



HAL
open science

Place des inhibiteurs de PARP dans les cancers féminins : approche thérapeutique actuelle et nouvelles stratégies à venir

Léa Biendicho

► **To cite this version:**

Léa Biendicho. Place des inhibiteurs de PARP dans les cancers féminins : approche thérapeutique actuelle et nouvelles stratégies à venir. Sciences pharmaceutiques. 2021. hal-03806067

HAL Id: hal-03806067

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03806067>

Submitted on 7 Oct 2022

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ
DE LORRAINE



FACULTÉ
DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE
2021

FACULTE DE PHARMACIE
T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le 21 juin 2021, sur un sujet dédié à :

**Place des inhibiteurs de PARP dans les cancers féminins : approche
thérapeutique actuelle et nouvelles stratégies à venir**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Léa BIENDICHO

née le 11/04/1997

Membres du Jury

- Président : **M. Jean-Louis MERLIN**, Professeur des Universités en Biologie Cellulaire Oncologique – Praticien Hospitalier, Université de Lorraine et Institut de Cancérologie de Lorraine
- Directeur : **Mme Pauline GILSON**, Assistante Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques en Biologie Cellulaire Oncologique, Université de Lorraine et Institut de Cancérologie de Lorraine
- Co-directeur : **M. Jean-Louis MERLIN**, Professeur des Universités en Biologie Cellulaire Oncologique – Praticien Hospitalier, Université de Lorraine et Institut de Cancérologie de Lorraine
- Juges : **Mme Céline GAVOILLE**, Médecin oncologue, Institut de Cancérologie de Lorraine
M. Julien GRAVOULET, Professeur associé et Pharmacien officinal, Nancy

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2020-2021

DOYEN

Raphaël DUVAL

Vice-Doyen

Julien PERRIN

Directrice des études

Marie SOCHA

Conseil de la Pédagogie

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Présidente, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Igor CLAROT

Vice-Président, Raphaël DUVAL

Commission de la Recherche

Présidente, Caroline GAUCHER

Chargés de Mission

Communication
Innovation pédagogique
Référente ADE
Référente dotation sur projet (DSP)
Référent vie associative

Aline BONTEMPS
Alexandrine LAMBERT
Virginie PICHON
Marie-Paule SAUDER
Arnaud PALLOTTA

Responsabilités

Filière Officine
Filière Industrie
Filière Hôpital
Pharma Plus ENSIC
Pharma Plus ENSAIA
Pharma Plus ENSGSI
Cellule de Formation Continue et Individuelle
Commission d'agrément des maîtres de stage
ERASMUS

Caroline PERRIN-SARRADO
Julien GRAVOULET
Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Béatrice DEMORE
Marie SOCHA
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Xavier BELLANGER
Igor CLAROT
Luc FERRARI
François DUPUIS
Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Francine PAULUS
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Pierre LEROY
Philippe MAINCENT
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Claude BLOCK
Pierre DIXNEUF
Chantal FINANCE

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Marianne BEAUD
François BONNEAUX

Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Pierre LABRUDE
Vincent LOPPINET
Alain NICOLAS
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Dominique DECOLIN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Francine PAULUS
Christine PERDICAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Gabriel TROCKLE
Maria WELLMAN-ROUSSEAU
Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section CNU *

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|--------------------------------|----|--|
| Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ | 82 | Thérapie cellulaire |
| Béatrice DEMORE | 81 | Pharmacie clinique |
| Jean-Louis MERLIN | 82 | Biologie cellulaire |
| Jean-Michel SIMON | 81 | Economie de la santé, Législation pharmaceutique |
| Nathalie THILLY | 81 | Santé publique et Epidémiologie |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | | |
|-------------------------------|----|--|
| Ariane BOUDIER | 85 | Chimie Physique |
| Christine CAPDEVILLE-ATKINSON | 86 | Pharmacologie |
| Igor CLAROT | 85 | Chimie analytique |
| Joël DUCOURNEAU | 85 | Biophysique, Acoustique, Audioprothèse |
| Raphaël DUVAL | 87 | Microbiologie clinique |
| Béatrice FAIVRE | 87 | Hématologie, Biologie cellulaire |
| Luc FERRARI | 86 | Toxicologie |
| Pascale FRIANT-MICHEL | 85 | Mathématiques, Physique |
| Christophe GANTZER | 87 | Microbiologie |
| Frédéric JORAND | 87 | Eau, Santé, Environnement |
| Isabelle LARTAUD | 86 | Pharmacologie |
| Dominique LAURAIN-MATTAR | 86 | Pharmacognosie |
| Brigitte LEININGER-MULLER | 87 | Biochimie |
| Patrick MENU | 86 | Physiologie |
| Jean-Bernard REGNOUF de VAINS | 86 | Chimie thérapeutique |
| Bertrand RIHN | 87 | Biochimie, Biologie moléculaire |

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|------------------------------|----|--|
| Alexandre HARLE ^H | 82 | <i>Biologie cellulaire oncologique</i> |
| Julien PERRIN | 82 | <i>Hématologie biologique</i> |
| Loïc REPPPEL | 82 | <i>Biothérapie</i> |
| Marie SOCHA | 81 | <i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i> |

MAITRES DE CONFÉRENCES

| | | |
|--------------------------------|---------------------|---|
| Xavier BELLANGER ^H | 87 | <i>Parasitologie, Mycologie médicale</i> |
| Emmanuelle BENOIT ^H | 86 | <i>Communication et Santé</i> |
| Isabelle BERTRAND ^H | 87 | <i>Microbiologie</i> |
| Michel BOISBRUN ^H | 86 | <i>Chimie thérapeutique</i> |
| Cédric BOURA ^H | 86 | <i>Physiologie</i> |
| Sandrine CAPIZZI | 87 | <i>Parasitologie</i> |
| Antoine CAROF | 85 | <i>Informatique</i> |
| Frédérique CHANGEY | 87 | <i>Microbiologie</i> |
| Sébastien DADE | 85 | <i>Bio-informatique</i> |
| Natacha DREUMONT ^H | 87 | <i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i> |
| Florence DUMARCAY ^H | 86 | <i>Chimie thérapeutique</i> |
| François DUPUIS ^H | 86 | <i>Pharmacologie</i> |
| Reine EL OMAR | 86 | <i>Physiologie</i> |
| Adil FAIZ | 85 | <i>Biophysique, Acoustique</i> |
| Anthony GANDIN | 87 | <i>Mycologie, Botanique</i> |
| Caroline GAUCHER ^H | 86 | <i>Chimie physique, Pharmacologie</i> |
| Stéphane GIBAUD ^H | 86 | <i>Pharmacie clinique</i> |
| Thierry HUMBERT | 86 | <i>Chimie organique</i> |
| Olivier JOUBERT ^H | 86 | <i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i> |
| ENSEIGNANTS (suite) | <i>Section CNU*</i> | <i>Discipline d'enseignement</i> |

| | | |
|------------------------------------|-------|--|
| Alexandrine LAMBERT | 85 | <i>Informatique, Biostatistiques</i> |
| Julie LEONHARD ^H | 86/01 | <i>Droit en Santé</i> |
| Christophe MERLIN ^H | 87 | <i>Microbiologie environnementale</i> |
| Maxime MOURER ^H | 86 | <i>Chimie organique</i> |
| Coumba NDIAYE | 86 | <i>Epidémiologie et Santé publique</i> |
| Arnaud PALLOTTA | 85 | <i>Bioanalyse du médicament</i> |
| Marianne PARENT | 85 | <i>Pharmacie galénique</i> |
| Caroline PERRIN-SARRADO | 86 | <i>Pharmacologie</i> |
| Virginie PICHON | 85 | <i>Biophysique</i> |
| Sophie PINEL ^H | 85 | <i>Informatique en Santé (e-santé)</i> |
| Anne SAPIN-MINET ^H | 85 | <i>Pharmacie galénique</i> |
| Marie-Paule SAUDER | 87 | <i>Mycologie, Botanique</i> |
| Guillaume SAUTREY | 85 | <i>Chimie analytique</i> |
| Rosella SPINA | 86 | <i>Pharmacognosie</i> |
| Sabrina TOUCHET | 86 | <i>Pharmacochimie</i> |
| Mihayl VARBANOV | 87 | <i>Immuno-Virologie</i> |
| Marie-Noëlle VAULTIER ^H | 87 | <i>Mycologie, Botanique</i> |
| Emilie VELOT ^H | 86 | <i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i> |
| Mohamed ZAIYOU ^H | 87 | <i>Biochimie et Biologie moléculaire</i> |

PROFESSEUR ASSOCIE

Julien GRAVOULET

86

Pharmacie clinique

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD

11

Anglais

^H *Maître de conférences titulaire HDR*

* Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens

De coopérer avec les autres professionnels de santé

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

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

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

À Monsieur le Professeur Jean-Louis MERLIN, pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse et avoir donné son accord pour être le co-directeur de cette thèse ainsi que pour tout ce que vous m'avez enseigné durant mes études. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus grande reconnaissance.

À Madame le Docteur Pauline GILSON, pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse et m'avoir permis de développer ce sujet passionnant. Je vous remercie pour toute l'aide, le soutien et les conseils que vous m'avez apportés tout au long de la rédaction de cette thèse. Je vous fais part de ma sincère reconnaissance et de ma grande estime.

À Madame le Docteur Céline GAVOILLE, qui a accepté de participer à mon jury de thèse. Merci pour votre grande connaissance et votre expertise.

À Monsieur le Docteur Julien GRAVOULET, qui a bien voulu faire partie du jury de cette thèse. Merci pour tout le savoir transmis au cours de mes années d'études et pour votre disponibilité.

À mes parents, un grand merci pour le soutien sans faille et toute l'aide que vous m'apportez depuis toujours. Sans vous je ne serais pas là où je suis aujourd'hui et cette thèse n'existerait pas.

À ma famille, merci d'avoir toujours été là et d'avoir cru en moi.

À Bruno, merci d'être à mes côtés depuis le début de cette aventure, d'avoir toujours été présent pour moi et de m'avoir soutenue et rassurée quand j'en avais besoin.

À mes amis, pour avoir su répondre présent quand il le fallait.

À tous les autres, merci !

Sommaire

| | |
|---|-----------|
| LISTE DES ABREVIATIONS..... | 1 |
| LISTE DES FIGURES..... | 3 |
| LISTE DES TABLEAUX..... | 4 |
| INTRODUCTION | 5 |
| I. LES CANCERS FEMININS..... | 6 |
| A. CANCER DU SEIN | 6 |
| 1. <i>Données épidémiologiques.....</i> | 6 |
| 2. <i>Physiologie du sein.....</i> | 6 |
| 3. <i>Physiopathologie.....</i> | 7 |
| 4. <i>Facteurs de risque.....</i> | 8 |
| a) Âge..... | 8 |
| b) Prédisposition génétique..... | 9 |
| c) Facteurs hormonaux | 10 |
| d) Mode de vie..... | 11 |
| 5. <i>Classifications des cancers du sein</i> | 12 |
| a) Classification histologique par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)..... | 12 |
| b) Classification TNM..... | 13 |
| c) Classification moléculaire | 16 |
| d) Grades histopronostiques..... | 17 |
| 6. <i>Prise en charge des cancers du sein</i> | 18 |
| a) Dépistage..... | 18 |
| (1) Autopalpation des seins | 19 |
| (2) Examen clinique..... | 19 |
| (3) Mammographie | 20 |
| b) Diagnostic..... | 20 |
| (1) Examen clinique..... | 20 |
| (2) Imagerie | 20 |
| (a) Mammographie | 20 |
| (b) Échographie mammaire et ganglionnaire..... | 21 |
| (c) IRM (imagerie par résonance magnétique) | 22 |
| (3) Examen anatomopathologique..... | 22 |
| (4) Diagnostic moléculaire de la tumeur..... | 23 |
| c) Pronostic..... | 23 |
| d) Options thérapeutiques..... | 23 |
| (1) Chirurgie..... | 24 |
| (2) Radiothérapie | 25 |
| (3) Hormonothérapie | 27 |
| (4) Chimiothérapie | 30 |
| (5) Les thérapies ciblées | 33 |
| (a) Anticorps monoclonaux anti-HER2..... | 33 |
| (b) Inhibiteur de tyrosine kinase anti-HER | 34 |
| (c) Anti CDK4/6..... | 34 |
| (d) Anti PARP..... | 34 |
| e) Suivi des patients | 35 |
| B. CANCER DE L'OVAIRE | 35 |
| 1. <i>Données épidémiologiques.....</i> | 35 |
| 2. <i>Physiologie des ovaires.....</i> | 36 |
| 3. <i>Physiopathologie.....</i> | 37 |
| 4. <i>Facteurs étiologiques et facteurs protecteurs.....</i> | 37 |
| a) Facteurs de risques avérés..... | 37 |
| (1) Imprégnation hormonale..... | 37 |
| (2) Prédisposition génétique..... | 38 |
| (3) Âge..... | 38 |
| (4) Autres..... | 38 |
| b) Facteurs de risques suspectés mais non encore avérés..... | 39 |
| c) Facteurs protecteurs | 39 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 5. | <i>Classifications des cancers de l'ovaire</i> | 40 |
| a) | Classification histologique par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2014) | 40 |
| | (1) Tumeurs séreuses | 42 |
| | (2) Tumeurs mucineuses..... | 43 |
| | (3) Tumeurs endométrioïdes | 43 |
| | (4) Cancers à cellules claires | 43 |
| | (5) Autres formes | 44 |
| b) | Classification par grade | 44 |
| c) | Classification FIGO (Federation Of Gynecology and Obstetrics) et correspondance classification TNM..... | 45 |
| | (1) Stade I | 46 |
| | (2) Stade II..... | 47 |
| | (3) Stade III..... | 48 |
| | (4) Stade IV | 48 |
| 6. | <i>Prise en charge du cancer de l'ovaire</i> | 49 |
| a) | Diagnostic..... | 49 |
| | (1) Examen clinique..... | 49 |
| | (2) Échographie abdomino-pelvienne par voie endovaginale ou externe..... | 50 |
| | (3) Examens complémentaires ou bilan d'extension | 50 |
| | (4) Bilan biologique | 51 |
| | (5) Diagnostic anatomopathologique | 52 |
| b) | Pronostic..... | 52 |
| c) | Options thérapeutiques..... | 52 |
| | (1) La chirurgie | 52 |
| | (2) La chimiothérapie | 53 |
| | (3) Les thérapies ciblées | 54 |
| d) | Suivi des patients | 55 |
| II. | LES INHIBITEURS DE PARP DANS LES CANCERS FEMININS..... | 56 |
| A. | LES VOIES DE REPARATION DE L'ADN | 56 |
| 1. | <i>En cas de cassure simple brin</i> | 56 |
| 2. | <i>En cas de cassure double brin</i> | 56 |
| B. | LES ANOMALIES DU SYSTEME HRR : HOMOLOGOUS RECOMBINATION DEFICIENCY (HRD) | 57 |
| C. | LES INHIBITEURS DE PARP | 60 |
| 1. | <i>Mécanisme d'action</i> | 60 |
| 2. | <i>Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de PARP</i> | 61 |
| D. | TESTING MOLECULAIRE ET ARBRES DECISIONNELS..... | 63 |
| E. | LES DIFFERENTES ETUDES CLINIQUES ET AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHE CORRESPONDANTES CONCERNANT LES INHIBITEURS DE PARP | 67 |
| 1. | <i>Cancer de l'ovaire</i> | 67 |
| a) | Olaparib (Lynparza)..... | 67 |
| | (1) Premières études | 67 |
| | (2) Récapitulatif des différentes études dans le cancer de l'ovaire | 77 |
| | (3) Récapitulatif de l'étude en cours dans le cancer de l'ovaire | 80 |
| b) | Niraparib (Zejula) | 81 |
| | (1) Premières études | 81 |
| | (2) Récapitulatif des différentes études dans le cancer de l'ovaire | 86 |
| | (3) Récapitulatif des différentes études en cours dans le cancer de l'ovaire | 89 |
| c) | Rucaparib (Rubraca)..... | 90 |
| | (1) Récapitulatif de l'étude dans le cancer de l'ovaire | 90 |
| | (2) Récapitulatif de l'étude en cours dans le cancer de l'ovaire | 91 |
| 2. | <i>Cancer du sein</i> | 93 |
| a) | Olaparib (Lynparza)..... | 93 |
| | (1) Récapitulatif de l'étude dans le cancer du sein | 93 |
| | (2) Récapitulatif de l'étude en cours dans le cancer du sein | 95 |
| b) | Rucaparib (Zejula) | 96 |
| c) | Talazoparib (Talzenna)..... | 97 |
| | (1) Récapitulatif des différentes études dans le cancer du sein | 97 |
| | (2) Récapitulatif des différentes études en cours dans le cancer du sein | 100 |
| F. | TABLEAUX RECAPITULATIFS | 103 |
| 1. | <i>Cancer de l'ovaire</i> | 103 |
| 2. | <i>Cancer du sein</i> | 105 |

| | |
|--|------------|
| CONCLUSION | 107 |
| BIBLIOGRAPHIE..... | 109 |
| ANNEXES | 116 |
| ANNEXE 1 : LE DEPISTAGE ORGANISE DU CANCER DU SEIN (16) | 116 |
| ANNEXE 2 : CLASSIFICATION EN SIX CATÉGORIES DES IMAGES MAMMOGRAPHIQUES EN FONCTION DU DEGRÉ DE SUSPICION DE LEUR CARACTÈRE PATHOLOGIQUE (EN DEHORS DES IMAGES CONSTRUITES ET DES VARIANTES DU NORMAL) - CORRESPONDANCE AVEC LE SYSTÈME BIRADS DE L'AMERICAN COLLEGE OF RADIOLOGY (ACR) (24)..... | 117 |
| ANNEXE 3 : CANCER RH+ ET HER2- (49) | 118 |
| ANNEXE 4 : CANCER RH+ ET HER2+ (49) | 119 |
| ANNEXE 5 : CANCER RH- (49) | 120 |

Liste des abréviations

| | |
|-------|---|
| (F)EC | (fluorouracile)-epirubicine-cyclophosphamide |
| AC | adriamycine-cyclophosphamide |
| ACE | antigène carcino-embryonnaire |
| ACR | american college of radiology |
| ADC | antibody-drug conjugate |
| ADN | acide désoxyribonucléique |
| ARN | acide ribonucléique |
| AMM | autorisation de mise sur le marché |
| ATM | ataxia telangiectasia mutated |
| AUC | area under the curve |
| BER | réparation par excision de base |
| BRCA | breast cancer |
| CA | cancer antigen |
| CDK | cycline D-kinase |
| CIRC | centre international de recherche sur le cancer |
| CMF | cyclophosphamide-méthotrexate-fluorouracile |
| EE | elston-ellis |
| FIGO | federation of gynecology and obstetrics |
| FSH | hormone folliculostimulante |
| HER | human epidermal growth factor receptors |
| HR | hazard ratio |
| HRD | recombinaison homologue déficiente |
| HRR | homologous recombination repair |
| IC95% | intervalle de confiance à 95% |
| IRM | imagerie par résonance magnétique |
| KRAS | kirsten rat sarcoma |
| LH | hormone lutéinisante |
| LH-RH | lutéinostimuline |
| NHEJ | non homologous end joining |
| OMS | organisation mondiale de la santé |
| PALB2 | partner and localizer of BRCA2 |

| | |
|------|--|
| PARP | poly(ADP-ribose) polymérase |
| PCR | polymerase chain reaction |
| PPS | plan personnalisé de soins |
| RCP | réunion de concertation pluridisciplinaire |
| RE | récepteur aux œstrogènes |
| RH | récepteurs hormonaux |
| RP | récepteur à la progestérone |
| SBR | scarff bloom et richardson |
| SERD | selective estrogen receptor degradation |
| SERM | selective estrogen receptor modulator |
| SG | survie globale |
| SPP | survie sans progression |
| βHCG | β human chorionic gonadotropin |
| THS | traitement hormonal substitutif |
| TML | tumeur à malignité limitée |
| TMMM | tumeurs mixtes mülleriennes/mésodermiques malignes |
| TNM | tumeur, nodes, metastases |
| TP53 | tumor protein 53 |
| VEGF | vascular endothelial growth factor |

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1 : Incidence et mortalité (histogrammes) du cancer du sein chez la femme de 1997 à 2017 en France métropolitaine et taux standardisés dans le monde correspondants (TSM) (courbes, échelle logarithmique) (3)..... | 6 |
| Figure 2 : Anatomie du sein (5)..... | 7 |
| Figure 3 : Sites de métastases les plus courants du cancer du sein (8)..... | 8 |
| Figure 4 : Distribution des mutations germinales identifiées chez les patientes ayant une prédisposition génétique au développement d'un carcinome mammaire (11)..... | 10 |
| Figure 5 : Principaux facteurs de risque du cancer du sein (13)..... | 12 |
| Figure 6 : Images de microscopie après coloration à l'hématoxyline et à l'éosine montrant les différents grades histologiques du cancer du sein (15)..... | 13 |
| Figure 7 : Les 5 sous-types moléculaires du cancer du sein (17) | 17 |
| Figure 8 : Résumé de la méthode semi-quantitative pour évaluer le grade histologique des cancers du sein (19)..... | 18 |
| Figure 9 : Guide d'autopalpation (23)..... | 19 |
| Figure 10 : Image d'un adénocarcinome mammaire lors d'une mammographie (10)..... | 21 |
| Figure 11 : L'action des rayonnements ionisants en radiothérapie (31) | 26 |
| Figure 12 : Les mécanismes d'action de l'hormonothérapie (21)..... | 28 |
| Figure 13 : Mode d'action des anti-aromatases | 29 |
| Figure 14 : Incidence et mortalité (histogramme) du cancer de l'ovaire chez la femme de 1997 à 2017 en France métropolitaine et taux standardisés dans le monde correspondants (TSM) (courbes, échelle logarithmique) (3)..... | 36 |
| Figure 15 : Coupe transversale d'un ovaire (38) | 37 |
| Figure 16 : Stade I du cancer de l'ovaire (51)..... | 47 |
| Figure 17 : Stade II du cancer de l'ovaire (51)..... | 47 |
| Figure 18 : Stade III du cancer de l'ovaire (51)..... | 48 |
| Figure 19 : Stade IV du cancer de l'ovaire (51)..... | 48 |
| Figure 20 : Kyste malin d'un ovaire observé par échographie endovaginale (54)..... | 50 |
| Figure 21 : Arbre décisionnel - bilan d'imagerie en cas de suspicion de cancer de l'ovaire, Haute Autorité de Santé (HAS) janvier 2010 (28)..... | 51 |
| Figure 22 : Représentations de la proportion de mutations germinales et tumorales des gènes impliqués dans la recombinaison homologe (57)..... | 59 |
| Figure 23 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de PARP (61)..... | 60 |
| Figure 24 : Multiples mécanismes de résistance aux inhibiteurs PARP (61) | 62 |
| Figure 25 : Parcours en génétique oncologique en vue d'une prescription d'un inhibiteur de PARP conditionnée par la présence d'une mutation BRCA constitutionnelle et/ou tumorale (63)..... | 65 |
| Figure 26 : Parcours en génétique oncologique en vue d'une prescription d'un inhibiteur de PARP conditionnée par la présence d'une mutation BRCA constitutionnelle (63) | 66 |
| Figure 27 : Organisation de l'étude Study 19..... | 68 |
| Figure 28 : Survie sans progression des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, traitées dans un groupe par olaparib et dans le deuxième par un placebo | 69 |
| Figure 29 : Organisation de l'étude..... | 72 |
| Figure 30 : Survie sans progression des patientes avec un cancer de l'ovaire BRCA muté, traitées dans un groupe par olaparib et dans le deuxième par un placebo | 73 |
| Figure 31 : Analyses de la survie sans progression par sous-groupes..... | 74 |

| | |
|--|----|
| Figure 32 : Organisation de l'étude NOVA..... | 82 |
| Figure 33 : Survie sans progression des patientes avec un cancer de l'ovaire avec mutation germinale du gène BRCA (A), sans mutation BRCA germinale mais HRD positive (B) et sans mutation BRCA germinale (C) traitées par niraparib ou un placebo | 83 |
| Figure 34 : Analyses de la survie sans progression par sous-groupes..... | 84 |

Liste des tableaux

| | |
|--|-----|
| Tableau 1 : Classification TNM (7 ^{ème} édition de 2010) de l'Union internationale contre le cancer et de l'American joint Committee on Cancer (16)..... | 14 |
| Tableau 2 : Stadification du cancer du sein (16) | 16 |
| Tableau 3 : Grade histopronostique de Scarff-Bloom-Richardson modifié par Elston et Ellis (20)..... | 18 |
| Tableau 4 : Protocoles de chimiothérapie dans le cancer du sein (20) | 31 |
| Tableau 5 : La classification histologique des tumeurs de l'ovaire selon l'Organisation Mondiale de la Santé (45)..... | 41 |
| Tableau 6 : Caractéristiques des cancers épithéliaux de l'ovaire (46)..... | 42 |
| Tableau 7 : Classification FIGO 2014 et correspondance avec la classification TNM/AJCC du cancer de l'ovaire, de la trompe ou péritonéal primitif, 2017 (8 ^{ème} édition) (52)..... | 46 |
| Tableau 8 : Récapitulatif des différentes études sur l'olaparib dans le cancer de l'ovaire..... | 77 |
| Tableau 9 : Récapitulatif de l'étude en cours sur l'olaparib dans le cancer de l'ovaire | 80 |
| Tableau 10 : Récapitulatif des différentes études sur le niraparib dans le cancer de l'ovaire..... | 86 |
| Tableau 11 : Récapitulatif des différentes études en cours sur le niraparib dans le cancer de l'ovaire..... | 89 |
| Tableau 12 : Récapitulatif de l'étude sur le rucaparib dans le cancer de l'ovaire | 90 |
| Tableau 13 : Récapitulatif de l'étude en cours sur le rucaparib dans le cancer de l'ovaire..... | 92 |
| Tableau 14 : Récapitulatif de l'étude portant sur l'évaluation de l'olaparib dans le cancer du sein..... | 93 |
| Tableau 15 : Récapitulatif de l'étude en cours sur l'olaparib dans le cancer du sein | 95 |
| Tableau 16 : Récapitulatif de l'étude en cours sur le rucaparib dans le cancer du sein | 96 |
| Tableau 17 : Récapitulatif des différentes études sur le talazoparib dans le cancer du sein..... | 97 |
| Tableau 18 : Récapitulatif des différentes études en cours sur le talazoparib dans le cancer du sein (1/2)..... | 100 |
| Tableau 19 : Récapitulatif des différentes études en cours sur le talazoparib dans le cancer du sein (2/2)..... | 102 |
| Tableau 20 : Récapitulatif des molécules et de leurs AMM dans le traitement du cancer de l'ovaire..... | 103 |
| Tableau 21 : Récapitulatif des molécules et de leurs AMM dans le traitement du cancer du sein..... | 105 |

Introduction

Les cancers du sein et de l'ovaire représentent un problème majeur de santé publique. Majoritairement lié à l'âge, le cancer du sein représente la première cause de cancer et de mortalité en France chez la femme. Le cancer de l'ovaire se situe à la 7^{ème} position des causes de cancer et en 4^{ème} cause de décès chez les femmes, majoritairement lié à l'imprégnation hormonale. Leurs diagnostics et leurs traitements ne cessent d'évoluer depuis plusieurs années, en lien avec le développement du diagnostic moléculaire et la compréhension des différents acteurs moléculaires impliqués dans ces cancers. De nouvelles thérapies dites ciblées sont apparues afin d'améliorer l'efficacité des soins et la qualité de vie des patients. Ces thérapies bloquent la croissance et la propagation de la tumeur, en visant plus spécifiquement les anomalies moléculaires présentes au niveau des cellules tumorales et épargnent les cellules saines. Les inhibiteurs de poly(ADP-ribose) polymérase (PARP) apparaissent comme de nouvelles thérapies ciblées qui sont en train de révolutionner la prise en charge des cancers féminins. En cas de déficit de la recombinaison homologue (mutations germinales ou tumorales des gènes *BRCA* (breast cancer) ou d'autres gènes impliqués dans la recombinaison homologue), les inhibiteurs de PARP bloquent les mécanismes de réparation moins fidèles qui prennent le relais et induisent ainsi l'apoptose des cellules tumorales.

La finalité de cette thèse est de dresser l'état actuel des connaissances concernant la prise en charge des patients avec un cancer du sein ou de l'ovaire, en s'intéressant tout particulièrement à la place des inhibiteurs de PARP. Dans la première partie, seront présentés les différentes caractéristiques des cancers du sein et de l'ovaire en évoquant leurs différentes classifications, leurs physiopathologies ainsi que leurs diagnostics et les principaux traitements actuels disponibles. Dans une deuxième partie, seront évoqués plus spécifiquement les inhibiteurs de PARP avec leur mécanisme d'action et leur évaluation dans le cadre d'essais cliniques ayant permis leurs autorisations de mise sur le marché (AMM) dans les cancers féminins.

I. Les cancers féminins

A. Cancer du sein

1. Données épidémiologiques

Le cancer du sein fait partie des cancers les plus fréquemment diagnostiqués dans le monde avec 1,7 million de cas chaque année. Ce nombre est estimé à 58 968 en France en 2017. Chez la femme, il représente la première cause de cancer et c'est également le plus mortel avec 11 900 décès par an, ce qui correspond à une part de décès par cancer chez la femme de 18,2% (1). On considère qu'une femme sur neuf aura un cancer du sein dans sa vie. L'âge moyen au diagnostic est de 61 ans. L'incidence, ainsi que la mortalité, ont diminué de 1,5% par an entre 2005 et 2012 grâce à la mise en place d'un programme de dépistage de masse du cancer du sein en 2004 (figure 1) (2).

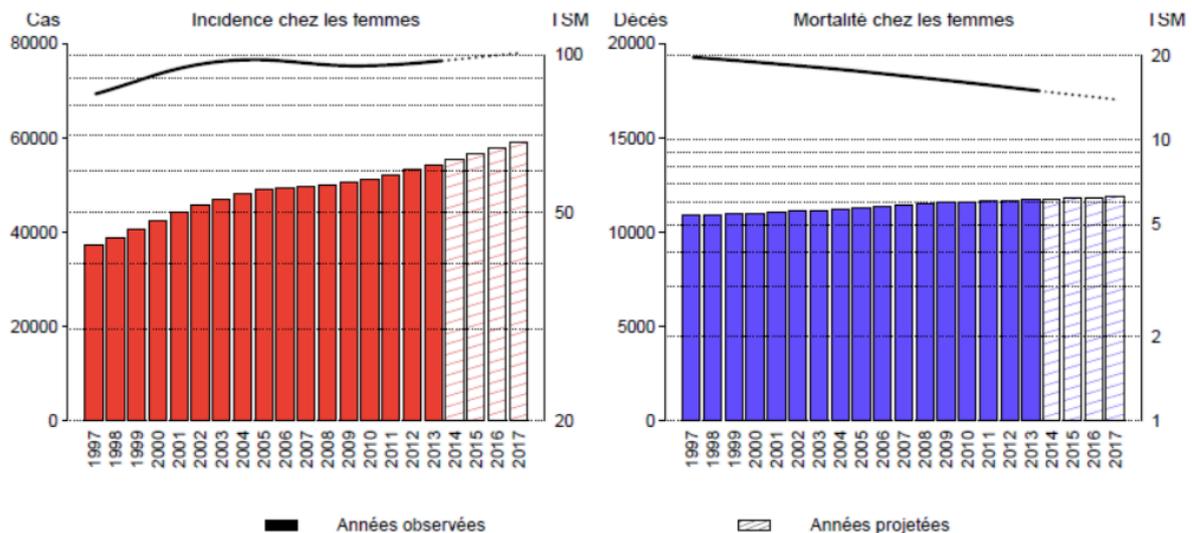


Figure 1 : Incidence et mortalité (histogrammes) du cancer du sein chez la femme de 1997 à 2017 en France métropolitaine et taux standardisés dans le monde correspondants (TSM) (courbes, échelle logarithmique) (3)

2. Physiologie du sein

Les seins se développent au moment de l'adolescence, grâce à deux hormones sexuelles : les œstrogènes et la progestérone.

Ils sont composés de plusieurs éléments : des lobes (entre 15 et 20) constitués de lobules, qui sécrètent le lait véhiculé grâce à des canaux lactifères ou galactophores jusqu'aux mamelons situés au milieu de l'aréole. Ces lobes sont quant à eux entourés de tissu adipeux (figure 2) (2).

Les glandes mammaires sont traversées par des vaisseaux sanguins et des vaisseaux lymphatiques. Ce sont des conduits reliés aux ganglions lymphatiques, entourant la zone mammaire, qui vont transporter la lymphe. On retrouve plusieurs ganglions : les ganglions sus-claviculaires (au-dessus de la clavicule), les ganglions axillaires (au niveau de l'aisselle, du creux axillaire), les ganglions infraclaviculaires ou sous-claviculaires (sous la clavicule) et les ganglions mammaires internes (à l'intérieur du thorax, autour du sternum) (4) (5).

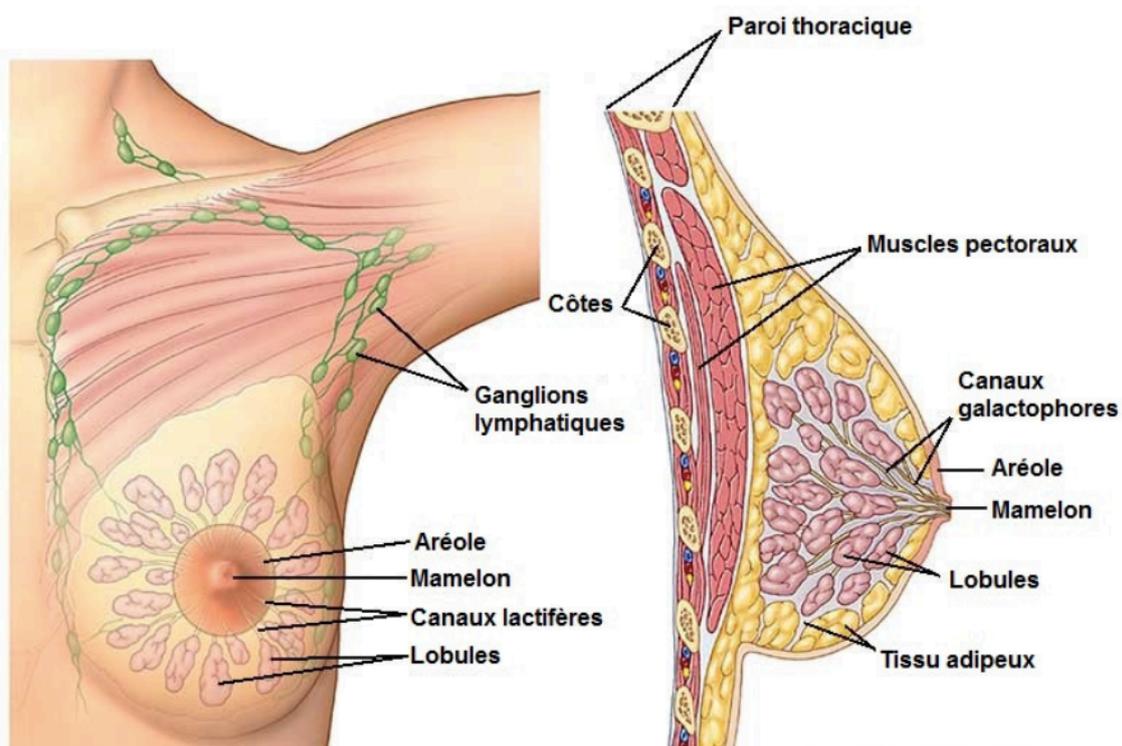


Figure 2 : Anatomie du sein (5)

3. Physiopathologie

On peut classer les cancers en deux principales catégories en fonction du tissu touché. Ils sont dits canaux lorsqu'ils se développent au niveau des canaux galactophores et lobulaires lorsqu'ils se développent au niveau des lobules.

