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. déc 1995;378(6559):789-92.
5. Bilan du plan cancer [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/ressources/plan-cancer-2014-2019-rapports-aux-francais/>
6. Le dispositif national d'oncogénétique - Oncogénétique et plateformes de génétique moléculaire [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire/Le-dispositif-national-d-oncogenetique>
7. Lu KH, Wood ME, Daniels M, Burke C, Ford J, Kauff ND, et al. American Society of Clinical Oncology Expert Statement: Collection and Use of a Cancer Family History for Oncology Providers. *JCO*. 10 mars 2014;32(8):833-40.
8. Cohen-Haguenaer O. Prédilection héréditaire au cancer du sein (1): Génétique. *Med Sci (Paris)*. févr 2019;35(2):138-51.
9. BRCA1 BRCA1 DNA repair associated [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/672>
10. BRCA2 BRCA2 DNA repair associated [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cité 16 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/675>
11. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips K-A, Mooij TM, Roos-Blom M-J, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA*. 20 2017;317(23):2402-16.
12. Yang X, Leslie G, Doroszuk A, Schneider S, Allen J, Decker B, et al. Cancer Risks Associated With Germline *PALB2* Pathogenic Variants: An International Study of 524 Families. *JCO*. 1 mars 2020;38(7):674-85.
13. Evans DG, Woodward ER, Bajalica-Lagercrantz S, Oliveira C, Frebourg T. Germline TP53 Testing in Breast Cancers: Why, When and How? *Cancers*. 14 déc 2020;12(12):3762.

14. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, Woo M, Senz J, Pinheiro H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: *CDH1* Mutations and Beyond. *JAMA Oncol.* 1 avr 2015;1(1):23.
15. Ngeow J, Sesock K, Eng C. Breast cancer risk and clinical implications for germline PTEN mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* août 2017;165(1):1-8.
16. Yang X, Song H, Leslie G, Engel C, Hahnen E, Auber B, et al. Ovarian and Breast Cancer Risks Associated With Pathogenic Variants in *RAD51C* and *RAD51D*. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 14 déc 2020;112(12):1242-50.
17. Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, et al. Cancers associated with *BRCA 1* and *BRCA 2* mutations other than breast and ovarian: *BRCA* and Other Cancers. *Cancer.* 15 janv 2015;121(2):269-75.
18. Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale. 2013-527 juin 20, 2013.
19. ; on behalf of the ACMG Laboratory Quality Assurance Committee, Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* mai 2015;17(5):405-23.
20. Cancer du sein : modalités spécifiques de dépistage pour les femmes à haut risque [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974673/fr/cancer-du-sein-modalites-specifiques-de-depistage-pour-les-femmes-a-haut-risque
21. Association BRCA France [Internet]. BRCA France, cancer du sein et hérédité. Disponible sur: <https://www.brcafrance.fr/>
22. Fourme E. GENEPSO : cohorte nationale prospective de personnes porteuses d'une mutation sur les gènes BRCA1 et BRCA2 – GENEPSO : French BRCA1/2 carrier cohort study. :2.
23. Caputo SM, Golmard L, Léone M, Damiola F, Guillaud-Bataille M, Revillion F, et al. Classification of 101 BRCA1 and BRCA2 variants of uncertain significance by cosegregation study: A powerful approach. *The American Journal of Human Genetics.* oct 2021;108(10):1907-23.
24. Carver T, Hartley S, Lee A, Cunningham AP, Archer S, Babb de Villiers C, et al. CanRisk Tool—A Web Interface for the Prediction of Breast and Ovarian Cancer Risk and the Likelihood of Carrying Genetic Pathogenic Variants. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* mars 2021;30(3):469-73.

25. Moretta J, Berthet P, Bonadona V, Caron O, Cohen-Haguenauer O, Colas C, et al. Recommandations françaises du Groupe Génétique et Cancer pour l'analyse en panel de gènes dans les prédispositions héréditaires au cancer du sein ou de l'ovaire. *Bulletin du Cancer*. oct 2018;105(10):907-17.
26. Cussenot O, Valeri A. Heterogeneity in genetic susceptibility to prostate cancer. *European Journal of Internal Medicine*. févr 2001;12(1):11-6.
27. Synthèse - Conduites à tenir devant des patients atteints d'adénocarcinomes du pancréas - Ref : REFADPANCRSYN19 [Internet]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Synthese-Conduites-a-tenir-devant-des-patients-atteints-d-adenocarcinomes-du-pancreas>
28. Frangos S, Buscombe JR. Why should we be concerned about a "g"? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. févr 2019;46(2):519-519.
29. Inhibiteurs de PARP : préconisations pour un parcours en génétique oncologique, collection Outils pour la pratique, INCa, octobre 2019.
30. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Inhibiteurs-de-PARP-preconisations-pour-un-parcours-en-genetique-oncologique>
31. <https://www.e-cancer.fr/content/download/198925/2674462/file/PI>.
32. Warner E, Hill K, Causer P, Plewes D, Jong R, Yaffe M, et al. Prospective Study of Breast Cancer Incidence in Women With a *BRCA1* or *BRCA2* Mutation Under Surveillance With and Without Magnetic Resonance Imaging. *JCO*. 1 mai 2011;29(13):1664-9.
33. Passaperuma K, Warner E, Causer PA, Hill KA, Messner S, Wong JW, et al. Long-term results of screening with magnetic resonance imaging in women with BRCA mutations. *Br J Cancer*. juin 2012;107(1):24-30.
34. Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, Kesminiene A, Cardis E, Nogues C, et al. Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *BMJ*. 6 sept 2012;345(sep06 2):e5660-e5660.
35. Hartmann LC, Lindor NM. The Role of Risk-Reducing Surgery in Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med*. 4 févr 2016;374(5):454-68.
36. Jakub JW, Peled AW, Gray RJ, Greenup RA, Kiluk JV, Sacchini V, et al. Oncologic Safety of Prophylactic Nipple-Sparing Mastectomy in a Population With *BRCA* Mutations: A Multi-institutional Study. *JAMA Surg*. 1 févr 2018;153(2):123.
37. Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB, Obdeijn AI-M, Collée M, Meijers-Heijboer HEJ, et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. oct 2019;177(3):723-33.

38. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, Cutress RI, Greville-Heygate S, Altman DG, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2018;19(2):169-80.
39. Valachis A, Nearchou AD, Lind P. Surgical management of breast cancer in BRCA-mutation carriers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* avr 2014;144(3):443-55.
40. van den Broek AJ, van 't Veer LJ, Hooning MJ, Cornelissen S, Broeks A, Rutgers EJ, et al. Impact of Age at Primary Breast Cancer on Contralateral Breast Cancer Risk in *BRCA1/2* Mutation Carriers. *JCO.* 10 févr 2016;34(5):409-18.
41. Jacobs IJ, Parmar M, Skates SJ, Menon U. Ovarian cancer screening: UKCTOCS trial – Authors' reply. *The Lancet.* juin 2016;387(10038):2603-4.
42. Domchek SM, Friebel TM, Garber JE, Isaacs C, Matloff E, Eeles R, et al. Occult ovarian cancers identified at risk-reducing salpingo-oophorectomy in a prospective cohort of *BRCA1/2* mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat.* nov 2010;124(1):195-203.
43. Labidi-Galy SI, Papp E, Hallberg D, Niknafs N, Adleff V, Noe M, et al. High grade serous ovarian carcinomas originate in the fallopian tube. *Nat Commun.* déc 2017;8(1):1093.
44. Liu YL, Breen K, Catchings A, Ranganathan M, Latham A, Goldfrank DJ, et al. Risk-Reducing Bilateral Salpingo-Oophorectomy for Ovarian Cancer: A Review and Clinical Guide for Hereditary Predisposition Genes. *JCO Oncology Practice.* 28 sept 2021;OP.21.00382.
45. Rozet F, Mongiat-Artus P, Hennequin C, Beauval JB, Beuzeboc P, Cormier L, et al. Recommandations françaises du Comité de cancérologie de l'AFU – actualisation 2020–2022 : cancer de la prostate. *Progrès en Urologie.* nov 2020;30(12):S136-251.
46. Abe K, Kitago M, Kitagawa Y, Hirasawa A. Hereditary pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol.* oct 2021;26(10):1784-92.
47. Wakai T, Prasoon P, Hirose Y, Shimada Y, Ichikawa H, Nagahashi M. Next-generation sequencing-based clinical sequencing: toward precision medicine in solid tumors. *Int J Clin Oncol.* févr 2019;24(2):115-22.
48. Kummar S, Williams PM, Lih C-J, Polley EC, Chen AP, Rubinstein LV, et al. Application of Molecular Profiling in Clinical Trials for Advanced Metastatic Cancers. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 6 févr 2015;107(4):d1v003-d1v003.
49. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating Mutations in the Epidermal Growth Factor Receptor Underlying Responsiveness of Non-Small-Cell Lung Cancer to Gefitinib. *N Engl J Med.* 20 mai 2004;350(21):2129-39.

50. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. oct 2018;29:iv192-237.
51. Dienstmann R, Salazar R, Tabernero J. Personalizing Colon Cancer Adjuvant Therapy: Selecting Optimal Treatments for Individual Patients. *JCO*. 1 juin 2015;33(16):1787-96.
52. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. sept 2014;25:iii1-9.
53. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*. 17 août 2000;406(6797):747-52.
54. Slamon D, Clark G, Wong S, Levin W, Ullrich A, McGuire W. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*. 9 janv 1987;235(4785):177-82.
55. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, Curigliano G, Aapro MS, André F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Annals of Oncology*. déc 2020;31(12):1623-49.
56. Sestak I, Martín M, Dubsy P, Kronenwett R, Rojo F, Cuzick J, et al. Prediction of chemotherapy benefit by EndoPredict in patients with breast cancer who received adjuvant endocrine therapy plus chemotherapy or endocrine therapy alone. *Breast Cancer Res Treat*. juill 2019;176(2):377-86.
57. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Forbes J, Mallon EA, Salter J, 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. *JCO*. 10 avr 2010;28(11):1829-34.
58. Takeda M, Takahama T, Sakai K, Shimizu S, Watanabe S, Kawakami H, et al. Clinical Application of the FOUNDATIONONE CDx Assay to Therapeutic DECISION-MAKING for Patients with Advanced Solid Tumors. *The Oncol [Internet]*. avr 2021 [cité 24 août 2021];26(4). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/onco.13639>
59. Nagahashi M, Shimada Y, Ichikawa H, Kameyama H, Takabe K, Okuda S, et al. Next generation sequencing-based gene panel tests for the management of solid tumors. *Cancer Sci*. janv 2019;110(1):6-15.
60. Prasad V, Vandross A. Characteristics of Exceptional or Super Responders to Cancer Drugs. *Mayo Clinic Proceedings*. déc 2015;90(12):1639-49.
61. Daly MB, Pilarski R, Yurgelun MB, Berry MP, Buys SS, Dickson P, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 1.2020. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. avr 2020;18(4):380-91.

62. Hyman DM, Taylor BS, Baselga J. Implementing Genome-Driven Oncology. *Cell*. févr 2017;168(4):584-99.
63. Chakravarty D, Gao J, Phillips S, Kundra R, Zhang H, Wang J, et al. OncoKB: A Precision Oncology Knowledge Base. *JCO Precision Oncology*. nov 2017;(1):1-16.
64. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R, Jezdic S, Gonzalez-Perez A, Lopez-Bigas N, et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Annals of Oncology*. sept 2018;29(9):1895-902.
65. Mateo J, Ganji G, Lemech C, Burris HA, Han S-W, Swales K, et al. A First-Time-in-Human Study of GSK2636771, a Phosphoinositide 3 Kinase Beta-Selective Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 1 oct 2017;23(19):5981-92.
66. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord J-P, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair–Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *JCO*. 1 janv 2020;38(1):1-10.
67. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science*. 17 mars 2017;355(6330):1152-8.
68. Iglehart JD, Silver DP. Synthetic Lethality — A New Direction in Cancer-Drug Development. *N Engl J Med*. 9 juill 2009;361(2):189-91.
69. Activité détaillée de génétique somatique dans le cancer de l’ovaire en 2018 [Internet]. Disponible sur: <https://lesdonnees.e-cancer.fr/Themes/Soins/Les-tests-de-genetique-somatique/Cancer-de-l-ovaire-les-tests-de-genetique-somatique/Activite-detaillee-de-genetique-somatique-dans-le-cancer-ovaire-2018#donnees>
70. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. sept 2017;18(9):1274-84.
71. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. mai 2021;22(5):620-31.
72. CT-14098_LYNPARZA_PIC_INS_Avis2_CT14098.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14098_LYNPARZA_PIC_INS_Avis2_CT14098.pdf
73. del Campo JM, Matulonis UA, Malander S, Provencher D, Mahner S, Follana P, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Patients With Recurrent Ovarian Cancer After a