Ces cancers peuvent être *in situ* (non infiltrants) ou infiltrants. Dans le cas d'un cancer non infiltrant, les cellules tumorales n'ont pas franchi la membrane basale (6) (7). Dans le cas d'un cancer infiltrant, les cellules tumorales ont envahi les tissus environnants. Les cellules vont se multiplier jusqu'à former un amas palpable au niveau du sein. Mais il est également possible que le cancer envahisse les ganglions lymphatiques ou forme des métastases ailleurs dans le corps. Les cellules cancéreuses vont migrer à distance à travers les vaisseaux sanguins ou lymphatiques vers différents organes, préférentiellement au niveau des poumons, du foie et des os (figure 3). Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) concerne 76% des cancers infiltrants.

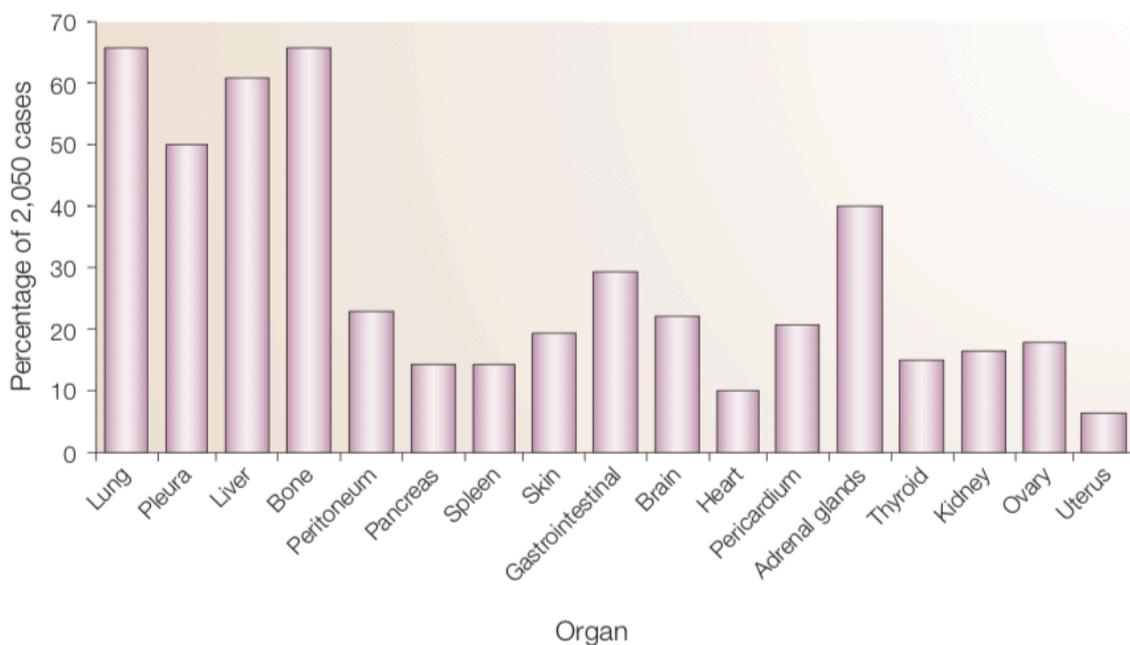


Figure 3 : Sites de métastases les plus courants du cancer du sein (8)

4. Facteurs de risque

a) Âge

L'un des facteurs de risque les plus importants dans le cancer du sein est le vieillissement. En effet, on constate un lien entre l'incidence de ce cancer et l'âge. On remarque qu'environ 71,2% et 99,3% des cas de cancer en Amérique ont été rapportés chez des femmes entre 40 et 60 ans. Le facteur âge étant très important, il est fortement recommandé de réaliser un dépistage par mammographie à partir de l'âge de 50 ans et ce tous les deux ans.

b) Prédisposition génétique

Des antécédents familiaux sont présents dans environ un quart des cancers du sein. Cela signifie que les personnes ayant un ou plusieurs apparentés atteints d'un cancer du sein, dans le cadre d'une prédisposition génétique, sont plus à risque d'en développer un eux également. Le risque est 1,75 fois plus élevé lorsqu'un parent est atteint et 2,5 fois plus élevé si deux ou plusieurs parents sont touchés. Ces prédispositions aux cancers sont liées à la présence de mutations germinales au niveau de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN (acide désoxyribonucléique) par recombinaison homologue tels que les gènes *BRCA1*, *BRCA2*, *PALB2* (partner and localizer of BRCA2), *ATM* (ataxia telangiectasia mutated) ou *RAD51C* (figure 4).

Les femmes porteuses d'une mutation germinale, au niveau du gène *BRCA1* ou *BRCA2*, peuvent avoir recours à une chirurgie préventive. On distingue deux situations : soit la patiente est indemne de tout cancer du sein, soit elle a déjà eu un cancer au niveau d'un sein, avec un risque d'atteinte controlatérale. L'objectif de cette chirurgie est de réaliser l'ablation d'un sein (en cas de risque d'atteinte controlatérale) ou des deux seins (pour les personnes à haut risque et indemnes de tout cancer du sein). Une consultation médicale et une mammographie seront réalisées. Si la chirurgie est recommandée, une mastectomie prophylactique sera alors envisagée ou une autre technique qui pourrait mieux convenir. Cette décision étant importante, une prise en charge psychologique est nécessaire pour la patiente afin qu'elle puisse faire le choix qui lui convient le mieux. Avant de faire ce choix, la patiente doit savoir que même si c'est une chirurgie lourde, la mastectomie est le meilleur choix dans la prévention d'un cancer du sein, chez une femme porteuse d'une mutation *BRCA1/2* (9) (10).

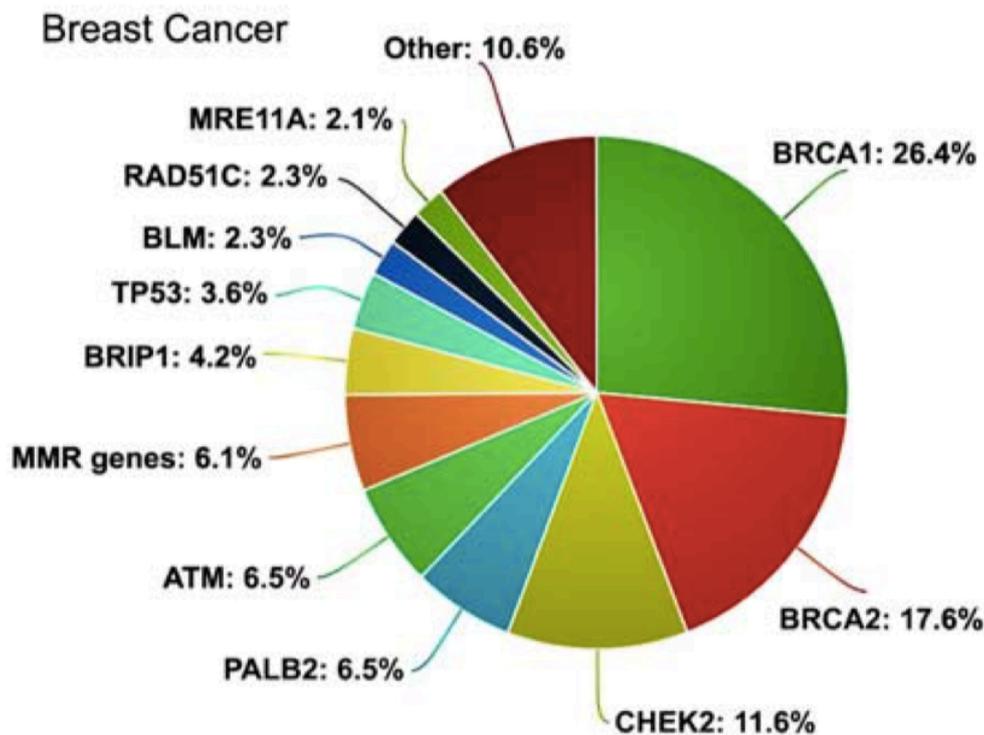


Figure 4 : Distribution des mutations germinales identifiées chez les patientes ayant une prédisposition génétique au développement d'un carcinome mammaire (11)

c) Facteurs hormonaux

Parmi les facteurs de risque du cancer du sein, on trouve également un âge précoce des premières règles : plus elles arrivent tard, moins il y a de risque de cancer pré-ménopause (9%) et post-ménopause (4%). Une ménopause tardive (un retard d'un an augmente le risque de 3%), une première grossesse à un âge tardif, une faible parité (chaque grossesse menée à terme diminue le risque de 3% de développer un cancer pré-ménopausique et de 12% pour un cancer post-ménopausique) peuvent augmenter les risques de développer ce cancer. Néanmoins, malgré cette protection à long terme, il semble qu'il y ait un risque à court terme, entre 0 et 5 ans après l'accouchement, de développer une tumeur surexprimant HER2 (Human Epidermal growth factor Receptors) due à une stimulation hormonale et aux stimuli pro-inflammatoires durant la cicatrisation.

On retrouve deux types d'estrogènes : les endogènes et les exogènes qui sont tous deux associés à un plus fort risque de cancer du sein. Les estrogènes endogènes sont

naturellement produits par les femmes en pré-ménopause, mais une ovariectomie permet de réduire le risque de développer cette maladie.

Contrairement aux œstrogènes précédemment cités, les exogènes sont retrouvés dans les contraceptifs oraux ainsi que dans les traitements hormonaux substitutifs (THS). Néanmoins, ce facteur de risque n'est pas continu dans le temps. En effet, si une femme arrête de prendre une contraception hormonale pendant plus de dix ans, elle ne présente pas plus de risque qu'une femme n'ayant jamais pris de contraception orale. Tout comme la prise de THS augmente le risque de cancer du sein, un arrêt pendant deux ans va permettre de diminuer fortement ce risque. Mais, en plus d'augmenter le risque de développer ce cancer, la prise de THS chez une patiente ayant déjà eu un cancer augmente le taux de récurrence. Avec la mise en évidence de ces effets indésirables, l'utilisation des THS a diminué.

Les effets cancérogènes des œstrogènes ont été séparés en deux voies. La première concerne une signalisation excessive via le récepteur aux œstrogènes (RE) ce qui aura pour but d'augmenter la prolifération cellulaire. La deuxième concerne le métabolisme oxydatif des œstrogènes vers des métabolites quinones, ce qui pourrait créer des espèces réactives de l'oxygène et provoquer des dommages oxydatifs à l'ADN (12).

d) Mode de vie

Certaines habitudes peuvent augmenter le risque de développer un cancer. Parmi celles-ci, on peut citer une consommation excessive d'alcool, qui peut augmenter le taux d'œstrogènes et ainsi activer de façon excessive les récepteurs aux œstrogènes et les voies de signalisation en aval. Une consommation excessive de graisses alimentaires, particulièrement saturées, est également mise en cause en tant que facteur de risque. Une consommation importante de viande rouge pourrait également accroître le risque, en raison de l'ingestion d'hormones exogènes administrées à certains bovins. De nombreux composants de la fumée de tabac sont également considérés comme cancérogènes. Le risque de développer un cancer est lié à l'âge de début du tabagisme, à sa durée et au type de tabac consommé. Le tabagisme passif est également à prendre en compte (figure 5).

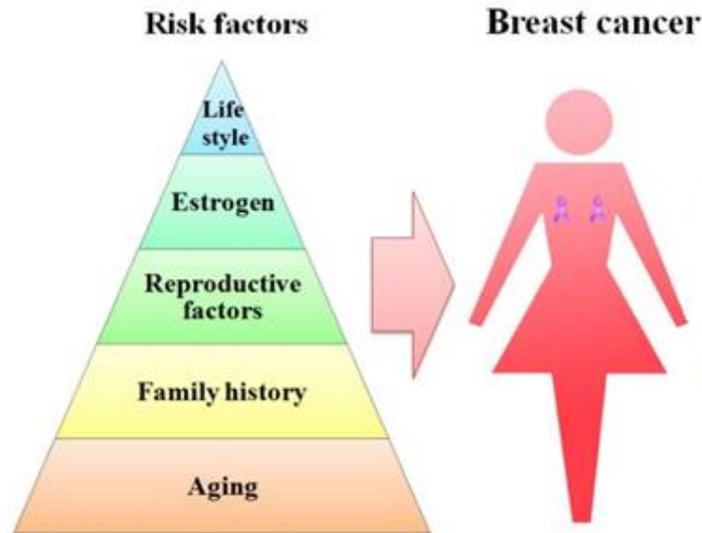


Figure 5 : Principaux facteurs de risque du cancer du sein (13)

5. Classifications des cancers du sein

Dans le cadre du cancer du sein, plusieurs classifications existent et prennent en compte différents paramètres.

a) Classification histologique par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

Les cancers du sein sont généralement classés en deux grandes catégories :

- Les cancers non invasifs représentent un cas sur quatre des cancers du sein. Parmi les cancers *in situ*, deux cancers sur cinq sont intracanaux.
- Les cancers du sein invasifs représentent trois cas sur quatre. Ils peuvent être de différents types histologiques : adénocarcinomes canaux infiltrants (qui est le type le plus fréquemment retrouvé, 75%), adénocarcinomes lobulaires infiltrants (10%), carcinomes tubuleux (1%), papillaires (1%), médullaires (5%) ou encore mucineux (2%) (figure 6) (2) (14).

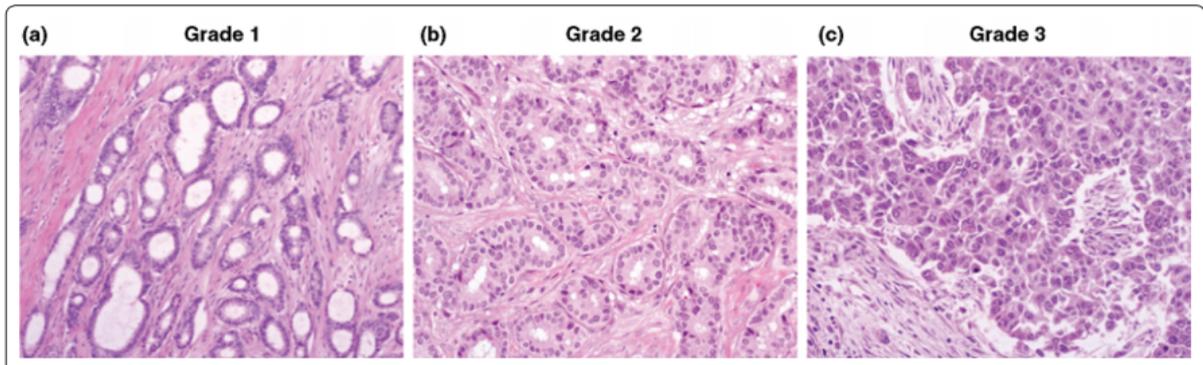


Figure 6 : Images de microscopie après coloration à l'hématoxyline et à l'éosine montrant les différents grades histologiques du cancer du sein (15)

- (a) Une tumeur bien différenciée (grade 1) qui démontre une homologie structurale élevée avec l'unité lobulaire normale du canal terminal du sein, la formation de tubules (> 75%), un degré léger de pléomorphisme nucléaire et un faible nombre de mitoses
- (b) Une tumeur moyennement différenciée (grade 2)
- (c) Une tumeur peu/pas différenciée (grade 3) avec un degré marqué de pléomorphisme cellulaire, des mitoses fréquentes et pas de formation de tubules (< 10%)

b) Classification TNM

La classification TNM est utilisée pour classer les tumeurs selon différents stades, en fonction de 3 critères étudiés (TNM). La lettre « T » représente la taille de la tumeur, la lettre « N » indique l'envahissement ou non des ganglions, et la lettre « M » la présence ou non de métastases (tableaux 1 et 2).

Tableau 1 : Classification TNM (7^{ème} édition de 2010) de l'Union internationale contre le cancer et de l'American joint Committee on Cancer (16)

Tumeur primaire (T)

| | |
|--------------------|--|
| Tx | La tumeur primitive ne peut pas être évaluée |
| T0 | La tumeur primitive n'est pas palpable |
| Tis | Carcinome <i>in situ</i> |
| Tis (DCIS) | Carcinome canalaire <i>in situ</i> |
| Tis (CLIS) | Carcinome lobulaire <i>in situ</i> |
| Tis (Paget) | Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente (la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur) |
| T1 | Tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension |
| T1 mic | Microinvasion ≤ 1 mm dans sa plus grande dimension |
| T1a | 1 mm < microinvasion ≤ 5 mm dans sa plus grande dimension |
| T1b | 5 mm < microinvasion ≤ 1 cm dans sa plus grande dimension |
| T1c | 1 cm < microinvasion ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension |
| T2 | 2 cm < tumeur ≤ 5 cm dans sa plus grande dimension |
| T3 | Tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension |
| T4 | Tumeur, quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b) |
| T4a | Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral |
| T4b | Œdème (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein |
| T4c | T4a + T4b |
| T4d | Cancer inflammatoire |

Ganglions régionaux (N)

| | |
|------------------|--|
| Nx | L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué (par exemple déjà enlevés chirurgicalement ou non disponibles pour l'analyse anatomopathologique du fait de l'absence d'évidement) |
| N0 | Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées |
| N0 (i-) | Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immuno-histochimique négative (IHC) |
| N0 (i+) | Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive avec des amas cellulaires ≤ 0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire) |
| N0 (mol-) | Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RT-PCR) |
| N0 (mol+) | Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RT-PCR) |
| N1mi | Micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm |
| N1 | Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique |
| N1a | Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires |
| N1b | Envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique |
| N1c | Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (N1a + N1b) |
| N2 | Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire |
| N2a | Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm |
| N2b | Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire |
| N3 | Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires, envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux |
| N3a | Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires |
| N3b | Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique |
| N3c | Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux |

RT-PCR : *Reverse transcriptase polymerase chain reaction* ; CMI : chaîne mammaire interne

Métastases (M)

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

Tableau 2 : Stadification du cancer du sein (16)

| Stade | Descriptif |
|------------|---|
| 0 | Carcinomes du sein <i>in situ</i> (N0M0) : <ul style="list-style-type: none"> • cancer canalaire <i>in situ</i> (CCIS) ; • cancer lobulaire <i>in situ</i> (CLIS). |
| | Maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente |
| I | Carcinome infiltrant dont le diamètre est ≤ 2 cm (T1, N0, M0) |
| II | Cancer infiltrant sans métastase à distance, dont le diamètre est > 2 cm, sans envahissement ganglionnaire (T2 ou T3, N0, M0) |
| | Cancer infiltrant sans métastase à distance, dont le diamètre est compris entre 0 et 5 cm avec 1 à 3 ganglions envahis (T0 à T2, pN1, M0) |
| IIIA | Cancer du sein infiltrant sans métastase à distance dont le diamètre est compris entre 0 et 5 cm (T0, T1, T 2) avec soit : <ul style="list-style-type: none"> • 4 à 9 ganglions envahis ou avec présence de métastases de la chaîne ganglionnaire mammaire interne apparente (ganglions qui sont cliniquement apparents) (pN2a) ; • sans ganglion axillaire envahi, mais avec présence de métastases dans la chaîne ganglionnaire mammaire interne (ganglions qui sont cliniquement apparents) (pN2b). |
| | Cancer infiltrant sans métastase à distance dont le diamètre est > 5 cm (T3) quel que soit l'envahissement ganglionnaire axillaire, avec 1 à 9 ganglions envahis \pm ceux de la chaîne ganglionnaire mammaire interne |
| Stade IIIB | Cancer du sein infiltrant quelle que soit sa taille (T4) avec envahissement de la paroi thoracique, ou de la peau, ou des deux |
| | Cancer infiltrant sans métastase à distance dont le diamètre est > 5 cm (T3) quel que soit l'envahissement ganglionnaire axillaire, avec 1 à 9 ganglions envahis \pm ceux de la chaîne ganglionnaire mammaire interne |
| Stade IIIC | Cancer du sein infiltrant, quelle que soit sa taille (T1, T2, T3, ou T4), avec atteinte ganglionnaire (N3) définie par : <ul style="list-style-type: none"> • plus de 10 ganglions axillaires envahis et atteinte des ganglions sous-claviculaires et/ou sus-claviculaires ; • atteinte conjointe des ganglions axillaires et mammaires internes. |
| Stade IV | Cancer du sein métastatique, quelle que soit sa taille (T) et l'atteinte ganglionnaire (N), avec métastases à distance (os, poumons, ganglions lymphatiques éloignés du sein) |

c) Classification moléculaire

Cette classification moléculaire a vu le jour grâce à différentes études qui ont eu recours à l'utilisation de puces à ADN ou microarrays, dans le but d'étudier l'expression des différents gènes et ARNm (acide ribonucléique messager). Dans cette classification, on distingue 2 grandes catégories, selon le niveau d'expression de certains gènes : les tumeurs de type luminal, exprimant les gènes caractéristiques des cellules épithéliales lumineales (incluant les récepteurs aux œstrogènes) et les tumeurs qui n'expriment pas ces gènes. La majorité des tumeurs font partie du type luminal. Dans ce groupe, on distingue le sous-type luminal A, avec une plus forte expression des récepteurs aux œstrogènes et le sous-type luminal B, avec une plus faible expression des récepteurs aux œstrogènes.

Parmi les tumeurs n'exprimant pas les gènes propres aux cellules épithéliales lumineales, on recense :

- Le sous-type ERBB2+ présentant une surexpression ou amplification du gène *erbb2/HER2*,

- Le sous-type basal : généralement RE- (récepteur aux œstrogènes) / RP- (récepteur à la progestérone) /HER2- exprimant les gènes caractéristiques des cellules basales et des cellules myoépithéliales. Il regroupe une grande partie des cancers du sein triple négatif,
- Le sous-type normal breast-like exprimant des gènes observés dans le tissu mammaire normal et le tissu adipeux (figure 7).

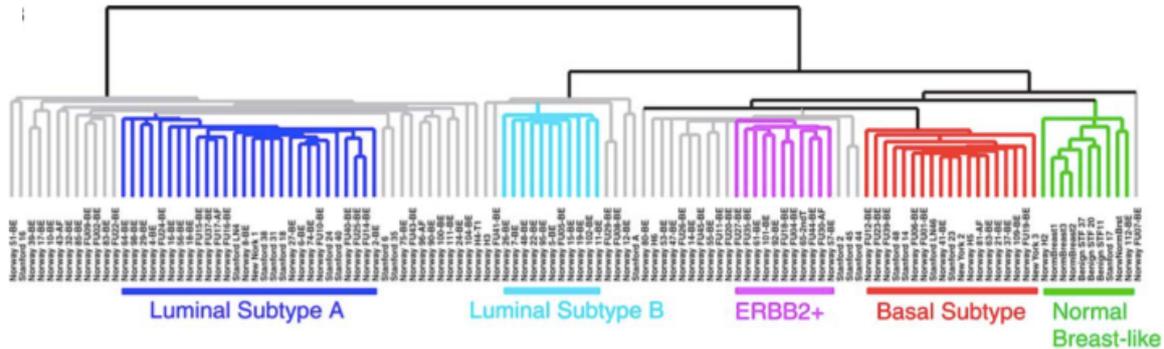


Figure 7 : Les 5 sous-types moléculaires du cancer du sein (17)

d) Grades histopronostiques

Le grade des cancers est défini d'après 3 critères : l'architecture, le noyau et l'activité mitotique. Un score est donc obtenu et va définir le grade histopronostique d'Elston-Ellis (EE) (score de Scarff-Bloom-Richardson (SBR) modifié). Le grade I correspond à un score entre 3 et 5 pour les tumeurs les moins agressives, le grade II entre 6 et 7 qui est un stade intermédiaire et le grade III entre 8 et 9 pour les tumeurs les plus agressives (figure 8) (tableau 3) (18).

| Feature | Score |
|---|-------|
| Tubule formation | |
| Majority of tumour (> 75%) | 1 |
| Moderate degree (10–75%) | 2 |
| Little or none (< 10%) | 3 |
| Nuclear pleomorphism | |
| Small, regular uniform cells | 1 |
| Moderate increase in size and variability | 2 |
| Marked variation | 3 |
| Mitotic counts | |
| Dependent on microscope field area (see Table 2) | 1–3 |

Figure 8 : Résumé de la méthode semi-quantitative pour évaluer le grade histologique des cancers du sein (19)

Tableau 3 : Grade histopronostique de Scarff-Bloom-Richardson modifié par Elston et Ellis (20)

| 1. Différenciation tubulo-glandulaire : proportion de tubes ou glandes dans la tumeur (en % de surface tumorale) | Score |
|---|-------------|
| >75 % : tumeur bien différenciée | 1 |
| 10 à 75 % : tumeur moyennement différenciée | 2 |
| <10 % : tumeur peu différenciée | 3 |
| 2. Pléomorphisme nucléaire : degré d'atypie apprécié sur la population tumorale prédominante | |
| Noyaux petits, réguliers, uniformes | 1 |
| Pléomorphisme modéré | 2 |
| Variations marquées de taille, de forme, avec nucléoles proéminents | 3 |
| Nombre de mitoses (à compter sur 10 champs au grossissement x400 ; valeurs définies pour un champ de 0,48 mm de diamètre ; calibrage du microscope nécessaire pour des champs différents) | |
| 0 à 6 mitoses | 1 |
| 7 à 12 mitoses | 2 |
| >12 mitoses | 3 |
| AU TOTAL | |
| Grade I | 3 ou 4 ou 5 |
| Grade II | 6 ou 7 |
| Grade III | 8 ou 9 |

6. Prise en charge des cancers du sein

a) Dépistage

En France, il est recommandé aux femmes de réaliser une autopalpation mammaire chaque mois, à partir de 20 ans et de subir un examen clinique des seins tous les

trois ans par un spécialiste entre 20 et 39 ans. Pour les femmes entre 40 et 50 ans, on recommande de réaliser ce même examen annuellement, en plus de réaliser une mammographie tous les deux ans en cas de présence d'un facteur de risque. Enfin, pour les femmes de plus de 50 ans et jusqu'à 74 ans, sans facteur de risque, un dépistage de masse par mammographie est organisé en France et ce, tous les deux ans (Annexe 1) (16) (21).

(1) Autopalpation des seins

L'objectif de cette méthode est de permettre à la personne qui réalise cet acte de remarquer les éventuels changements ou grosseurs au niveau de ses seins le plus rapidement possible. Dans l'idéal, cette autopalpation devrait être réalisée le même jour de chaque mois. A l'apparition d'un quelconque changement, il est recommandé de consulter un médecin dans les plus brefs délais (figure 9) (22).

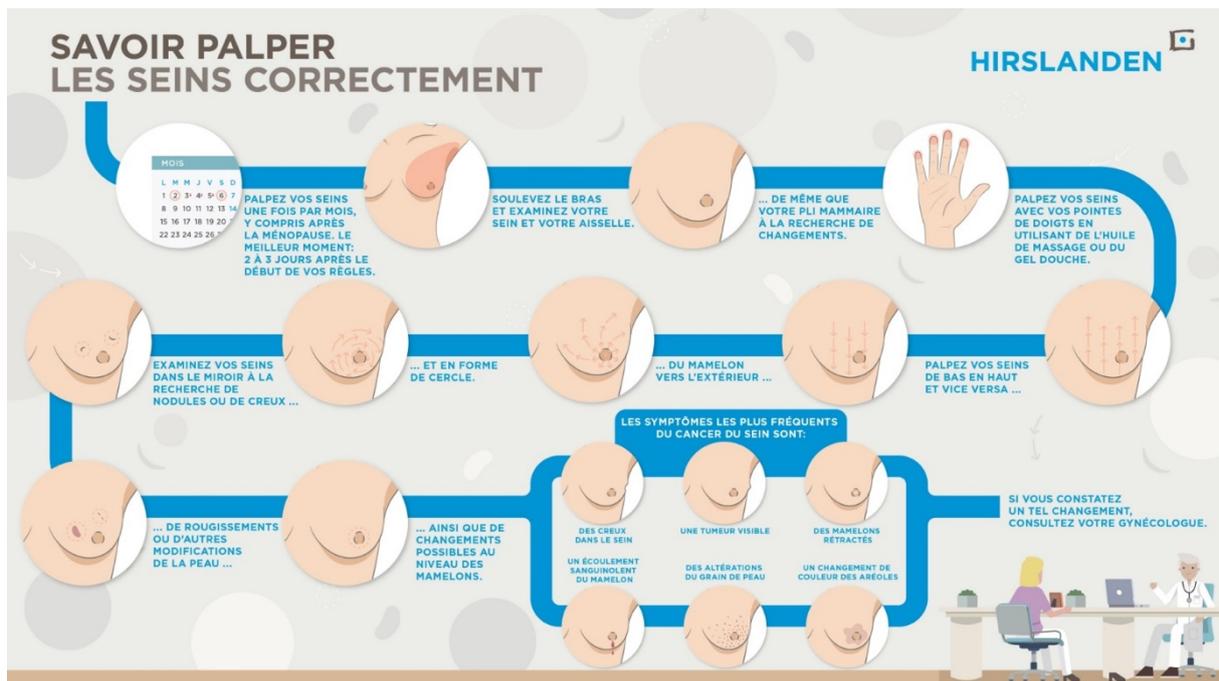


Figure 9 : Guide d'autopalpation (23)

(2) Examen clinique

Contrairement au précédent examen, celui-ci est réalisé par un professionnel. Il va commencer par regarder l'aspect global des seins ainsi que celui des mamelons. Une

palpation sera ensuite pratiquée pour vérifier la texture ainsi que l'apparition d'une grosseur. Le creux axillaire sera également examiné (20).

(3) Mammographie

La mammographie est l'examen de référence du dépistage de masse organisé en France. Il est recommandé une fois tous les deux ans pour toutes les femmes dès l'âge de 50 ans et jusqu'à 74 ans. Généralement, deux clichés sont réalisés pour chaque sein, mais un cliché supplémentaire peut être fait si besoin. En plus de la mammographie, un examen clinique sera réalisé. Ces examens seront entièrement pris en charge par l'assurance maladie. Malheureusement, en France, le taux de participation n'est que de 49% alors qu'un taux de 70% serait nécessaire pour parvenir à diminuer la mortalité liée à ce cancer (21).

b) Diagnostic

(1) Examen clinique

Les symptômes du cancer du sein ne sont pas spécifiques. Un examen clinique est vivement recommandé en cas d'apparition d'une grosseur dans un sein, un changement de forme, de dimension, de pigmentation, de texture d'un sein, un ganglion axillaire dur, un écoulement par le mamelon ou encore une rétractation irréversible du mamelon (15). Le médecin interrogera la patiente sur ses antécédents familiaux de cancer. Ensuite vient la palpation des aires ganglionnaires proches du sein (axillaires et sus-claviculaires). En plus de cet examen clinique, le médecin peut prescrire un bilan biologique (20).

(2) Imagerie

(a) Mammographie

La mammographie (face et oblique) est réalisée en première intention en cas de suspicion de cancer du sein. Cet examen permet d'identifier d'éventuelles lésions, des distorsions architecturales et des calcifications (10). En cas de lésions, le profil est

nécessaire pour en savoir plus sur l'anomalie et les microcalcifications (figure 10) (20). Les images mammographiques sont classées en six catégories, selon le système BIRADS de l'American College of Radiology (ACR), en fonction du caractère pathologique ou bénin de la lésion (Annexe 2) (24).

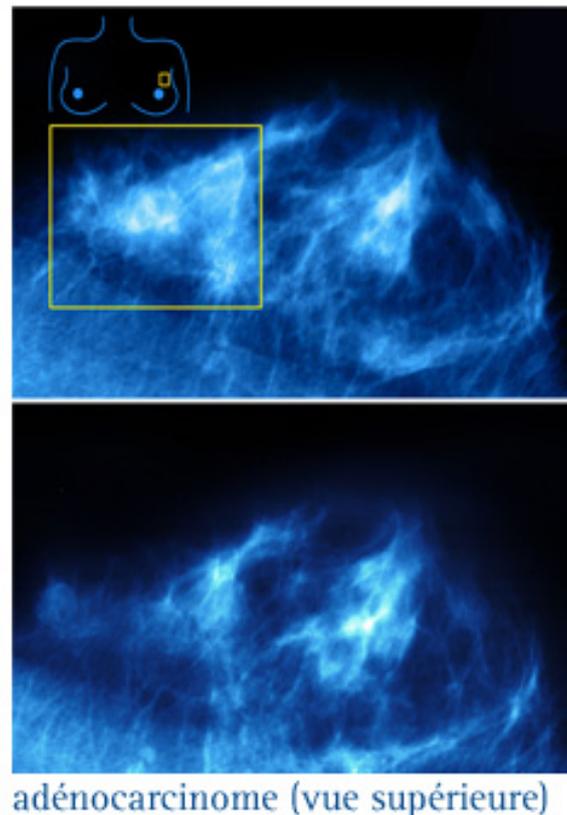


Figure 10 : Image d'un adénocarcinome mammaire lors d'une mammographie (10)

(b) Échographie mammaire et ganglionnaire

Lors d'une échographie mammaire, on utilise des ultrasons qui produisent des images de l'intérieur du sein. C'est un examen indolore, fait en complément de la mammographie, lorsqu'une anomalie est mise en évidence. L'objectif de cet examen est de mesurer la lésion, de définir la localisation, la profondeur mais aussi la distance au mamelon. Pour cela, le radiologue applique un gel spécial afin d'obtenir un contact optimal de la sonde sur la peau, pour une meilleure visibilité et une image de qualité. Néanmoins, la détection d'anomalies ne suffit pas pour confirmer ou infirmer la présence d'un cancer. Dans ce cas, d'autres examens seront effectués pour préciser le diagnostic (25). Pour l'échographie ganglionnaire, en cas de ganglion suspect, on

réalise un prélèvement percutané. Cette échographie est préférentiellement faite avant tout prélèvement au niveau de la tumeur (20).

(c) IRM (imagerie par résonance magnétique)

Elle apporte des informations que la mammographie ne donne pas et permet de déceler des lésions non palpables. L'IRM peut être réalisée en cas de suspicion de tumeur ou de tumeur connue. Cet examen est utilisé pour définir l'étendue de la lésion présente mais aussi pour déterminer la propagation aux ganglions ou pour évaluer la réponse au traitement. L'IRM a une sensibilité de 100% et une spécificité de 91,7%, avec une précision de 92,2% dans le diagnostic de cancer du sein. La mammographie a seulement une sensibilité de 80,7%, une spécificité comprise entre 94 et 97% et une précision de 78,3%. Malgré ces chiffres, ce n'est actuellement pas un examen de routine dans le cadre du dépistage car elle induit de nombreux faux positifs (10) (21).

(3) Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique est le seul examen permettant de poser le diagnostic. Cet examen peut être fait soit par microbiopsie, soit par macrobiopsie percutanée. La biopsie est réalisée en cas de lésions suspectes et/ou palpables ou en cas d'images classées ACR 4 ou 5 lors de la mammographie. Un examen immunohistochimique permet de définir le statut des récepteurs hormonaux et de savoir s'il y a une surexpression de la protéine HER2 (16). En plus de cela, on évalue l'antigène Ki67 en tant que facteur pronostique, pour orienter le choix du traitement adjuvant, mais aussi en tant que facteur prédictif de la réponse à un traitement néoadjuvant chez une patiente avec un cancer du sein RE+ et HER2- (26).

Il est réalisé en biologie moléculaire afin d'identifier des cibles moléculaires potentiellement actionnables. L'objectif est l'orientation vers une médecine personnalisée, avec un accès aux thérapies ciblées selon les anomalies retrouvées dans la tumeur. Il s'agit d'une signature de la tumeur. Le diagnostic moléculaire se réalise à partir d'un échantillon tumoral (biopsie tissulaire ou biopsie liquide). Il est recommandé de le réaliser le plus tôt possible à partir du diagnostic du cancer. Les

résultats sont obtenus en 2 à 3 semaines via trois techniques : l'immunohistochimie, l'hybridation in situ et le séquençage de l'ADN ou de l'ARN (27).

A la fin de cet examen, l'anatomopathologiste rédige un compte-rendu complet qui sera transmis au médecin ayant prescrit ou pratiqué cet examen (28) (29).

(4) Diagnostic moléculaire de la tumeur

Le diagnostic moléculaire est principalement réalisé par les techniques de PCR (polymerase chain reaction) ou de séquençage, à partir d'acides nucléiques extraits de la tumeur. La technique de PCR est ciblée et rapide, permettant d'obtenir les résultats en moins d'une journée. Alors que le séquençage permet une analyse plus exhaustive (analyse simultanée de plusieurs gènes en même temps) avec des résultats en 3 à 5 jours.

c) Pronostic

Le pronostic du cancer dépend de plusieurs facteurs qui permettront également de définir un traitement adapté. Ces critères sont la taille de la tumeur, si elle est inférieure ou supérieure à 1 cm, si les ganglions sont touchés et s'ils le sont leur nombre, l'âge de la patiente et enfin le grade de la tumeur. Une surexpression du récepteur HER2, mais aussi l'expression des récepteurs hormonaux (aux œstrogènes et à la progestérone) sont aujourd'hui associés à un meilleur pronostic, en raison des thérapies spécifiques existantes (ou possibles).

Le taux de survie des patientes atteintes ne cesse d'augmenter depuis de nombreuses années, en raison du développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. Le taux à 5 ans est d'environ 88% et celui à 10 ans de 40 à 78% (21).

d) Options thérapeutiques

Le traitement sera adapté au cas par cas, en fonction de la patiente (âge, antécédents, état de santé), de son cancer (stade, localisation, caractéristiques immunohistochimiques et moléculaires) mais aussi du choix de la patiente. Pour

décider du traitement le mieux adapté à chaque patiente, une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP), réunissant les différents professionnels de santé en charge de cette patiente, sera programmée. Suite à cette réunion, les spécialistes lui proposeront un plan personnalisé de soins (PPS) ou de participer à un essai clinique si la patiente répond aux critères d'inclusion. Dans l'idéal, une RCP est recommandée avant et après la chirurgie, pour déterminer l'intervention la mieux adaptée et la nécessité de traitements complémentaires (21).

Pour ces raisons et parce que tous les cancers ne sont pas identiques, plusieurs traitements sont possibles. Un traitement locorégional (chirurgie, radiothérapie) est privilégié dans le cas de cancers localisés. Il existe aussi des traitements systémiques (chimiothérapie, hormonothérapie, radiothérapie métabolique, immunothérapie, thérapie ciblée) qui seront utilisés en cas de fort risque de récurrence, de métastases ou de maladie résiduelle ou lorsque les traitements locorégionaux ne peuvent pas être utilisés sur certaines zones. Ils peuvent aussi être utilisés en amont de la chirurgie radiothoracique (en situation néoadjuvante). Leur action s'étend au-delà des seins et des ganglions et ils ont pour cibles toutes les cellules cancéreuses présentes dans le corps.

(1) Chirurgie

Dans le cas d'un cancer du sein invasif à un stade précoce, la mastectomie radicale est le traitement recommandé. Néanmoins, la chirurgie mammaire conservatrice est de plus en plus pratiquée en retirant uniquement la tumeur et non l'ensemble du tissu mammaire. Ce choix permet notamment une meilleure acceptation des patientes car le résultat esthétique est meilleur. Pour bénéficier de cette chirurgie conservatrice, il ne faut pas présenter un cancer diffus ou multicentrique, ou une anomalie mammographique d'apparence maligne après la chirurgie, n'avoir eu aucune radiothérapie antérieure au sein ou à la paroi thoracique et que la tumeur soit localisée (une grosse tumeur dans des petits seins est une contre-indication relative à une chirurgie conservatrice.) La mastectomie radicale a un taux de réussite très élevée chez les patientes à un stade précoce. Pour une femme avec un haut risque de récurrence locale elle n'est pas conseillée. La mastectomie est également recommandée

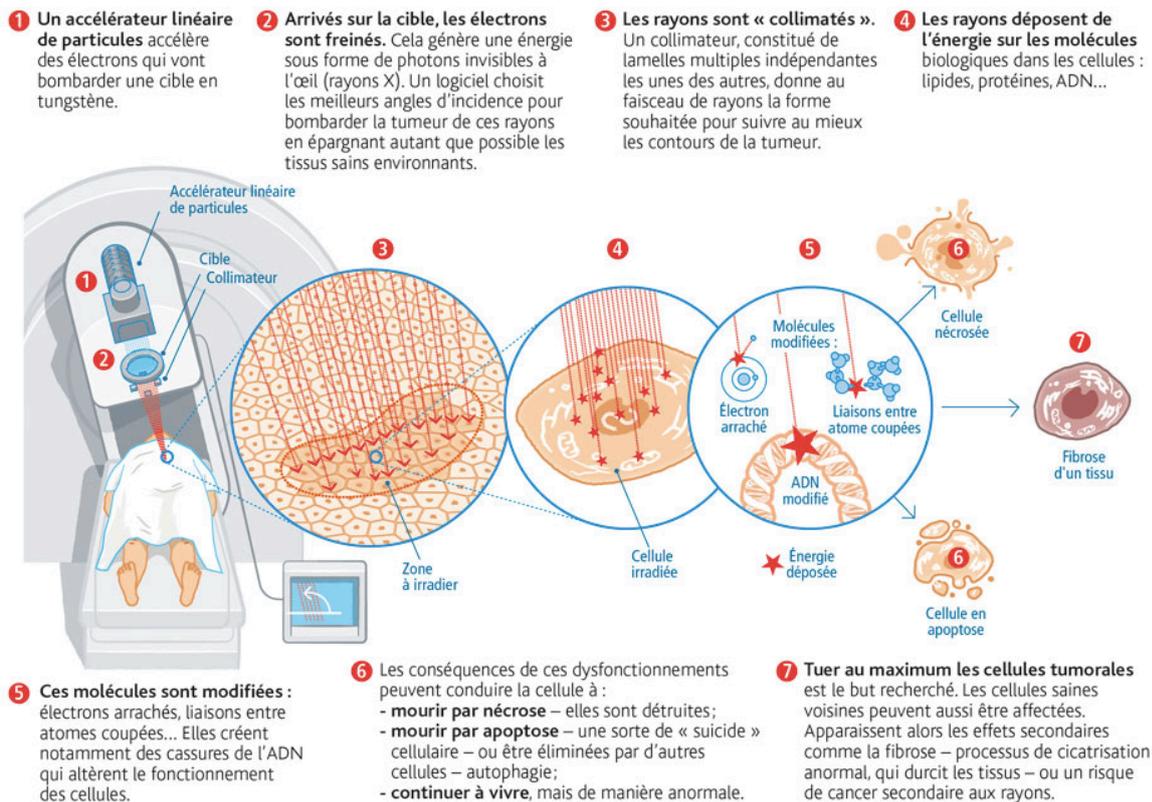
en cas de contre-indication à la radiothérapie ou de choix personnel de la patiente (30).

Dans le cas d'une chirurgie, une reconstruction mammaire est envisageable. Cette reconstruction dépend de plusieurs facteurs, comme de l'état de santé global de la personne, et du stade du cancer. D'autres facteurs sont propres à la patiente. La taille de ses seins naturels, la taille des implants ou des seins reconstruits et la quantité de tissus dont la patiente dispose pour cette opération (dans le cas de reconstruction mammaire autologue). Il est possible que les femmes plus maigres n'aient pas suffisamment de tissus pour réaliser cette procédure.

Une fois les critères validés, il reste plusieurs options à la patiente : soit une reconstruction mammaire immédiate, soit une reconstruction retardée ou encore la pose d'une prothèse externe. Certaines choisissent de ne faire aucune reconstruction (10).

(2) Radiothérapie

La radiothérapie consiste en l'utilisation de rayonnements ionisants permettant de léser l'ADN et ainsi induire la mort cellulaire. Deux techniques sont possibles : la radiothérapie externe et la radiothérapie interne ou curiethérapie.



© Antoine Dagan/Citizen Press/IRSN/Magazine Repères

Figure 11 : L'action des rayonnements ionisants en radiothérapie (31)

La radiothérapie externe utilise de fortes doses de rayonnements ionisants (20 à 80 grays), pour éliminer la tumeur en passant par la peau et les tissus mais en préservant les cellules saines. Les rayons vont empêcher les cellules malignes de survivre ou de se diviser. Néanmoins, plusieurs séances sont nécessaires et reposent sur le principe de l'étalement et du fractionnement des doses. La radiothérapie est habituellement administrée 1 fois par jour durant 6 à 7 semaines (figure 11).

La radiothérapie interne ou curiethérapie a été découverte en premier. Les rayonnements émis sont de type alpha et bêta. Ils sont courts avec un fort débit et une forte dose, visant la tumeur et protégeant les cellules saines autour. Ils sont utilisés au plus près de la tumeur voire à l'intérieur. Dans ce cas, la radiothérapie est administrée pendant 1 à 5 jours (31).

La radiothérapie peut être pratiquée seule ou en association avec d'autres traitements. A savoir que si la patiente bénéficie d'une chirurgie, celle-ci sera pratiquée en amont des rayons. On parlera alors d'une radiothérapie adjuvante (10).

Usuellement, après une chirurgie conservatrice, on réalise une radiothérapie du sein entier pour traiter une éventuelle maladie subclinique. En effet, cette radiothérapie couplée à une chirurgie, diminue radicalement le taux de récurrence locale à 5 ans et réduit le risque de mortalité à 15 ans (30).

(3) Hormonothérapie

L'hormonothérapie est indiquée uniquement dans le cas de cancers hormono-dépendants, exprimant les récepteurs hormonaux aux œstrogènes et à la progestérone et dont la prolifération cellulaire est stimulée par ces hormones (Annexes 3 et 4). Un cancer du sein est dit hormonodépendant (RH+) s'il y a expression des RE et/ou des RP sur plus de 10% des cellules malignes. Ce type de cancer est de bon pronostic, généralement meilleur que pour les autres cancers. Le principe de l'hormonothérapie est donc de faire obstacle à l'effet stimulant des hormones sur les cellules cancéreuses, soit en bloquant la synthèse des hormones soit en inhibant leur liaison aux récepteurs hormonaux. Ce traitement est systémique car il ne permet pas seulement de détruire la tumeur primaire, mais toutes les cellules cancéreuses du corps. Avant l'initiation d'un traitement par hormonothérapie, un bilan du statut hormonal sera réalisé, car le traitement ne sera pas le même chez une femme en ménopause ou non. Dans la majorité des cas, elle est utilisée en tant que traitement adjuvant après une chimiothérapie et une radiothérapie si les critères sont respectés. La durée standard du traitement sera de 5 ans. Plus rarement, elle peut être utilisée en tant que traitement néo-adjuvant chez une femme ménopausée ou ne pouvant pas être traitée par chimiothérapie. Le traitement sera administré pendant 12 mois maximum dans ce cas. Avant de débiter ce traitement, une ostéodensitométrie et un bilan lipidique seront réalisés.

les mécanismes d'action de l'hormonothérapie

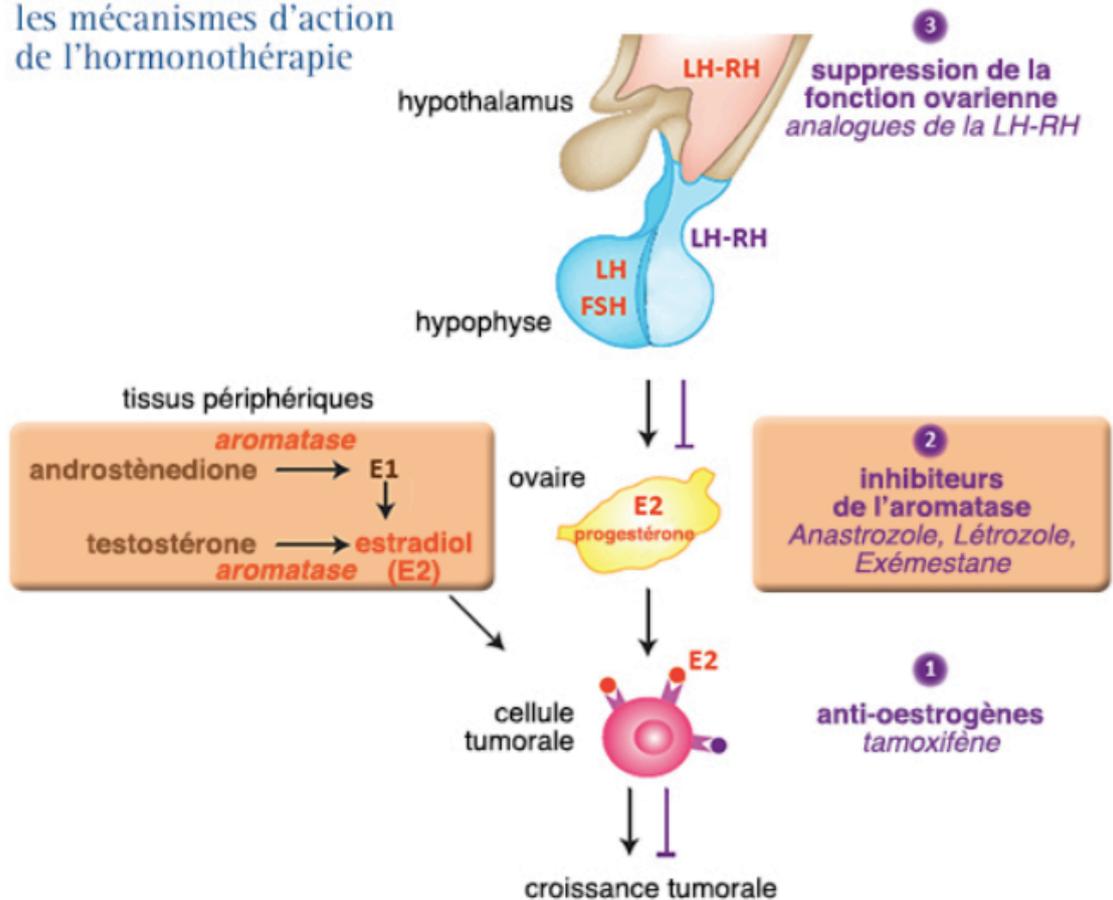


Figure 12 : Les mécanismes d'action de l'hormonothérapie (21)

- (1) Les anti-œstrogènes bloquent les récepteurs aux œstrogènes au niveau de la cellule tumorale
- (2) Les inhibiteurs de l'aromatase agissent au niveau de l'ovaire et inhibent la conversion de l'androstènedione et de la testostérone en œstrogènes
- (3) Les analogues de la LH-RH (lutéinostimuline) inhibent la production des gonadotrophines (FSH (hormone folliculostimulante) et LH (hormone lutéinisante) au niveau hypophysaire aboutissant à une inhibition de la synthèse des œstrogènes par les ovaires.

Pour priver les cellules tumorales de la stimulation hormonale, plusieurs options existent (figure 12) :

- Une suppression de la synthèse ovarienne par des analogues LH-RH chez les patientes non ménopausées ou par des inhibiteurs de l'aromatase chez les patientes ménopausées,
- La modulation ou l'inhibition des récepteurs aux œstrogènes par un *Selective Estrogen Receptor Modulator* (SERM) comme le Tamoxifène, ou par un *Selective Estrogen Receptor Degradation* (SERD) comme le Fulvestrant.

- Tamoxifène

Il s'agit d'une anti-hormone qui va bloquer les récepteurs aux œstrogènes et empêcher le 17 bêta-œstradiol de se fixer. C'est une molécule particulière avec une double action : antagoniste pour les tissus de la glande mammaire et agoniste pour les tissus osseux et les tissus de l'endomètre. Ce traitement permet une survie sans récurrence à 15 ans de 13%, une augmentation de la survie globale de 9% mais aussi une diminution du nombre de cancers du sein opposé. La dose utilisée est de 20 mg/jour sous forme d'un comprimé pendant 5 ans.

- Inhibiteurs de l'aromatase

L'aromatase est une enzyme qui permet la conversion chimique d'androstènedione en œstrogènes, car après la ménopause la production d'œstrogènes par les ovaires diminue. On la retrouve dans divers tissus, dont le sein. Le rôle des inhibiteurs de l'aromatase est donc de bloquer l'aromatation des androgènes en œstrogènes. Il existe des inhibiteurs stéroïdiens et des non stéroïdiens. Ce traitement est utilisé pour les patientes ménopausées, avec un cancer du sein exprimant les récepteurs hormonaux.

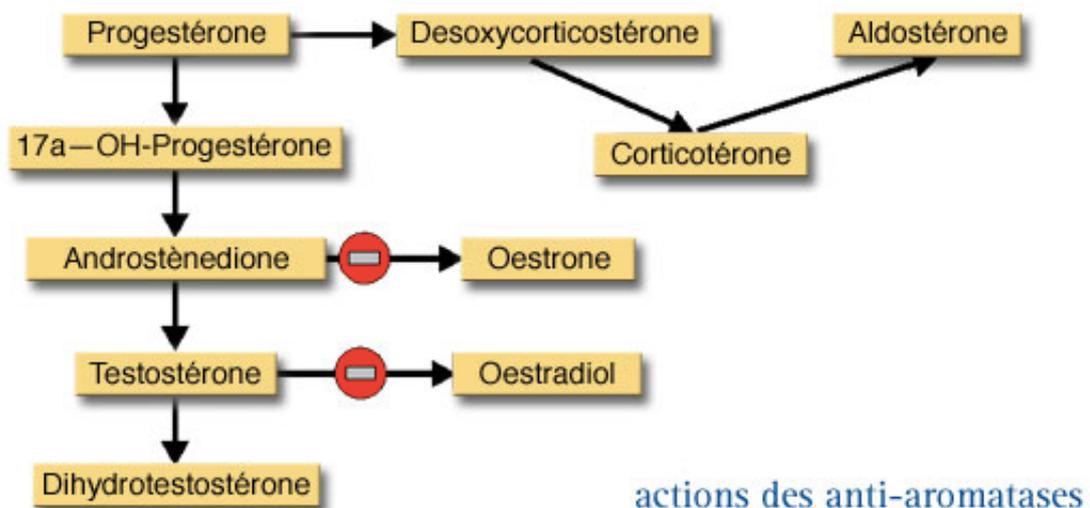


Figure 13 : Mode d'action des anti-aromatases

Les anti-aromatases empêchent la conversion d'androstènedione en œstrone et de la testostérone en œstradiol (figure 13).

(4) Chimiothérapie

La chimiothérapie est un traitement de référence des cancers avec envahissement ganglionnaire ou d'une tumeur supérieure à 1 cm. Le choix de la chimiothérapie et les protocoles utilisés sont adaptés pour chaque femme. La chimiothérapie sera définie à partir d'informations sur la patiente comme son âge, son état de santé global, ses antécédents ou traitements actuels, mais aussi par rapport à des informations sur le cancer, comme son grade ou son stade. Elle peut être utilisée seule ou en association (Annexe 5) (10) (21).

La chimiothérapie a divers objectifs. Elle permet de stopper la propagation des cellules cancéreuses, de ralentir leur croissance, d'éliminer les éventuelles cellules qui auraient déjà migré dans d'autres parties du corps, mais aussi de soulager les patientes de leurs symptômes. Ce traitement peut intervenir à tout moment dans la prise en charge d'un cancer du sein car elle peut suivre ou précéder une chirurgie (3 à 6 semaines après une chirurgie), mais également être utilisée seule ou en combinaison avec d'autres thérapeutiques. Dans le cas où elle est utilisée après un autre traitement, elle sera dite adjuvante. Si elle est préconisée en amont de la chirurgie, elle sera dite néo-adjuvante et permettra de diminuer la taille de la tumeur avant qu'elle ne soit retirée.

Ce traitement est le plus souvent une association de plusieurs médicaments ayant différents mécanismes d'action pour agir en synergie. En général, les oncologues recommandent une association de différents médicaments à faibles doses, plutôt qu'une seule molécule à forte dose. Cette préférence est due aux effets indésirables moins fréquents. Néanmoins, ces médicaments vont passer dans le sang et ainsi toucher toutes les cellules du corps qui se divisent rapidement, saines ou non.

Deux types de chimiothérapie peuvent être proposés : une chimiothérapie intensive où les doses sont plus fortes et une chimiothérapie dense avec des cures plus rapprochées.

Une chimiothérapie est organisée sous forme de cures (en général entre quatre et six) avec des périodes de repos de trois semaines en moyenne pour permettre

principalement aux lignées cellulaires hématologiques de se régénérer (globules blancs, globules rouges, plaquettes). Par conséquent, la totalité de la chimiothérapie dure de 4 à 6 mois.

Différents médicaments sont utilisés dans le cancer du sein. On retrouve principalement :

- Les anthracyclines (adriamycine, doxorubicine, épirubicine), qui s'intercalent entre les bases adjacentes de l'ADN et bloquent ainsi la réplication et la transcription (32).
- Les taxanes (docétaxel, paclitaxel), des agents antimétabolites qui inhibent la dépolymérisation des microtubules et viennent bloquer la mitose.
- Le cyclophosphamide, un alkylant de la famille des moutardes azotées. C'est un agent alkylant bifonctionnel qui empêche la transcription et la réplication de l'ADN.
- Le 5-fluorouracile, un antimétabolite analogue de la pyrimidine, agissant au niveau de la phase S du cycle cellulaire, qui inhibe la thymidylate synthase et bloque ainsi la synthèse de la thymine, une base essentielle à la synthèse d'ADN (33).

Ces médicaments sont utilisés sous forme de protocoles thérapeutiques. Habituellement on utilise quatre schémas thérapeutiques (tableau 4).

Tableau 4 : Protocoles de chimiothérapie dans le cancer du sein (20)

| | |
|--|---|
| Tumeur sans surexpression de HER2 | |
| 3 (F)EC 100 – 3 docétaxel 4 AC – 4 docétaxel 4 AC – 12 paclitaxel hebdomadaire | |
| Options | 4 docétaxel cyclophosphamide (TC) 6 docétaxel cyclophosphamide (TC) 6 (F)EC 100 4 (F)EC 100 6 FEC |

| Tumeur avec surexpression HER2 | |
|---|---|
| 3 (F)EC 100 – 3 docétaxel + trastuzumab 4 AC – 12 paclitaxel + trastuzumab 6 carboplatine – docétaxel + trastuzumab | |
| Options | 4 docétaxel cyclophosphamide + trastuzumab 6 docétaxel cyclophosphamide + trastuzumab 12 paclitaxel hebdomadaire + trastuzumab |

Abréviations :

- *F* : 5-fluorouracile
- *E* : épirubicine,
- *C* : cyclophosphamide
- *A* : doxorubicine

Dans le cas du cancer du sein, l'administration la plus fréquente est la voie intraveineuse.

Un traitement par chimiothérapie engendre de nombreux effets indésirables en fonction des molécules utilisées, de leurs posologies mais aussi de la durée du traitement. Ces effets peuvent varier en fonction de la patiente, car toutes les femmes ne réagissent pas de la même façon. Chez une patiente approchant de la ménopause, les risques de développer une ménopause prématurée avec les effets secondaires qui lui sont liés sont accrus. Certaines molécules utilisées peuvent également engendrer des anomalies congénitales. C'est pour cette raison qu'un traitement par chimiothérapie durant une grossesse n'est pas possible.

On notera que les principales cellules touchées par les molécules sont celles de la moelle osseuse, du sang, des follicules pileux, des voies digestives ainsi que les cellules reproductrices (10) (21).

(5) Les thérapies ciblées

Ces thérapies ciblent préférentiellement certaines anomalies moléculaires présentes au sein des cellules tumorales.

Elles permettent de viser une caractéristique particulière de la cellule cancéreuse et ainsi empêcher sa prolifération. De ce fait, ces thérapies sont très sélectives vis-à-vis des cellules tumorales et induisent donc très peu d'effets indésirables, comparativement aux chimiothérapies. La base des thérapies ciblées repose sur le diagnostic moléculaire de chaque tumeur, pour définir son profil et ainsi la meilleure catégorie de thérapie à utiliser. Encore une différence avec les autres thérapeutiques, ces thérapies ne visent pas une localisation de cancer mais ses caractéristiques moléculaires. Ainsi, un même traitement peut servir pour divers cancers. Schématiquement, les thérapies ciblées se divisent en familles : les anticorps monoclonaux, qui ciblent le domaine extracellulaire des récepteurs HER à la surface des cellules, les inhibiteurs de kinases qui ciblent le domaine kinase intracellulaire de ces récepteurs ou des acteurs des voies de signalisation intracellulaire, et les inhibiteurs de PARP qui ciblent les mécanismes de réparation de l'ADN.

(a) Anticorps monoclonaux anti-HER2

Sont utilisées les thérapies ciblant HER2, telles que le trastuzumab qui est le premier anticorps monoclonal utilisé chez les femmes avec un cancer du sein métastatique ou précoce, surexprimant la protéine HER2. Son objectif est de bloquer le récepteur du facteur de croissance épidermique, la protéine transmembranaire HER2/neu, qui agit en stimulant la prolifération des cellules. Dans les cancers du sein métastatiques, il peut être utilisé en monothérapie chez une femme ayant déjà reçu au moins deux protocoles de chimiothérapie ou en association avec le paclitaxel ou le docétaxel ou encore avec un inhibiteur de l'aromatase (dans le cas de tumeur exprimant les récepteurs hormonaux). Un conjugué anticorps médicament (ADC), associant le trastuzumab à l'emtansine (agent cytotoxique), peut également être utilisé. L'anticorps monoclonal permet dans ce cas la sélectivité d'action vis-à-vis des cellules tumorales surexprimant HER2, tandis que l'emtansine permet de tuer les cellules en agissant sur les microtubules, une fois l'ADC internalisé dans la cellule tumorale. Le trastuzumab-

emtansine est utilisé en monothérapie sous certaines conditions. Il faut que la patiente ait un cancer HER2 positif et métastatique ou avancé, précédemment traité par du trastuzumab et par un taxane. Le pertuzumab peut également être utilisé. Il agit aussi sur la protéine HER2 mais pas sur le même domaine extracellulaire que le trastuzumab. Cette molécule est employée en association avec le trastuzumab et le docétaxel dans le traitement de patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou localement récidivant, non résécable HER2 positif, n'ayant pas reçu au préalable de traitement anti-HER2 ou de chimiothérapie.

(b) Inhibiteur de tyrosine kinase anti-HER

Le lapatinib est également employé en association avec la capécitabine pour traiter un cancer du sein avancé ou métastatique, comportant une surexpression des récepteurs HER2. Cette molécule va bloquer le domaine kinase des récepteurs HER2 et HER1 de façon réversible.

(c) Anti CDK4/6

Les inhibiteurs de kinases cycline-dépendantes 4/6 (CDK4/6) constituent une autre classe de thérapie ciblée. Ils ciblent les protéines CDK4 et 6 qui ont un rôle dans le cycle cellulaire. Leur inhibition bloque la croissance des cellules cancéreuses mammaires en combinaison avec une hormonothérapie. Ils sont indiqués chez les femmes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique, qui exprime les récepteurs hormonaux mais qui ne surexprime pas HER2. Trois molécules ont été identifiées : le palbociclib, le ribociclib et l'abémaciclib. Le palbociclib peut être utilisé en association avec du létrozole ou du fulvestrant. Le ribociclib peut être associé au létrozole. L'abémaciclib est également utilisé en association soit avec le fulvestrant, soit avec un inhibiteur de l'aromatase.

(d) Anti PARP

Enfin, les inhibiteurs de PARP sont la troisième catégorie de thérapie ciblée utilisée dans ce cancer et seront détaillés dans la dernière partie de cette thèse.

e) Suivi des patients

Les cellules cancéreuses étant parfois indétectables, il est impossible aux médecins d'affirmer avec certitude qu'il n'y en a plus aucune et que la patiente est définitivement guérie. Voilà pourquoi jusqu'à 5 ou 7 ans après, la patiente n'est pas considérée comme guérie mais comme étant en rémission.

Durant cette longue période, il est essentiel d'avoir un suivi médical. En cas d'atteinte ganglionnaire et d'une grosse tumeur, la probabilité de récurrence est augmentée. C'est pour cela qu'à partir de l'arrêt du traitement, un calendrier de consultation médicale sera proposé.

La première visite doit se faire 4 mois après l'arrêt des traitements locorégionaux et la première mammographie le 6^{ème} mois. Ensuite, les visites sont recommandées tous les 6 mois sur une période de 5 ans et les mammographies seront à réaliser une fois par an. Au-delà de 5 ans, les récurrences sont beaucoup moins fréquentes mais elles existent ; une visite par an est donc nécessaire. Les consultations médicales sont le moment pour parler d'éventuels symptômes ou d'effets secondaires au traitement. Une rechute est probable en cas de symptômes persistants, d'une nouvelle douleur, d'une sensation de fatigue, d'une toux, d'une perte d'appétit, d'apparition d'une masse, d'un changement d'aspect de la cicatrice ou de picotements dans la main ou le bras. La guérison n'est généralement possible que pour les formes peu avancées. Le seul traitement curatif est la chirurgie, mais elle n'est pas possible pour toutes les femmes. En plus de la mammographie généralement proposée, un dosage du marqueur tumoral CA 15-3 (cancer antigen) est possible mais aussi une échographie pelvienne tous les ans, si la patiente était traitée avec du Tamoxifène (21).

B. Cancer de l'ovaire

1. Données épidémiologiques

Le cancer de l'ovaire est moins fréquent et son incidence est variable selon les régions du monde. En France, 4 500 cas sont diagnostiqués chaque année. Il est la 7^{ème} cause de cancer chez la femme. Sa mortalité est également inférieure au cancer du sein

mais reste élevée due à son diagnostic souvent tardif. Il s'agit de la 4^{ème} cause de décès par cancer chez la femme. On constate néanmoins une baisse de l'incidence de ce type de cancer depuis les années 1980 (probablement imputée à l'augmentation de la prise de contraceptifs oraux, qui réduisent la probabilité d'apparition d'un cancer de l'ovaire de tout type), ainsi qu'une baisse de sa mortalité depuis 10 ans (figure 14) (34) (35) (36).

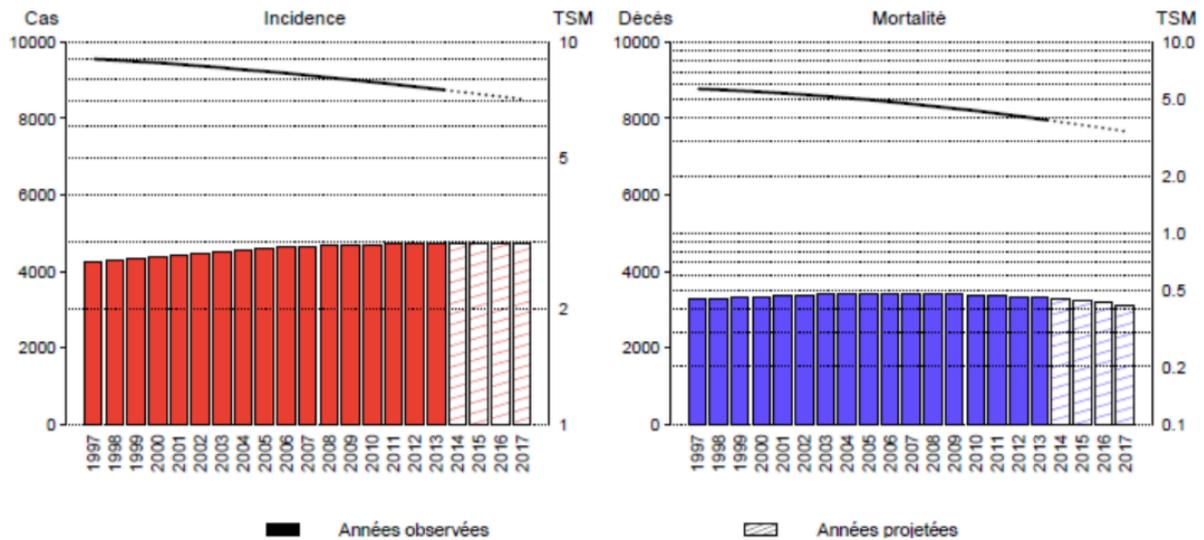


Figure 14 : Incidence et mortalité (histogramme) du cancer de l'ovaire chez la femme de 1997 à 2017 en France métropolitaine et taux standardisés dans le monde correspondants (TSM) (courbes, échelle logarithmique) (3)

2. Physiologie des ovaires

Les ovaires sont les organes génitaux féminins situés dans le petit bassin. Ce sont deux petites glandes ovoïdes, placées de chaque côté de l'utérus, auxquelles elles sont reliées grâce aux trompes de Fallope. Ils produisent les œstrogènes et la progestérone. Ils sont constitués d'une couche externe appelée l'épithélium. A l'intérieur, on retrouve des cellules stromales qui constituent le tissu de soutien de cette glande et enfin les cellules germinales qui vont former les ovules après maturation (figure 15) (34) (37).