- Partial Response to the Last Platinum-Based Chemotherapy in the ENGOT-OV16/NOVA Trial. *JCO*. 10 nov 2019;37(32):2968-73.
74. CT-16722_ZEJULA_PIC_ Ins_Avis 2_CT16722.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-16722_ZEJULA_PIC_%20Ins_Avis%202_CT16722.pdf
 75. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. oct 2017;390(10106):1949-61.
 76. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 27 déc 2018;379(26):2495-505.
 77. CT-17990_LYNPARZA_ovaire_PIC_EI_Avis3_CT17990.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17990_LYNPARZA_ovaire_PIC_EI_Avis3_CT17990.pdf
 78. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 19 déc 2019;381(25):2391-402.
 79. CT-18956_ZEJULA_PIC_EI_Entretien_1ere_ligne_AvisDef_CT18956.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18956_ZEJULA_PIC_EI_Entretien_1ere_ligne_AvisDef_CT18956.pdf
 80. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 19 déc 2019;381(25):2416-28.
 81. DiSilvestro P, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Efficacy of Maintenance Olaparib for Patients With Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer With a BRCA Mutation: Subgroup Analysis Findings From the SOLO1 Trial. *JCO*. 20 oct 2020;38(30):3528-37.
 82. CT-19027_LYNPARZA_PIC_EI_AvisDef_CT19027.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19027_LYNPARZA_PIC_EI_AvisDef_CT19027.pdf
 83. Tung N, Desai N. Germline Genetic Testing for Women With Breast Cancer: Shifting the Paradigm From Whom to Test to Whom NOT to Test. *JCO*. 7 sept 2021;JCO.21.01761.
 84. Robbe J, Moretta J, Vicier C, Sabatier R, Noguès C, Gonçalves A. Inhibiteurs de PARP dans les cancers du sein : développement clinique actuel et perspectives. *Bulletin du Cancer*. oct 2020;107(10):1024-41.

85. Tutt A, Robson M, Garber JE, Domchek SM, Audeh MW, Weitzel JN, et al. Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *The Lancet*. juill 2010;376(9737):235-44.
86. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 10 2017;377(6):523-33.
87. CT-17974_LYNPARZA_sein_PIC_EI_Avis3_CT17974.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17974_LYNPARZA_sein_PIC_EI_Avis3_CT17974.pdf
88. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med*. 23 août 2018;379(8):753-63.
89. CT-18008_TALZENNA_PIC_INS_Avis3_CT18008.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18008_TALZENNA_PIC_INS_Avis3_CT18008.pdf
90. Turner NC, Telli ML, Rugo HS, Mailliez A, Ettl J, Grischke E-M, et al. A Phase II Study of Talazoparib after Platinum or Cytotoxic Nonplatinum Regimens in Patients with Advanced Breast Cancer and Germline *BRCA1/2* Mutations (ABRAZO). *Clin Cancer Res*. 1 mai 2019;25(9):2717-24.
91. Litton JK, Scoggins ME, Hess KR, Adrada BE, Murthy RK, Damodaran S, et al. Neoadjuvant Talazoparib for Patients With Operable Breast Cancer With a Germline BRCA Pathogenic Variant. *J Clin Oncol*. 10 févr 2020;38(5):388-94.
92. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with *BRCA1* - or *BRCA2* -Mutated Breast Cancer. *N Engl J Med*. 24 juin 2021;384(25):2394-405.
93. Lucas AL, Frado LE, Hwang C, Kumar S, Khanna LG, Levinson EJ, et al. *BRCA1* and *BRCA2* germline mutations are frequently demonstrated in both high-risk pancreatic cancer screening and pancreatic cancer cohorts: *BRCA1/2* Germline Mutations in Pancreatic Cancer. *Cancer*. 1 juill 2014;120(13):1960-7.
94. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline *BRCA* -Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 25 juill 2019;381(4):317-27.
95. Robinson D, Van Allen EM, Wu Y-M, Schultz N, Lonigro RJ, Mosquera J-M, et al. Integrative Clinical Genomics of Advanced Prostate Cancer. *Cell*. mai 2015;161(5):1215-28.

96. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 4 août 2016;375(5):443-53.
97. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germline *BRCA* Mutations Are Associated With Higher Risk of Nodal Involvement, Distant Metastasis, and Poor Survival Outcomes in Prostate Cancer. *JCO*. 10 mai 2013;31(14):1748-57.
98. Sayegh N, Swami U, Agarwal N. Recent Advances in the Management of Metastatic Prostate Cancer. *JCO Oncology Practice*. 2 sept 2021;OP.21.00206.
99. Risdon EN, Chau CH, Price DK, Sartor O, Figg WD. PARP Inhibitors and Prostate Cancer: To Infinity and Beyond *BRCA*. *The Oncol* [Internet]. janv 2021 ;26(1). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1634/theoncologist.2020-0697>
100. Smith MR, Sandhu SK, Kelly WK, Scher HI, Efsthathiou E, Lara P, et al. Phase II study of niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD): Preliminary results of GALAHAD. *JCO*. 1 mars 2019;37(7_suppl):202-202.
101. Abida W, Patnaik A, Campbell D, Shapiro J, Bryce AH, McDermott R, et al. Rucaparib in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a *BRCA1* or *BRCA2* Gene Alteration. *JCO*. 10 nov 2020;38(32):3763-72.
102. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 28 mai 2020;382(22):2091-102.
103. CT-19057_LYNPARZA_prostate_PIC_EI_AvisDef_CT19057.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19057_LYNPARZA_prostate_PIC_EI_AvisDef_CT19057.pdf
104. Pilié PG, Tang C, Mills GB, Yap TA. State-of-the-art strategies for targeting the DNA damage response in cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. févr 2019;16(2):81-104.
105. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, Heinen CD, Hitchins MP. Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. *Nat Rev Cancer*. mars 2015;15(3):181-94.
106. Pathak SJ, Mueller JL, Okamoto K, Das B, Hertecant J, Greenhalgh L, et al. *EPCAM* mutation update: Variants associated with congenital tufting enteropathy and Lynch syndrome. *Human Mutation*. févr 2019;40(2):142-61.
107. André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 3 déc 2020;383(23):2207-18.
108. KEYTRUDA (pembrolizumab) - Cancer colorectal métastatique [Internet]. Haute Autorité de Santé. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3272286/fr/keytruda-pembrolizumab-cancer-colorectal-metastatique

109. McAlarnen L, Stearns K, Uyar D. Challenges of Genomic Testing for Hereditary Breast and Ovarian Cancers. *TACG*. janv 2021;Volume 14:1-9.
110. Colombo N, Ledermann JA. Updated treatment recommendations for newly diagnosed epithelial ovarian carcinoma from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. oct 2021;32(10):1300-3.
111. Mandelker D, Zhang L, Kemel Y, Stadler ZK, Joseph V, Zehir A, et al. Mutation Detection in Patients With Advanced Cancer by Universal Sequencing of Cancer-Related Genes in Tumor and Normal DNA vs Guideline-Based Germline Testing. *JAMA*. 5 sept 2017;318(9):825.
112. Pujol P, Barberis M, Beer P, Friedman E, Piulats JM, Capoluongo ED, et al. Clinical practice guidelines for BRCA1 and BRCA2 genetic testing. *European Journal of Cancer*. mars 2021;146:30-47.
113. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 19 déc 2019;381(25):2416-28.
114. Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline *BRCA* Mutation. *N Engl J Med*. 10 août 2017;377(6):523-33.
115. Faraoni I, Graziani G. Role of BRCA Mutations in Cancer Treatment with Poly(ADP-ribose) Polymerase (PARP) Inhibitors. *Cancers (Basel)*. 4 déc 2018;10(12).
116. Jonsson P, Bandlamudi C, Cheng ML, Srinivasan P, Chavan SS, Friedman ND, et al. Tumour lineage shapes BRCA-mediated phenotypes. *Nature*. juill 2019;571(7766):576-9.
117. Meric-Bernstam F, Brusco L, Daniels M, Wathoo C, Bailey AM, Strong L, et al. Incidental germline variants in 1000 advanced cancers on a prospective somatic genomic profiling protocol. *Annals of Oncology*. mai 2016;27(5):795-800.
118. Tobalina L, Armenia J, Irving E, O'Connor MJ, Forment JV. A meta-analysis of reversion mutations in BRCA genes identifies signatures of DNA end-joining repair mechanisms driving therapy resistance. *Annals of Oncology*. janv 2021;32(1):103-12.
119. Condorelli R, Mosele F, Verret B, Bachelot T, Bedard PL, Cortes J, et al. Genomic alterations in breast cancer: level of evidence for actionability according to ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). *Annals of Oncology*. mars 2019;30(3):365-73.
120. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Inhibiteurs-de-PARP-preconisations-pour-un-parcours-en-genetique-oncologique>.