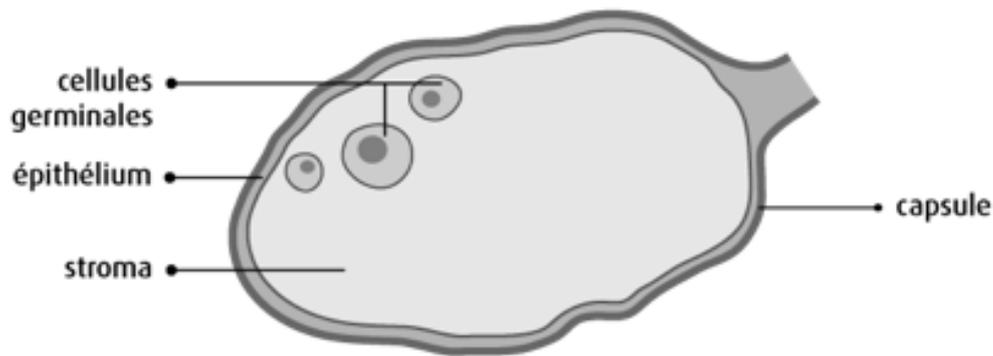


Figure 15 : Coupe transversale d'un ovaire (38)

3. Physiopathologie

La dédifférenciation des cellules recouvrant les ovaires serait à l'origine du cancer de l'ovaire. Ces cellules peuvent être incorporées à l'intérieur des ovaires pendant l'ovulation, puis vont y proliférer (38).

4. Facteurs étiologiques et facteurs protecteurs

a) Facteurs de risques avérés

(1) Imprégnation hormonale

Le principal facteur de risque de développer un cancer de l'ovaire est le facteur hormonal. Sont compris comme facteurs de risque, une puberté précoce (avant 8 ans) et une ménopause tardive (après 55 ans), car il y a une augmentation du nombre de cycles menstruels et donc d'ovulations. La prise prolongée d'un traitement hormonal substitutif à la ménopause sur une durée supérieure à 5 ans, entraînerait une multiplication d'un facteur de 1,2 à 1,7 du risque de développer un cancer. Depuis les résultats d'études (39) ils sont désormais prescrits par les médecins, au cas par cas, de façon à s'adapter à la situation de chaque femme, pour une durée inférieure à 5 ans.

(2) Prédisposition génétique

En plus du facteur hormonal, la prédisposition génétique représente un facteur de risque important dans le développement d'un cancer de l'ovaire. En effet, 5 à 10% des tumeurs épithéliales de l'ovaire seraient d'origine héréditaire en lien avec la mutation de certains gènes de réparation de l'ADN. Dans 9 cas sur 10, il s'agit d'une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* qui augmente le risque de cancer du sein et de l'ovaire chez les personnes porteuses de cette mutation. Le risque cumulé de développer l'une ou l'autre de ces maladies est de 5% à 30 ans, de 35% à 50 ans et de 70% à 70 ans (40). C'est pour cela que l'on réalise une recherche de ces mutations de prédisposition chez les personnes ayant des antécédents familiaux de cancer de l'ovaire, du sein, de l'endomètre ou qui développent un cancer à un âge précoce (< 50 ans).

On retrouve également le syndrome de Lynch dans moins de 5% des cas qui serait un facteur de risque de développer un cancer de l'ovaire, de l'endomètre et du côlon-rectum. Il existe aussi d'autres mutations qui n'ont pas encore été identifiées.

Les tumeurs germinales de l'ovaire ont également une origine génétique ; elles sont liées à la présence d'une anomalie génétique sur le chromosome 12.

(3) Âge

L'âge est également un facteur de risque connu mais non spécifique du cancer de l'ovaire. Dans cette pathologie, l'âge moyen du diagnostic est de plus de 60 ans.

(4) Autres

L'absence de grossesse ou une grossesse après 30 ans sont aussi des facteurs prédisposants à ce type de cancer tout comme l'infertilité, une fécondation *in vitro*, une endométriose et des kystes endométriosiques (35) (37).

b) Facteurs de risques suspectés mais non encore avérés

Certains facteurs de risques ne sont pas totalement avérés.

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a énoncé que le tabagisme actif (et non le tabagisme passif) est un facteur de risque du cancer de l'ovaire dans sa forme mucineuse (41). Ce risque de développer un cancer est fonction de la consommation moyenne de tabac, de la durée du tabagisme et de l'âge de début de celui-ci chez la femme concernée.

Également, l'exposition professionnelle à l'amiante augmenterait le risque de cancer de l'ovaire chez les femmes fortement exposées. L'étude Camargo, en 2011, a conclu que le risque est augmenté de 77% chez les femmes exposées en grande quantité à l'amiante, par rapport à celles qui ne le sont pas (42). Les secteurs étudiés concernent la fabrication textile, l'exploitation minière, la production de ciment, la fabrication de matériaux de frottements et de masques à gaz. De plus, l'exposition à l'amiante peut se faire de manière indirecte, par exemple si le conjoint travaille dans un environnement amianté et qu'il ramène à la maison des vêtements contenant des fibres qui peuvent être inhalées par son entourage (43).

c) Facteurs protecteurs

Il existe des facteurs qui réduisent la probabilité de développer un cancer de l'ovaire, tels que des grossesses multiples, une contraception orale prolongée (effet après seulement quelques mois, mais le risque est davantage réduit après 5 ans de prise d'un contraceptif oral) et la pratique de l'allaitement (34) (38).

5. Classifications des cancers de l'ovaire

a) Classification histologique par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2014)

On y retrouve différents groupes de tumeurs primitives ovariennes en fonction de leurs origines et de leurs ressemblances morphologiques avec l'aspect des constituants normaux de l'ovaire.

Les cancers de l'ovaire sont divisés en 3 grands types : les tumeurs épithéliales (75%), les tumeurs du mésenchyme et des cordons sexuels (5-10%) et les tumeurs germinales (15-20%) (tableau 5) (44).

Les tumeurs épithéliales sont les plus fréquentes et sont divisées en différents sous-groupes. Le sous-groupe principal est le sous-type séreux (50%), puis le sous-type mucineux (12-15%), le sous-type endométrioïde (10-20%), le sous-type à cellules claires (provenant du mésonéphros), le sous-type des tumeurs de Brenner, le sous-type des tumeurs mixtes mülleriennes malignes, le sous-type des carcinomes indifférenciés et celui des tumeurs mixtes épithéliales (tableau 6) (45).

Tableau 5 : La classification histologique des tumeurs de l’ovaire selon l’Organisation Mondiale de la Santé (45)

| Classification des tumeurs ovariennes selon l’OMS | |
|--|--|
| Tumeurs épithéliales 75 % | |
| <p>Séreuses : cystadénome bénin, borderline (à la limite de la malignité) et tumeur séreuse invasive. Mucineuses : cystadénome de type endocervical ou intestinal, borderline mucineux, et tumeur mucineuse invasive. Endométrioïdes : bénigne, borderlines et invasive À cellules claires : bénigne, borderline et invasive À cellules transitionnelles : tumeur bénigne de Brenner, borderline, tumeur invasive de Brenner, carcinome à cellules transitionnelles Carcinomes épidermoïdes</p> | |
| Tumeurs des cordons sexuels 5-10 % | |
| <p>Granulosa-stroma : tumeur de la granulosa, tumeur de type fibrome-thecome Sertoli-stroma : androblastome, tumeur de la Sertoli Leidig Tumeur des cordons sexuels avec <i>annular</i> tubules Gynandroblastome Tumeur à cellules stéroïdales</p> | |
| Tumeurs germinales 15-20 % | |
| <p>Dysgerminome Tumeur du sac vitellin Carcinome embryonnaire Polymbryome Choriocarcinome Tératomes : immature, mature, mixte</p> | |
| Autres rares | |
| <p>Gonadoblastomes Tumeur du rete ovarii Tumeurs mésothéliales Maladies trophoblastiques de l’ovaire Carcinome à petites cellules</p> | |

Tableau 6 : Caractéristiques des cancers épithéliaux de l'ovaire (46)

| Carcinomes ovariens | Séreux de haut grade | Séreux de bas grade | Mucineux | Endométrioïdes | Cellules claires |
|----------------------|----------------------------------|------------------------|--|---|---|
| Fréquence | 52% | 9% | 9% | 8% | 9% |
| Facteur de risque | BRCA1/2 | ? | ? | Lynch | Lynch |
| Précurseurs | STIC | Border line | Border line | Endometriose | Endometriose |
| Grade | Haut | Bas | Expansif Infiltratif | Grade FIGO 3 classes | Haut |
| Anomalie moléculaire | TP53, BRCA HRR, RB1, CDK12, CCNE | HER2, BRAF KRAS, IGFR1 | KRAS, HER2 SRC, BRAF FGFR2, STK11 PTEN | Grade 1 : HR, PIK3CA AKT1, PTEN Grade 2-3 : TP53, PIK3CA PTEN, EMT | ARID1A, PTEN, PI3K HER2, KRAS IL6, HIF1 AKT2, MSI |
| Sensibilité CT | Élevée | Faible | Faible | Élevée | Faible |
| Pronostic | Mauvais | Intermédiaire | Favorable si localisé | Favorable | Intermédiaire |

(1) Tumeurs séreuses

Elles représentent environ 50% des tumeurs ovariennes épithéliales. Elles peuvent être définies par un haut niveau de différenciation, avec des cellules qui ressemblent morphologiquement aux cellules des trompes de Fallope ou peuvent être peu différenciées. Ce sont des tumeurs kystiques (contenant du liquide), papillaires et souvent bilatérales. On retrouve une prolifération cellulaire très proche des cellules tubaires lorsque la tumeur est bien différenciée. Mais si elle ne l'est pas, on aura plutôt un aspect anaplasique avec des atypies fortes. Dans ce genre de tumeurs, on trouve de nombreuses calcifications et la présence de mutations des gènes *TP53* (tumor protein 53) et *KRAS* (kirsten rat sarcoma) est fréquente. On distingue également des tumeurs séreuses à la limite de la malignité. Pour cela, le diagnostic est posé après un examen histologique de la lésion ovarienne. Pour disposer de cette appellation, le critère essentiel et indispensable est une absence d'infiltration du stroma ovarien (44).

(2) Tumeurs mucineuses

Elles représentent 12-15% des tumeurs ovariennes épithéliales. Une grande partie d'entre-elles est bénigne (75%), 15% sont à malignité limitée (TML) et 10% sont carcinomateuses. Il y a une prolifération de cellules mucosécrétantes comme on peut en trouver au niveau de l'épithélium intestinal ou endocervical. C'est grâce à cette différenciation qu'on peut déterminer des entités clinicopathologiques de TML avec une présentation et un devenir différent. La majorité des tumeurs bénignes sont de type endocervical alors que 85% des TML sont de type intestinal (comme les carcinomes invasifs). A savoir qu'on peut retrouver plusieurs degrés de malignité au sein d'une tumeur maligne (44).

(3) Tumeurs endométrioïdes

Elles représentent 10 à 20% des cancers épithéliaux de l'ovaire. Elles apparaissent entre 50 et 60 ans chez la femme. Dans 30% des cas, elles seront bilatérales. Histologiquement parlant, elles sont identiques à un adénocarcinome de l'endomètre. Par ailleurs, 20% des cas sont associés à un adénocarcinome de l'endomètre. Il est possible qu'elles se développent sur une endométriose déjà existante. Dans cette catégorie de tumeurs, on distingue 3 formes : bénignes, borderlines et malignes. Le diagnostic est plus complexe dans la forme borderline qui présente souvent un contingent stromal et/ou épithélial (44).

(4) Cancers à cellules claires

Cette forme de tumeur est caractérisée par la présence de cellules claires ou « en galet », et sera généralement de haut grade et de mauvais pronostic. Mais néanmoins, il existe des formes bénignes et borderlines (44).

(5) Autres formes

Dans 4 à 5% des cas, il s'agit d'un carcinome indifférencié. Son pronostic est extrêmement défavorable. De plus, il y a une difficulté à poser une évaluation et à faire un diagnostic différentiel avec une tumeur de la granulosa.

Dans 1 à 2% des cas, il s'agit d'une tumeur de Brenner qui peut être de formes bénignes, borderlines et malignes. Au niveau histologique, les éléments épithéliaux ressemblent à l'urothélium mais aussi aux cancers qui s'y développent.

Dans de rares cas (< 1%) il s'agit de tumeurs mixtes mülleriennes/mésodermiques malignes (TMMM) ou carcinosarcomes avec un contingent à la fois épithélial et mésenchymateux malin. Elles apparaissent généralement après la ménopause et sont très agressives sur le plan clinique.

Dans de très rares cas (de 0,5 à 4%), il peut y avoir des tumeurs mixtes épithéliales. Ce sont des tumeurs épithéliales mais avec des proportions variables de deux types histologiques majeurs voire plus (séreux, mucineux, endométrioïdes, à cellules claires, Brenner). Elles sont classées sous les formes bénignes, borderlines et malignes (44).

b) Classification par grade

Après l'histologie, on peut différencier les cancers en fonction de leurs grades, c'est-à-dire de leur agressivité et de leur rapidité de développement. On en distingue 3 : le grade 1 est dit de bas grade et concerne les tumeurs les moins agressives et plus lentes de développement. Les grades 2 et 3 sont dit de haut grade et concernent les tumeurs les plus agressives et les plus rapides de développement. Pour définir le grade de chaque cancer, un échantillon de tissu va être prélevé au niveau de la tumeur, pour que le pathologiste puisse l'examiner au microscope pour analyser le nombre de cellules différentes ; il s'agit de la partie microscopie. Une étape de macroscopie est également réalisée, comprenant une description cytologique et histologique des prélèvements, ainsi qu'une description détaillée de la tumeur (47) (48) (49).

c) Classification FIGO (Federation Of Gynecology and Obstetrics) et correspondance classification TNM

La classification FIGO permet un classement par stade, selon le type histologique. Cette classification concerne les ovaires, les trompes de Fallope et le péritoine, ce qui n'est pas le cas de la classification OMS qui ne concerne que les ovaires. C'est une classification essentielle car elle permet d'orienter la prise en charge thérapeutique et aussi d'évaluer le pronostic du cancer (tableau 7) (50) (51).

Tableau 7 : Classification FIGO 2014 et correspondance avec la classification TNM/AJCC du cancer de l’ovaire, de la trompe ou péritonéal primitif, 2017 (8^{ème} édition) (52)

| CLASSIFICATION FIGO (FÉDÉRATION INTERNATIONALE DE GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE) 2014^a ET CORRESPONDANCES AVEC LA CLASSIFICATION TNM/AJCC DU CANCER DE L’OVAIRE, DE LA TROMPE OU PÉRITONÉAL PRIMITIF, 2017 (8^È ÉDITION) | | |
|--|----------------------------|---|
| STADES FIGO | TNM | DESCRIPTION |
| Stade I | T1 | ■ Tumeur limitée aux ovaires (un ou les 2) ou à 1 ou 2 trompes de Fallope |
| Stade IA | T1a | ■ Tumeur limitée à un seul ovaire ; capsule intacte, sans tumeur à la surface de l’ovaire ou de la trompe ; pas de cellules malignes dans le liquide d’ascite ou de lavage péritonéal |
| Stade IB | T1b | ■ Tumeur limitée aux 2 ovaires ou aux 2 trompes de Fallope ; capsules intactes, sans tumeur à la surface des ovaires ou des trompes ; pas de cellules malignes dans le liquide d’ascite ou de lavage péritonéal |
| Stade IC | T1c | ■ Tumeur limitée à 1 ou 2 ovaires ou trompes de Fallope avec au moins l’un des éléments suivants : |
| Stade IC1 | T1c1 | ■ Rupture chirurgicale |
| Stade IC2 | T1c2 | ■ Rupture capsulaire préopératoire ou tumeur à la surface de l’ovaire ou de la trompe |
| Stade IC3 | T1c3 | ■ Cellules malignes dans le liquide d’ascite ou de lavage péritonéal |
| Stade II | T2 | ■ Tumeur concernant un ou 2 ovaires ou trompes de Fallope avec extension pelvienne ou cancer péritonéal primitif |
| Stade IIA | T2a | ■ Extension et/ou greffe utérine et/ou tubaire et/ou ovarienne |
| Stade IIB | T2b | ■ Extension à d’autres organes pelviens, incluant le côlon sigmoïde et le rectum |
| Stade III^a | T3 et/ou N1 | ■ Tumeur concernant un ou 2 ovaires ou trompes de Fallope ou cancer péritonéal primitif avec diffusion cytologiquement ou histologiquement confirmée au péritoine en dehors du pelvis et/ou adénopathies métastatiques rétropéritonéales |
| Stade IIIA1 | N1 | ■ Adénopathies métastatiques rétropéritonéales uniquement |
| Stade IIIA1i | N1a | ■ Adénopathies métastatiques ≤ 10 mm dans leur plus grande dimension |
| Stade IIIA1ii | N1b | ■ Adénopathies métastatiques > 10 mm dans leur plus grande dimension |
| Stade IIIA2 | T3a N0/N1 | ■ Envahissement péritonéal extrapelvien (au-dessus du pelvis) microscopique avec ou sans adénopathies rétropéritonéales, incluant l’envahissement des intestins |
| Stade IIIB | T3b N0/N1 | ■ Métastases péritonéales macroscopiques au-delà du pelvis ≤ 2 cm dans leur plus grande dimension, incluant l’envahissement des intestins en dehors du pelvis avec ou sans adénopathies rétropéritonéales |
| Stade IIIC | T3c N0/N1 | ■ Métastases péritonéales au-delà du pelvis > 2 cm dans leur plus grande dimension et/ou adénopathies métastatiques rétropéritonéales (incluant l’extension de la tumeur à la capsule du foie et de la rate sans envahissement parenchymateux d’autres organes) |
| Stade IV | M1 | ■ Métastases à distance (autres que les métastases péritonéales) |
| Stade IVA | M1a | ■ Epanchement pleural avec cytologie positive |
| Stade IVB | M1b ^b | ■ Métastases parenchymateuses et métastases aux organes extra-abdominaux (incluant les adénopathies inguinales et les adénopathies en dehors de la cavité abdominale) |

a Métastase à la capsule du foie : T3 / stade III ; b Métastase au parenchyme du foie : M1 / stade IV

(1) Stade I

Un cancer de stade I est un cancer qui se limite à l’ovaire. On retrouve 3 sous-groupes (A, B et C) (figure 16).

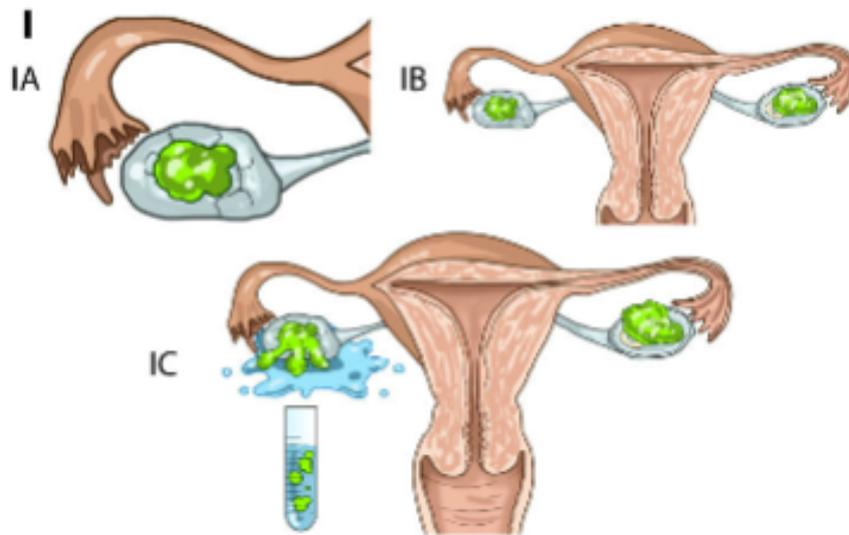


Figure 16 : Stade I du cancer de l'ovaire (51)

(2) Stade II

Dans le cas d'un cancer de stade II, l'ovaire n'est plus le seul touché. Le petit bassin l'est également. On distingue 3 sous-groupes (figure 17).



Figure 17 : Stade II du cancer de l'ovaire (51)

(3) Stade III

Dans le stade III, en plus des ovaires et du petit bassin, le péritoine et les ganglions lymphatiques sont touchés. Comme pour les stades précédents, 3 situations sont à distinguer (figure 18).

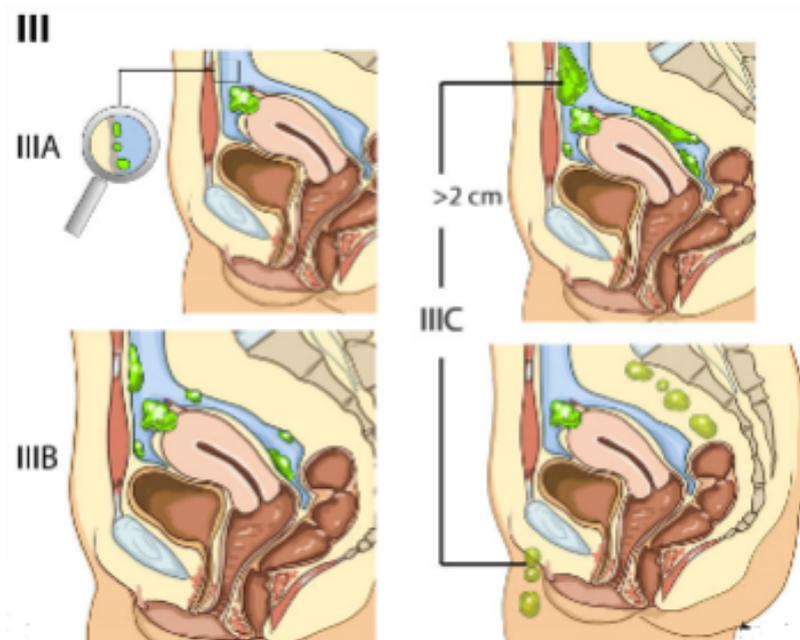


Figure 18 : Stade III du cancer de l'ovaire (51)

(4) Stade IV

Le stade IV signifie que le cancer est disséminé à d'autres organes et qu'on retrouve des métastases à distance (figure 19).

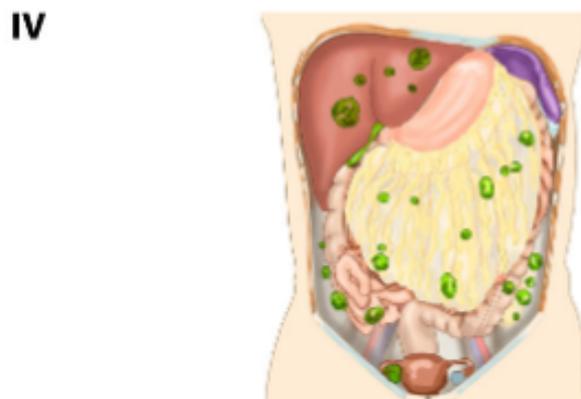


Figure 19 : Stade IV du cancer de l'ovaire (51)

6. Prise en charge du cancer de l'ovaire

a) Diagnostic

(1) Examen clinique

L'examen clinique est une étape clé dans le diagnostic et la détection précoce d'un cancer de l'ovaire. En effet, plus de 90% des femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire signalent au moins un symptôme et c'est le plus souvent la raison de leur visite chez le médecin. Les symptômes les plus souvent déclarés sont une gêne ou une douleur pelvienne / abdominale (64%), des ballonnements ou une sensation de satiété (62%) et un abdomen distendu ou dur (59%). On retrouve aussi gaz / nausées / indigestion, asthénie, perte / gain de poids, des douleurs abdominales sévères, des lombalgies, ou une anorexie ainsi qu'une augmentation de la fréquence / urgence urinaire, des troubles intestinaux et des saignements vaginaux irréguliers. En raison de leur manque de spécificité, les femmes ne pensent pas qu'il est important de signaler leurs symptômes à un médecin. Aussi, les médecins peuvent ne pas considérer la possibilité que les symptômes signalés soient dus au cancer de l'ovaire, retardant la réalisation de tests diagnostiques appropriés. En effet, les femmes qui ignorent ou qui ne déclarent par leurs symptômes sont souvent diagnostiquées à un stade plus tardif. Dans 74% des cas, les symptômes ressentis sont la raison la plus courante d'une consultation médicale menant au diagnostic. En seconde position c'est une visite de routine qui, dans 12% des cas, mène au diagnostic.

La clé d'un diagnostic précoce du cancer de l'ovaire est que les femmes et les professionnels de santé reconnaissent des combinaisons de symptômes apparemment sans rapport, en particulier ceux identifiés comme survenant le plus longtemps avant le diagnostic. Il est également important de réaliser des examens pelviens réguliers (rectaux / vaginaux) ainsi qu'un examen abdominal et une palpation des aires ganglionnaires. Si les symptômes ou l'examen pelvien suggèrent un cancer, une échographie transvaginale et un test sanguin CA 125 sont réalisés (28) (53).

(2) Échographie abdomino-pelvienne par voie endovaginale ou externe

Il s'agit du premier examen réalisé en cas de suspicion de cancer. Il permet d'observer une potentielle lésion, de déterminer sa grosseur, sa taille, son contenu et d'orienter le diagnostic vers un kyste bénin ou une tumeur cancéreuse. Par voie externe, l'échographie permet de détecter la présence d'une ascite, d'anomalies sur les organes proches ou des ganglions anormaux. Par voie endovaginale, les ovaires sont plus visibles car les ondes sont dirigées vers les ovaires (figure 20) (34).

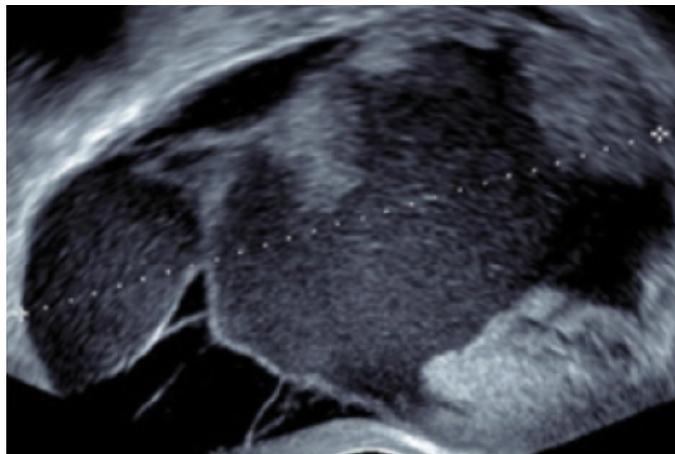


Figure 20 : Kyste malin d'un ovaire observé par échographie endovaginale (54)

(3) Examens complémentaires ou bilan d'extension

Une tomodensitométrie (thoraco)abdominopelvienne avec injection est l'examen de référence pour réaliser le bilan d'extension (28). Il permet notamment de juger ou non d'une propagation à d'autres organes.

L'IRM n'est pas l'examen de première intention, on l'utilise lorsque l'échographie et le scanner n'ont pas permis d'aboutir à un diagnostic. Cet examen indolore n'utilise pas de rayons, il permet de visualiser les tissus mous comme les tumeurs et les métastases (figure 21) (34).

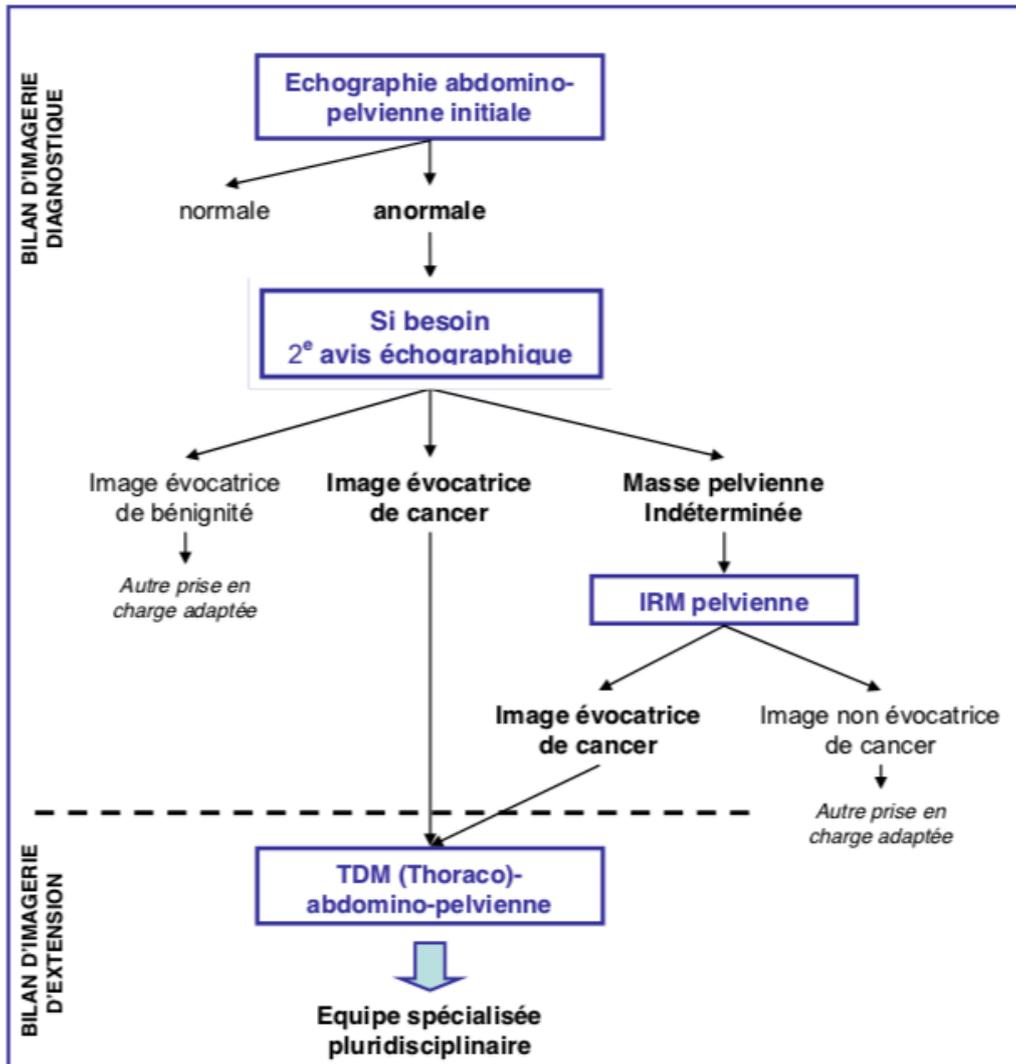


Figure 21 : Arbre décisionnel - bilan d'imagerie en cas de suspicion de cancer de l'ovaire, Haute Autorité de Santé (HAS) janvier 2010 (28)

Abréviations :

TDM = Tomodensitométrie

IRM = Imagerie par Résonnance Magnétique

(4) Bilan biologique

Certains marqueurs biologiques sériques peuvent être élevés en cas de cancer de l'ovaire. Ils pourront conforter ou non le diagnostic de cancer de l'ovaire en cas de suspicion. Ces marqueurs sont appelés « marqueurs tumoraux sériques » ; ils ne sont pas spécifiques de ce cancer et ce résultat seul ne doit pas mener au diagnostic. Un dosage initial du CA 125 est nécessaire. Pour les autres, comme le CA 19.9, l' α -fœto-

protéine, l'ACE (antigène carcino-embryonnaire), ils sont à réaliser seulement en cas d'orientation vers une tumeur mucineuse, les β HCG (hormone chorionique gonadotrope) peuvent également être dosés chez la femme jeune. Le liquide présent dans le ventre ou provenant d'un épanchement péritonéal en présence d'ascite sera également analysé. En plus des marqueurs tumoraux et du liquide d'ascite, il faudra réaliser un hémogramme afin de détecter la présence d'une éventuelle anémie, un ionogramme sanguin, un bilan hépatique, rénal, mais aussi nutritionnel avec une albuminémie, une préalbuminémie et un bilan d'hémostase (28) (34).

(5) Diagnostic anatomopathologique

Il permet de diagnostiquer avec certitude un cancer de l'ovaire et de définir son grade et son type histologique (classification OMS) par le biais d'un prélèvement histologique. Le principe est d'examiner à l'aide d'un microscope des cellules ou des fragments de tissus, issus d'une biopsie ou d'une pièce opératoire. On distingue deux situations : en présence d'une carcinose péritonéale sera réalisée une biopsie sous cœlioscopie et en présence d'une masse pelvienne suspecte, une pièce opératoire sera prélevée lors d'une intervention chirurgicale (28) (29).

b) Pronostic

Si le cancer est détecté et traité tôt, le taux de survie à 5 ans est de 93%. Néanmoins, dans 75% des cas ; ils sont découverts à un stade avancé. Les taux de survie à 5 ans par stade sont les suivants : 93% pour le stade I, 70% pour le stade II, 37% pour le stade III et 25% pour le stade IV. Actuellement, il n'existe pas de test de dépistage pour la détection précoce des cancers de l'ovaire dans la population (53).

c) Options thérapeutiques

(1) La chirurgie

La chirurgie est la première option envisagée mais encore une fois elle dépend de l'extension du cancer. On la propose de façon systématique pour les stades I, II et III,

si toutefois l'état de santé général de la patiente le permet. Généralement, excepté pour le stade I, un traitement complémentaire sera associé à la chirurgie. On peut envisager une ovariectomie, une salpingectomie, une annexectomie, une hystérectomie, une colpo-hystérectomie totale ou une omentectomie totale.

Quand il s'agit d'un cancer de stade I à IIIB, la chirurgie préconisée est une hystérectomie avec salpingo-ovariectomie bilatérale, ce qui induit une impossibilité de grossesse future ainsi qu'une ménopause précoce si la femme n'est pas déjà ménopausée. A un stade précoce, cette opération sera menée sous coelioscopie. En fonction du stade, d'autres examens peuvent être nécessaires tels que des biopsies et une cytologie péritonéale, un curage ganglionnaire pelvien et aortique bilatéral et éventuellement une appendicectomie dans les formes mucineuses du cancer. Il existe néanmoins une exception pour les femmes en âge de procréer désirant des enfants, si le cancer n'a atteint qu'un seul ovaire, il sera possible de n'enlever que celui-ci.

Lorsqu'il s'agit d'un stade IIIC et IV, une laparotomie sera réalisée et après la chirurgie il ne doit plus rester de résidu tumoral visible, le but étant de réaliser si possible une exérèse complète. En plus des ovaires, de l'utérus et des trompes de Fallope, les ganglions lymphatiques de l'abdomen, l'épiploon et l'appendice seront systématiquement retirés. Souvent lorsqu'une chirurgie première est prévue, une coelioscopie est pratiquée pour obtenir un bilan d'extension ainsi qu'un diagnostic histologique (37) (55).

(2) La chimiothérapie

Dans le cas d'un cancer de l'ovaire, six cycles sont recommandés. Des protocoles standardisés ont été mis au point en première et en deuxième ligne.

Dans le cadre d'une première ligne, on utilise une association entre un sel de platine et un taxane, carboplatine-taxol. Il y a un schéma standard avec carboplatine (AUC = area under the curve ou aire sous la courbe 5 ou 6) + paclitaxel (175 mg/m²/3h) à faire toutes les trois semaines. Il existe également deux schémas hebdomadaires ; le premier utilise du paclitaxel à dose dense 80 mg/m² à J1, J8 et J15 associé à du carboplatine (AUC 5-6 à J1) toutes les trois semaines. Le deuxième utilise du paclitaxel

60 mg/m² associé avec du carboplatine (AUC 2) à J1, J8 et J15 qu'il faut renouveler toutes les trois semaines. Les effets du traitement sont jugés tous les deux à trois cycles grâce à un examen clinique, ainsi qu'une mesure du taux de CA 125 et un scanner abdomino-pelvien.

Des chimiothérapies de deuxième ligne sont également utilisées en cas de rechute. Divers médicaments sont utilisés, dont le CaelyxTM qui est une forme liposomale pégylée de la doxorubicine, utilisée en cas de résistance aux médicaments à base de platine. La gemcitabine, un antimétabolite analogue de la pyrimidine, peut également être utilisée en association.

Chez certaines patientes ayant une contre-indication à une chirurgie de première intention ou une localisation extra-péritonéale ou avec une extension de la tumeur ne permettant pas une résection complète de la tumeur, une chimiothérapie néo-adjuvante est utilisée. Le protocole basique est composé de carboplatine et de paclitaxel durant trois ou quatre cycles (37) (55).

(3) Les thérapies ciblées

Si le stade du cancer est avancé ou métastatique, on peut ajouter une troisième molécule à ce protocole qui est le bévacizumab, une thérapie ciblée. Actuellement, il est utilisé seul ou en association. Ce traitement est un anticorps monoclonal humanisé anti-VEGF (vascular endothelial growth factor) qui agit sur les cellules endothéliales en réduisant la formation de vaisseaux sanguins autour de la tumeur, c'est-à-dire en inhibant le processus d'angiogenèse. Pour les cancers avancés ou métastatiques de l'ovaire BRCA non mutés et en post-opératoire ou en cas de rechute, le bévacizumab est utilisé en association avec le paclitaxel et le carboplatine en traitement de première ligne pour les six premiers cycles, puis en monothérapie jusqu'à l'avancement de la maladie ou maximum pendant quinze mois. La voie d'administration est la voie intraveineuse, 15 mg/kg une fois toutes les trois semaines. Il peut également être utilisé en association avec diverses molécules (paclitaxel, topotécan, doxorubicine, gemcitabine) en cas de rechute. Il est le plus souvent bien accepté mais engendre néanmoins quelques effets indésirables rares tels qu'une hypertension artérielle, une

embolie, une protéinurie, une hypothyroïdie, un retard de cicatrisation ou une tendance hémorragique accrue.

Une nouvelle classe de thérapie ciblée est utilisée dans le cadre du cancer de l'ovaire : on les appelle les inhibiteurs de PARP ou anti-PARP. Ces molécules et leurs utilisations seront développées dans la dernière partie de cette thèse (37) (55).

d) Suivi des patients

Le calendrier préconisé correspond à une visite tous les trois mois les deux premières années, tous les quatre à six mois jusqu'à la cinquième année puis annuellement. Chaque suivi est une visite de contrôle durant laquelle un examen clinique aura lieu. Des examens complémentaires peuvent être réalisés si besoin, comme un dosage du CA 125 qui est un marqueur tumoral, dans la moitié des cas, il sera la preuve d'une récurrence s'il est augmenté. D'autres examens d'imagerie peuvent être préconisés en fonction des résultats des autres examens pratiqués (37) (55).

II. Les inhibiteurs de PARP dans les cancers féminins

A. Les voies de réparation de l'ADN

1. En cas de cassure simple brin

Deux mécanismes de réparation de l'ADN sont impliqués en cas de cassure simple brin et permettent une restauration de l'ADN semblable à l'état initial.

La voie BER (base excision repair) est un mécanisme de réparation de l'ADN par excision de base avec pour objectif l'élimination de la base anormale et son remplacement à l'identique grâce à une polymérase. Les principales protéines impliquées dans cette voie sont XRCC1 et PARP1.

La voie NER (nucleotide excision repair) est un autre mécanisme de réparation de l'ADN par excision de nucléotides. Dans ce cas c'est la protéine p53 qui rend possible l'excision d'une partie de brin abîmée et son remplacement à l'identique.

2. En cas de cassure double brin

Deux processus physiologiques de réparation sont retrouvés en cas de cassure double brin.

La réparation par recombinaison homologue (HRR) utilise une séquence homologue pour resynthétiser la région perdue et obtenir une réparation la plus fidèle possible. Ces différentes cassures sont détectées via des protéines senseurs. L'étape de résection des extrémités de l'ADN avant la resynthèse d'ADN lésé se fait grâce à une série de protéines : RAD51, XRCC2, XRCC3, BRCA1 et BRCA2. Cette voie est qualifiée de complexe et fidèle ce qui permet une minimisation du nombre d'erreurs.

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* ont un double rôle dans la protection du génome humain. Le premier est le processus de réparation de l'ADN par recombinaison homologue (HR) en cas de cassures double brin. Le second est la protection des fourches de

réplication bloquées. En se liant à des fourches inversées, les protéines BRCA1 et BRCA2 vont rendre ces fourches résistantes à l'activité de nombreuses nucléases et jouer un rôle important de protection de la cellule contre l'instabilité génomique.

La réparation par jonction des extrémités non homologues (NHEJ) permet une ligature directe des deux extrémités séparées par la cassure. Cette voie est qualifiée de rapide mais néanmoins à l'origine d'un grand nombre d'erreurs (56).

B. Les anomalies du système HRR : homologous recombination deficiency (HRD)

L'HRD est un défaut de recombinaison homologue qui peut être à l'origine du développement de certains cancers. Ce déficit du système HRR augmente l'instabilité génomique, et active potentiellement certains oncogènes et inactive certains gènes suppresseurs de tumeurs. De nombreux gènes sont impliqués dans ce processus, principalement les gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Ceux-ci peuvent être porteurs de mutations germinales ou somatiques associées à un déficit des protéines BRCA codées (figure 22).

Une mutation somatique correspond à une altération génétique qu'une cellule peut acquérir et transmettre aux cellules-filles au cours de la division cellulaire. Ce genre de mutation n'est pas transmissible des parents aux enfants et peut engendrer (ou non) un cancer ou d'autres pathologies.

Une mutation germinale est présente dans toutes les cellules du corps. Elle se produit au niveau de l'ADN des cellules germinales et va être transmissible des parents aux enfants au cours de la conception. Ce type de mutation héréditaire est la principale cause de cancer ovarien familial.

En plus des mutations sur les gènes *BRCA*, d'autres anomalies peuvent être retrouvées. On peut notamment identifier des altérations au niveau épigénétique (hyperméthylation du promoteur des gènes *BRCA*, associée à une baisse d'expression des protéines codées) ou des anomalies sur des gènes du système HRR autres que

les gènes *BRCA*. Les mutations germinales des autres gènes HRR sont principalement retrouvées au niveau des gènes *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK1*, *CHEK2*, *FAM175A*, *NBN*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51D*. Les mutations somatiques sont quant à elles principalement retrouvées au niveau des gènes *ATM*, *BRIP1*, *CHEK2*, *MRE11A* et *RAD51C* (57).

Les carcinomes ovariens présentant un phénotype HRD ont des particularités, notamment une sensibilité à la chimiothérapie au platine, une amélioration de la survie globale (5 à 10 ans) ainsi qu'une sensibilité aux inhibiteurs de PARP.

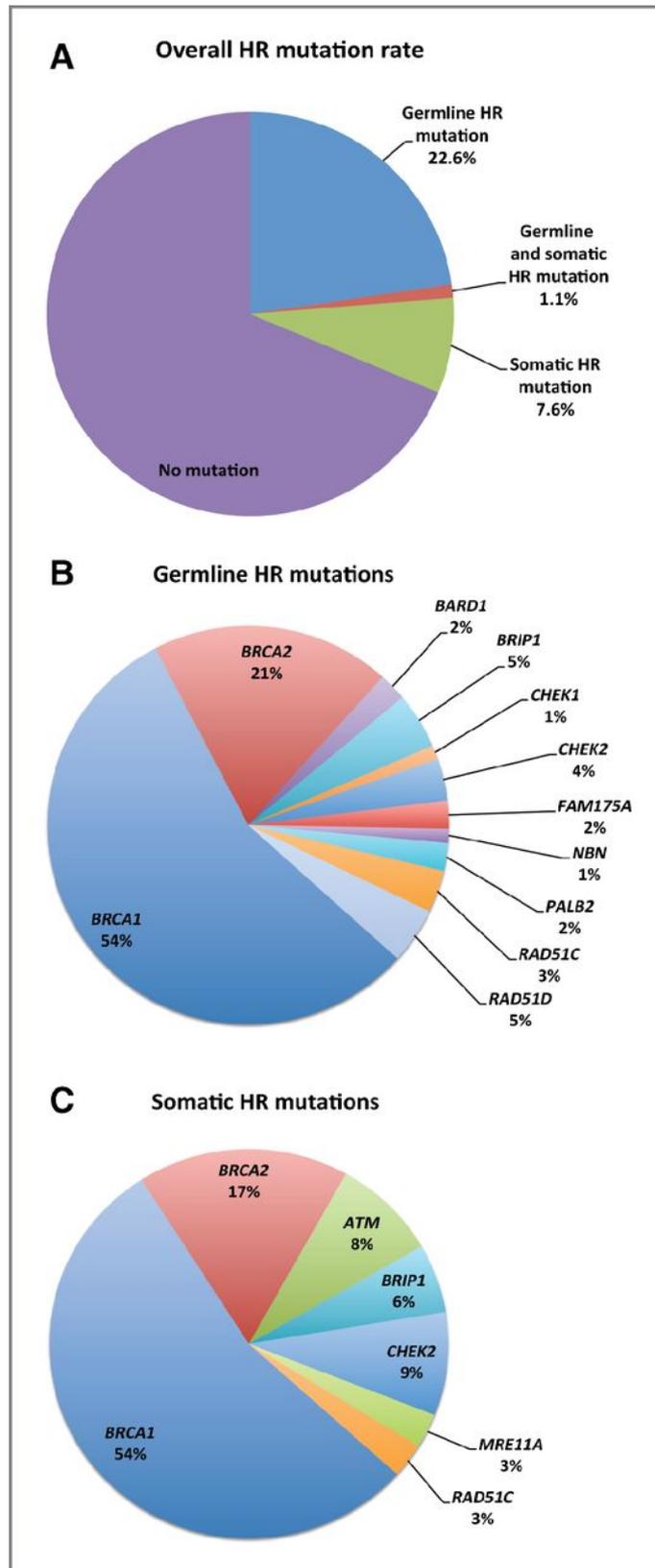


Figure 22 : Représentations de la proportion de mutations germinales et tumorales des gènes impliqués dans la recombinaison homologue (57)

C. Les inhibiteurs de PARP

1. Mécanisme d'action

Dans le cas des cancers du sein et de l'ovaire, une nouvelle catégorie de thérapies ciblées est en plein essor : ce sont les inhibiteurs de PARP (58). En cas de déficit BRCA, la recombinaison homologe ne fonctionne pas. D'autres mécanismes de réparation, moins fidèles, prennent le relais (NHEJ qui implique les protéines PARP notamment). Ils vont laisser des erreurs et induire une instabilité génomique. La stratégie est donc, en cas de déficit BRCA, d'utiliser un inhibiteur de PARP qui bloque les mécanismes de relais. L'ADN n'est pas réparé et la cellule tumorale meurt finalement par apoptose (59) (60). C'est le concept de létalité synthétique. De la même façon, les inhibiteurs de PARP inhibent la voie BER (impliquant la protéine PARP), empêchant la réparation des cassures simple brin de l'ADN. A terme, ces lésions évoluent en cassures double brin. En cas de déficit en BRCA, ces cassures ne seront pas réparées et aboutiront à la mort de la cellule par apoptose. Cette stratégie thérapeutique basée sur l'utilisation d'anti-PARP peut également être adoptée en cas de HRD non liée à une mutation des gènes *BRCA1* ou *BRCA2* mais liée à d'autres gènes du système HRR (figure 23).

Pour le trapping, les inhibiteurs vont se lier aux protéines PARP pour les piéger sur l'ADN. Ce blocage ne peut être réparé que par recombinaison homologue, mais si celle-ci est déficiente, alors l'ADN sera endommagé et conduira à l'apoptose des cellules.

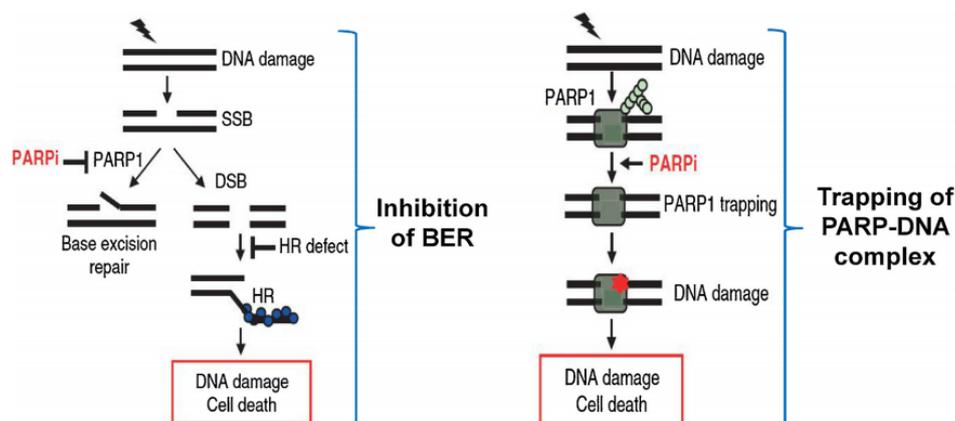


Figure 23 : Mécanisme d'action des inhibiteurs de PARP (61)

Sur ce schéma sont présentées deux manières pour les inhibiteurs de PARP de tuer les cellules tumorales avec un déficit de recombinaison homologue. A gauche, le premier mécanisme est celui de létalité synthétique avec une inhibition de la réparation par excision de base, ce qui induit la transformation de cassures simple brin en cassures double brin. En cas de déficit du système HRR, ces cassures ne seront pas réparées et seront à l'origine de la mort cellulaire par apoptose. A droite, le deuxième mécanisme est un système de piégeage ou trapping des PARP.

2. Mécanismes de résistance aux inhibiteurs de PARP

Il sera possible pour les cellules tumorales de développer une résistance aux inhibiteurs de PARP par le biais de deux mécanismes généraux : restauration HRR et action sur les fourches de réplication. En effet, elles peuvent restaurer la réparation par recombinaison homologue grâce à une réversion somatique dans un allèle muté *BRCA1* ou *BRCA2*. Elles peuvent également protéger la fourche de réplication par des moyens alternatifs en procurant une stabilité de cette fourche (figure 24).

Pour les tumeurs mutées *BRCA1* et/ou *BRCA2*, les mutations intragéniques secondaires sont le principal mécanisme de résistance aux inhibiteurs de PARP, car ils permettent de rendre de nouveau fonctionnelles les protéines *BRCA1* et *BRCA2*. Ce genre d'événements génétiques a été constaté sur des cellules cancéreuses mutées *BRCA1* et/ou *BRCA2* après une exposition au cisplatine ou aux inhibiteurs de PARP. A noter également que lorsqu'il y a une réversion des gènes *BRCA*, on constate également une résistance aux sels de platine. Pour savoir si une patiente suivant un traitement par inhibiteurs de PARP ou platine possède une résistance aux inhibiteurs de PARP, il faut analyser la tumeur ou l'ADN libre circulant (fragments d'ADN présents dans le plasma) pour détecter la présence d'une réversion somatique au niveau d'un allèle *BRCA1/BRCA2* muté.

Il est possible de restaurer la réparation homologue par une inversion de l'hyperméthylation de *BRCA1*. C'est-à-dire qu'un échantillon primaire sensible va avoir une grande méthylation du promoteur avec une faible expression de *BRCA1* ; alors que pour l'échantillon de la maladie récidivante, il n'y aura plus de méthylation de *BRCA1* et celui-ci sera exprimé à des niveaux comparables à des tumeurs possédant

la capacité de recombinaison homologue. Cette perte de méthylation peut être causée par un événement de déméthylation active, mais le plus souvent il est lié à la présence de plusieurs clones présentant des profils de méthylation variables au sein d'une tumeur hétérogène, qui subiront une pression de sélection par les inhibiteurs de PARP.

Une analyse des mutations *BRCA1* indique que ce sont les domaines N- et C-terminaux les plus importants dans la réponse aux thérapies ciblées dans le cas d'un déficit de recombinaison homologue (figure 24). Les tumeurs avec une mutation *BRCA1* C61G qui perturbent le domaine N-terminal ne répondent pas bien aux inhibiteurs de PARP et vont rapidement développer une résistance.

Une résistance peut aussi apparaître en cas de diminution de l'expression des enzymes PARP (pertinent si mécanisme de piégeage PARP).

Le rôle pivot de BRCA1 dans la voie de la recombinaison homologue peut être atténué par la perte concomitante de 53BP1 qui bloque le résection d'ADN par l'intermédiaire d'effecteurs plus bas, comme RIF1 et PTIP. L'absence de 53BP1 va donc partiellement restaurer le défaut de recombinaison homologue en l'absence de BRCA1.

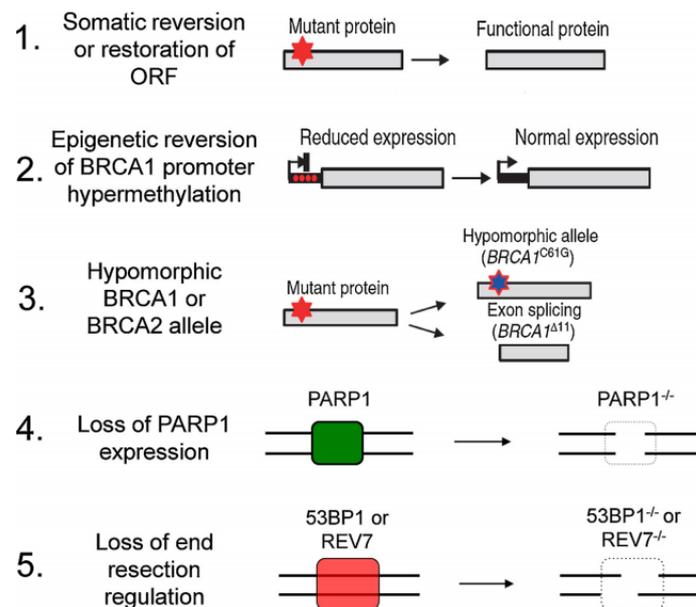


Figure 24 : Multiples mécanismes de résistance aux inhibiteurs PARP (61)

1. Réversion somatique ou restauration du cadre de lecture ouvert
2. Réversion épigénétique de l'hyperméthylation du promoteur BRCA1
3. Allèle hypomorphe (diminution de la fonction) BRCA1 ou BRCA2
4. Perte d'expression de PARP1
5. Perte de la régulation de résection finale

L'étude de ces différents mécanismes de résistances dans les cancers HRD est indispensable pour le développement de nouvelles thérapeutiques permettant de contourner cette résistance. C'est pourquoi de nouvelles molécules doivent être utilisées en association aux inhibiteurs de PARP pour lutter contre ces mécanismes de résistance (61).

D. Testing moléculaire et arbres décisionnels

Deux techniques permettent actuellement de mettre en évidence les mutations germinales et somatiques des gènes HRR. La première est basée sur l'extraction de l'ADN des globules blancs à partir d'un prélèvement sanguin et permet de mettre en évidence des mutations germinales. La deuxième est faite à partir d'ADN issu d'un échantillon tumoral et permet de détecter les mutations tumorales et germinales. Dans ce cas, une analyse de sang pourra être réalisée par la suite afin de différencier les mutations germinales des mutations tumorales (62).

Pour chaque prescription d'un inhibiteur de PARP, un parcours génétique doit être entrepris. Il comprend plusieurs étapes qui peuvent confirmer ou infirmer la suspicion d'une prédisposition héréditaire. Ce parcours doit être réalisé pour chaque patient (figures 25 et 26) (63).

Certains inhibiteurs de PARP ont une indication uniquement en cas de mutation constitutionnelle des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, d'autres en cas de mutation tumorale ou constitutionnelle des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Plus récemment, l'olaparib a obtenu une indication dans les cancers ovariens en cas de HRD. D'autres ne nécessitent pas la présence de mutations au niveau des gènes HRR et seront utilisés chez les patientes pour lesquelles aucune anomalie n'a été détectée. L'analyse tumorale a un rôle majeur dans tous les cas. Pour les inhibiteurs de PARP ayant une

AMM en cas de mutation constitutionnelle des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*, l'analyse tumorale peut quand même avoir un intérêt, car elle est souvent plus rapide et permet d'orienter les analyses constitutionnelles (analyses plus ciblées).

Les analyses germinales et tumorales des gènes *BRCA* sont réalisées en routine dans les différents laboratoires français. Ce qui n'est pas le cas pour les analyses HRD qui sont relativement récentes. Actuellement, les cliniciens français se voient proposer la possibilité d'une analyse HRD par le laboratoire Myriad (US). Cependant, cette option fait concurrence avec les laboratoires français et pose le problème législatif d'envoi d'échantillons et d'analyses réalisées à l'étranger. Pour faire face à cette problématique, de nombreux laboratoires français s'organisent et participent au développement d'analyses permettant d'identifier les déficiences du système de recombinaison homologue (64).

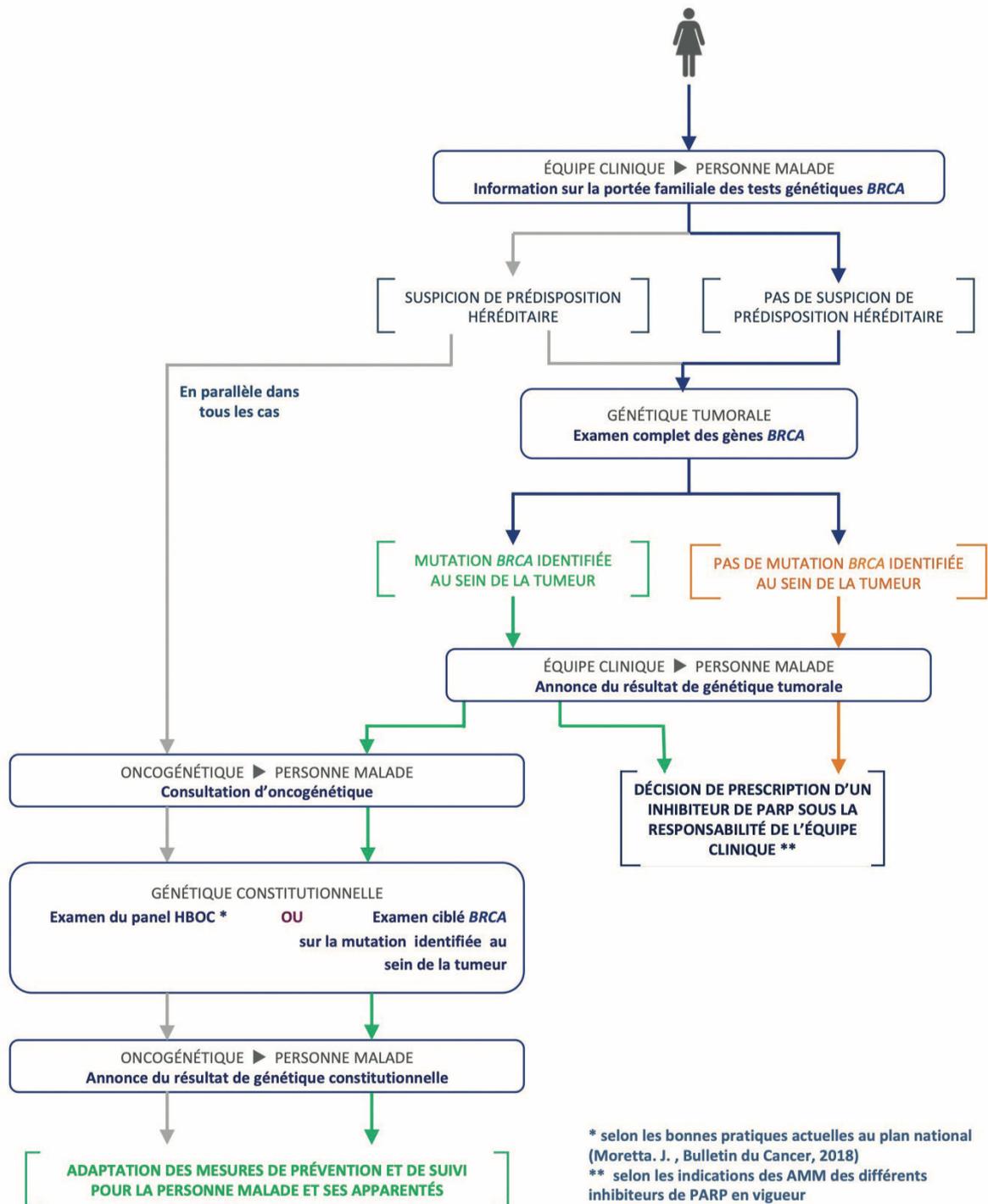


Figure 25 : Parcours en génétique oncologique en vue d'une prescription d'un inhibiteur de PARP conditionnée par la présence d'une mutation BRCA constitutionnelle et/ou tumorale (63)

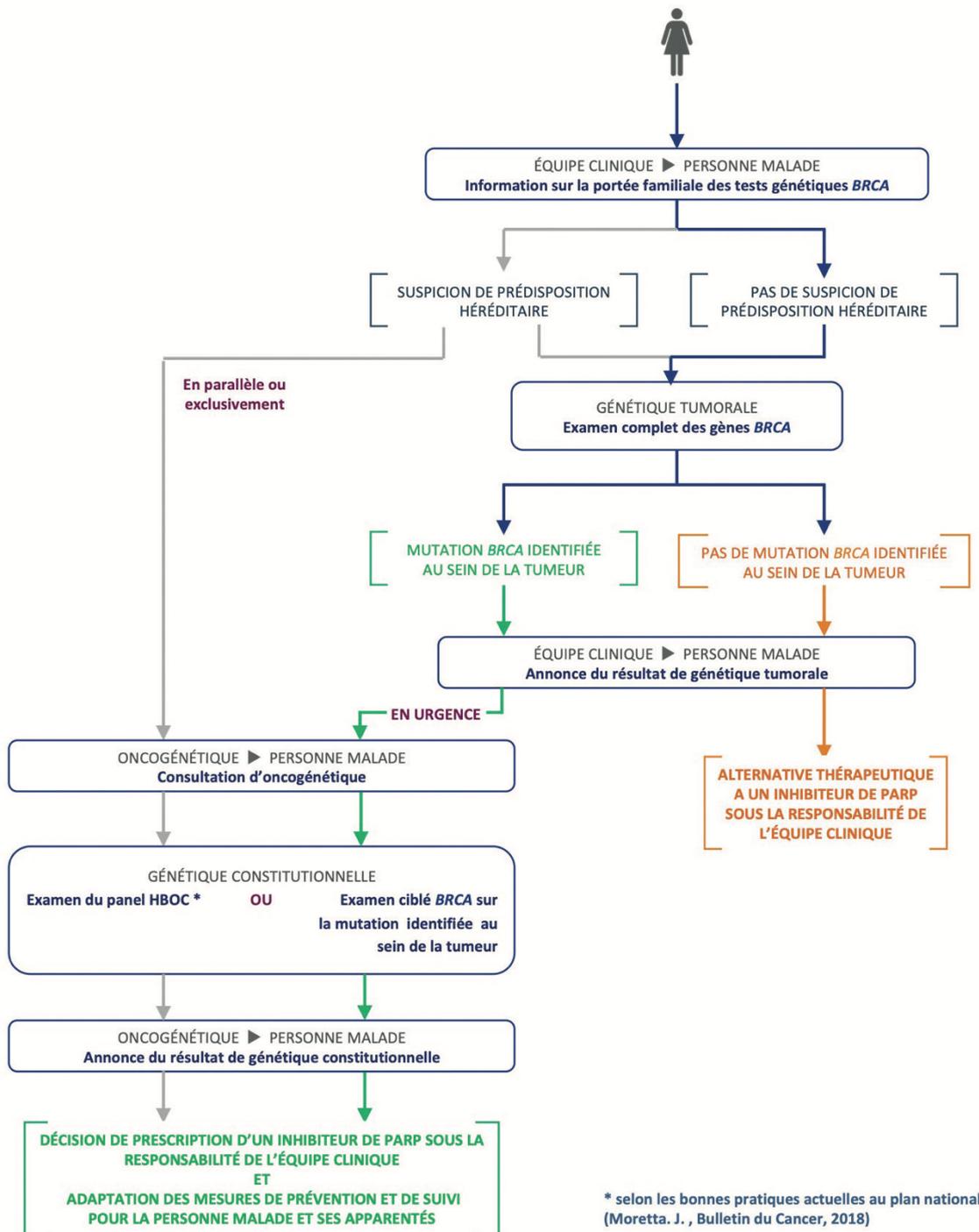


Figure 26 : Parcours en génétique oncologique en vue d'une prescription d'un inhibiteur de PARP conditionnée par la présence d'une mutation BRCA constitutionnelle (63)

E. Les différentes études cliniques et autorisations de mise sur le marché correspondantes concernant les inhibiteurs de PARP

Les inhibiteurs de PARP ayant été développés récemment, peu de molécules ont une AMM dans le cancer du sein ou le cancer de l'ovaire en France.

1. Cancer de l'ovaire

a) Olaparib (Lynparza)

(1) Premières études

- Study 19

La première étude portant sur l'olaparib comme traitement du cancer de l'ovaire, a débuté en 2008. Il s'agit de l'étude Study 19. C'est une étude de phase II, randomisée, en double aveugle. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité de l'olaparib, par rapport à un placebo, dans le traitement de maintenance chez les patients en rechute avec un cancer récidivant de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitive, (avec ou sans mutation germinale de *BRCA*) avec une histologie séreuse de haut grade après une réponse à une chimiothérapie à base de platine. Pour être éligibles, les patientes devaient avoir 18 ans, avoir reçu au moins deux cycles de chimiothérapie à base de platine et être en réponse complète ou partielle à leur traitement le plus récent. Les patientes étaient réparties en deux groupes : le premier comportait 136 patientes et le second 129. Dans le premier, elles recevaient des gélules d'olaparib 400 mg (8 gélules de 50 mg) 2 fois par jour et dans le second des gélules placebo en deux prises (figure 27).

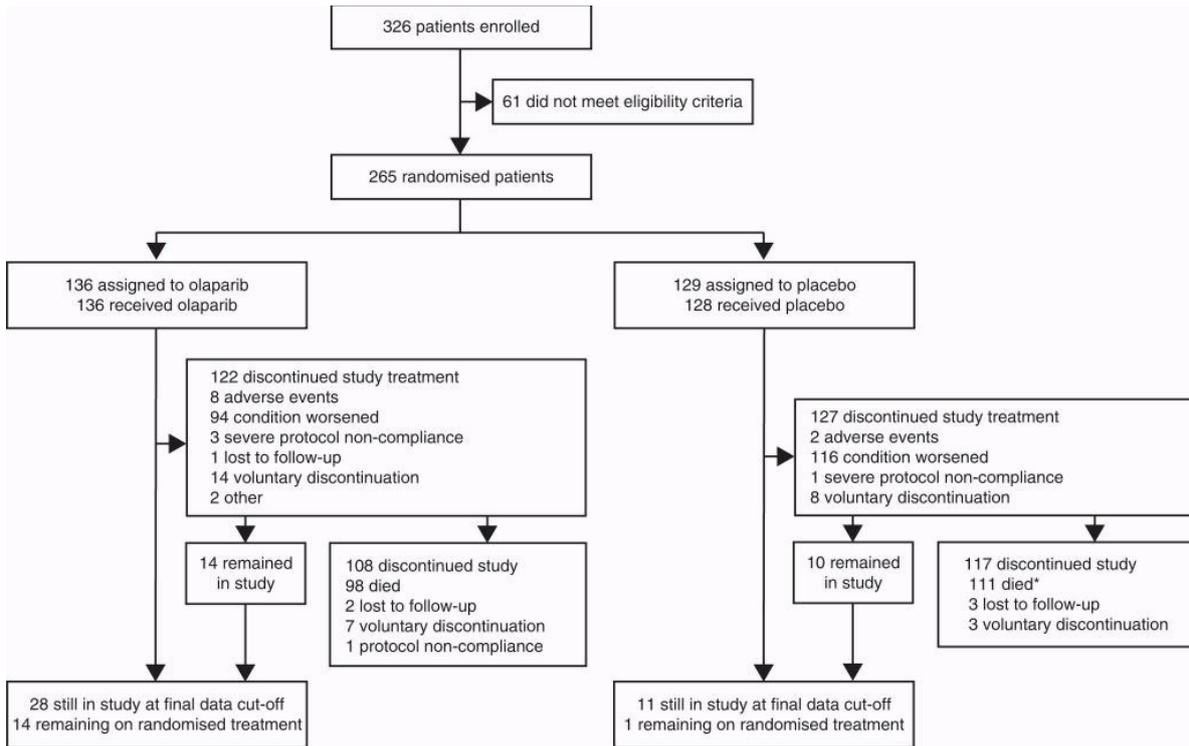


Figure 27 : Organisation de l'étude Study 19

Les résultats ont indiqué que la survie sans progression (SPP) était significativement plus longue dans le groupe olaparib que dans le groupe placebo. En effet, la survie médiane sans progression était de 8,4 mois dans le groupe olaparib versus 4,8 mois dans le groupe placebo (HR = 0,35 ; $p < 0,001$; intervalle de confiance 95% (IC95%) = [0,25 – 0,49]).