121. Janiaud P, Serghiou S, Ioannidis JPA. New clinical trial designs in the era of precision medicine: An overview of definitions, strengths, weaknesses, and current use in oncology. *Cancer Treatment Reviews*. févr 2019;73:20-30.
122. Yee LM, McShane LM, Freidlin B, Mooney MM, Korn EL. Biostatistical and Logistical Considerations in the Development of Basket and Umbrella Clinical Trials. *Cancer J*. juill 2019;25(4):254-63.
123. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell*. mars 2011;144(5):646-74.
124. Prasad V, Fojo T, Brada M. Precision oncology: origins, optimism, and potential. *The Lancet Oncology*. févr 2016;17(2):e81-6.
125. Le Tourneau C, Delord J-P, Gonçalves A, Gavoille C, Dubot C, Isambert N, et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *The Lancet Oncology*. oct 2015;16(13):1324-34.
126. Morice P-M, Ray-Coquard I, Moore KN, Diéras V, Alexandre J. PARP inhibitors and newly second primary malignancies in cancer patients: a systematic review and safety meta-analysis of placebo randomized controlled trials. *Annals of Oncology*. août 2021;32(8):1048-50.

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : DENIS Prénom : Cynthia

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des
suites disciplinaires ou pénales que j'encours en
cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :



A Strasbourg, le 18/10/2021

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

RÉSUMÉ:

Introduction

L'oncologie de précision est basée sur l'étude moléculaire du cancer et a pour objectif d'améliorer la performance de la prise en charge des patients atteints de cancers. Nous avons cherché à évaluer l'implication thérapeutique de l'analyse génétique constitutionnelle par panel HBOC pour certains patients atteints d'un cancer avancé du sein, de l'ovaire, de la prostate et du pancréas.

Méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective menée de janvier 2016 à mars 2021 dans deux services de génétique oncologique alsaciens. Sur 965 patients ayant eu une analyse germinale par panel HBOC, 212 présentaient un cancer avancé correspondant aux critères d'étude. Nous avons recueilli leurs résultats d'analyses génétiques ainsi que leurs traitements contre le cancer.

Résultats

Parmi les 212 patients à étude, 24 patients (11,3%) présentaient un variant délétère ou probablement délétère en germinal. Quinze patients (7%) étaient potentiellement éligibles à une thérapie ciblée : une patiente ayant un cancer du sein, 12 patientes ayant un cancer des ovaires, une patiente ayant un cancer du pancréas et un patient ayant un cancer de prostate. Cinq patientes (2,4%) ont reçu un inhibiteur de PARP pour le traitement de cancers des ovaires. Un patient a été inclus dans un essai clinique en double aveugle évaluant l'intérêt de l'association d'une hormonothérapie de deuxième génération et d'un inhibiteur de PARP pour le traitement du cancer de prostate métastatique et résistant à la castration.

Conclusion

Notre étude a porté sur l'impact thérapeutique de l'analyse constitutionnelle par panel HBOC de 212 patients atteints d'un cancer avancé du sein, de l'ovaire, de la prostate ou du pancréas. Cinq patientes (2,4%) ont eu accès à une thérapie ciblée par inhibiteur de PARP pour le traitement d'un cancer de l'ovaire. Les inhibiteurs de PARP ont de nouvelles indications à la fois pour le traitement de différents types de cancer (par exemple pour le cancer de la prostate) mais aussi à différents stades de la maladie (par exemple pour le traitement adjuvant du cancer du sein HER2-). Les indications théranostiques d'analyse constitutionnelle vont donc drastiquement augmenter dans les prochaines années, nécessitant une réflexion sur le parcours de soin du patient et l'organisation des services de génétique oncologique. Une plus grande collaboration entre les équipes d'oncologie et de génétique oncologique pourrait améliorer l'efficacité de l'oncologie de précision.

Rubrique de classement : Oncologie médicale

Mots-clés : Cancer ; génétique oncologique ; panel HBOC ; inhibiteur de PARP ; thérapie ciblée ; oncologie de précision

Président : Pr Jean-Emmanuel Kurtz PU-PH

Directeur : Pr Thierry Petit PU-PH

Assesseurs : Pr Marie-Pierre Chenard PU-PH, Dre Christine Maugard PH, Dr Jean-Marc Limacher PH

Adresse de l'auteure : Cynthia Denis, 28 rue des moulins, 67000 Strasbourg