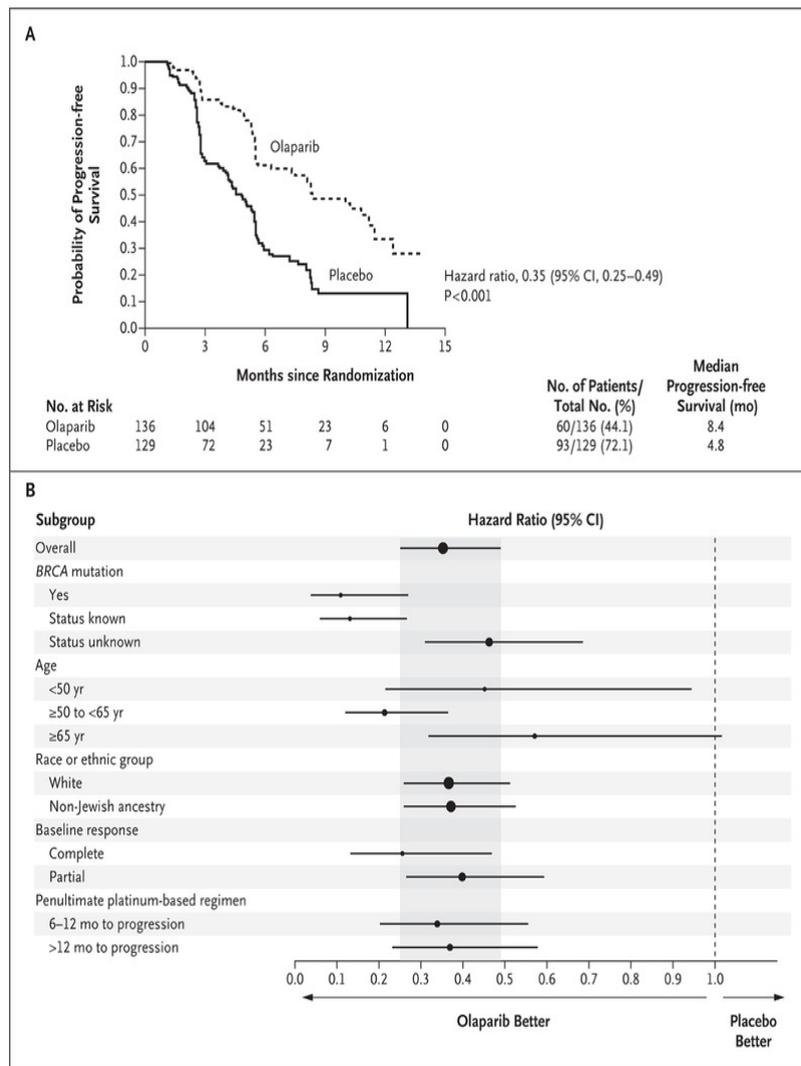


Figure 28 : Survie sans progression des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, traitées dans un groupe par olaparib et dans le deuxième par un placebo

Les analyses en sous-groupes de la survie sans progression ont montré que, quel que soit le sous-groupe (hormis le groupe âgé de plus de 65 ans), l'olaparib améliorait la survie sans progression des patientes, comparativement au placebo. Une réponse complète (versus réponse partielle) au traitement à base de platine avant l'entrée dans l'étude était un facteur pronostique significatif pour une survie sans progression plus longue, quel que soit le groupe d'étude (HR = 0,46 ; p < 0,001) (figure 28).

Au moment du recueil intermédiaire des données pour la survie sans progression, trop peu de décès étaient survenus pour qu'une analyse de survie soit effectuée. Cependant, lors de l'analyse intermédiaire de la survie globale (seuil de données, 31 octobre 2011), 101 patientes (38%) étaient décédées : 52 dans le groupe olaparib

et 49 dans le groupe placebo. Aucune différence significative de survie globale n'a été observée (rapport de risque de décès dans le groupe olaparib, 0,94 ; IC95% = [0,63 – 1,39] ; p = 0,75). La survie globale était de 41,6 mois dans le groupe olaparib et de 35,5 mois dans le groupe placebo (HR = 0,73 ; p = 0,021 ; IC95% = [0,55 – 0,95]).

D'après les résultats de cet article, la survie globale (SG) n'était pas significative. Ce résultat s'explique, d'une part, car la maturation des données n'était que de 30%, et d'autre part à cause d'un cross-over entre patientes passées du bras placebo au bras olaparib en cours d'étude.

La plupart des effets indésirables observés avec l'olaparib étaient de type nausées, vomissements, asthénie et étaient généralement de faible grade et n'ont pas nécessité de modification de traitement. Au cours de cette étude, seulement deux patientes ont arrêté le traitement à cause de ces effets. L'effet indésirable hématologique le plus déclaré a été l'anémie.

En conclusion, les données de cette étude montrent un intérêt potentiel de l'utilisation de l'olaparib en monothérapie, en traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer sévère de l'ovaire de haut grade, sensible au platine, avec ou sans mutation *BRCA* (65).

- SOLO-2

L'étude SOLO-2 de phase III randomisée, en double aveugle, a été mise en place suite à l'étude Study 19, pour améliorer le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'olaparib et diminuer le nombre de prises médicamenteuses pour les patients. En effet, l'étude Study 19 portait sur un dosage d'olaparib de 400 mg par jour divisé en 8 gélules de 50 mg deux fois par jour. L'étude SOLO-2 porte elle sur des comprimés de 150 mg d'olaparib deux fois par jour, ce qui permet une meilleure observance surtout en traitement d'entretien. Les patientes éligibles sont des femmes atteintes d'un cancer ovarien récidivant avec une mutation *BRCA* germinale sensible au platine qui ont démontré une réponse complète ou partielle après un traitement à base de platine. Les patientes étaient réparties en deux groupes : le premier comportait 196 patientes

et le second 99. Dans le premier, elles recevaient des comprimés d'olaparib 150 mg deux fois par jour et dans le second des comprimés placebo à la même fréquence.

La survie sans progression est meilleure dans le groupe olaparib par rapport au groupe placebo (19,1 mois dans le premier contre 5,5 mois dans le second) (HR = 0,30, $p < 0,0001$, IC95% = [0,22 – 0,41]). Les résultats pour la survie globale ne sont pas significatifs. Cependant, dans le groupe des patientes traitées par olaparib la médiane de survie tend à être plus faible (51,7 mois) que dans le groupe placebo (38,8 mois) (HR = 0,74, $p = 0,0537$, IC95% = [0,54 – 1,00]).

Bien que la dose maximale tolérée du comprimé soit de 400 mg, la prise de 300 mg a entraîné moins d'effets indésirables et moins de réductions de dose avec une meilleure tolérance, ce qui a confirmé ce dosage comme étant le meilleur choix.

L'anémie était l'effet indésirable de grade 3 ou plus, le plus courant dans le groupe traité par olaparib 300 mg. Quel que soit le dosage des comprimés, les effets indésirables les plus courants, ayant conduit à une réduction de dose, étaient l'anémie, les troubles gastro-intestinaux ainsi que la fatigue.

Les résultats de ces études ont permis d'obtenir la première indication de l'olaparib en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène *BRCA* (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine (66).

- SOLO-1

L'étude SOLO-1 a eu pour but l'extension de l'indication du traitement par olaparib en première ligne. Il s'agit d'une étude internationale menée dans 15 pays, randomisée et en double aveugle de phase III. L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité de l'olaparib comme traitement d'entretien chez des patientes avec un cancer de l'ovaire séreux ou endométrioïde de haut grade avancé, un cancer péritonéal primaire ou des trompes de Fallope, nouvellement diagnostiqué avec une

mutation germinale ou somatique au niveau des gènes *BRCA1*, *BRCA2* ou des 2, avec une réponse clinique complète ou partielle après une chimiothérapie à base de platine. Les patientes étaient divisées en deux groupes : le premier comportait 260 patientes et le second 131 (figure 29). Dans le premier groupe, elles recevaient des comprimés d'olaparib 300 mg deux fois par jour et dans le second groupe des comprimés placebo deux fois par jour. La survie sans progression était le critère d'évaluation principal de cette étude. Les critères secondaires étaient notamment la seconde survie sans progression (délai entre la randomisation et la seconde survie sans progression ou la mort de la patiente), la survie globale et la qualité de vie des patientes.

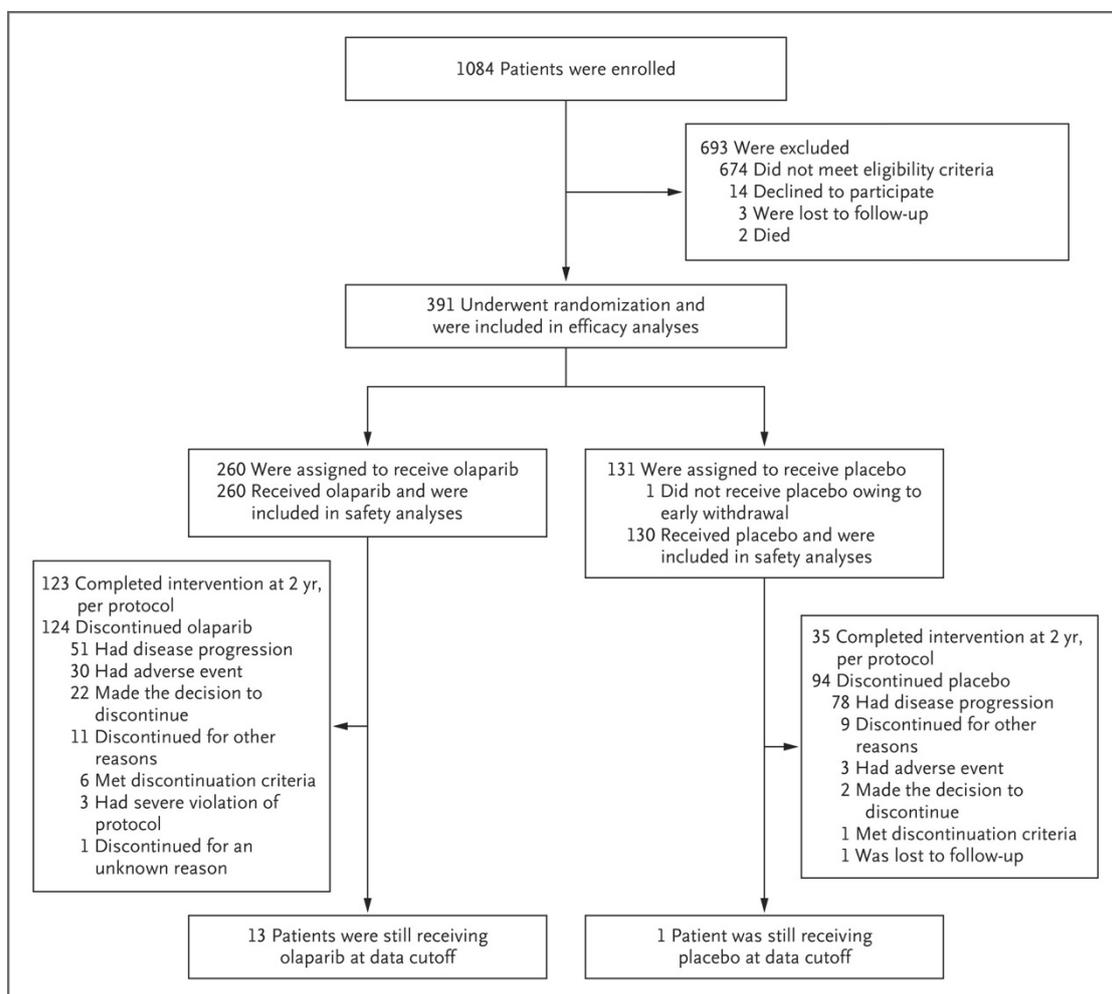


Figure 29 : Organisation de l'étude

Les résultats ont indiqué que la durée médiane de suivi était de 40,7 mois dans le groupe de patientes traitées par olaparib et de 41,2 mois dans le groupe de patientes traitées par placebo. Lors de l'analyse primaire, le taux de patientes sans progression

de leur maladie ou de décès à 3 ans était de 60% dans le groupe olaparib, contre 27% dans le groupe placebo (HR = 0,30 et $p < 0,001$). Lors de l'analyse de la survie sans progression de façon centralisée indépendante, le taux de patientes sans progression de leur maladie ou de décès à 3 ans était de 69% dans le groupe olaparib par rapport à 35% dans le groupe placebo (HR= 0,28, $p < 0,001$) (figure 30). Les résultats ont montré une survie médiane sans progression augmentée d'environ 36 mois dans le groupe olaparib par rapport au groupe placebo.

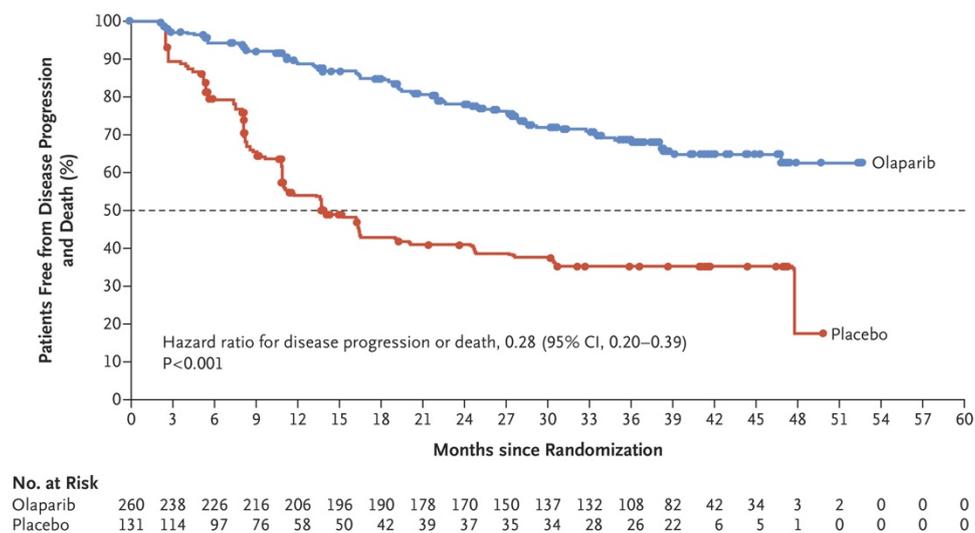


Figure 30 : Survie sans progression des patientes avec un cancer de l'ovaire BRCA muté, traitées dans un groupe par olaparib et dans le deuxième par un placebo

Les différentes analyses de la survie sans progression après les 40 mois de suivi dans les différents sous-groupes, (score ECOG, niveau de CA-125, stade FIGO et âge à l'inclusion, réponse complète ou partielle au traitement à base de platine, gène(s) *BRCA* muté(s), résidus macroscopiques ou non après la chirurgie) sont décrites dans la figure 31. D'après elle, l'olaparib confère un bénéfice en termes de survie sans progression dans tous les sous-groupes.

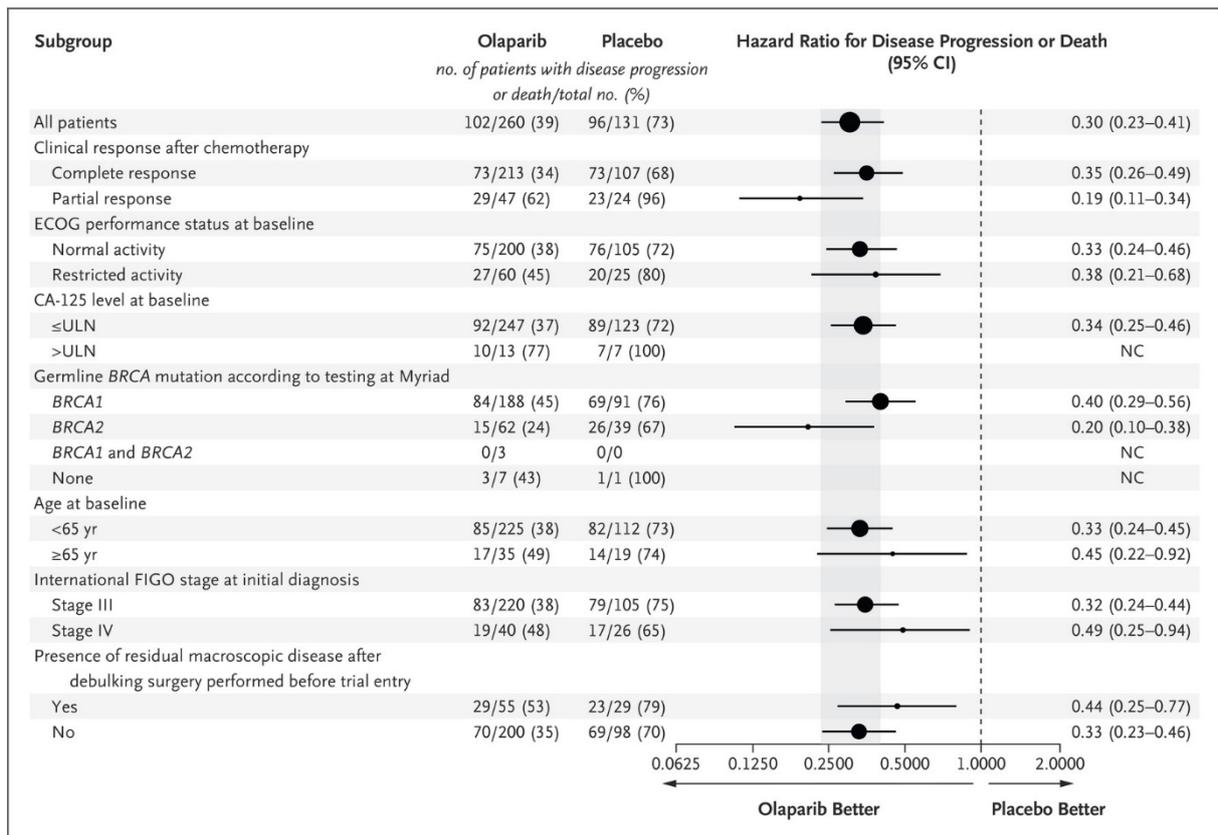


Figure 31 : Analyses de la survie sans progression par sous-groupes

La plupart des événements indésirables survenus au cours de cette étude sont de grades 1 et 2. Néanmoins, des effets indésirables plus graves ont été décrits. Le plus fréquent et le plus grave étant l'anémie (7% dans le groupe olaparib et aucun dans le groupe placebo). Néanmoins aucun décès n'a été constaté. Les effets indésirables étaient gérés par une interruption de la dose ou une diminution de celle-ci plutôt que par un arrêt du traitement.

Cet essai de phase III a montré un bénéfice de l'olaparib en traitement d'entretien sur la survie sans progression des femmes avec un cancer de l'ovaire avancé, nouvellement diagnostiqué, avec une mutation germinale ou tumorale des gènes *BRCA1/2*. Le risque de progression du cancer était 70% moindre avec l'olaparib qu'avec le placebo après 40 mois de suivi. La différence de survie médiane, sans progression, était de 3 ans entre le groupe de patientes traitées par olaparib et le groupe de patientes traitées par placebo. Les données concernant la survie globale ont montré un gain de 13 mois pour les patientes traitées par olaparib. Dans cet essai, aucun groupe n'a montré de changement significatif clinique de la qualité de vie.

L'analyse de la seconde survie sans progression a montré que la proportion de patientes, sans seconde progression de la maladie ou de décès à 3 ans, était de 75% dans le groupe de patientes traitées par olaparib et de seulement 60% dans le groupe de patientes traitées par placebo (HR= 0,50 ; $p < 0,001$).

D'après ces données, l'olaparib a obtenu une extension d'AMM en 1^{ère} ligne dans le traitement d'entretien en monothérapie 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 avec mutation des gènes *BRCA1/2* (germinale et/ou somatique) et qui ont une réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine (67).

- PAOLA-1

L'étude PAOLA-1 de phase III avait pour objectif d'étudier l'intérêt de l'association olaparib et bevacizumab chez les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé, nouvellement diagnostiqué, quelque que soit le statut de mutation *BRCA*.

Les patientes étaient réparties en deux groupes : le premier comportait 537 patientes et le second 269. Dans le premier, elles recevaient des comprimés d'olaparib et dans le second des comprimés placebo. La survie médiane sans progression était de 22,1 mois dans le groupe olaparib et bevacizumab contre 16,8 mois dans le groupe placebo et bevacizumab (HR = 0,59, $p < 0,001$, IC95% = [0,49 – 0,72]).

Chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé recevant un traitement de première ligne incluant le bevacizumab, l'ajout de l'olaparib en traitement d'entretien a fourni un bénéfice significatif en termes de survie sans progression. Ce bénéfice était d'autant plus important chez les patientes présentant une tumeur HRD positive (avec un déficit de la recombinaison homologue), y compris celles sans mutation *BRCA*. Cette étude a permis une nouvelle extension d'AMM (en cours d'évaluation par l'HAS) de l'olaparib, en association avec le bévacizumab, 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 bévacizumab et dont le cancer est associé à un statut positif de HRD, défini par une mutation des gènes *BRCA1/2* et/ou une instabilité génomique.

Une autre étude (OReO) est actuellement en cours pour évaluer l'intérêt du traitement par olaparib dans un cancer épithélial ovarien non mucineux en 2^{ème} ligne (tableau 9) (68).

(2) Récapitulatif des différentes études dans le cancer de l'ovaire

Tableau 8 : Récapitulatif des différentes études sur l'olaparib dans le cancer de l'ovaire

| Études cliniques | Study 19 (65) (69) (70) (71) | SOLO-2 (66) (72) | SOLO-1 (67) (70) (73) | PAOLA-1 (68) (74) |
|---------------------|--|---|--|---|
| Phases | II | III | III | III |
| Molécules | Olaparib (gélule, 400 mg) | Olaparib (comprimé, 300 mg) | Olaparib (comprimé, 300 mg) | Olaparib (comprimé, 300 mg) |
| Début de l'étude | 2008 | 2013 | 2013 | 2015 |
| Objectif de l'étude | Évaluer l'intérêt de l'olaparib chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire séreux récidivant sensible au platine après un traitement avec 2 schémas thérapeutiques ou plus contenant du platine avec ou sans mutations germinales <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i> | Évaluer l'intérêt de l'olaparib chez les patientes en rechute d'un cancer séreux de l'ovaire de haut grade ou d'un cancer endométrioïde de haut grade avec mutations <i>BRCA</i> ayant répondu à une chimiothérapie à base de platine | Évaluer l'intérêt de l'olaparib chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire muté <i>BRCA</i> après une chimiothérapie à base de platine en première ligne | Évaluer l'intérêt de l'olaparib chez les patientes atteintes d'un cancer séreux de haut grade ou endométrioïde de l'ovaire, des trompes de Fallope ou du péritoine nouvellement diagnostiquées et traitées avec un traitement à base de platine et de bevacizumab |

| Détermination du statut <i>BRCA</i> | Détails concernant les analyses non communiqués | Mutations <i>BRCA</i> déterminées grâce au test myChoice HRD Plus assay (Myriad) qui recherche des mutations germinales | Mutations <i>BRCA</i> déterminées grâce au test Myriad Mychoice qui recherche des mutations germinales | Mutations <i>BRCA</i> déterminées grâce au test Myriad myChoice HRD Plus assay qui recherche des mutations germinales |
|--|--|---|--|---|
| N | 265 136 olaparib vs 129 placebo | 295 196 olaparib vs 99 placebo | 391 260 olaparib vs 131 placebo | 806 537 olaparib vs 269 placebo |
| SG (HR[IC95%]) | 41,6 mois olaparib vs 35,5 mois placebo HR = 0,73 p = 0,021 IC95% = 0,55 – 0,95 | 51,7 mois olaparib vs 38,8 mois placebo HR = 0,74 p = 0,0537 IC95% = 0,54 – 1,00 | Survie globale prolongée de 13 mois | Pas encore de données suffisantes |
| SSP (HR[IC95%]) | 8,4 mois olaparib vs 4,8 mois placebo HR = 0,35 p < 0,001 IC95% = 0,25 – 0,49 | 19,1 mois olaparib vs 5,5 mois placebo HR = 0,30 p < 0,0001 IC95% = 0,22 – 0,41 | 49,8 mois olaparib vs 13,8 mois placebo HR = 0,28 p < 0,001 IC95% = 0,20 – 0,39 | 22,1 mois olaparib + bevacizumab vs 16,6 mois placebo + bevacizumab HR = 0,59 p < 0,001 IC95% = 0,49 – 0,72 |

| | | | | |
|--|--|---|---|--|
| <p>Résultats</p> | <p>L'olaparib en traitement d'entretien a considérablement amélioré la survie sans progression mais aucun bénéfice sur la survie globale.</p> <p>Les analyses des différents sous-groupes ont montré que peu importe le sous-groupe, les patientes traitées par olaparib présentaient un risque plus faible de progression</p> | <p>Le groupe olaparib a une meilleure survie sans progression que le groupe placebo</p> | <p>L'olaparib en traitement d'entretien après une chimiothérapie à base de platine a une meilleure survie sans progression que le placebo</p> | <p>Bénéfice de survie sans progression après ajout de l'olaparib en plus du bevacizumab vs placebo + bevacizumab</p> |
| <p>Effets indésirables (grades 3 et 4) et fréquence</p> | <p>Asthénie (6,6%), anémie (5,1%)</p> | <p>Anémie (22%), neutropénie (9%), asthénie (4%)</p> | <p>Anémie (22%), neutropénie (9%)</p> | <p>Hypertension (3,55%), anémie (3,18%)</p> |

Tableau mis à jour le 05/04/2021

(3) Récapitulatif de l'étude en cours dans le cancer de l'ovaire

Tableau 9 : Récapitulatif de l'étude en cours sur l'olaparib dans le cancer de l'ovaire

| | |
|---|--|
| Étude clinique | OReO (75) |
| Phase | III |
| Molécule | Olaparib (comprimé, 300 mg) |
| Début de l'étude | 2017 |
| Objectifs de l'étude | Évaluer l'intérêt de l'olaparib chez les patientes atteintes d'un cancer épithélial ovarien non mucineux récidivant précédemment traitées par un inhibiteur de PARP et répondant à une nouvelle chimiothérapie à base de platine |
| N | 228 |
| Date estimée d'achèvement de l'étude : mai 2021 | |

Tableau mis à jour le 05/04/2021

b) Niraparib (Zejula)

(1) Premières études

La première étude réalisée avec le niraparib a eu pour objectif d'évaluer l'activité antitumorale de cette molécule. Le dosage maximal de 300 mg par jour a montré qu'il provoquait une réponse clinique objective chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire corrélé avec une faible fréquence d'effets toxiques (76).

Suite à cette expérimentation, l'étude NOVA de phase III randomisée a pu débuter. Celle-ci a montré l'effet du niraparib versus un placebo en traitement d'entretien, dans une grande population de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récurrent sensible au platine.

Deux cohortes indépendantes ont été établies selon la présence (203 patientes) ou l'absence (350 patientes) d'une mutation germinale *BRCA* déterminée par les tests BRACAnalysis (Myriad Genetics) et le type de mutation non-*BRCA*. Dans cette étude, le traitement à base de niraparib 300 mg était administré une fois par jour en cycles de 28 jours, jusqu'à progression de la maladie. Au moment du gel de la base de données, 51 patientes de la cohorte avec mutation germinale *BRCA* et 58 patientes de la cohorte sans mutation germinale *BRCA* recevaient toujours du niraparib ou un placebo (figure 32).

Le critère d'évaluation principal était la survie sans progression. Les critères secondaires comprenaient l'intervalle sans chimiothérapie, le délai avant le premier traitement ultérieur, la survie sans progression 2, le délai avant le deuxième traitement ultérieur et la survie globale.

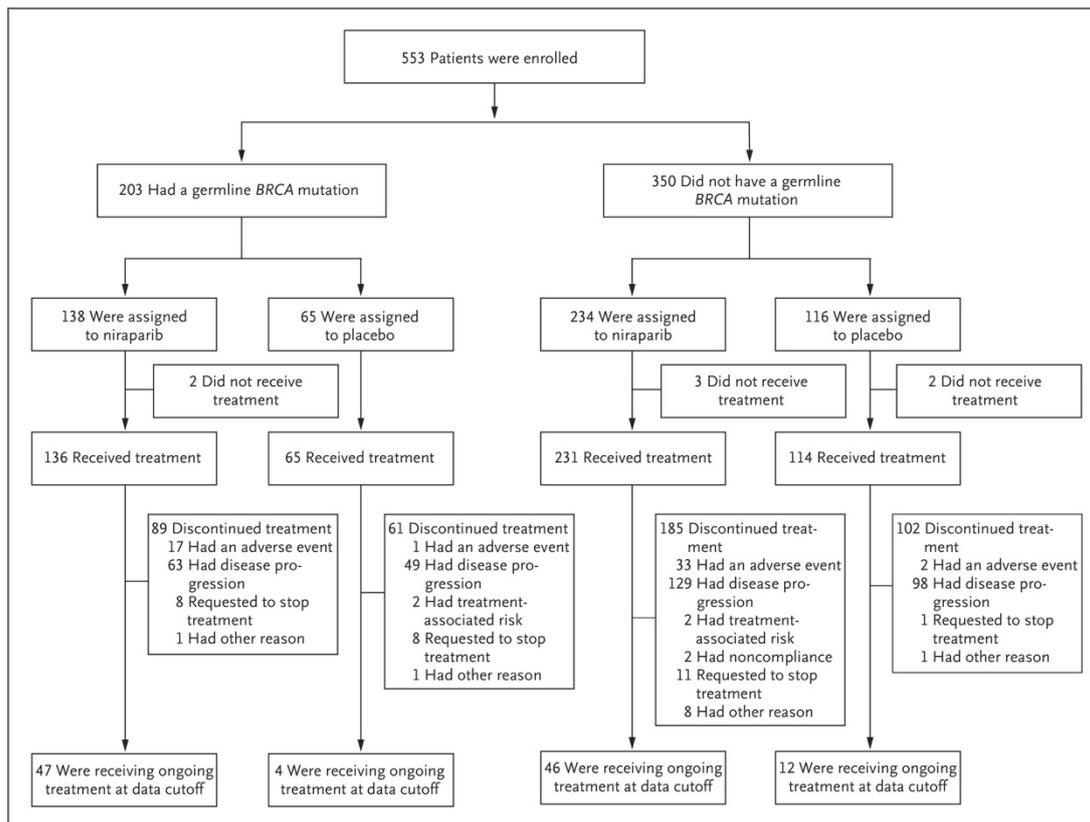


Figure 32 : Organisation de l'étude NOVA

Les résultats de cette étude ont montré que la durée de survie sans progression, dans le groupe niraparib, était significativement plus longue que celle dans le groupe placebo dans les trois populations d'efficacité primaire ($p < 0,001$) : avec mutation germinale *BRCA*, sans mutation germinale mais HRD positive et sans mutation germinale *BRCA*. Dans la cohorte avec une mutation *BRCA* germinale, la durée médiane de survie sans progression était de 21,0 mois dans le groupe niraparib et de 5,5 mois dans le groupe placebo (HR = 0,27 et IC95% = [0,17 – 0,41] (figure 33A)). Dans le sous-groupe HRD positive de la cohorte sans mutation *BRCA* germinale, le traitement par niraparib a engendré une survie sans progression significativement plus longue que le placebo avec une médiane de 12,9 mois contre 3,8 mois (HR = 0,38 et IC95% = [0,24 – 0,59] (figure 33B)) et dans l'intégralité de la cohorte sans mutation *BRCA* germinale une médiane de 9,3 mois contre 3,9 mois (HR = 0,45 et IC95% = [0,34 – 0,61] (figure 33C)).

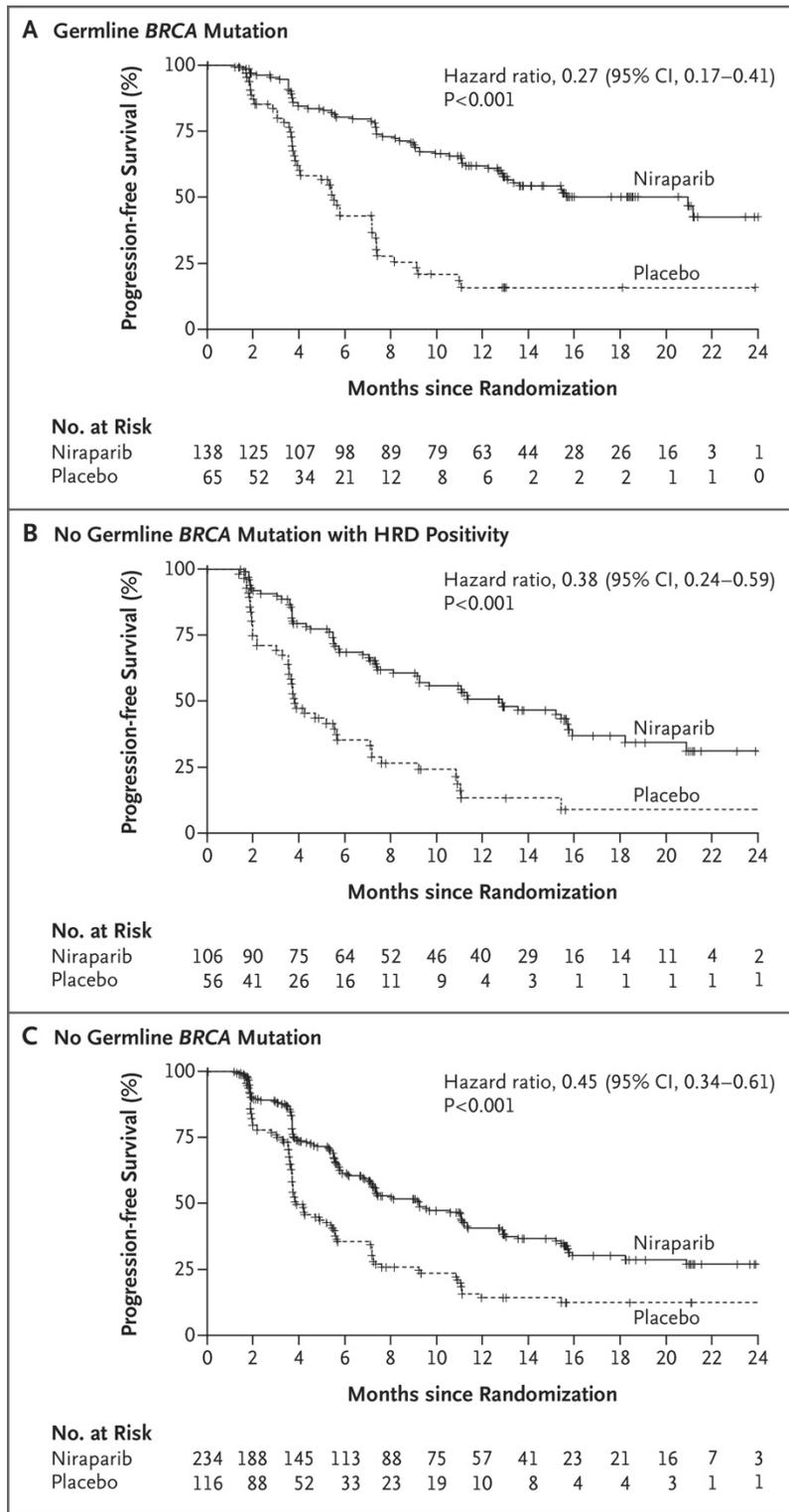


Figure 33 : Survie sans progression des patientes avec un cancer de l’ovaire avec mutation germinale du gène BRCA (A), sans mutation BRCA germinale mais HRD positive (B) et sans mutation BRCA germinale (C) traitées par niraparib ou un placebo

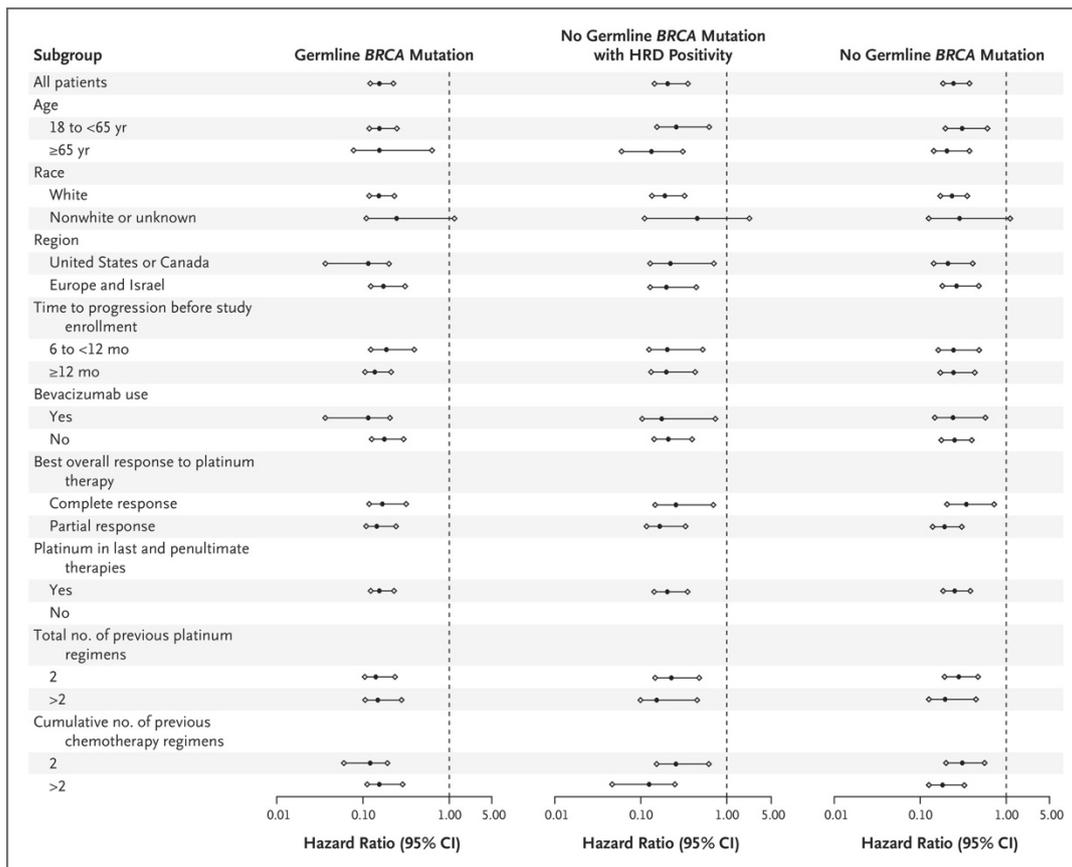


Figure 34 : Analyses de la survie sans progression par sous-groupes

Sur cette figure, sont présentées les analyses en sous-groupes dans les trois cohortes précédemment décrites. On observe une supériorité significative du niraparib dans la survie sans progression chez les trois populations quel que soit le sous-groupe, à l'exception du sous-groupe population non caucasienne probablement due à la petite taille de l'échantillon (figure 34).

Au cours de cette étude, 16,1% des patients du groupe niraparib et 19,3% des patients du groupe placebo sont décédés.

La durée médiane de survie sans progression chez les patientes atteintes de tumeurs HRD positives était plus longue dans le groupe niraparib que dans le groupe placebo, avec 9,3 mois contre 3,7 mois (HR = 0,38 et IC95% = [0,23 – 0,63%]). Les patientes avec des tumeurs HRD positives et avec une mutation somatique *BRCA* avaient une réduction du risque de progression de la pathologie similaire à celle de la cohorte avec une mutation *BRCA* germinale, avec une médiane de 20,9 mois contre 11,0 mois

(HR = 0,27 et IC95% = [0,08 – 0,90]). Il a également été démontré que le niraparib avait amélioré la survie sans progression dans le sous-groupe HRD négative avec une médiane de 6,9 mois contre 3,8 mois (HR = 0,58 et IC95% = [0,36 – 0,92]).

En conclusion de cette étude, la durée de survie sans progression chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récurrent, sensible au platine, a été significativement plus importante dans le groupe niraparib que dans le groupe placebo qu'il y ait ou non une mutation *BRCA* germinale et peu importe le statut HRD (76).

Après la publication des résultats de l'étude NOVA, le niraparib a obtenu une AMM en monothérapie, dans le traitement des 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 (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.

Par la suite, l'efficacité du niraparib a été évaluée dans l'étude PRIMA. Il s'agit d'une étude de phase III, concernant les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire de stade III ou IV nouvellement diagnostiqué, après une réponse à un traitement de première ligne à base de platine. Les patientes étaient divisées en deux groupes : le premier comportait 487 patientes qui recevaient le niraparib et le second 246 patientes qui recevaient un placebo. Les résultats ont montré une meilleure survie globale ainsi qu'une meilleure survie sans progression.

Une extension d'AMM a été obtenue pour le niraparib (en cours d'évaluation par l'HAS) pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer avancé de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine.

D'autres études sont actuellement en cours (Néoprime et une seconde concernant les patientes en rechute) et sont détaillées dans le tableau récapitulatif (tableau 11).

(2) Récapitulatif des différentes études dans le cancer de l’ovaire

Tableau 10 : Récapitulatif des différentes études sur le niraparib dans le cancer de l’ovaire

| Études cliniques | NOVA (76) (77) | PRIMA (78) (79) |
|--|--|--|
| Phases | III | III |
| Molécules | Niraparib (300 mg) | Niraparib (gélule, 300 mg) |
| Début de l’étude | 2013 | 2016 |
| Objectif de l’étude | Évaluer l’intérêt du niraparib chez les patientes atteintes d’un cancer de l’ovaire en rechute sensible au platine qui ont soit une mutation <i>BRCA</i> germinale, soit une tumeur avec une histologie séreuse de haut grade et qui ont répondu à leur chimiothérapie la plus récente contenant un agent au platine | Évaluer l’intérêt du niraparib chez les patientes atteintes d’un cancer de l’ovaire de stade III ou IV nouvellement diagnostiqué après une réponse à un traitement de première ligne à base de platine |
| Détermination du statut <i>BRCA</i> | Mutations <i>BRCA</i> déterminées par les tests BRACAnalysis (Myriad Genetics) qui recherchent les mutations germinales | Mutations <i>BRCA</i> et HRD déterminées grâce au test Myriad Mychoice qui recherche des mutations germinales |

| | | |
|------------------------|--|--|
| N | <p style="text-align: center;">553</p> <p style="text-align: center;">Présence d'une mutation germinale BRCA : 203 avec 138 niraparib vs 65 placebo</p> <p style="text-align: center;">Sans mutation germinale BRCA : 350 avec 234 niraparib vs 116 placebo</p> | <p style="text-align: center;">733</p> <p style="text-align: center;">487 niraparib vs 246 placebo</p> |
| SG (HR[IC95%]) | <p style="text-align: center;">Résultats non publiés, mais tendance à l'amélioration de la survie globale observée chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récurrent non sensible à une mutation <i>BRCA</i> germinale avec une durée de 9,7 mois</p> | <p style="text-align: center;">Jusqu'à 34 mois HR = 0,70 P = 0,1238 IC95% = 0,442 – 1,106</p> <p style="text-align: center;">Sous-groupe présentant un déficit en recombinaison homologue</p> <p style="text-align: center;">La SG à 24 mois était de de 91% niraparib vs 85% placebo HR = 0,6 IC95% = 0,27 – 1,39</p> |
| SPP (HR[IC95%]) | <p style="text-align: center;">Présence d'une mutation germinale BRCA : 21,0 mois niraparib vs 5,5 mois placebo</p> <p style="text-align: center;">HR = 0,27 p < 0,001 IC95% = 0,173 – 0,410</p> | <p style="text-align: center;">13,8 mois niraparib vs 8,2 mois placebo</p> <p style="text-align: center;">HR = 0,62 p < 0,0001 IC95% = 0,502 – 0,755</p> |

| | | |
|--|---|---|
| <p>SPP (HR[IC95%])</p> | <p>Sans mutation germinale <i>BRCA</i> : 12,9 mois niraparib vs 3,8 mois placebo HR = 0,38 p < 0,001 IC95% = 0,243 – 0,586</p> | <p>Sous-groupe présentant un déficit en recombinaison homologue 22,1 mois niraparib vs 10,9 mois placebo HR = 0,40 IC95% = 0,27 - 0,62</p> |
| <p>Résultats</p> | <p>La durée médiane de survie sans progression était significativement plus longue chez celles recevant le niraparib vs placebo peu importe le statut <i>BRCA</i></p> | <p>Les patientes ayant reçues du niraparib ont eu une survie sans progression significativement plus longue que celles qui ont reçues un placebo (indépendamment de la présence ou non d'un déficit de recombinaison homologue)</p> |
| <p>Effets indésirables (grades 3 et 4) et fréquence</p> | <p>Thrombocytopénie (33,8%), anémie (25,3%), neutropénie (19,6%), asthénie (8,2%), hypertension (8,2%)</p> | <p>Anémie (31%), thrombocytopénie (28,7%), diminution du nombre de plaquette (13%), neutropénie (12,8%)</p> |

Tableau mis à jour le 05/04/2021

(3) Récapitulatif des différentes études en cours dans le cancer de l'ovaire

Tableau 11 : Récapitulatif des différentes études en cours sur le niraparib dans le cancer de l'ovaire

| Études cliniques | Néoprima (80) | Étude concernant les patientes en rechute (81) |
|----------------------------|---|---|
| Phases | II | II |
| Molécules | Niraparib (200 ou 300 mg) | Niraparib (200 ou 300 mg) |
| Début de l'étude | 2020 (en cours) | 2020 (en cours) |
| Objectif de l'étude | Évaluer l'intérêt du niraparib chez les patientes ayant reçu une chimiothérapie néoadjuvante et une chirurgie ultérieure de réduction de la masse musculaire, avec ou sans chimiothérapie intrapéritonéale hyperthermique | Évaluer l'intérêt du niraparib chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en rechute qui ont déjà reçu 3 ou 4 chimiothérapies |
| N | 48 | 15 |
| Résultats | Date estimée d'achèvement de l'étude : 01 octobre 2023 | Date estimée d'achèvement de l'étude : 31 juillet 2023 |

Tableau mis à jour le 05/04/2021

c) Rucaparib (Rubraca)

(1) Récapitulatif de l'étude dans le cancer de l'ovaire

Tableau 12 : Récapitulatif de l'étude sur le rucaparib dans le cancer de l'ovaire

| | |
|----------------------------|--|
| Étude clinique | Ariel 3 (82) |
| Phase | III |
| Molécule | Rucaparib (600 mg) |
| Début de l'étude | 2016 |
| Objectif de l'étude | Évaluer l'intérêt du rucaparib chez les patientes atteintes d'un cancer épithélial séreux ou endométrioïde de haut grade de l'ovaire, du péritonéal primaire ou de la trompe de Fallope ayant reçu au moins 2 thérapeutiques antérieures à base de platine |
| N | 564 |
| SG (HR[IC95%]) | Pas encore de résultat |
| SPP (HR[IC95%]) | 10,8 mois rucaparib vs 5,4 mois placebo HR = 0,365 p < 0,0001 IC95% = 0,295 – 0,451 |

| | |
|---|---|
| Résultats | La survie sans progression est significativement plus longue chez les patientes traitées par rucaparib que celles avec le placebo |
| Effets indésirables (grades 3 et 4) et fréquence | Pas encore de résultat |

Tableau mis à jour le 05/04/2021

Après la publication des résultats de cette étude, le rucaparib a obtenu une AMM dans une première indication.

Sa seule indication, pour le moment, est en rechute platine sensible d'après l'étude Ariel 3. Le rucaparib est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, récidivant, sensible au platine, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine.

(2) Récapitulatif de l'étude en cours dans le cancer de l'ovaire

Une autre étude (Ariel 2) est actuellement en cours pour déterminer l'efficacité du rucaparib dans le traitement du cancer de l'ovaire (tableau 13).

Tableau 13 : Récapitulatif de l'étude en cours sur le rucaparib dans le cancer de l'ovaire

| | |
|--|---|
| Étude clinique | Ariel 2 (83) |
| Phase | II |
| Molécule | Rucaparib (600 mg) |
| Début de l'étude | 2013 |
| Objectifs de l'étude | Évaluer l'intérêt du rucaparib chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou du péritoine primitif |
| N | 493 |
| Date estimée d'achèvement de l'étude : 31 octobre 2021 | |

Tableau mis à jour le 05/04/2021

2. Cancer du sein

a) Olaparib (Lynparza)

(1) Récapitulatif de l'étude dans le cancer du sein

Tableau 14 : Récapitulatif de l'étude portant sur l'évaluation de l'olaparib dans le cancer du sein

| | |
|--|--|
| Étude clinique | OlympiAD (84) (85) |
| Phase | III |
| Molécule | Olaparib (300 mg) |
| Début de l'étude | 2014 |
| Objectif de l'étude | Évaluer l'intérêt de l'olaparib chez les patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique présentant des mutations germinales <i>BRCA1/2</i> |
| Détermination du statut <i>BRCA</i> | Mutation <i>BRCA</i> déterminée grâce à Myriad choice qui recherche des mutations germinales |
| N | 302 205 olaparib vs 97 placebo |

| | |
|---|--|
| SG (HR[IC95%]) | <p>Pas de différence significative</p> <p>HR = 0,90</p> <p>p = 0,57</p> <p>IC95% = 0,63 – 1,29</p> |
| SPP (HR[IC95%]) | <p>7,0 mois olaparib vs 4,2 mois placebo</p> <p>HR = 0,58</p> <p>p < 0,001</p> <p>IC95% = 0,43 – 0,80</p> |
| Résultats | <p>Le traitement en monothérapie par olaparib a apporté un bénéfice significatif par rapport au traitement standard en termes de survie sans progression</p> |
| Effets indésirables (grades 3 et 4) et fréquence | <p>Anémie (16,1%), neutropénie (9,3%), diminution du nombre de globules blancs (3,4%)</p> |

Tableau mis à jour le 05/04/2021

Après la publication des résultats de cette étude, l'olaparib a obtenu une AMM dans une première indication.

Sa seule indication, pour le moment, est en rechute platine sensible d'après l'étude OlympiAD. L'olaparib est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes *BRCA1/2*. Les patients devaient avoir été précédemment traités avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique, sauf si les patients n'étaient pas éligibles à ces traitements. Les patients atteints d'un

cancer du sein récepteurs hormonaux positifs devaient également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés comme éligibles à l'hormonothérapie.

(2) Récapitulatif de l'étude en cours dans le cancer du sein

Une autre étude (Rétrola) est actuellement en cours pour évaluer l'efficacité du traitement par olaparib chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique, les résultats de cette molécule pourront découler sur une nouvelle AMM (tableau 15).

Tableau 15 : Récapitulatif de l'étude en cours sur l'olaparib dans le cancer du sein

| | |
|--|---|
| Étude clinique | Retrola (86) |
| Phase | |
| Molécule | Olaparib |
| Début de l'étude | 2018 |
| Objectifs de l'étude | Évaluer l'intérêt de l'olaparib chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique présentant des mutations germinales <i>BRCA1/2</i> en rechute |
| N | 130 |
| Date estimée d'achèvement de l'étude : 11 février 2020 | |

Tableau mis à jour le 05/04/2021

b) Rucaparib (Zejula)

Tableau 16 : Récapitulatif de l'étude en cours sur le rucaparib dans le cancer du sein

| | |
|--|--|
| Étude clinique | Ruby (87) |
| Phase | II |
| Molécule | Rucaparib |
| Début de l'étude | 2015 |
| Objectif de l'étude | Évaluer l'intérêt du rucaparib chez les patients atteints d'un cancer du sein en progression et porteurs d'un profil BRCAness défini par signature génomique ou mutation somatique <i>BRCA1</i> ou 2, sans mutation germinale <i>BRCA1</i> ou 2 connue |
| N | 41 |
| Date estimée d'achèvement de l'étude : décembre 2019 | |

Tableau mis à jour le 05/04/2021

Aucune AMM n'a été pour le moment accordé au rucaparib dans le cadre du traitement du cancer du sein.

c) Talazoparib (Talzenna)

(1) Récapitulatif des différentes études dans le cancer du sein

Tableau 17 : Récapitulatif des différentes études sur le talazoparib dans le cancer du sein

| Études cliniques | EMBRACA (88) | ABRAZO (89) |
|--|--|---|
| Phases | III | II |
| Molécules | Talazoparib | Talazoparib |
| Début de l'étude | 2013 | 2017 |
| Objectif de l'étude | Évaluer l'intérêt du talazoparib chez les patients atteints d'un cancer du sein localement avancé et/ou métastatique avec mutations germinales <i>BRCA</i> | Évaluer l'intérêt du talazoparib chez les patients atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique avec une mutation germinale délétère <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i> |
| Détermination du statut <i>BRCA</i> | Mutations <i>BRCA</i> déterminées grâce au test Myriad choice qui recherche des mutations germinales | Mutations <i>BRCA</i> déterminées grâce au test Myriad choice qui recherche des mutations germinales |

| | | |
|---|---|--|
| <p style="text-align: center;">N</p> | <p style="text-align: center;">431 287 talazoparib vs 144 avec un autre traitement selon un schéma thérapeutique spécifié</p> | <p style="text-align: center;">84 49 participants ayant répondu à un traitement antérieur contenant du platine pour un cancer du sein métastatique, avec une progression de la maladie d'au moins 8 semaines après la dernière dose de platine (groupe 1) vs 53 participants avec plus de 2 traitements antérieurs de chimiothérapie sans platine pour un cancer du sein métastatique (groupe 2)</p> |
| <p style="text-align: center;">SG (HR[IC95%])</p> | <p style="text-align: center;">19,3 mois talazoparib vs 19,5 mois autres HR = 0,848 p < 0,1693 IC95% = 0,670 – 1,073</p> | <p style="text-align: center;">11,8 mois groupe 1 vs 16,5 mois groupe 2</p> |
| <p style="text-align: center;">SPP (HR[IC95%])</p> | <p style="text-align: center;">8,6 mois talazoparib vs 5,6 mois autres HR = 0,542 p < 0,001 IC95% = 0,413 – 0,711</p> | <p style="text-align: center;">20,8 mois groupe 1 vs 37,1 mois groupe 2</p> |

| | | |
|---|---|--|
| Résultats | La survie sans progression est meilleure avec la talazoparib mais pas d'amélioration de la survie globale | Le talazoparib a une meilleure efficacité chez les patients qui ont eu plus de 2 traitements antérieurs de chimiothérapie sans platine pour un cancer du sein métastatique |
| Effets indésirables (grades 3 et 4) et fréquence | Anémie (6,29%), pyrécie (2,80%), embolie pulmonaire (2,10%) | Anémie (10,42%), progression d'un néoplasme (6,25%), dyspnée (4,17%), cancer du sein métastatique (4,17%), pneumonie (4,17%), thrombocytopénie (4,17%) |

Tableau mis à jour le 05/04/2021

Après la publication des résultats de ces études, le talazoparib a obtenu une AMM une première indication.

Sa seule indication, pour le moment, est dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, chez les patients adultes porteurs de mutation germinale et/ou somatique du gène *BRCA*, et négatifs pour le récepteur du facteur de croissance épidermique humain 2, ayant reçu au moins une chimiothérapie par anthracycline et/ou taxane en situation néoadjuvante, adjuvante ou métastatique, et en l'absence de résistance aux sels de platine. Les patients RH+ ne doivent plus être éligibles à une hormonothérapie.

(2) Récapitulatif des différentes études en cours dans le cancer du sein

D'autres études (comme TALAVE) sont actuellement en cours pour analyser les résultats de cette molécule qui pourront découler sur de nouvelles AMM (tableaux 18 et 19).

Tableau 18 : Récapitulatif des différentes études en cours sur le talazoparib dans le cancer du sein (1/2)

| Étude clinique | (90) | (91) | (92) | TALAVE (93) |
|-----------------------------|---|---|---|--|
| Phase | II | II | II | I |
| Molécule | Talazoparib | Talazoparib | Talazoparib | Talazoparib |
| Début de l'étude | 2015 | 2018 | 2019 | 2019 |
| Objectifs de l'étude | Évaluer l'intérêt du talazoparib chez les patients atteints d'un cancer du sein <i>BRCA1/2</i> avancé ou triple négatif ou HER2 négatif | Évaluer l'intérêt du talazoparib chez les patients atteints d'un cancer du sein avec une mutation germinale <i>BRCA1/2</i> ou HER2 négatif en tant que traitement néoadjuvant | Évaluer l'intérêt du talazoparib chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique avec une mutation somatique <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i> | Évaluer l'intérêt du talazoparib chez les patients atteints d'un cancer du sein avancé |

| | | | | |
|--|--|---|--|--|
| Détermination du statut <i>BRCA</i> | Mutations <i>BRCA</i> déterminées grâce au test Myriad choice qui recherche des mutations germinales | | Mutations <i>BRCA</i> déterminées grâce au test Myriad choice qui recherche des mutations germinales | |
| N | 40 | 61 | 30 | 24 |
| | Date estimée d'achèvement de l'étude : décembre 2022 | Date estimée d'achèvement de l'étude : septembre 2020 | Date estimée d'achèvement de l'étude : juillet 2024 | Date estimée d'achèvement de l'étude : décembre 2022 |

Tableau mis à jour le 05/04/2021

Tableau 19 : Récapitulatif des différentes études en cours sur le talazoparib dans le cancer du sein (2/2)

| Étude clinique | (94) | TARA (95) | (96) |
|-----------------------------|---|---|---|
| Phase | II | II | I |
| Molécule | Talazoparib | Talazoparib | Talazoparib |
| Début de l'étude | 2019 | 2020 | 2021 |
| Objectifs de l'étude | Évaluer l'intérêt du talazoparib en association avec ZEN003694 (antineoplasique inhibiteur du bromodomaine) chez les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif sans mutations germinales de <i>BRCA1</i> ou <i>BRCA2</i> | Évaluer l'intérêt du talazoparib chez les patients atteints d'un cancer du sein triple négatif négatifs à la mutation <i>BRCA</i> germinale | Évaluer l'intérêt du talazoparib en association avec le belinostat (inhibiteur de HDAC) chez les patients atteints d'un cancer du sein métastatique ou d'un cancer de l'ovaire métastatique |
| N | 49 | 23 | 25 |
| | Date estimée d'achèvement de l'étude : janvier 2022 | Date estimée d'achèvement de l'étude : avril 2023 | Date estimée d'achèvement de l'étude : mars 2023 |

Tableau mis à jour le 05/04/2021

F. Tableaux récapitulatifs

1. Cancer de l'ovaire

Tableau 20 : Récapitulatif des molécules et de leurs AMM dans le traitement du cancer de l'ovaire

| Molécules | Rechute platine sensible | Première ligne | Première ligne en cours d'évaluation par l'HAS |
|-----------------|---|--|--|
| Olaparib | <p>Monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène <i>BRCA</i> (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. (Study19, SOLO-2)</p> | <p>Monothérapie dans 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 avec mutation des gènes <i>BRCA1/2</i> (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. (SOLO-1)</p> | <p>L'olaparib en association au bévacizumab est indiqué 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 bévacizumab et dont le cancer est associé à un statut positif de la déficience en recombinaison homologue (HRD), défini par une mutation des gènes <i>BRCA1/2</i> et/ou une instabilité génomique. (PAOLA-1)</p> |

| | | | |
|-------------------------|---|--|---|
| <p>Niraparib</p> | <p>Monothérapie dans le traitement des 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 (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. (NOVA)</p> | | <p>Traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer avancé de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. (PRIMA)</p> |
| <p>Rucaparib</p> | <p>Monothérapie pour le traitement d'entretien de patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou péritonéal primitif, de haut grade, récidivant, sensible au platine, qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. (ARIEL 3)</p> | | |

Tableau mis à jour le 05/04/2021

2. Cancer du sein

Tableau 21 : Récapitulatif des molécules et de leurs AMM dans le traitement du cancer du sein

| Molécules | Rechute platine sensible | Première ligne |
|-----------------|--|----------------|
| Olaparib | <p>Monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes <i>BRCA1/2</i>. Les patients devaient avoir été précédemment traités avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique, sauf si les patients n'étaient pas éligibles à ces traitements. Les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs hormonaux (RH) positifs devaient également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés comme éligibles à l'hormonothérapie.</p> <p>(OlympiAD)</p> | |

| | | |
|--------------------|--|--|
| Talazoparib | | <p>Traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique chez les patients adultes porteurs de mutation germinale et/ou somatique du gène de prédisposition au cancer du sein (<i>BRCA</i>), et négatifs pour le récepteur du facteur de croissance épidermique humaine 2 (HER2) ayant reçu au moins une chimiothérapie par anthracycline et/ou taxane en situation néoadjuvante, adjuvante ou métastatique, et en l'absence de résistance aux sels de platine. Les patients RH+ ne doivent plus être éligibles à une hormonothérapie.</p> <p>(EMBRACA, ABRAZO)</p> |
|--------------------|--|--|

Tableau mis à jour le 05/04/2021

Conclusion

Actuellement, les cancers féminins font partie des premières causes de cancer et de mortalité chez la femme. Les principaux facteurs déclenchant sont l'âge, l'imprégnation hormonale, ainsi que les prédispositions génétiques dans le cas notamment de la présence de mutations germinales des gènes *BRCA1* et *BRCA2*. Néanmoins, leurs prises en charge restent complexes du fait de nombreuses variations hormonales, génétiques, moléculaires et histologiques. Au cours de ces dernières années, de nouvelles thérapies ont été mises en place grâce à l'évolution des connaissances médicales et à de nombreuses études. Se sont notamment développées les thérapies ciblées et plus particulièrement les inhibiteurs de PARP.

L'olaparib est le premier inhibiteur de PARP à avoir été étudié ; il s'agit du chef de file des inhibiteurs de PARP. Au fur et à mesure des études, il a obtenu une AMM qui a été étendue et qui continuera probablement de l'être dans les prochains mois ou les prochaines années. Par la suite, de nouveaux inhibiteurs de PARP ont été développés. Peuvent être cités le niraparib, le rucaparib et le talazoparib. Certains d'entre eux n'ont pas besoin d'avoir la présence d'une mutation *BRCA* germinale et tumorale, le niraparib et le rucaparib. En revanche, d'autres inhibiteurs peuvent être indiqués en cas de HRD, comme l'olaparib et le talazoparib.

Avec les recherches de plus en plus poussées, le testing HRD commence à être mis en place et est utilisé de plus en plus fréquemment car il devient nécessaire pour la prescription de certains inhibiteurs de PARP. Pour le moment et de façon temporaire, seuls les États-Unis réalisent ces tests mais permettent aux laboratoires français de leur envoyer des échantillons. Néanmoins, cette solution pose certains problèmes. D'une part du côté législatif, vis-à-vis de l'envoi d'échantillons de patients à l'étranger et d'autre part, du côté financier, car même si aujourd'hui cet envoi n'est pas payant il le deviendra rapidement. Actuellement, l'analyse est compliquée et peu de laboratoires la réalise en routine. Pour ces raisons, les laboratoires français se préparent afin de pouvoir réaliser le testing HRD dans les mois à venir.

L'évaluation des inhibiteurs de PARP a commencé dans les cancers féminins présentant des mutations des gènes *BRCA1* ou *BRCA2*. Cependant, l'amélioration des connaissances concernant les caractéristiques moléculaires des cancers, a permis d'identifier d'autres cancers présentant des mutations germinales ou tumorales des gènes *BRCA*. C'est notamment le cas des cancers de la prostate (0,3 à 1% des patients sont porteurs d'une mutation germinale *BRCA2* et 0,45% d'une mutation germinale *BRCA1*) et des cancers du pancréas (4 à 7 % des patients ayant un cancer du pancréas ont une mutation germinale *BRCA1* et/ou *BRCA2*). L'identification de mutations *BRCA* chez ces patients (au niveau germinale ou tumoral) a été le point de départ de plusieurs études.

Deux d'entre elles peuvent notamment être citées concernant l'olaparib dans le traitement d'un cancer de la prostate ou du pancréas : l'étude POLO (pancréas) et l'étude PROFOUND (prostate). POLO a montré une survie médiane sans progression plus longue dans le groupe olaparib (7,4 mois) par rapport au groupe placebo (3,8 mois) avec un HR de 0,53, un p de 0,004 et un IC95% compris entre 0,35 et 0,82. PROFOUND a également montré une meilleure survie sans progression dans le groupe olaparib (7,4 mois) par rapport au groupe placebo (3,55 mois) avec un HR de 0,34, un p < 0,0001 et un IC95% compris entre 0,25 et 0,47. Néanmoins, l'analyse intermédiaire de la survie globale de ces études n'a montré, pour le moment, aucune différence entre les groupes olaparib et placebo. Les résultats de celles-ci sont encourageants et ont abouti à de nouvelles AMM pour les inhibiteurs de PARP actuels (97) (98) (99) (100).

Pour conclure, les inhibiteurs de PARP constituent une révolution pour la prise en charge des cancers féminins. Ils sont en plein développement et de nouvelles AMM sont à venir pour de nouveaux inhibiteurs de PARP ou de nouvelles extensions pour les inhibiteurs de PARP actuels.

Bibliographie

1. INCA - Les cancers en France [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/ressources/cancers_en_france/
2. Cancer du sein [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: /article/26094_cancer-du-sein
3. Le cancer en France métropolitaine : projections d'incidence et de mortalité par cancer en 2017 [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: </liste-des-actualites/le-cancer-en-france-metropolitaine-projections-d-incidence-et-de-mortalite-par-cancer-en-2017>
4. Le cancer du sein [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.liguecancer.ch/a-propos-du-cancer/les-differents-types-de-cancer/le-cancer-du-sein/>
5. Qu'est-ce que le cancer du sein ? | Biron [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.biron.com/fr/centre-du-savoir/petit-guide-biron/cancer-du-sein/>
6. Carcinome canalaire - Société canadienne du cancer [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/breast/breast-cancer/cancerous-tumours/ductal-carcinoma/?region=on>
7. Carcinome infiltrant [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: http://www.depistagesein.ca/carcinome-infiltrant/#.YJ0X5-s6_OR
8. Weigelt B, Peterse JL, van 't Veer LJ. Breast cancer metastasis: markers and models. *Nat Rev Cancer*. août 2005;5(8):591-602.
9. chir_prohy_predi_gene_psy_mastectomie-0809.pdf [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: http://www.canceraquitaine.org/sites/default/files/documents/INFOS-PRO/CaPLA/documents/biblio/chir_prohy_predi_gene_psy_mastectomie-0809.pdf
10. Peart O. Breast intervention and breast cancer treatment options. *Radiol Technol*. juin 2015;86(5):535M-558M; quiz 559-62.
11. Hoang LN, Gilks BC. Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome: Moving Beyond BRCA1 and BRCA2. *Adv Anat Pathol*. mars 2018;25(2):85-95.
12. Rojas K, Stuckey A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. *Clin Obstet Gynecol*. déc 2016;59(4):651-72.
13. Sun Y-S, Zhao Z, Yang Z-N, Xu F, Lu H-J, Zhu Z-Y, et al. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *Int J Biol Sci*. 2017;13(11):1387-97.
14. Publication of the WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 2: Breast Tumours – IARC [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.iarc.who.int/fr/news-events/who-classification-of-tumours-5th-edition-volume-2-breast-tumours/>
15. Li J, Chen Z, Su K, Zeng J. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 1 juill 2015;8(7):8500-5.
16. refces_k_du_sein_vf.pdf [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-04/refces_k_du_sein_vf.pdf
17. Sørli T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. déc 2004;40(18):2667-75.
18. Les grades du cancer - Cancer du sein [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-grades-du-cancer>

19. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. nov 1991;19(5):403-10.
20. Référentiel interrégional de prise en charge du cancer du sein 2019 - RRCGE/OncoBFC by RRCGE - issuu [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: https://issuu.com/oncolor/docs/pocket_sein_2019_issuu_vf
21. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer du sein - Traitements - Ce que vous devez savoir... [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/traitements/ce-que-vous-devez-savoir.html/>
22. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancers féminins - Cancer du sein - Dépistage & Prévention - Le dépistage - Comment ? [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-du-sein/detection-et-depistage/le-depistage/comment.html/>
23. Savoir palper les seins correctement | Hirslanden [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.hirslanden.ch/fr/corporate/bibliotheque-medicale/video/savoir-palper-les-seins.html>
24. ACR.pdf [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ACR.pdf>
25. Echographie mammaire - Diagnostic [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Echographie-mammaire>
26. Penault-Llorca F, Radosevich-Robin N. Ki67 assessment in breast cancer: an update. *Pathology (Phila)*. févr 2017;49(2):166-71.
27. Comment se déroule un test moléculaire ? - Biomarqueurs et tests moléculaires [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Therapies-ciblees-et-immunotherapie-specifique/Biomarqueurs-et-tests-moleculaires/Comment-se-deroule-un-test-moleculaire>
28. HAS 2010_ald30_k_ovaire MED.pdf [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: https://www.cancer-environnement.fr/Portals/0/Documents%20PDF/Rapport/HAS/HAS%202010_ald30_k_ovaire%20MED.pdf
29. Examen anatomopathologique - Diagnostic [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Diagnostic/Examen-anatomopathologique>
30. Maughan KL, Lutterbie MA, Ham P. Treatment of Breast Cancer. *Am Fam Physician*. 1 juin 2010;81(11):1339-46.
31. Les principes de la radiothérapie [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Sante/exposition-patients-sante-radioprotection/radiotherapie/radiotherapie-cancer/Pages/1-radiotherapie-principes.aspx#.YJ2Be-s6_OR
32. Définition anthracycline [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/A/anthracycline>
33. InfoCancer - ARCAGY - GINECO – Traitements – Traitements systémiques – Chimiothérapie – Les médicaments - Les principes généraux [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-principes-generaux.html/>
34. cancers-ovaire-2018-04.pdf [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur:

- <https://www.ligue-cancer.net/sites/default/files/brochures/cancers-ovaire-2018-04.pdf>
35. Facteurs de risque de cancer des ovaires, tumeurs des ovaires | Cancer et environnement [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/220-Cancer-de-lovaire.ce.aspx>
 36. Physiopathologie du cancer de l'ovaire [Internet]. Medscape. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <http://français.medscape.com/voirarticle/3600687>
 37. Brochure : les cancers de l'ovaire | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/support-information/brochure-cancers-ovaire>
 38. Qu'est-ce que le cancer de l'ovaire? - Société canadienne du cancer [Internet]. www.cancer.ca. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/ovarian/ovarian-cancer/?region=bc>
 39. Mørch LS, Løkkegaard E, Andreasen AH, Krüger-Kjær S, Lidegaard Ø. Hormone Therapy and Ovarian Cancer. *JAMA*. 15 juill 2009;302(3):298-305.
 40. Cancers de l'ovaire : les facteurs de risque | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-ovaire/facteurs-risque-cancer>
 41. Santucci C, Bosetti C, Peveri G, Liu X, Bagnardi V, Specchia C, et al. Dose-risk relationships between cigarette smoking and ovarian cancer histotypes: a comprehensive meta-analysis. *Cancer Causes Control CCC*. sept 2019;30(9):1023-32.
 42. Camargo MC, Stayner LT, Straif K, Reina M, Al-Alem U, Demers PA, et al. Occupational exposure to asbestos and ovarian cancer: a meta-analysis. *Environ Health Perspect*. sept 2011;119(9):1211-7.
 43. Heller DS, Gordon RE, Westhoff C, Gerber S. Asbestos exposure and ovarian fiber burden. *Am J Ind Med*. mai 1996;29(5):435-9.
 44. 102.pdf [Internet]. [cité 13 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/102/?sequence=45>
 45. Leary A, Pautier P, Tazi Y, Morice P, Duvillard P, Gouy S, et al. Biologie moléculaire des cancers épithéliaux de l'ovaire. *Bull Cancer (Paris)*. 1 déc 2012;99(12):1161-73.
 46. Selle F, Gladieff L, Morice P, Treilleux I, Hardy-Bessard AC, Classe JM, et al. Cancer de l'ovaire en première ligne Actualités chirurgicales et médicales. :30.
 47. Cancer de l'ovaire - Gynécologie et obstétrique [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/gyn%C3%A9cologie-et-obst%C3%A9trique/tumeurs-gyn%C3%A9cologiques/cancer-de-l-ovaire>
 48. Classification histologique du cancer de l'ovaire - Société canadienne [Internet]. www.cancer.ca. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.cancer.ca:443/fr-ca/cancer-information/cancer-type/ovarian/grading/?region=on>
 49. Référence Ovaire [Internet]. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <http://oncologik.fr/referentiels/rrc/ovaire>
 50. Prat J. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol*. avr 2015;26(2):87-9.
 51. Les stades [Internet]. IMAGYN. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.imagyn.org/cancers/ovaire/formes-de-la-maladie/les-stades-figo/>
 52. Cancers_ovaire_diagostic_suivi_mel_20190920.pdf [Internet]. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: https://www.oncorif.fr/wp-content/uploads/2019/09/Cancers_ovaire_diagostic_suivi_mel_20190920.pdf
 53. Vine MF, Calingaert B, Berchuck A, Schildkraut JM. Characterization of

prediagnostic symptoms among primary epithelial ovarian cancer cases and controls. *Gynecol Oncol.* juill 2003;90(1):75-82.

54. Imagerie des tumeurs ovariennes, du bénin au malin: les signes d'appel [Internet]. *REVUE GENESIS.* [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.revuegenesis.fr/imagerie-des-tumeurs-ovariennes-du-benin-au-malin-les-signes-dappel/>

55. InfoCancer - ARCAGY-GINECO - Cancer de l'ovaire - Traitements - Avant propos [Internet]. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/cancers-feminins/cancer-de-l-ovaire/traitements/avant-propos.html/>

56. Masson E. Inhibiteurs de PARP dans les cancers du sein: développement clinique actuel et perspectives [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1397649/inhibiteurs-de-parp-dans-les-cancers-du-sein-deve>

57. Pennington KP, Walsh T, Harrell MI, Lee MK, Pennil CC, Rendi MH, et al. Germline and Somatic Mutations in Homologous Recombination Genes Predict Platinum Response and Survival in Ovarian, Fallopian Tube, and Peritoneal Carcinomas. *Clin Cancer Res.* 1 févr 2014;20(3):764-75.

58. Les thérapies ciblées | Institut Curie [Internet]. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://curie.fr/page/les-therapies-ciblees>

59. Revue Médicale Suisse - la revue médicale francophone de référence pour la formation continue des médecins. [Internet]. *Revmed.ch.* [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-296/inhibiteurs-de-la-parp-nouvelle-arme-therapeutique-pour-les-cancers-du-sein-et-de-l-ovaire>

60. Bryant HE, Schultz N, Thomas HD, Parker KM, Flower D, Lopez E, et al. Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase. *Nature.* avr 2005;434(7035):913-7.

61. D'Andrea AD. Mechanisms of PARP inhibitor sensitivity and resistance. *DNA Repair.* nov 2018;71:172-6.

62. iD.BRCA – Mutations germinales et somatiques de BRCA AstraZeneca [Internet]. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.idbrca.ca/home/choosing-a-brca-test/somatic-and-germline-brca-mutations.html>

63. Cancer de l'ovaire et inhibiteur de PARP - Oncogénétique et plateformes de génétique moléculaire [Internet]. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Oncogenetique-et-plateformes-de-genetique-moleculaire/Cancer-de-l-ovaire-et-inhibiteur-de-PARP>

64. Le nouveau référentiel de biologie moléculaire est en ligne ! [Internet]. Réseau Onco Occitanie. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.onco-occitanie.fr/pro/article/le-nouveau-referentiel-de-biologie-moleculaire-est-en-ligne>

65. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 12 avr 2012;366(15):1382-92.

66. AstraZeneca. Phase III Randomised, Double Blind, Placebo Controlled Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Platinum Sensitive Relapsed BRCA Mutated Ovarian Cancer Patients With a Complete or Partial Response Following Platinum Based Chemotherapy [Internet]. *clinicaltrials.gov;* 2021 mai [cité 13 mai 2021]. Report No.: [study/NCT01874353.](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01874353) Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01874353>

67. 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.

68. 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.

69. AstraZeneca. Phase II Randomised, Double Blind, Multicentre Study to Assess the Efficacy of AZD2281 in the Treatment of Patients With Platinum Sensitive Relapsed Serous Ovarian Cancer Following Treatment With Two or More Platinum Containing Regimens [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 mars [cité 13 mai 2021]. Report No.: NCT00753545. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00753545>

70. CT-17990_LYNPARZA_ovaire_PIC_EI_Avis3_CT17990.pdf [Internet]. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-17990_LYNPARZA_ovaire_PIC_EI_Avis3_CT17990.pdf

71. Friedlander M, Matulonis U, Gourley C, du Bois A, Vergote I, Rustin G, et al. Long-term efficacy, tolerability and overall survival in patients with platinum-sensitive, recurrent high-grade serous ovarian cancer treated with maintenance olaparib capsules following response to chemotherapy. *Br J Cancer.* 30 oct 2018;119(9):1075-85.

72. L'étude clinique de phase iii solo-2 sur Lynparza® (olaparib) indique des bienfaits significatifs liés à la survie sans progression de la maladie chez les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire avec mutation du gène BRCA [Internet]. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: https://www.astrazeneca.ca/fr/media-contacts/press-releases/2017/l_etude-clinique-de-phase-iii-solo-2-sur-lynparza---olaparib--in.html

73. AstraZeneca. A Phase III, Randomised, Double Blind, Placebo Controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Monotherapy in Patients With BRCA Mutated Advanced (FIGO Stage III-IV) Ovarian Cancer Following First Line Platinum Based Chemotherapy. [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 mai [cité 13 mai 2021]. Report No.: NCT01844986. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01844986>

74. Arcagy Research. Randomized, Double-Blind, Phase III Trial Olaparib vs. Placebo Patients With Advanced FIGO Stage IIIB-IV High Grade Serious or Endometrioid Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer Treated Standard First-Line Treatment [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2020 janv [cité 13 mai 2021]. Report No.: NCT02477644. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02477644>

75. AstraZeneca. A Phase IIIb, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Multicentre Study of Olaparib Maintenance Retreatment in Patients With Epithelial Ovarian Cancer Previously Treated With a PARPi and Responding to Repeat Platinum Chemotherapy [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 avr [cité 13 mai 2021]. Report No.: NCT03106987. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03106987>

76. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 1 déc 2016;375(22):2154-64.

77. Tesaro, Inc. A Phase 3 Randomized Double-blind Trial of Maintenance With Niraparib Versus Placebo in Patients With Platinum Sensitive Ovarian Cancer. [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 mai [cité 13 mai 2021]. Report No.: NCT01847274. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01847274>

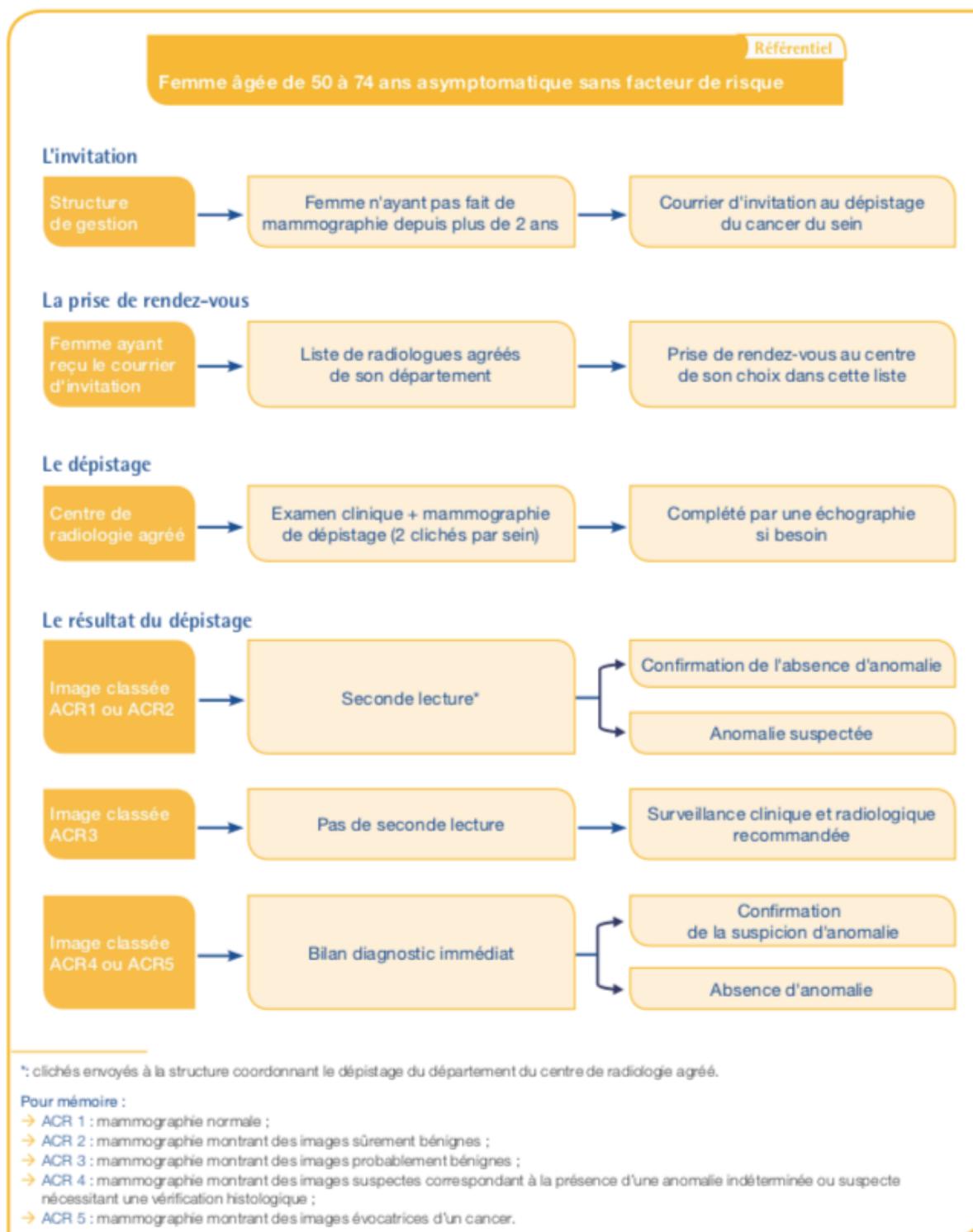
78. Tesaro, Inc. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of Niraparib Maintenance Treatment in Patients With Advanced Ovarian Cancer Following Response on Front-Line Platinum-Based Chemotherapy [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2021 mars [cité 13 mai 2021]. Report No.: NCT02655016. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02655016>

79. 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.
80. The University of Hong Kong. Niraparib Maintenance in Patients With Advanced Ovarian Cancer at Neoadjuvant Setting - a Phase 2, Single-arm Trial (NEOPRIMA Trial) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 sept [cité 13 mai 2021]. Report No.: NCT04284852. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04284852>
81. Zai Lab (Shanghai) Co., Ltd. A Phase 2, Open-Label, Single-Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Niraparib in Patients With Advanced and Relapsed Ovarian Cancer After 3 or 4 Previous Chemotherapies [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 mai [cité 13 mai 2021]. Report No.: NCT04392102. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04392102>
82. Clovis Oncology, Inc. Phase 3 Study of Rucaparib as Switch Maintenance After Platinum in Relapsed High Grade Serous and Endometrioid Ovarian Cancer (ARIEL3) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 févr [cité 13 mai 2021]. Report No.: study/NCT01968213. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01968213>
83. Clovis Oncology, Inc. A Phase 2, Open-Label Study of Rucaparib in Patients With Platinum-Sensitive, Relapsed, High-Grade Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Primary Peritoneal Cancer (ARIEL2) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 mai [cité 13 mai 2021]. Report No.: study/NCT01891344. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01891344>
84. AstraZeneca. A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Olaparib Monotherapy Versus Physicians Choice Chemotherapy in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Patients With Germline BRCA1/2 Mutations. [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 mars [cité 13 mai 2021]. Report No.: NCT02000622. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02000622>
85. 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.
86. ARCAGY/ GINECO GROUP. Observational Retrospective Cohort Study in Patients With Relapsed Epithelial Ovarian, Fallopian Tube, or Peritoneal Cancer Treated With Olaparib Following Response to Platinum-based Chemotherapy [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 oct [cité 13 mai 2021]. Report No.: NCT04152941. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04152941>
87. UNICANCER. A Single Arm, Open-label, Phase II Study to Assess the Efficacy of Rucaparib in Metastatic Breast Cancer Patients With a BRCAness Genomic Signature [Internet]. clinicaltrials.gov; 2019 févr [cité 13 mai 2021]. Report No.: study/NCT02505048. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02505048>
88. Pfizer. A phase 3, open-label, randomized parallel,2-arm,multi-center study of talazoparib(bmn 673) versus physician's choice in germline brca mutation subjects with locally advanced and/or metastatic breast cancer, who have received prior chemotherapy regimens for metastatic disease [Internet]. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2021 avr [cité 13 mai 2021]. Report No.: NCT01945775. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01945775>
89. Pfizer. A phase 2, 2-stage, 2-cohort study of talazoparib (bmn 673) administered to germline brca mutation subjects with locally advanced and/or metastatic breast cancer [Internet]. [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2019 oct [cité 13 mai 2021]. Report No.:

- NCT02034916. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02034916>
90. Telli M. A Phase II Clinical Trial of the PARP Inhibitor Talazoparib in BRCA1 and BRCA2 Wild Type Patients With Advanced Triple Negative Breast Cancer and Homologous Recombination Deficiency or Advanced HER2 Negative Breast Cancer or Other Solid Tumors With a Mutation in Homologous Recombination Pathway Genes [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 août [cité 13 mai 2021]. Report No.: NCT02401347. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02401347>
91. Pfizer. A phase 2, non randomized, open label, single arm, multi center study of talazoparib for neoadjuvant treatment of germline brca1/2 mutation patients with early human epidermal growth factor receptor 2 negative breast cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 mars [cité 13 mai 2021]. Report No.: NCT03499353. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03499353>
92. Vidula N. Evaluation of Talazoparib, a PARP Inhibitor, in Patients With Somatic BRCA Mutant Metastatic Breast Cancer: Genotyping Based Clinical Trial [Internet]. clinicaltrials.gov; 2020 sept [cité 13 mai 2021]. Report No.: NCT03990896. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03990896>
93. Georgetown University. TALAVE: A Pilot Trial of Induction Talazoparib Followed by Combination of Talazoparib and Avelumab in Advanced Breast Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 janv [cité 13 mai 2021]. Report No.: NCT03964532. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03964532>
94. Zenith Epigenetics. A Phase 2 Study of ZEN003694 in Combination With Talazoparib in Patients With Triple-Negative Breast Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 avr [cité 13 mai 2021]. Report No.: NCT03901469. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03901469>
95. MD MAT. A Multi-institutional Phase II Study to Evaluate Efficacy and Safety of Talazoparib, Radiotherapy and Atezolizumab in gBRCA 1/2 Negative Patients With PD-L1+ Metastatic Triple Negative Breast Cancer (TARA) [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 avr [cité 13 mai 2021]. Report No.: NCT04690855. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04690855>
96. University of Michigan Rogel Cancer Center. A Phase 1 Dose-Escalation Trial of Talazoparib in Combination With Belinostat for Metastatic Breast Cancer, Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer, and Metastatic Ovarian Cancer [Internet]. clinicaltrials.gov; 2021 mai [cité 13 mai 2021]. Report No.: NCT04703920. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04703920>
97. 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.
98. Cancer du pancréas BRCA : nouveaux espoirs avec l'anti-PARP olaparib [Internet]. Medscape. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <http://français.medscape.com/voirarticle/3605049>
99. 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.
100. Study of Olaparib (Lynparza™) Versus Enzalutamide or Abiraterone Acetate in Men With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (PROfound Study) - Study Results - [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) [Internet]. [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02987543>

Annexes

Annexe 1 : le dépistage organisé du cancer du sein (16)



Annexe 2 : classification en six catégories des images mammographiques en fonction du degré de suspicion de leur caractère pathologique (en dehors des images construites et des variantes du normal) - correspondance avec le système birads de l'american college of radiology (ACR) (24)

ACR 0 : Des investigations complémentaires sont nécessaires : comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc. C'est une classification « d'attente », qui s'utilise en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis, avant que le second avis soit obtenu ou que le bilan d'imagerie soit complété et qu'ils permettent une classification définitive.

ACR 1 : Mammographie normale.

ACR 2 : Il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire :

- Opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste)
- Ganglion intramammaire
- Opacité(s) ronde(s) correspondant à un/des kyste(s) typique(s) en échographie
- Image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux)
- Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture
- Macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.)
- Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques¹
- Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses

ACR 3: Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée :

- Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé
- Petit(s) amas rond(s) ou ovale(s) de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome
- Opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans microlobulation, non calcifiée(s), non liquidiennes en échographie
- Asymétrie focale de densité à limites concaves et/ou mélangée à de la graisse

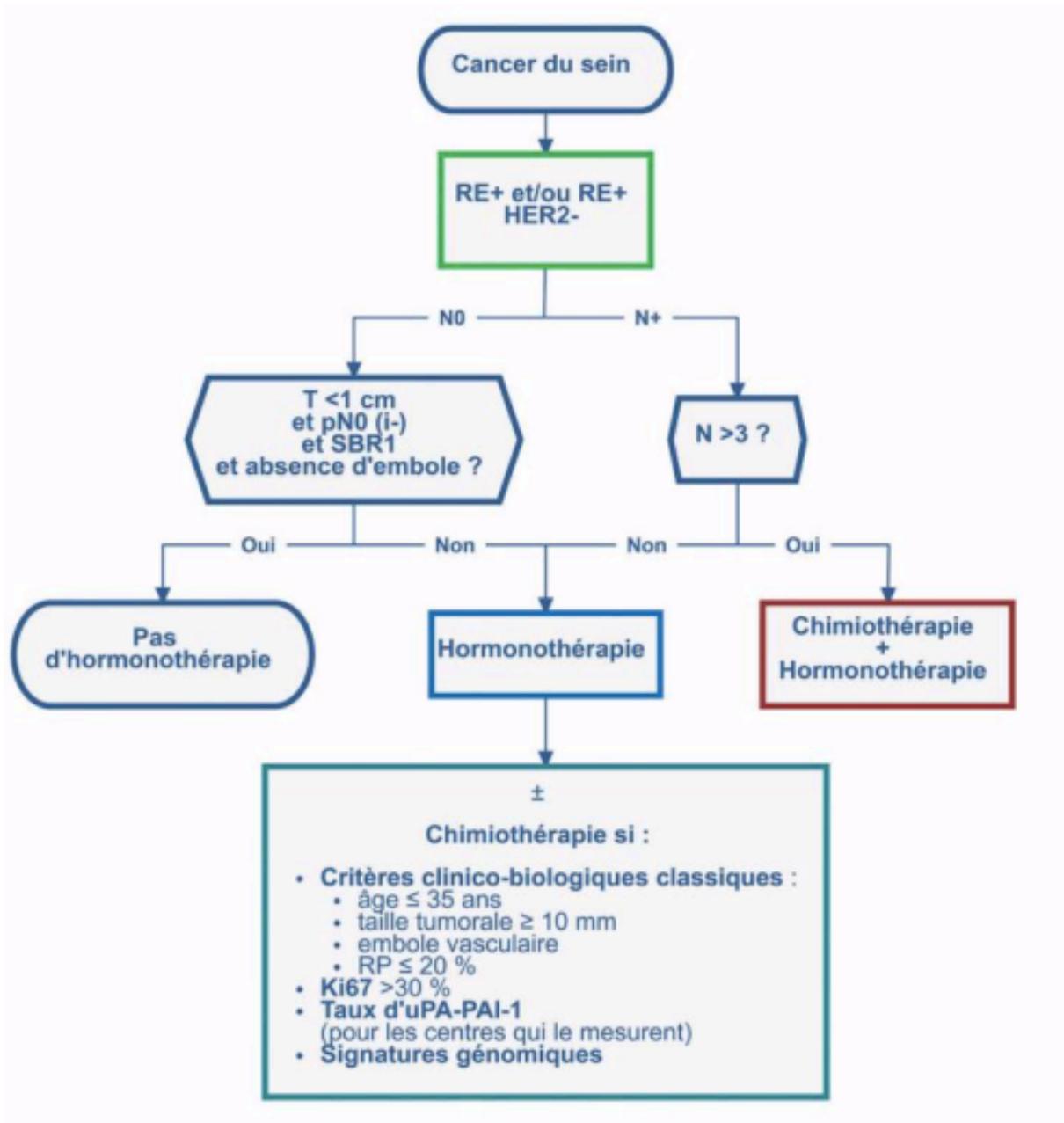
ACR 4 : Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique :

- Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales
- Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses
- Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, peu nombreuses
- Image(s) spiculée(s) sans centre dense
- Opacité(s) non liquidiennes(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume
- Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable
- Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s)

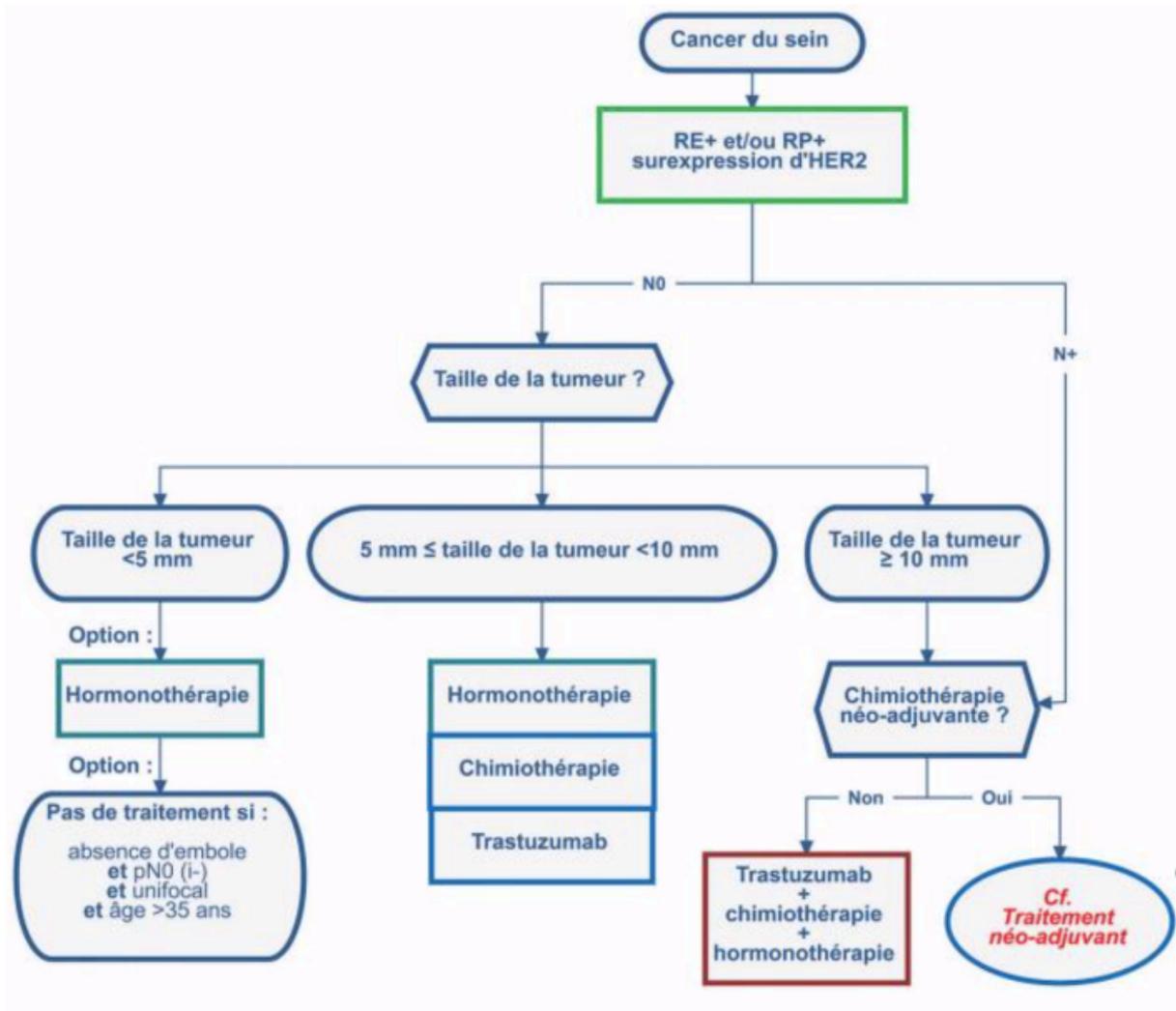
ACR 5 : Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer :

- Microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granulaires, nombreuses et groupées
- Groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique
- Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité
- Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes
- Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers
- Opacité spiculée à centre dense

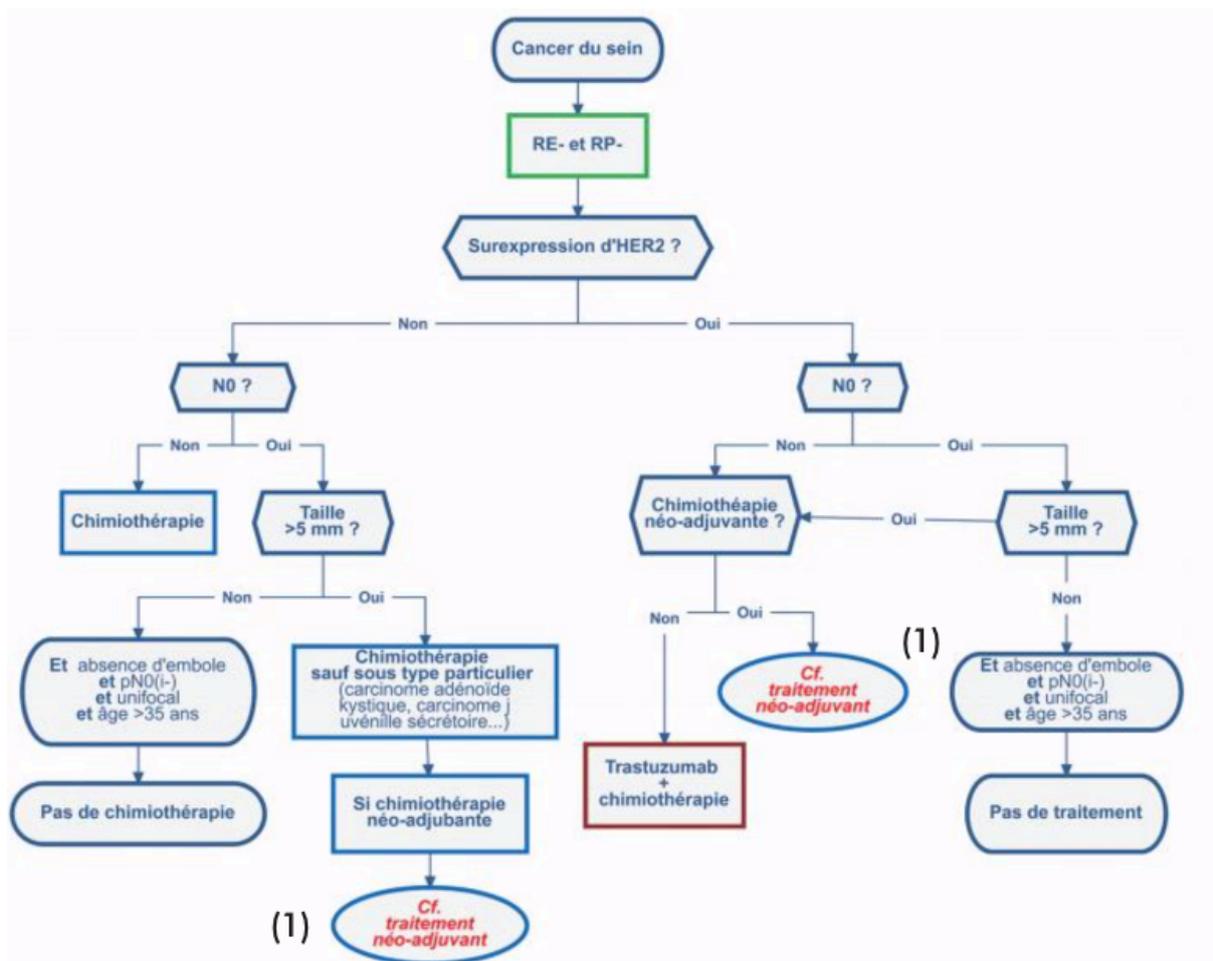
Annexe 3 : Cancer RH+ et HER2- (49)



Annexe 4 : Cancer RH+ et HER2+ (49)



Annexe 5 : Cancer RH- (49)



DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : lundi 21 juin

| | |
|--|---|
| <p align="center">DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</p> <p>présenté par : Léa BIENDICHO</p> <p>Sujet : « Place des inhibiteurs de PARP dans les cancers féminins : approche thérapeutique actuelle et nouvelles stratégies à venir »</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Jean-Louis MERLIN, PU-PH Directeur : Mme Pauline GILSON, AHU Juges : Mme Céline GAVOILLE, Médecin oncologue M. Julien GRAVOULET, Pharmacien</p> | <p align="center">Vu, Nancy, le 17/05/2021</p> <p>Le Président du Jury et co-directeur Directeur de Thèse</p> <p>Mr. J.L. Merlin Mme. P Gilson</p>    |
| <p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 27.05.2021</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center">Pr. Raphaël DUVAL</p> | <p align="center">Vu, Nancy, le 4.06.2021</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p>N° d'enregistrement : M7usc</p> |

La place des inhibiteurs de PARP dans les cancers féminins : approche thérapeutique actuelle et nouvelles stratégies à venir

Thèse soutenue publiquement le 21 juin 2021

Par Léa BIENDICHO

RESUME :

Les cancers du sein et de l’ovaire représentent un problème majeur de santé publique. Ils sont respectivement, chez la femme, la 1^{ère} et la 4^{ème} cause de décès. Leurs diagnostics sont la plupart du temps tardifs, ce qui explique une forte mortalité due à ces cancers. Environ 75% des cancers du sein invasifs sont des adénocarcinomes canaux et 50% des cancers de l’ovaire sont sévères. Une partie des femmes porteuses de ces types de cancers ont des mutations germinales ou tumorales des gènes *BRCA1* et *BRCA2* qui sont impliqués dans la réparation de l’ADN par recombinaison homologe. La présence ou non de ces mutations peut influencer le type de traitement et la molécule utilisée, c’est pourquoi un parcours génétique oncologique est réalisé. Au fil des recherches, les thérapies ciblées se sont développées et notamment les inhibiteurs de PARP. Ces molécules ont permis d’améliorer le pronostic des patients, avec des gains de survie sans progression, améliorés de plusieurs mois comparativement aux thérapeutiques conventionnelles. Ces thérapies ciblées permettent également de maintenir la qualité de vie des patients en diminuant les effets indésirables par rapport aux traitements habituels. L’olaparib est le chef de file de ces molécules, car c’est le premier à avoir obtenu une AMM dans ces cancers. L’arrivée de nouvelles molécules et l’extension des AMM existantes permettent une prise en charge plus personnalisée pour chaque patient et pour chaque cancer.

MOTS CLES : Oncologie, cancer du sein, cancer de l’ovaire, thérapie ciblées, PARP, BRCA, olaparib

| Directeur de thèse | Intitulé du laboratoire | Nature |
|--|-------------------------|--|
| <p>Directrice : Mme Pauline GILSON, Assistante Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques en Biologie Cellulaire Oncologique, Université de Lorraine et Institut de Cancérologie en Lorraine</p> <p>Codirecteur : M. Jean-Louis MERLIN, Professeur des Universités en Biologie Cellulaire Oncologique – Praticien Hospitalier, Université de Lorraine et Institut de Cancérologie de Lorraine</p> | | <p>Expérimentale <input type="checkbox"/></p> <p>Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Thème <input type="checkbox"/></p> |